

Novità sulla tubercolosi

Laura Lancella¹, Laura Cursi¹, Martina Di Giuseppe¹, Arianna Turriziani Colonna²

¹ UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

² UOC Pediatria, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma

Corrispondenza: Laura Lancella **e-mail:** laura.lancella@opbg.net

INTRODUZIONE

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis*, un bacillo aerobio anche noto come bacillo di Koch dal nome del medico tedesco che lo scoprì nel 1882. La tubercolosi rappresenta ancora una delle dieci principali cause di morte nel mondo. Nel 2022 è stata la seconda causa mondiale di morte provocata da un singolo agente infettivo, dopo la malattia da coronavirus (COVID-19), causando quasi il doppio del numero di morti rispetto all'HIV/AIDS. Più di 10 milioni di persone continuano a ammalarsi di tubercolosi ogni anno. Si stima che circa un quarto della popolazione mondiale sia stato infettato dal *Mycobacterium tuberculosis* (**WHO Global Tuberculosis Report 2023**). I bambini e i giovani adolescenti (di età inferiore ai 15 anni) rappresentano circa l'11% di tutte le persone affette a livello globale. Ciò significa che quasi 1,1 milioni di bambini ogni anno si ammalano di tubercolosi, la metà dei quali sotto i cinque anni di età. L'Italia, nello specifico, è un paese a bassa endemia tubercolare, in cui diventano quantitativamente sempre più importanti i casi di TBC nei pazienti provenienti da flussi migratori.

NOVITÀ IN CAMPO DIAGNOSTICO

La diagnosi di TBC nei bambini spesso si basa sulla combinazione di criteri clinici ed epidemiologici. La conferma microbiologica della tubercolosi polmonare (PTB) in età pediatrica spesso non è possibile, in particolare nei bambini piccoli che tipicamente presentano una malattia paucibacillifera. In campo diagnostico la ricerca è focalizzata sull'utilizzo di campioni biologici più facilmente accessibili e sempre disponibili: tra questi campioni di urine e feci. Le novità più importanti riguardano il dosaggio del lipoarabinomannano (LAM) su urine e dell'utilizzo del test Xpert® MTB/RIF Ultra su feci. Il LAM è un biomarcatore di tubercolosi attiva che può essere rilevato nelle urine con un test approvato dall'OMS. I ricercatori della George Mason University di Manassas, in Virginia, avvalendosi delle nanotecnologie, hanno sviluppato un test a base di nanoparticelle che catturano il LAM nelle urine. Ogni particella è una gabbia polimerica in miniatura contenente una "esca chimica" – un colorante a base di rame RB221 – capace di legare il LAM con un'affinità estremamente elevata. In un recente studio pubblicato su *Science Translational Medicine*, il test ha dimostrato una sensibilità del 95% ed una specificità dell'80% in 48 pazienti ospedalizzati HIV-negativi in Perù con tubercolosi attiva confermata in laboratorio (Paris L., *et al.* *Sci. Transl. Med.* 2017; 9:eaal2807.).

Nei bambini con malattia polmonare paucibacillifera non cavitaria la conferma batteriologica su espettorato/aspirato gastrico è presente in meno del 50% dei casi. La diffusione di tecniche molecolari rapide (Xpert® MTB/RIF e Xpert® MTB/RIF Ultra) ha migliorato la sensibilità diagnostica e attualmente la WHO le consiglia quale conferma microbiologica di PTB. Il test Xpert® è un test automatizzato di amplificazione degli acidi nucleici (NAA, *Nucleic Acid Amplification*) in grado di rilevare contemporaneamente microrganismi del complesso *Mycobacterium tuberculosis* e resistenza alla rifampicina. Esso è più sensibile della microscopia nei bambini. Nel 2021, l'OMS ha approvato l'uso di Xpert MTB/RIF Ultra anche su campione di feci come test diagnostico iniziale per la tubercolosi ed il rilevamento della resistenza alla rifampicina nei bambini di età <10 anni. Le feci sono un campione alternativo all'espettorato che può essere raccolto in modo non invasivo per bambini di tutte le età. I bambini deglutiscono le secrezioni respiratorie, il DNA del *Mycobacterium* sopravvive nel tratto gastrointestinale e può quindi essere ritrovato nelle feci.

NOVITÀ IN CAMPO TERAPEUTICO

Attualmente in ambito terapeutico si sta focalizzando sull'ottimizzazione della durata della terapia. Nel 2021 sul *New England Journal of Medicine* è stato pubblicato uno studio condotto su oltre 2000

pazienti affetti da tubercolosi multisensibile (Dorman SE., *et al.* N. Engl. J. Med. 2021;384:1705-1718.): lo schema di trattamento comprendente rifapentina-isoniazide-pirazinamide-moxifloxacin per la durata complessiva di 4 mesi è risultato non inferiore in termini di efficacia e sicurezza rispetto al classico schema isoniazide-rifampicina-etambutolo-pirazinamide della durata di 6 mesi.

Nelle linee guida per la gestione della tubercolosi pubblicate dall'OMS nel 2022 (WHO consolidated guidelines on tuberculosis) sono state formulate nuove raccomandazioni sulla durata del trattamento e sull'impiego della triplice o quadruplica terapia.

Nei pazienti dai 3 mesi ai 16 anni di vita con tubercolosi non grave e non farmaco-resistente è consigliato l'impiego di un regime terapeutico di 4 mesi: 2 mesi di isoniazide, rifampicina, pirazinamide seguiti da due mesi di isoniazide e rifampicina. L'etambutolo dovrebbe essere aggiunto nei primi due mesi solo in caso di zone ad alta prevalenza di HIV ed isoniazide-resistenza. Nei pazienti con forme gravi rimane invece raccomandato l'utilizzo della quadruplica terapia per 2 mesi seguita da isoniazide e rifampicina per 4 mesi (sei mesi in totale).

Nei casi di meningite tubercolare senza evidenza di farmaco-resistenza la terapia standard si basa su un regime di 12 mesi (2HRZE/10HR). L'OMS ha introdotto nel 2022 la possibilità di utilizzare come alternativa terapeutica in casi selezionati una "short therapy" intensiva di 6 mesi con una quadruplica terapia: isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etionamide (quest'ultima in sostituzione dell'etambutolo).

PROSPETTIVE FUTURE

In ambito diagnostico-terapeutico rimane di grande interesse la ricerca di marcatori specifici che possano supportare la diagnosi di infezione tubercolare, stimare il rischio di progressione da tubercolosi latente ad attiva o di risposta al trattamento. Su sangue, ad esempio, è possibile dosare le cellule dell'immunità adattativa e innata: le cellule T specifiche per *Mycobacterium tuberculosis* CD4+ che esprimono PD1 (*Death Protein*, una proteina espressa sulla superficie delle cellule T e B che ha un ruolo nella regolazione della risposta del sistema immunitario), cellule T che sono state esposte all'antigene e correlano direttamente con la carica micobatteriale. Allo stesso tempo, il numero di linfociti NK circolante diminuisce durante l'infezione attiva in caso di risposta positiva al trattamento; al contrario, la persistenza di un alto numero di neutrofili nel sangue corrisponde ad esito negativo del trattamento. Altra strada che si sta percorrendo è il dosaggio di composti metabolici nei campioni di espettorato/aspirato gastrico. Ad esempio, è possibile dosare il colestenone, un metabolita del colesterolo derivato da micobatteri: la sua quantità correla con la carica di *Mycobacterium tuberculosis* a livello polmonare. Le opzioni in studio sono varie e l'obiettivo è quello di creare test utili nella pratica clinica per il processo decisionale diagnostico-terapeutico, rapidi, economici e convalidati in popolazioni diverse (Chandra P., *et al.* Nat. Rev. Microbiol. 2022; 20:750-766.).

Tra le prospettive future l'utilizzo di vaccini a scopo non solo di profilassi ma anche come coadiuvanti alla terapia. In particolare in corso studi di fase 2 e di fase 3 che prevedono l'utilizzo di farmaci per immunizzazione sia attiva che passiva: vaccini con micobatteri attenuati, inattivati, con frammenti di microorganismo e con vettori virali, così come anticorpi monoclonali micobatterio-specifici. Le fasi iniziali dell'infezione da tubercolosi coinvolgono l'inalazione di bacilli nel polmone e la fagocitosi da parte di macrofagi alveolari residenti. È il sistema immunitario dell'ospite che determina la progressione a malattia attiva oppure riesce, nella maggior parte dei casi, a contenere l'infezione. I vaccini terapeutici in studio contro la tubercolosi si aggiungono alla duplice/triplice/quadruplica terapia antimicobatterica specifica e agiscono attraverso la modulazione dell'immunità anti-tubercolosi dell'ospite, potenziando l'azione del sistema immunitario in lotta contro la TBC attiva (M. vaccae, RUTI, MIP e AERAS-402) o prevenendo una eventuale riattivazione (H56:IC31, ID:GLA-SE, RUTI, il vaccino BCG ricombinante VPM1002 e MVA-85A) (Bouzeyen R., *et al.* Front. Immunol. 2022;13:878471).

In conclusione, la tubercolosi non è una malattia sconfitta e merita ancora molta attenzione. La prevenzione migliore del contagio consiste nel trattare le infezioni e fare diagnosi rapide di malattia, grazie anche a nuovi biomarker promettenti per la diagnosi e l'ottimizzazione del trattamento. Si stanno mettendo a punto regimi terapeutici più sicuri, più semplici e più brevi con formulazioni pediatriche, e vaccini efficaci pre- e post-esposizione.