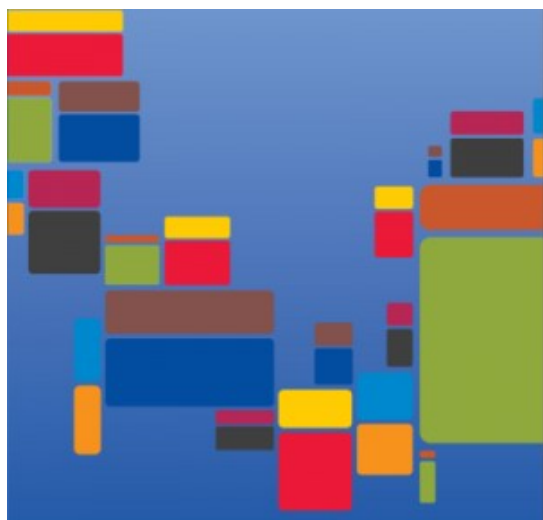


Diagnosi rapida di tubercolosi in età pediatrica

2013-10-31 13:10:14 Redazione SI



Lorenzo Zammarchi

Attualmente circa il 40% dei bambini affetti da tubercolosi (TB) viene dimesso dall'ospedale senza una chiara diagnosi e quindi senza una terapia adeguata. In Sud Africa, in un setting di cure primarie, si è sperimentato un metodo capace di identificare molti più casi di TB (cinque volte di più) rispetto alla microscopia tradizionale.

La diagnosi di tubercolosi (TB) nei bambini rappresenta tutt'oggi una sfida a causa della scarsa specificità delle manifestazioni cliniche e radiologiche e per la difficoltà dell'isolamento di *Mycobacterium tuberculosis*, l'agente eziologico responsabile della malattia. La difficoltà diagnostica aumenta in paesi a risorse limitate come quelli africani dove attualmente l'incidenza di TB è la più alta a livello globale e l'epidemia di HIV rende ancor più arduo distinguere i quadri patologici HIV correlati da quelli dovuti alla TB.

Attualmente circa il 40% dei bambini affetti da TB viene inizialmente dimesso dall'ospedale senza una chiara diagnosi e quindi senza una terapia adeguata. Le ragioni di questo fenomeno sono da attribuirsi in gran parte ai limiti della diagnostica attualmente disponibile. L'esame microscopico per micobatteri, facilmente eseguibile persino a livello di laboratori periferici minimamente attrezzati e che consente di ottenere una risposta in poche ore, ha purtroppo una sensibilità bassa, soprattutto nei bambini. Inoltre l'esame colturale per micobatteri, che costituisce il gold standard per la diagnosi di TB, può richiedere alcune settimane (fino ad un massimo di 8 settimane) per dare un risultato definitivo e, in Africa, la sua esecuzione non è sempre possibile richiedendo un laboratorio attrezzato, con determinati livelli di biosicurezza.

In Africa, in un setting ambulatoriale di primo livello, dove i piccoli pazienti possono presentarsi con una sintomatologia iniziale estremamente sfumata e

dove le capacità diagnostiche sono ancora più limitate rispetto a quelle disponibili in un centro ospedaliero di secondo livello, la situazione è ancora più complessa. Nei bambini, specie nei più piccoli, è difficile ottenere un campione di espettorato spontaneo per tentare di identificare il micobatterio della TB, per cui la procedura considerata più affidabile è l'esecuzione dell'esame microbiologico su campione di aspirato gastrico. Questa è una procedura moderatamente invasiva che viene riservata solitamente a pazienti ospedalizzati. Un altro metodo utilizzato, e che presenta una buona sensibilità, è l'esame di campioni di escreato indotto, i quali possono essere ottenuti dopo l'inalazione di soluzione fisiologica nebulizzata tramite aerosol. Tuttavia, questa procedura non è di semplice realizzazione nei bambini e dovrebbe essere eseguita in uno spazio dedicato perché, durante la procedura, nei pazienti che effettivamente hanno la TB, induce l'aumento dell'espettorazione di goccioline (droplet) contenenti micobatteri che possono contagiare altre persone.

Lo studio di Zar HJ e altri, presenta i risultati dell'applicazione di una tecnologia relativamente recente (Xpert MTB/RIF assay -Xpert; Cepheid, CA, USA-) alla diagnosi di TB in età pediatrica in Sud Africa, per la prima volta in un setting ambulatoriale di primo livello (*primary care*).

I maggiori vantaggi di Xpert MTB/RIF rispetto alla diagnostica tradizionale sono:

1. il poter rilevare contemporaneamente sia il genoma di *M. tuberculosis* che il gene che codifica per la resistenza del micobatterio alla rifampicina.
2. La rapidità di risposta (due ore) che consente di porre la diagnosi ed iniziare la terapia nello stesso giorno.
3. La possibilità di essere utilizzato con minime precauzioni di biosicurezza.

Gli studi, la maggior parte dei quali condotti in adulti, mostrano che, rispetto all'esame colturale, la sensibilità di Xpert MTB/RIF è del 98.4% su campioni con esame batterioscopico positivo e del 75% su campioni con esame batterioscopico negativo. **L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda Xpert MTB/RIF come test iniziale per la diagnosi di TB in individui in cui si abbia sospetto di ceppi Multi Drug Resistant (MDR) o nei soggetti HIV positivi**, mentre fornisce una raccomandazione condizionale per l'impiego della metodica come *follow-on* test rispetto alla microscopia tradizionale in setting in cui la frequenza di MDR e HIV positività siano più basse.

Le performance di Xpert MTB/RIF in ambito pediatrico sono meno note, anche se promettenti. In due dei pochi precedenti studi disponibili su bambini, la sensibilità rispetto al colturale di Xpert MTB/RIF su due campioni di escreato indotto è risultata essere del 76%, mentre quella su aspirato nasofaringeo (tecnica molto più facilmente eseguibile nel bambino) è risultata del 65%.

Lo studio di Zar HJ e altri è stato condotto in un setting ambulatoriale di primo livello (*primary care clinic*) in Sud Africa, anche se i campioni prelevati venivano inviati presso un laboratorio centralizzato per l'esecuzione dei test. Nello studio è stata valutata l'accuratezza diagnostica di Xpert MTB/RIF su aspirato nasofaringeo e su escreato indotto confrontandola con l'esame colturale dell'escreato indotto,

quest'ultimo utilizzato come gold standard. La popolazione in studio era rappresentata da bambini di età inferiore a 15 anni con sospetta TB.

Su 384 bambini con sospetta TB inclusi nell'analisi finale dello studio, 30 (8%) avevano una diagnosi di TB certa basata su un esame colturale positivo per *M. tuberculosis*, 167 (44%) avevano una diagnosi di TB possibile (basata su una serie di criteri clinici, laboratoristici e radiologici, ma senza isolamento microbiologico di *M. tuberculosis*), mentre 187 bambini (49%) non erano affetti da TB.

Tra i 30 casi di TB accertati solo 4 (13%) presentavano positività all'esame microscopico diretto, mentre ben 19 (63%) avevano positività per Xpert MTB/RIF su aspirato nasofaringeo o escreato indotto. Xpert MTB/RIF su escreato indotto identificava più casi (17 casi, sensibilità del 57%) rispetto a Xpert MTB/RIF su aspirato naso faringeo (12 casi, sensibilità del 40%). Tra i 167 casi di TB possibile, 7 (4%) presentavano positività di Xpert MTB/RIF su escreato indotto o aspirato naso-faringeo. Successivamente questi 7 bambini avevano mostrato una buona risposta clinica al trattamento antitubercolare.

Le principali conclusioni a cui sono giunti gli autori dello studio sono che Xpert MTB/RIF è capace di identificare molti più casi di TB (cinque volte di più) rispetto alla microscopia tradizionale in bambini con sospetta TB in un setting ambulatoriale di primo livello in un paese africano. Il test è risultato utile sia in bambini HIV positivi che HIV negativi.

Inoltre Xpert MTB/RIF ha identificato anche alcuni soggetti (n=7) negativi all'esame colturale ma che poi hanno avuto una buona risposta clinica alla terapia antitubercolare suggerendo che questo test può essere utile all'identificazione di pazienti con carica microbica molto bassa ed esame colturale negativo.

La migliore performance di Xpert MTB/RIF su campioni di escreato indotto rispetto a quelli di aspirato nasofaringeo, indica che il primo tipo di campione è preferibile rispetto al secondo, anche se questo richiede personale ben addestrato ed energia elettrica per nebulizzare la soluzione fisiologica necessaria per l'esecuzione della procedura. Infine, come anche altri studi hanno già dimostrato, l'esecuzione di Xpert MTB/RIF su campioni ripetuti (almeno 2) ne migliora la performance.

In conclusione, questo è il primo studio in cui è stata dimostrata l'utilità di Xpert MTB/RIF su campioni respiratori nella diagnosi di TB in età pediatrica a livello ambulatoriale di primo livello in Africa, setting nel quale i bambini possono presentarsi con forme di TB iniziali caratterizzate da sintomatologia sfumata, bassa carica microbica e perciò particolarmente difficili da diagnosticare. Ulteriori studi saranno necessari per confermare i promettenti risultati di questa prima ricerca.

Lorenzo Zammarchi, Medico Specialista in Malattie Infettive, Clinica Malattie Infettive, Università di Firenze

Risorse

Bibliografia

1. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *The Journal of infection* 2012; 64: 580-588.
2. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *The Lancet infectious diseases* 2013; 13: 349-361.
3. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, Dheda K, Zemanay W, Nicol MP. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study. *The Lancet* 2013; 1:e97-e104.