

# Lezioni dalla tubercolosi

FERNANDO MARIA DE BENEDICTIS<sup>1</sup>, PATRIZIA OSIMANI<sup>1</sup>, ASCANIO MARTINO<sup>1</sup>, LAURA BARDEGGIA<sup>1</sup>,  
BENEDETTA FABRIZZI<sup>1</sup>, CLAUDIO PIERSIMONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Materno-Infantile

<sup>2</sup>Laboratorio Regionale di Riferimento per la Diagnostica delle Infezioni da Micobatteri, Dipartimento dei Servizi Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

*Sei casi istruttivi di tubercolosi: una malattia che non è scomparsa e che non sta scomparendo.*

## L'INFEZIONE TUBERCOLARE E LA SUA EVOLUZIONE

L'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (bacillo di Koch, BK) è il risultato dell'inalazione nelle vie aeree terminali di particelle infette emesse con la tosse da un soggetto con tubercolosi (TB) polmonare attiva<sup>1</sup>. Il rischio di infezione nei soggetti esposti dipende essenzialmente dal numero dei batteri infettanti, dalla loro concentrazione nell'ambiente e dallo stato immunitario individuale. In generale, circa il 20-30% degli esposti si infetta (*infezione primaria*) in funzione essenzialmente della carica batterica. Nelle successive 4-6 settimane il BK si moltiplica lentamente nelle vie aeree terminali e viene drenato attraverso il sistema linfatico nei linfonodi regionali del mediastino. Il processo che ne consegue è caratterizzato dal focus parenchimale primario e dall'interessamento reattivo dei vasi linfatici e dei linfonodi regionali ("complesso di Ghon"). Nella maggior parte dei casi l'infezione è clinicamente e radiologicamente silente. Meno frequentemente possono comparire sintomi clinici e segni radiologici. Le manifestazioni cliniche sono più comuni nei lattanti e negli adolescenti e sotto il profilo diagnostico vanno valorizzate soprattutto nel sospetto di contagio TB<sup>2</sup>. I segni radiologici, costituiti da un infiltrato parenchimale e/o adenopatia ilare, sono più frequenti in età scolare.

L'infezione primaria determina l'attivazione di una risposta immune cel-

## LESSONS FROM TUBERCULOSIS

(*Medico e Bambino* 2011;30:573-580)

### Key words

*Tuberculosis, Diagnosis, Morbidity, Mortality, Children, Cases report*

### Summary

*Tuberculosis is a major cause of morbidity and mortality worldwide. In the last twenty years, changed social conditions due to immigration have largely modified the epidemiology of tuberculosis in western countries. Children with tuberculosis are markers of recent disease transmission, usually from infectious adults. In the majority of cases, they are not infective and therefore do not transmit the disease. However, they are an important link for epidemiological purposes. Symptoms of tuberculosis are characteristically nonspecific in childhood. The diagnosis is challenging and is easy to miss. A thorough history and a complete physical examination should not be neglected. Laboratory, microbiologic and radiologic findings may strongly support the diagnosis and specific investigations should be carried out, if tuberculosis is suspected. In the present article, different cases of pulmonary (progressive primary disease, postprimary disease) and extrapulmonary (pleural, abdominal, osteoarticular, meningitis) tuberculosis observed in an Italian third-level paediatric hospital are described. Diagnostic dilemmas and therapeutic problems that paediatricians may encounter during their professional activity are discussed.*

lulo-mediata che tende ad arrestare la moltiplicazione del BK. In una fase precoce, prima che il sistema immune sia pienamente attivo, può comunque verificarsi una disseminazione a distanza di BK nei vari organi attraverso il sangue (disseminazione ematogena occulta) e nei linfonodi periferici attraverso i vasi linfatici. L'evoluzione del processo infettivo dipende dall'adeguatezza della risposta immune, che nella maggior parte dei casi (circa il 90%) è in grado di arrestare la crescita dei bacilli mantenendoli in uno stato quiescente. Questa condizione, definita *TB latente* (infezione senza malattia), è caratterizzata esclu-

sivamente dalla positività del test cutaneo con tubercolina (TST). Il test è un marker dell'attivazione del sistema immune cellulo-mediato e diventa positivo (conversione) a distanza di 3-8 settimane dall'infezione primaria. L'entità della reazione del TST va interpretata in funzione di diverse variabili (*Tabella I*).

Gli individui con TB latente non sono infettivi e non trasmettono la malattia, ma rappresentano un elemento di grande valore epidemiologico per la ricerca del caso fonte<sup>3</sup>. Il riscontro di calcificazioni polmonari o linfonodali, che tipicamente si sviluppano a distanza di mesi dall'infezione

**CUT-OFF DI POSITIVITÀ PER IL TEST ALLA TUBERCOLINA PER CATEGORIE DI SOGGETTI**

- ≥ 5 mm
  - Contatto recente con TB nota o sospetta
  - Bambini immunocompromessi (HIV, trapiantati, farmaci)
  - Sospetta TB (segni e sintomi clinici, radiografia torace)

---

- ≥ 10 mm
  - Bambini ad alto rischio di progressione di malattia
    - età < 4 anni
    - condizioni particolari (diabete, linfoma, neoplasie ecc.)
  - Bambini ad alto rischio di esposizione TB
    - nati in, o con genitori da aree endemiche
    - contatti con adulti di categorie ad alto rischio (HIV, tossicodipendenti ecc.)

---

- ≥ 15 mm
  - Bambini > 4 anni senza fattori di rischio

Tabella I

primaria, costituisce il segno radiologico del confinamento dei BK nella sede dell'infezione grazie alla efficacia della risposta immune<sup>4</sup>.

In una minoranza di soggetti l'infezione può invece superare i meccanismi di difesa immunitaria dell'ospite e progredire verso uno stato di malattia (*TB primaria progressiva*). L'evoluzione verso la malattia dipende molto dalle condizioni dell'ospite e dallo stato di sviluppo economico dei vari Paesi. La forma progressiva può presentarsi con localizzazione polmonare<sup>5</sup> (60-80% dei casi) o extrapolmonare (linfonodi, pleura, apparato gastrointestinale, sistema nervoso, apparato osteoarticolare, apparato genito-urinario, forma disseminata).

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia TB dopo l'infezione primaria sono costituiti dall'età (*Tabella II*) e dalla presenza di condizioni che riducono la capacità della risposta immunitaria dell'ospite (ad esempio diabete, HIV, neoplasie, malattie o farmaci ad attività immunosoppressiva)<sup>6,7</sup>. Il rischio è particolarmente elevato nei primi due anni dopo l'infezione, periodo in cui si sviluppa circa la metà dei casi di malattia.

**RISCHIO DI MALATTIA DOPO INFEZIONE PRIMARIA IN FUNZIONE DELL'ETÀ**

Età della infezione primaria	Tubercolosi disseminata	Tubercolosi polmonare	No malattia	Commento
<1 anno	10-20%	30-40%	50%	Morbilità e mortalità elevate
1 - 2 anni	2-5%	10-20%	75-80%	Morbilità e mortalità elevate
2 - 5 anni	0-5%	5%	95%	-
5 - 10 anni	< 0,5%	2%	98%	"Anni scolastici sicuri"
>10 anni	< 0,5%	10-20%	80-90%	Malattia polmonare di "tipo adulto"

Tabella II

I restanti casi di malattia si sviluppano a distanza di anni (*TB post-primaria*), come risultato di una reinfezione esogena (nelle aree endemiche) o di una riattivazione endogena di una TB latente in concomitanza con stati di immunodepressione o malnutrizione. In questi casi i sintomi includono febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, tosse produttiva ed emottisi, mentre gli aspetti radiologici possono sovrapporsi a quelli della TB primaria. La relazione tra il *M. tuberculosis* e l'ospite è evidenziata nella *Figura 1*.

**LA TB IN UN OSPEDALE PEDIATRICO, OGGI**

La TB rappresenta un problema riemergente in molti Paesi. Le mutate condizioni sociali legate all'immigrazione hanno infatti profondamente modificato l'epidemiologia di questa malattia negli ultimi vent'anni. A testimonianza del ruolo che la TB ha riacquisito anche in Italia, sono di seguito descritti alcuni casi osservati recentemente in un ospedale pediatrico nazionale.

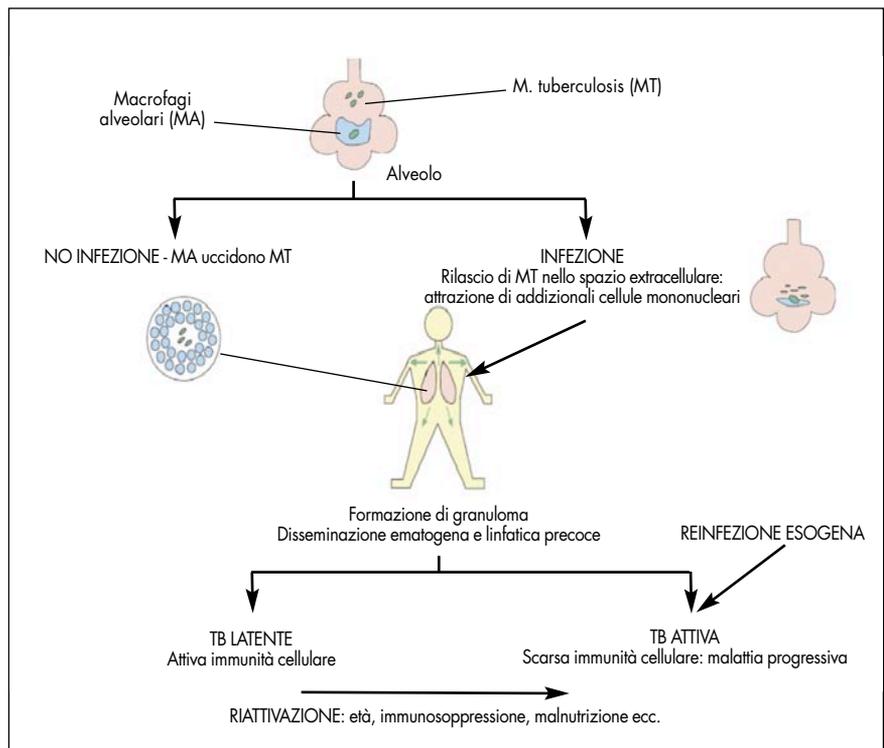


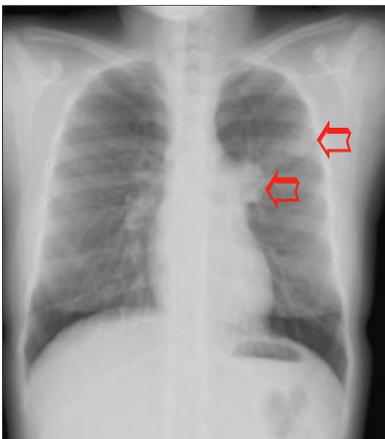
Figura 1. Relazione dinamica tra il *M. tuberculosis* e l'ospite.

**CASO 1**

SS, 13 anni, tunisina, in Italia da 5 anni, è affetta da lupus eritematoso sistemico per il quale è in trattamento con metotrexate, idrossiclorochina e prednisione a giorni alterni da circa un anno. La Mantoux effettuata in occasione della diagnosi prima di iniziare il trattamento immunosoppressivo risulta negativa. Un controllo laboratoristico dopo le vacanze estive trascorse nel Paese di origine evidenzia: GB 13.500/mm<sup>3</sup> con neutrofilia, Hb 9,8 g/dl, VES 77 mm/h, PCR 8,4 mg/dl. All'obiettività non si rilevano elementi clinici particolari. L'Rx torace, richiesto in conseguenza degli elevati valori degli indici di flogosi nell'ambito degli accertamenti per la malattia di base, mostra un'opacità parenchimale nel lobo superiore del polmone sinistro con lesione cavitaria e un aumento volumetrico dell'ilo omolaterale (Figura 2). Nel sospetto di TB si effettua Mantoux che risulta positiva (7 mm). L'esame microscopico diretto per BK, l'amplificazione genica e la coltura per *M. tuberculosis complex* risultano positivi nell'espettorato e nell'aspirato gastrico. Viene posta diagnosi di **tubercolosi polmonare primaria progressiva** e avviata chemioterapia specifica insieme alla sospensione della terapia steroidea. Dopo 6 mesi di trattamento si ottiene una risoluzione completa del quadro radiologico.

**Commento**

Il principale fattore per il rischio di malattia TB dopo l'infezione primaria in un soggetto immunocompetente è l'età. La progressione di una lesione polmonare primaria verso la cavitazione rappresenta un evento eccezionale prima della pubertà, ma non nell'adolescente a causa di una modificazione qualitativa della risposta immune<sup>8</sup>. Nel nostro caso la collagenopatia e la concomitante terapia immunosoppressiva in atto da lungo tempo hanno certamente favorito la progressione della malattia in un'età di per sé ad alto rischio per lo sviluppo di una malattia di "tipo-adulto". È molto verosimile che l'infezione primaria sia intervenuta in occasione del recente soggiorno nel Paese di origine a cui è seguita, come spesso accade, la rapida progressione del processo nello spazio di mesi. La positività degli esami microbiologici per BK è stata ri-



**Figura 2.** Rx torace in tubercolosi primaria progressiva: piccola opacità parenchimale nel lobo superiore del polmone sinistro con piccola lesione cavitaria; aumento volumetrico dell'ilo omolaterale.

**SELEZIONE DEI CAMPIONI E TEST DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DI TB**

Test diagnostico	Descrizione	Caratteristiche
<b>Campione</b>		
Aspirato gastrico	Materiale raccolto mediante sondino naso-gastrico a digiuno  Campiona secrezioni aeree ingoiate	Procedura invasiva e fastidiosa, necessario lungo digiuno  Necessaria ospedalizzazione
Espettorato indotto	Nebulizzazione con soluzione salina ipertonica seguita da suzione/espettorato  Campiona secrezioni delle vie aeree inferiori	Procedura poco invasiva, abbastanza facile da ottenere  Sensibilità superiore ad aspirato gastrico*
Aspirato nasofaringeo	Campiona secrezioni delle vie aeree superiori	Procedura relativamente non invasiva, performance variabile
<b>Test di laboratorio</b>		
Microscopia diretta ottimizzata	Processazione chimica e centrifugazione  Microscopia fluorescente	Sensibilità aumentata del 18%  Sensibilità aumentata del 10%
Coltura liquida automatizzata	Mezzo di coltura liquido con continuo monitoraggio della crescita	Sensibilità aumentata e tempi ridotti rispetto al mezzo solido
Test amplificazione acidi nucleici	Identificazione di specifiche sequenze geniche del <i>M. tuberculosis</i>	Elevata specificità, moderata sensibilità

\*L'esame di 2 campioni di buona qualità è in grado di diagnosticare la quasi totalità dei casi in cui l'esame microscopico è positivo.

Tabella III

scontrata nell'espettorato e nell'aspirato gastrico. Dati recenti in Paesi con elevata prevalenza di TB indicano una maggiore sensibilità diagnostica dell'espettorato indotto rispetto all'aspirato gastrico anche in bambini piccoli non collaboranti, ma la raccolta del campione deve essere effettuata da persone esperte e con tecnica consolidata<sup>10</sup>. Poiché tali risultati potrebbero non essere necessariamente trasferibili a realtà epidemiologiche e sanitarie diverse, nei Paesi in cui la TB non è endemica può essere ragionevole provvedere alla raccolta di entrambi i campioni in due giorni consecutivi<sup>11</sup>. Le principali caratteristiche dei campioni microbiologici e dei relativi test per la diagnosi di TB sono indicate nella Tabella III<sup>12</sup>.

### CASO 2

MM, 15 anni, rumena residente in Italia da molti anni, giunge alla nostra attenzione per tosse, marcata astenia, calo ponderale di 6 kg e amenorrea negli ultimi due mesi. Viene riferito un trattamento prolungato con isoniazide due anni prima in seguito a contatto continuativo con il padre affetto da TB polmonare attiva. La Mantoux in quella circostanza era positiva (23 mm). Ripetuti Rx torace durante il follow-up erano risultati sempre nella norma.

All'osservazione iniziale si rilevano rantoli all'apice polmonare sinistro. Gli esami di laboratorio evidenziano: GB 11.400/mm<sup>3</sup>, Hb 10,9 g/dl, VES 109 mm/h, PCR 10 mg/dl, Quantiferon 9,21 UI/l (vn < 0,34). L'Rx torace e la successiva TC torace mostrano rispettivamente "opacità pseudonodulari multiple al campo polmonare medio-superiore sinistro con zone di iperdiafania parenchimale" e "opacità pseudonodulari multiple e addensamento parenchimale con presenza di numerose cavitazioni nel lobo superiore sinistro" (Figura 3). La ricerca microscopica, l'amplificazione genica e l'esame colturale risultano positivi per *M. tuberculosis complex* nell'espettorato e nell'aspirato gastrico. Viene diagnosticata una **tubercolosi polmonare con cavitazione** e avviata terapia per 9 mesi. Dopo 1 anno di follow-up l'Rx torace evidenzia solo esiti parenchimali fibrotici apicali e parailari a sinistra.

### Commento

La cavitazione del parenchima polmonare in età pediatrica può essere il risultato di distinti processi fisiopatologici. La cavitazione polmonare comporta un'elevata carica bacillare e una conseguente alta infettività. Se la malattia non è trattata tempestivamente, possono presentarsi numerose complicanze. Le sedi più frequentemente colpite sono i lobi superiori e il segmento apicale dei lobi inferiori di uno o entrambi i polmoni. La guarigione delle lesioni cavitariе usualmente comporta esiti fibrotici con perdita di volume del parenchima polmonare e, spesso, calcificazioni residue.

Il caso descritto è tipico, per decorso clinico e localizzazione delle lesioni, delle forme cavitariе in età adolescenziale (malattia "tipo-adulto"). La storia è suggestiva per una malattia da reinfezione esogena, nonostante la paziente avesse assunto isoniazide per un lungo periodo a causa del contatto con padre affetto da una TB polmonare altamente infettiva. An-



Figura 3. TC torace in tubercolosi post-primaria con cavitazione: opacità nodulari multiple e voluminoso addensamento parenchimale con presenza di cavitazioni nel lobo superiore sinistro; calcificazioni intraparenchimali.

che con una buona aderenza al trattamento, la chemioprophilassi con isoniazide riduce il rischio di malattia TB nel 90% dei casi<sup>13</sup>. Fattori quali l'età puberale e l'elevata carica infettante hanno verosimilmente agito in maniera sfavorevole sulla progressione della malattia. Nel nostro caso si è ritenuto opportuno eseguire anche una TC torace per una migliore definizione del quadro polmonare. Non c'è alcun ruolo per l'uso di routine della TC torace nei bambini asintomatici con TB. L'esame va eventualmente richiesto solo nei casi in cui i segni radiologici dell'interessamento polmonare o mediastinico sono ambigui.

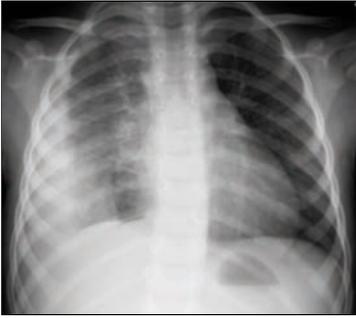
### CASO 3

SS, 3 anni, rumeno, arrivato in Italia da 3 settimane, giunge alla nostra attenzione per la presenza di febbre, inappetenza e tosse da alcuni giorni. L'esame obiettivo mostra ottusità percussoria e riduzione del murmure vescicolare in campo medio-basale destro. Gli esami di laboratorio evidenziano: GB 7400/mm<sup>3</sup>, Hb 10,6 g/dl, VES 83 mm/h, PCR 11 mg/dl, Mantoux negativa, Quantiferon 23 UI/ml (vn < 0,34). L'Rx torace mostra versamento parieto-basale destro e addensamento parenchimale parailare omolaterale (Figura 4). Si evacuano 200 ml di fluido pleurico con le caratteristiche di un essudato linfocitario. Le indagini microbiologiche nel sangue e nel liquido pleurico per i principali agenti batterici e virali risultano negative. La ricerca microscopica diretta del BK nel liquido pleurico, nell'espettorato e nell'aspirato gastrico è negativa, ma l'amplificazione genica e la coltura per *M. tuberculosis complex* nel liquido pleurico risultano positive. Viene posta diagnosi di **pleurite tubercolare** con concomitante interessamento polmonare e avviata chemioterapia specifica. Al follow-up dopo 6 mesi le condizioni generali sono ottime e il quadro radiologico si è sostanzialmente normalizzato.

### Commento

Mentre nell'adulto la pleurite TB è solitamente dovuta a una riattivazione extrapolmonare della malattia<sup>14</sup>, nel bambino rappresenta una manifestazione di TB primaria come conseguenza di una ipersensibilità cellulo-mediata all'invasione ematogena di BK nello spazio pleurico<sup>15</sup>. I sintomi compaiono in genere a distanza di 6-12 settimane dall'infezione e sono costituiti da febbre, dolore toracico, dispnea. Il versamento è di solito unilaterale e il consensuale interessamento parenchimale è poco frequente. Sono più colpiti gli adolescenti.

La scarsa specificità delle caratteristiche fisico-chimiche del versamento, la modesta sensibilità degli esami microbiologici tradizionali per il BK dovuta alla natura paucibacillare della malattia e la frequente assenza di una storia di contatti TB possono rendere difficile il riconoscimento della pleurite TB<sup>16</sup>. La diagnosi si fonda sull'evidenza radiografica di un versamento pleurico insieme ad almeno uno dei seguenti criteri: a) dimostrazione diretta o positività colturale per *M. tuberculosis* nel liquido pleurico, e/o nell'espettorato, e/o nell'aspirato gastrico; b) istopatologia della biopsia pleurica



**Figura 4.** Rx torace in pleurite tubercolare: versamento parieto-basale destro e concomitante addensamento parenchimale parailare omolaterale.

compatibile con TB; c) essudato pleurico prevalentemente linfocitario, test alla tubercolina positivo e quadro clinico compatibile; d) pleurite che si risolve con appropriata terapia antitubercolare<sup>17</sup>.

Il nostro caso, abbastanza singolare perché riguarda un bambino in età prescolare, permette alcune importanti riflessioni:

#### Box 1 - METODI IMMUNOLOGICI PER LA DIAGNOSI DI TB

Sono disponibili due metodi immunologici per la diagnosi di TB, basati rispettivamente sulla risposta immune umorale (anticorpi) e sulla immunità cellulo-mediata (determinazione del rilascio di interferone gamma).

##### Test sierologici

Sono disponibili diversi kit commerciali. Essi variano per la composizione dell'antigene (38 kDa, Ag 60, LAM), la provenienza (antigene nativo o ricombinante) e la composizione chimica (proteine o lipidi). Per la determinazione viene solitamente utilizzato il metodo ELISA. L'evidenza proveniente dagli studi e dalle revisioni sistematiche suggerisce che questi test non hanno alcun ruolo nella diagnosi della TB infantile.

##### Determinazione del rilascio di interferone gamma (IGRA)

Il metodo misura la risposta cellulare del sangue del paziente a specifici antigeni del *M. tuberculosis*, assenti nei ceppi di BCG e nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari. Sono attualmente disponibili due test: *Quantiferon-TB Gold InTube* e *T-SPOT.TB*. Entrambi i test sono stati ampiamente studiati per la diagnosi di TB latente e di TB attiva, in condizioni epidemiologiche differenti (es. zone a elevata o bassa incidenza di TB, contatti casuali, epidemie scolastiche, screening). In generale, i test sono dotati di buona specificità e di moderata sensibilità. Le caratteristiche dei test IGRA possono essere così sintetizzate:

- Non permettono di differenziare la TB latente dalla TB attiva.
- Non permettono di escludere la TB attiva, soprattutto nei soggetti immunodepressi in cui la sensibilità del test è scarsa.
- Hanno modesto significato predittivo per lo sviluppo di TB attiva (non dissimile dal TST).
- Per la diagnosi di TB latente c'è un'elevata concordanza tra i due metodi IGRA, ma discordanza tra IGRA e TST (soprattutto TST positivi/IGRA negativi).
- La maggiore specificità di IGRA rispetto al TST può ridurre il numero di bambini a basso rischio che necessitano di terapia preventiva con isoniazide, consentendo un risparmio nei costi.
- Possono essere utilizzati come supporto per la diagnosi di TB in associazione al TST, ma non rappresentano un sostituto dei test microbiologici convenzionali.

la TB va sempre considerata in presenza di un versamento pleurico a predominanza linfocitaria, indipendentemente dall'età e dalla presenza di fattori di rischio; le tecniche di biologia molecolare e la coltura per *M. tuberculosis complex* sono più sensibili dell'esame microbiologico diretto; la TB non va esclusa a priori in presenza di una Mantoux negativa; i test immunologici possono essere utili nel supportare la diagnosi di TB nei casi dubbi. I fattori che contribuiscono a falsi risultati per la Mantoux e il significato dei test immunologici per la diagnosi di TB sono illustrati nel Box 1<sup>18</sup>.

#### CASO 4

YX, 7 anni, cinese, affetta da sindrome di Down, giunge alla nostra attenzione per febbre persistente. All'osservazione iniziale si rilevano pallore, fegato e milza palpabili a 3 cm dall'arcata costale. Gli esami di laboratorio evidenziano: GB 3600/mm<sup>3</sup>, Hb 9,9 g/dl, VES 72 mm/h, PCR 2,9 mg/dl, Mantoux positiva (20 mm). L'ecografia dell'addome mostra lesioni rotondeggianti ipoecogene multiple nel fegato e nella milza, e ispessimento della parete delle ultime anse ileali e del colon ascendente. La TC addome rivela "lesioni multiple ipodense nel parenchima epatico e splenico (Figura 5) che assumono aspetto a bersaglio per *enhancement* contrastografico in sede centrale e periferica; ispessimento diffuso del mesentere e della parete del piccolo intestino; linfoadenomegalie multiple all'ilo epatico, al tripode celiaco e in sede periaortica". A perfezionamento diagnostico viene eseguita una colonscopia che mostra nodularità della mucosa con aree ulcerate a livello della flessura del colon ascendente e del cieco. L'esame biptico della lesione evidenzia un ricco infiltrato infiammatorio e multipli granulomi epitelioidi senza necrosi. Nel sospetto di TB si pratica una agobiopsia epatica percutanea delle lesioni che mostra un tessuto epatico con aspetto della necrosi coagulativo-caseosa. Gli esami microscopici e colturali della biopsia intestinale ed epatica sono negativi, mentre risultano positivi l'amplificazione genica e la coltura per *M. tuberculosis complex* nell'espettorato e nell'aspirato gastrico. Si pone diagnosi di **tubercolosi epatosplenica** (forma macronodulare) con consensuale interessamento intestinale. Dopo 9 mesi di trattamento le condizioni cliniche della paziente sono ottime e l'ecografia addominale mostra una significativa riduzione delle lesioni epatospleniche.

##### Commento

Il coinvolgimento epatosplenico è una manifestazione non comune della TB addominale e si presenta classicamente in due forme, micronodulare o macronodulare<sup>19</sup>. I BK raggiungono il fegato per disseminazione ematogena attraverso due vie: tramite l'arteria epatica nelle forme miliari o la vena porta nelle forme con concomitanti lesioni gastrointestinali. La forma macronodulare (noduli di diametro superiore a 2 mm) è molto rara ed è usualmente accompagnata da una localizzazione primariamente intestinale, come nel nostro caso.

Le tecniche di immagine sono molto utili nella definizione della forma macronodulare, ma gli aspetti non sono patognomo-



**Figura 5.** TC addome in tubercolosi epatosplenica: lesioni multiple ipodense nel parenchima epatico.

nici per TB<sup>20,21</sup>. Ai fini diagnostici si rende pertanto necessario l'esame biotipico delle lesioni, in cui un granuloma epitelioido può essere riscontrato nel 80-100%, la necrosi caseosa nel 30-80% e i BK solo in una minoranza dei casi<sup>1</sup>. Questo esame è risultato dirimente nel nostro caso, insieme all'esame colturale. A riguardo va sottolineato che l'esame dell'espettorato e/o dell'aspirato gastrico dovrebbe essere sempre effettuato nei pazienti con sospetta TB extrapolmonare, indipendentemente dall'esito della radiografia del torace<sup>22</sup>.

In tutte le forme di TB addominale (intestinale, peritoneale, linfonodale ecc.) la diagnosi richiede un elevato indice di sospetto, in quanto lo spettro delle manifestazioni cliniche è molto ampio, la sintomatologia è poco specifica e le caratteristiche radiologiche ed endoscopiche possono mimare altre condizioni<sup>23</sup>. Il progressivo aumento della TB addominale nel mondo occidentale impone di considerare sempre la TB, anche in aree a bassa prevalenza, nella diagnosi differenziale delle masse addominali, delle asciti, di una epatosplenomegalia altrimenti non spiegata e delle condizioni che simulano una malattia infiammatoria intestinale cronica.

#### CASO 5

ZR, 4 anni, italiana, affetta da iperuricemia familiare con nefrolitiasi, presenta da circa 18 mesi una storia di dolore lombare ai minimi traumi, attribuito dal curante alla patologia renale. Tre mesi prima del ricovero, in seguito a contatto con TB polmonare attiva nella comunità, vengono effettuati Mantoux (riferita "positiva") e Rx torace (nella norma) ed è avviata profilassi con isoniazide per 6 mesi. A causa del progressivo peggioramento del dolore lombare, viene eseguito un Rx rachide che mostra riduzione di ampiezza dello spazio intersomatico L4-L5 con disomogeneità osteo-strutturale del soma L4, per cui la bambina è inviata alla nostra attenzione. All'osservazione iniziale si rilevano atteggiamento scoliotico, riduzione del murmure vescicolare al campo medio-basale destro, manovra di Giordano positiva a destra, atteggiamento in flessione dell'arto inferiore destro con dolorabilità all'estensione. Gli esami di laboratorio evidenziano: anemia sideropenica, VES 99 mm/h, PCR 5,4 mg/dl, Mantoux positiva (12 mm), Quantiferon 4,79 UI/l (vn < 0,34). La

TC torace-addome mostra "atelectasia del segmento anteriore del lobo superiore destro; immagini linfonodali multiple al mediastino, agli ili e alla biforcazione del bronco lobare superiore destro con iniziale riduzione di calibro dei rami segmentari; alterazione osteo-strutturale dei corpi L4, L5, S1 e dello spazio intersomatico L4-L5 dove il disco appare notevolmente ridotto di spessore e con discontinuità centrale; formazione espansiva a bisaccia anteriormente e bilateralmente ai corpi vertebrali, che si estende a destra in continuità con altra formazione espansiva pluriconcamerata che interessa il muscolo ileo-psoas; multiple formazioni linfonodali, alcune calcifiche, in sede addomino-pelvica" (Figura 6).

La storia clinica, i dati di laboratorio, le caratteristiche radiologiche e la normalità dei principali marker neoplastici inducono a porre il sospetto di osteomielite vertebrale. La biopsia eco-guidata della lesione addominale mostra "infiltrato infiammatorio con granulociti neutrofili, plasmacellule, piccoli linfociti e aggregati di istiociti e macrofagi con citoplasma schiumoso". La ricerca microscopica del BK nell'agoaspirato è negativa, ma l'amplificazione genica e l'esame colturale per *M. tuberculosis complex* sono positivi. Si pone diagnosi di **tubercolosi vertebrale** con consensuale interessamento polmonare e si programma chemioterapia specifica e posizionamento di corsetto ortopedico. Dopo 9 mesi di trattamento la RMN della colonna, effettuata in sostituzione della TC per ovvi motivi di sicurezza, mostra pressoché totale risoluzione del processo e solo una modesta riduzione di spessore di L4 con lieve scoliosi residua.

#### Commento

La forma osteoarticolare rappresenta il 10-15% di tutte le localizzazioni extrapolmonari di TB nei Paesi occidentali. È più frequente nei bambini che negli adulti, in quanto la maggiore vascolarizzazione delle epifisi permette un più facile attecchimento del micobatterio. La localizzazione vertebrale (morbo di Pott) è la sede maggiormente interessata (circa il 50%) della TB osteoarticolare e interessa prevalentemente le vertebre toraciche inferiori e quelle lombari. La localizzazione iniziale, solitamente causata da diffusione ematogena di BK dal sito di infezione primaria, è la zona subcondrale antero-



**Figura 6.** TC addome in morbo di Pott: alterazione osteostrutturale dei corpi vertebrali L4, L5 e formazione espansiva pluriconcamerata che interessa il muscolo ileo-psoas destro.

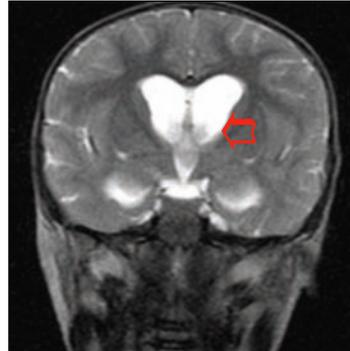
re del corpo vertebrale, da cui l'infezione si diffonde rapidamente al disco intervertebrale adiacente<sup>24</sup>.

In considerazione dell'aumento dei casi di TB extrapolmonare nei Paesi occidentali, il morbo di Pott andrebbe sempre considerato nella diagnosi differenziale di una lesione vertebrale, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio per TB<sup>25</sup>. Il morbo di Pott è causa importante di grave morbilità nei Paesi in via di sviluppo. Purtroppo, ancora oggi, la distruzione vertebrale e i deficit neurologici per compressione del midollo rappresentano la conseguenza di un basso indice di sospetto clinico o del tardivo riscontro del danno osseo con la radiologia tradizionale. Fortunatamente le moderne tecniche di immagine sono in grado di evidenziare le lesioni vertebrali molto precocemente, consentendo di modificare in misura radicale la prognosi della malattia<sup>26</sup>. L'anamnesi di un recente contatto TB nonostante la profilassi con isoniazide, la positività della Mantoux e il consensuale interessamento polmonare, evento peraltro poco frequente nella TB osteoarticolare<sup>27</sup>, hanno certamente facilitato il nostro sospetto diagnostico.

#### CASO 6

VA, 2 anni, italiana, viene ricoverata presso un ospedale territoriale per febbre da alcuni giorni. Riferito contatto in ambiente domestico in due distinte occasioni con giovane donna affetta da TB polmonare riattivata in seguito a chemioterapia per carcinoma mammario. Per tale motivo tutti i membri familiari erano stati sottoposti a intradermoreazione con tubercolina con esito negativo. La bambina non era stata sottoposta a profilassi anti-TB in quanto il contagio era stato ritenuto altamente improbabile. Durante il ricovero si assiste a un progressiva compromissione delle condizioni generali con irritabilità, vomito e successiva comparsa di un episodio critico caratterizzato da perdita di coscienza, movimenti masticatori e deviazione laterale dello sguardo, per cui la bambina viene inviata alla nostra attenzione.

All'osservazione iniziale si rileva febbre (38 °C), pianto stridulo, irritabilità, atteggiamento in opistotono, strabismo con deviazione dello sguardo a sinistra, dermatografismo rosso, segni meningei ipertonico-antalgici positivi. Gli esami di laboratorio evidenziano: GB 8300/mm<sup>3</sup>, Hb 9,8 g/dl, VES 36 mm/h, PCR 2,6 mg/dl. La Mantoux, effettuata anche in considerazione dell'esposizione anamnestica TB, è negativa. L'esame del liquor mostra aspetto finemente corpuscolato, proteine 65 mg/dl, glucosio 41 mg/dl, cellule 200/mcl con predominanza di linfociti. L'esame microscopico e quello colturale del liquor risultano negativi per germi comuni e micobatteri, mentre l'amplificazione genica per *M. tuberculosis complex* è positiva. La RMN encefalo mostra "aumento delle dimensioni del sistema ventricolare sopratentoriale con alterazione di segnale della sostanza bianca periventricolare in assenza di stenosi dell'acquedotto; diffuso enhancement leptomenigeo dopo mezzo di contrasto a livello delle cisterne della base con coinvolgimento del chiasma, nervi ottici, trigemi-



**Figura 7.** RMN encefalo in meningite tubercolare: aumento delle dimensioni del sistema ventricolare e diffuso enhancement leptomenigeo dopo mdc a livello delle cisterne della base.

ni, pavimento del terzo ventricolo, esteso in sede temporo-mesiale, fronto-basale e insulare bilateralmente" (Figura 7). I dati clinici e di laboratorio sono evocativi di **meningite tubercolare**. Si posiziona drenaggio ventricolare (rimosso dopo 40 giorni), si avvia terapia specifica proseguita per 12 mesi e si associa terapia steroidea per 3 settimane. Il follow-up clinico indica assenza di esiti neurologici. Dopo 24 mesi la RMN encefalo mostra lieve dilatazione residua del sistema ventricolare e normalità dei restanti aspetti neuroradiologici.

#### Commento

La meningite TB è la forma più grave di TB in età pediatrica. Se non riconosciuta con celerità, può causare mortalità o gravi sequele neurologiche in una elevatissima percentuale di casi<sup>28</sup>. La meningite TB si sviluppa tipicamente 2-6 mesi dopo l'infezione primaria ed è causata dalla rottura nello spazio sub-aracnoideo di minuscoli foci sub-ependimali contenenti BK (foci di Rich), conseguenti a una progressiva disseminazione ematogena da un focolaio TB polmonare<sup>29</sup>.

La diagnosi di meningite TB può essere difficile, in quanto i sintomi e i segni clinici sono aspecifici e la sensibilità dei test microbiologici per BK è limitata dal basso numero di bacilli presenti nel liquor. Tuttavia il dato anamnestico di precedenti contatti TB e un quadro radiologico compatibile con TB polmonare, presente nel nostro caso e nella maggior parte dei pazienti, dovrebbero costituire giustificati elementi di allarme.

Il caso descritto è molto tipico per aspetti clinici, di laboratorio e neuroradiologici. La segnalazione appare meritevole soprattutto perché la malattia è intervenuta in una bambina di nazionalità italiana, fino ad allora in ottime condizioni di salute, ma per la quale esisteva l'importante elemento di una recente esposizione a soggetto con TB polmonare attiva. Purtroppo l'importanza di questo evento era stata sottovalutata, solo perché occasionale. In considerazione del riemergere della TB in molti Paesi occidentali, riteniamo doveroso richiamare l'attenzione del pediatra nel considerare sempre l'eziologia TB tra le possibili cause di meningite. La scarsa familiarità dei giovani medici con una malattia per lungo tempo dimenticata potrebbe infatti indurre ritardi negli accertamenti diagnostici e provocare esiti drammatici.

### MESSAGGI CHIAVE

□ La TB del bambino è difficile da diagnosticare poiché i segni clinici sono aspecifici, le alterazioni radiologiche incostanti e i campioni microbiologici non semplici da ottenere.

□ La TB del bambino è solitamente una forma paucibacillare. La diagnosi è pertanto basata sulla presentazione clinica, sulla positività della Mantoux, sul rischio epidemiologico e sulle immagini radiologiche.

□ La progressione dell'infezione in malattia (in genere limitata ai linfonodi mediastinici) nei bambini dopo i 5 anni è quasi l'eccezione (3-5%); non è così nel bambino del primo e dei primi anni di vita, in cui il rischio è consistentemente maggiore. Nell'adolescente il rischio di cavitazione è consistente.

□ La TB extrapolmonare frequentemente si presenta con un quadro radiologico del torace normale.

□ La TC torace va riservata ai soli casi in cui i segni radiologici dell'interessamento polmonare o mediastinico sono ambigui.

□ La chemioprolifassi con isoniazide riduce il rischio di TB nel 90% dei pazienti, anche con una buona aderenza terapeutica.

□ I test sierologici anticorpali non hanno alcun ruolo nella diagnosi di TB nel bambino.

□ I test IGRA non permettono la distinzione tra TB attiva e TB latente e non possono rimpiazzare i test microbiologici convenzionali per la diagnosi di TB.

### CONCLUSIONI

La TB è una malattia riemergente in tutto il mondo occidentale come conseguenza delle mutate condizioni sociali legate all'immigrazione. I casi descritti insegnano che la TB va sospettata soprattutto in bambini provenienti da aree in cui la malattia è endemica e se esistono specifici fattori di rischio. Nei casi sospetti l'anamnesi familiare e personale dovrebbe essere attuata con minuziosa puntigliosità. Gli esami

microbiologici, le indagini radiologiche e il test cutaneo alla tubercolina restano il cardine per la diagnosi di TB. In presenza di sintomi peraltro non spiegati o di esami per immagini di incerta interpretazione, considerare la TB come potenziale malattia è un atto obbligatorio da parte del pediatra e può risultare in benefici inestimabili per il paziente e la comunità.

*A Giancarlo Fabrizzi,  
a cui si deve l'interpretazione  
radiologica dei casi descritti.*

### Ringraziamenti

*Si ringrazia Milena Carotti per la preziosa collaborazione nella selezione dei casi.*

### Indirizzo per corrispondenza:

Fernando Maria de Benedictis  
e-mail:

[debenedictis@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:debenedictis@ospedaliriuniti.marche.it)

### Siti online utili

[www.tstin3d.com](http://www.tstin3d.com)  
[www.tbviencia.org](http://www.tbviencia.org)  
[www.bcatlas.org](http://www.bcatlas.org)  
[www.ndwgchildsubgroup.org](http://www.ndwgchildsubgroup.org)

### Bibliografia

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
2. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Pediatr Respir Rev* 2007;8:107-17.
3. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:727-49.
4. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:655-78.
5. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whitaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:498-510.
6. Marais BJ. Tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:322-9.
7. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
8. Marais BJ, Parker SK, Verver S, van Rie A, Warren RM. Primary and postprimary or reactivation tuberculosis: time to revise confusing terminology? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W198.

9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.

10. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130-4.

11. Hatherill M, Hawkrige T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94:195-201.

12. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Pediatr Respir Rev* 2011;12:16-21.

13. Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984;251:1283-5.

14. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med* 1994;88:301-4.

15. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999;115:26-30.

16. Chiu C-Y, Wu J-H, Wong K-S. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Inter* 2007;49:359-62.

17. Light RW. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Arch Intern Med* 1998;158:1967-8.

18. Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai MP. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? *Pediatr Respir Rev* 2011;12:9-15.

19. Purl AS, Nayarr AK, Vij JC. Hepatic tuberculosis. *Ind J Tub* 1994;41:131-4.

20. Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, Ramos I. Abdominal tuberculosis: imaging features. *Eur J Radiol* 2005;55:173-80.

21. Kawamori Y, Matsui O, Kitagawa K, Kadoya M, Takashima T, Yamahana T. Macronodular tuberculosis of the liver: CT and MR findings. *AJR* 1992;158:311-3.

22. Parimon T, Spitters CE, Muangman N, Euathrongchit J, Oren E, Narita M. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. *Chest* 2008;134:589-94.

23. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, et al. Abdominal tuberculosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:634-8.

24. La Page L, Feydy A, Rillardon L, et al. Spinal tuberculosis: a longitudinal study with clinical, laboratory, and imaging outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:124-9.

25. Luzzati R, Giacomazzi D, Danzi MC, Taccioni L, Concia E, Vento S. Diagnosis, management and outcome of clinically suspected spinal infection. *J Infect* 2009;58:259-65.

26. Andronikou S, Jadwat S, Douis H. Patterns of disease on MRI in 53 children with tuberculous spondylitis and the role of gadolinium. *Pediatr Radiol* 2002;32:798-805.

27. Talbot JC, Bismil Q, Saralaya D, Newton DA, Frizzell RM, Shaw DL. Musculoskeletal tuberculosis in Bradford - a 6 year review. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:405-9.

28. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005;4:160-70.

29. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1719-20.