

Rassegna

Review

# Epidemiologia della tubercolosi pediatrica oggi

## Epidemiology of paediatric tuberculosis today

Lucina Titone, Amelia Romano, Luisa Abbagnato, Angela Mazzola, Paola Di Carlo

Istituto di Patologia Infettiva e Virologia, Università degli Studi di Palermo, Italia

### INTRODUZIONE

La Tubercolosi (TB) è ancora la malattia infettiva più diffusa nel mondo. Dai dati dell'OMS risulta, infatti, che negli ultimi anni del secolo scorso i casi di TB sono aumentati del 20%, passando da 7,5 milioni nel 1975 a 8,2 milioni nel 2000, con una mortalità annua di circa 3,5 milioni di persone. Per queste ragioni la Tubercolosi costituisce per tutti i paesi, anche quelli industrializzati, un'emergenza sanitaria di interesse primario [1-4].

Cifre allarmanti sono rappresentate dal numero di casi notificati in alcune regioni del Continente Africano, Asiatico e del Sud America, ove

la relazione annuale del WHO Global Tuberculosis Control Report, evidenzia una incidenza > 100 casi x 100.000 abitanti [1].

L'UNICEF definisce la malattia tubercolare come la più grande minaccia per la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo dei bambini, determinando una mortalità infantile annuale > 250.000 [5].

In rapporto al numero dei casi notificati, il panorama europeo sembra mostrare tre differenti andamenti epidemiologici della malattia tubercolare (Figura 1):

- Paesi con costante e progressivo declino dell'incidenza (Francia, Belgio, Finlandia e Germania).

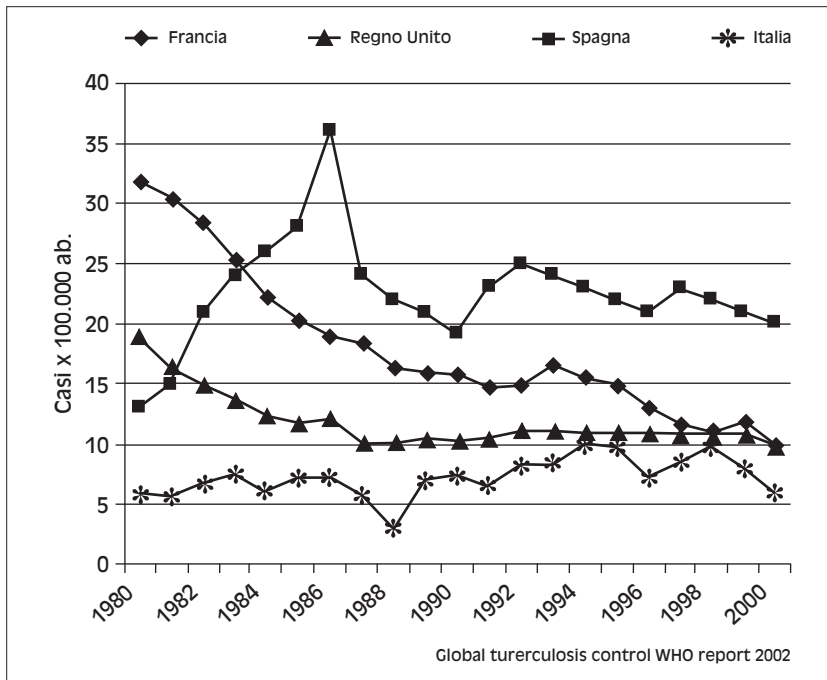


Figura 1 - Differenti andamenti epidemiologici della tubercolosi in Europa: casi notificati per 100.000 abitanti, 1980-2000.

- Paesi con arresto della tendenza al decremento, sì da arrivare ad un "plateau" (Regno Unito e Svezia).
- Paesi con progressivo aumento dei casi (Spagna, Irlanda, Norvegia, Svizzera) sino ad un massimo di 122 x 100.000 abitanti in alcune regioni dell'est-Europa (Romania).

Nelle nazioni dell'ex Unione Sovietica e nei Balcani, di cui, ad oggi, non si hanno dati certi, è presumibile che vi sia in atto un aumento del numero dei casi di malattia, in seguito alle modifiche della realtà economica, sociale e sanitaria.

Conformemente a quanto riportato dall'OMS per altri paesi europei, anche in Italia si è assistito ad un progressivo aumento dell'incidenza della TB, che è passata da 5,8 casi x 100.000 ab. nel 1980 a 10 x 100.000 nel 1998. Negli ultimi due anni l'andamento è in discesa, con un numero di casi notificati nel 2000 pari a 6 x 100.000 abitanti (Figura 1).

In Italia, i dati del Bollettino Epidemiologico mostrano che la TB pediatrica rappresenta il 3,5% dei casi totali con un trend quasi costante nell'ultimo decennio (Figura 2). La distribuzione per regioni mostra notevoli divergenze tra le aree del centro nord, ove la percentuale di casi pediatrici è conforme alla media nazionale, e le aree del Sud, ove si osservano percentuali più elevate (Figura 3). La distribuzione delle forme cliniche mostra un lieve incremento delle forme extra-polmonari che sono passate dal 13% dei casi totali nel 1979 al 25% nel 2000.

## Fattori responsabili del trend epidemico

### Diffusione dell'infezione da HIV

Come riportato dall'OMS, i casi totali di tubercolosi negli ultimi dieci anni si sono quadruplicati in diverse regioni africane, anche come diretta conseguenza del diffondersi dell'infezione da HIV. Lo stesso fenomeno si osserva nei paesi industrializzati ove però l'epidemia da HIV non ha, ad oggi, influenzato significativamente il trend della TB pediatrica [6].

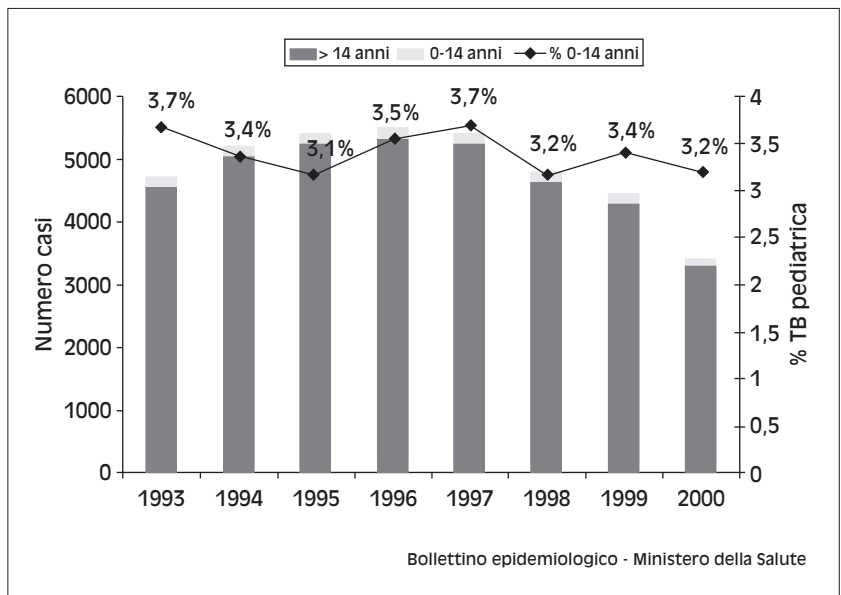
### Aumento di immigrati da paesi ad alta endemia

Negli ultimi dieci anni si è verificato in Italia un aumento del flusso migratorio da paesi ad alta endemia tubercolare (es. Marocco). Questo fenomeno, in realtà, rappresenta un fattore di rischio epidemiologico solo nella stessa popolazione di immigrati, nell'ambito della quale peraltro si riscontrano generalmente condizioni di vita particolarmente disagiate, ma non si estende alla popolazione generale [7, 8].

### Emergenza di ceppi resistenti di *Mycobacterium tuberculosis*

L'OMS ha istituito un programma di sorveglianza delle resistenze farmacologiche, sia per casi già trattati sia per nuovi casi di TB. I dati riportati per l'Italia, nel periodo 1994-99, evidenziano una resistenza ad uno dei 4 farmaci anti-tubercolari "maggiori", compresa tra il 10-20% nei nuovi casi e > 40% nei casi precedentemente trattati [9, 10].

**Figura 2 -** Casi di tubercolosi in Italia - distribuzione per età.





**Figura 3** - Percentuale di casi di tubercolosi pediatrica in Italia (1993-2000) - Gradiente nord-sud.

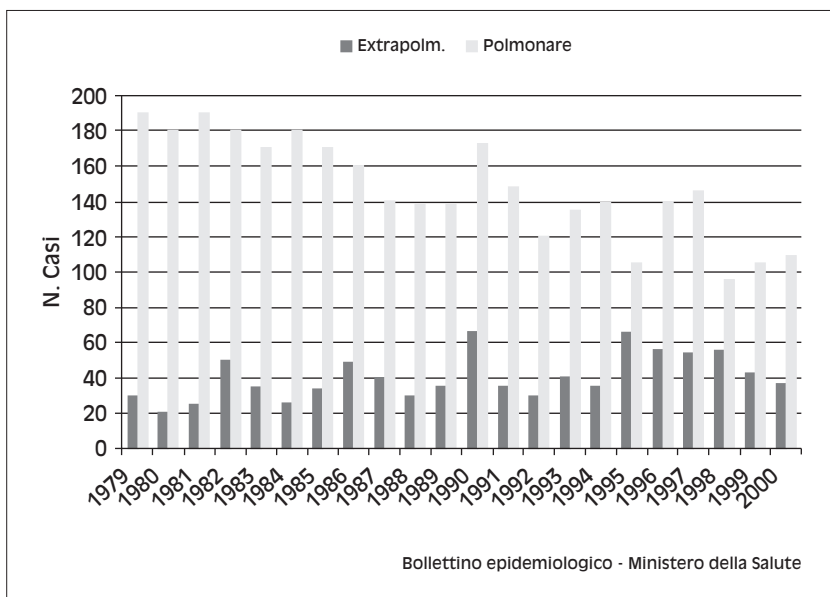
#### Programmi di controllo meno efficaci

In Italia "l'allarme tubercolosi" proveniente dall'OMS e dalle Associazioni e Federazioni nazionali ha trovato inizialmente una scarsa risposta in ambito sanitario e nell'opinione pubblica tanto che dopo il 1978 furono chiusi anche i consorzi antitubercolari che, grazie alla loro funzione di filtro, tanto avevano contribuito al successo della lotta contro la tubercolosi negli anni '50-'80.

Sotto il profilo epidemiologico, il livello dell'endemia tubercolare nella popolazione può essere valutato con il controllo dell'infezione in età pediatrica in base al cosiddetto indice tubercolinico (IT), che riflette in maniera affidabile la circolazione di *Mycobacterium tuberculosis* (MT). L'OMS indica raggiunto il controllo della malattia quando la percentuale di soggetti cutipositivi alla tubercolina non supera a 14 anni l'1%, mentre individua nella positività del 5% a 6 anni il "livello di guardia". In Italia l'IT è stimato ancora intorno al 3% all'età di 14 anni con notevoli variazioni nelle diverse aree urbane sul territorio Nazionale [11-13].

#### Osservazioni su una casistica pediatrica

Il riscontro di infezione-malattia tubercolare nel bambino è sempre espressione di una nuova infezione poiché il contagio avviene nella quasi totalità dei casi in modo unidirezionale: adulto bacillifero → bambino recettivo. Pertanto ogni caso di infezione o di malattia in età pediatrica è da considerare un evento "sentinella", attestante una recente circolazione ambientale del MT. Per tale motivo dal gennaio 1994 al dicembre 2002 presso il nostro Istituto abbiamo condotto uno studio epidemiologico su 73 casi di malattia tubercolare osservati in soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni (mediana 5,5 anni). In particolare, 62 soggetti erano affetti da malattia polmonare, 9 da meningo-encefalite e 2 da TB renale. Dei 73 pazienti, il 46% aveva un'età < 5 anni, a conferma che in Sicilia la malattia è presente



**Figura 4** - Casi di tubercolosi pediatrica in Italia - Distribuzione per forme cliniche.

**Tabella 1 - Resistenze farmacologiche nella popolazione in esame.**

Paziente n° ceppi 18 (%)	Farmaco resistenza	Soggetto fonte n° ceppi 21 (%)
0	RMP	1 (4,7)
1 (5,5)	INH	0
3 (16,6)	INH, PZA	0
0	INH, STR	1 (4,7)
1 (5,5)	INH, ETB	0
0	INH, RMP, ETB	1 (4,7)
0	INH, ETB, STR	1 (4,7)
0	INH, ETB, PZA, RMP	1 (4,7)

INH = Isoniazide; RMP = Rifampicina; ETB = Etambutolo; PZA = Pirazinamide; STR = Streptomina

non soltanto nella classe 5-14 anni ma anche nel gruppo 0-4 anni. Ciò costituisce una peculiarità della nostra regione rispetto al resto dell'Italia (14).

In tutti i pazienti si è proceduto alla ricerca di MT attraverso coltura (Löwenstein-Jensen e BACTEC 460, Becton Dickinson, Towson, USA) o PCR (EUROCOLE Lta, UK) su campioni di aspirato gastrico e/o espettorato e, nei casi di TB extrapulmonare, su liquor e urine. La sensibilità farmacologica nei confronti di INH, RMP, ETB, PZA e STR è stata testata con metodo radiometrico secondo concentrazioni standardizzate (BACTEC) [15].

L'indagine epidemiologica ha compreso la ricerca di un contatto come possibile fonte di infezione, la relativa indagine microbiologica ed il raffronto della sensibilità farmacologica della fonte di infezione con l'isolamento culturale del bambino.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antitubercolare in accordo con le attuali raccomandazioni [16]. Il regime di trattamento iniziale ha compreso la somministrazione giornaliera di tre farmaci antitubercolari nella seguente combinazione: 2 INH+RMP+SM o 2 INH+RMP+PZA + 4 INH+RMP. In caso di mancato isolamento microbiologico nel bambino, il riscontro di resistenza nella fonte ha guidato la terapia.

Tra le possibili fonti di infezione abbiamo considerato sia gli individui che hanno vissuto nella stessa abitazione del bambino nell'arco dell'ultimo anno (genitori, conviventi), definiti "fonte intrafamiliare", sia coloro i quali sono stati a stretto contatto con i bambini (nonni, insegnanti, vicini di casa), definiti "fonte extrafamiliare".

L'indagine epidemiologica oggi può avvalersi anche di tecniche genetiche che permettono di identificare la relazione tra i ceppi e definire il pattern di trasmissione del patogeno all'interno di una determinata area geografica. La tecnica del DNA finger-printing è utile per spiegare l'emergenza di alcune microepidemie di MT multiresistenti in piccole comunità, ospedali o in altre strutture istituzionalizzate [17].

Nel nostro studio l'analisi genomica del micobatterio è stata realizzata su ogni coltura positiva dei bambini e delle fonti, presso il Dipartimento di Igiene e Microbiologia dell'Università di Palermo.

La fonte di contagio è stata individuata in 44 casi (60%) con prevalenza in ambito intrafamiliare (42%); tra questi 14 presentavano fattori di rischio comportamentali e sociali associati: 6 erano alcolisti, 5 tossicodipendenti e 3 senza tetto. La fonte extrafamiliare, riscontrata nel 20% dei casi, era costituita da nonni e vicini di casa. L'analisi in relazione alla variabile età, nel raffronto tra soggetti con fonte nota (mediana = 5 anni) e non (mediana = 7 anni), ha mostrato che nei più giovani è stato più facile individuare la fonte di infezione ( $P = 0.03$ ).

Il fattore di rischio "immigrazione" è stato individuato in 4 bambini, di cui 2 residenti in Italia da meno di un anno e nati rispettivamente in Marocco e nello Sri Lanka, 1 nato in Italia ma tornato nel proprio paese di origine per una stagione ed 1 residente da più di un anno nel nostro paese.

Nel 73% dei casi la classe socio-economica di appartenenza era media o bassa.

Dei 62 bambini con malattia polmonare, 45 sono giunti alla nostra osservazione per sintomatologia compatibile con TB e 17 in seguito ad

indagine epidemiologica; tra questi ultimi, 12 avevano avuto un contatto stretto con un adulto affetto da TB in fase attiva e 5 presentavano un infiltrato > 5 mm all'intradermoreazione secondo Mantoux in seguito a screening scolastico.

La sensibilità ai farmaci antitubercolari è stata saggiata in 18/20 isolati nei bambini ed in 21/44 nel soggetto fonte, con identificazione di 5 ceppi resistenti per ogni gruppo. La resistenza verso un singolo farmaco ha interessato l'isoniazide in 1 bambino e la rifampicina in 1 adulto fonte. La resistenza a più di un farmaco è stata osservata in 8 casi: 4 nel bambino e 4 nel soggetto fonte (Tabella 1).

Per i casi pediatrici si può parlare di "resistenza primaria" poiché i pazienti non sono stati precedentemente trattati. In questi bambini la terapia

ha avuto una durata maggiore non solo a causa della modifica del regime terapeutico ma anche per la ritardata risposta clinico-radiologica al trattamento. Inoltre, il ricorso a farmaci antitubercolari diversi ha comportato controlli clinici più ravvicinati e maggiori effetti indesiderati specie all'etambutolo. Lo studio della sensibilità farmacologica nelle fonti dei bambini con coltura negativa ha guidato la terapia, con tempi di guarigione clinico-radiologica sovrapponibili a quelli dei soggetti con ceppi sensibili.

L'indagine del DNA finger-printing condotta sui ceppi di MT isolati nei nostri pazienti ha permesso di dimostrare la presenza di clusters (familiari o extrafamiliari) [18].

*Key words:* epidemiology, tuberculosis, childhood

## RIASSUNTO

La tubercolosi (TB) uccide ogni anno nel mondo 2 milioni di persone; di questi 250.000 sono bambini. In Italia la tubercolosi pediatrica rappresenta il 3,5% dei casi totali con un trend quasi costante nell'ultimo decennio.

Uno studio condotto in 71 bambini con malattia tubercolare - 62 forma polmonare, 9 meningoencefalite, 2 TB renale - che ha compreso l'analisi del DNA finger-printing, ha mostrato che la fonte di infezione è spesso rappresentata da un genitore o da individui che hanno vissuto nella stessa abitazione del bambino nell'arco dell'ultimo anno.

La sensibilità ai farmaci antitubercolari è stata saggiata in 18/20 isolati nei bambini ed in 21/44 nel soggetto fonte, con identificazione di 5 ceppi resistenti per ogni gruppo.

La resistenza verso un singolo farmaco ha interessato l'isoniazide in 1 bambino e la rifampicina in 1 adulto fonte. La resistenza a più di un farmaco è stata osservata in 8 casi: 4 nel bambino e 4 nel soggetto fonte.

Per i casi pediatrici si può parlare di "resistenza primaria" poiché i pazienti non sono stati precedentemente trattati. In questi bambini la terapia ha avuto una durata maggiore non solo a causa della modifica del regime terapeutico ma anche per la ritardata risposta clinico-radiologica al trattamento. Questi dati suggeriscono l'opportunità di rivalutare l'odierno trattamento della tubercolosi nei bambini, alla luce di una collaborazione integrata tra epidemiologo, infettivologo e pediatra.

## SUMMARY

*Tuberculosis (TB) kills 2 million people each year in the world, of which 250,000 are children. In Italy, paediatric TB is 3.5% of total cases with a steady trend in the last ten years. Childhood tuberculosis remains a disease of great concern because its occurrence always indicates recent transmission and is a pivotal indicator of effectiveness of TB control efforts.*

*The epidemiological study, including DNA fingerprinting, of 71 children affected by TB - 62*

*pulmonary, 9 meningitis, 2 renal- shows that the source case is frequently a parent or household member. Sensitivity to anti-tubercular drugs was tested for 18/20 isolates obtained from the children and 21/44 isolates obtained from infection sources with 5 resistant strains in each group.*

*One child was resistant to isoniazid, and one adult source to rifampin. Multi-drug resistance was observed in 8 cases: 4 children and 4 sources. In the children's case, we may use the term pri-*

mary resistance as the patients have not been previously treated with the drugs. These children's treatment lasted longer, not only because their regimen had been changed, but also because of their delayed clinical-radiological response to the

treatment. These data suggest that it would be opportune to re-evaluate current treatment of childhood tuberculosis, encouraging active and integrated cooperation between epidemiologists, infectious disease specialists and paediatricians.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO Report 2002. Global tuberculosis control, Surveillance, Planning, Financing.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 2001. Epidemiology of tuberculosis.
- [3] Cantwell M.F., Snider D.E., Cauthen G.M., Onorato I.M. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 272, 535-539, 1994.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity-United States, 1992. *MMWR* 42 (36), 1993.
- [5] UNICEF. Stop to TB. 2002.
- [6] The double burden of HIV infection and tuberculosis in Sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* 337, 849-851, 1997.
- [7] Codecasa L.R., Porretta A.D., Gori A. et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 3 (7), 589-595, 1999.
- [8] Sabatini S., Legnani G., Baldoni C., Danielli A. La tubercolosi in pazienti italiani ed extracomunitari. Revisione di casistica (1996-2001). *Infez Med* 1, 37-44, 2002.
- [9] WHO Anti tuberculosis drug-resistance in the World, Report 2000.
- [10] Migliori G.B., Fattorini L., Vaccarino P. et al. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 6 (1), 32-38, 2002.
- [11] Titone L., Romano A., Salsa L. et al. Cutipositività alla tubercolina in un campione della popolazione scolastica dell'area metropolitana di Palermo. *Riv. Pediatr. Prev. Soc.* 46, 33-36, 1996.
- [12] Maselli R., Signoriello G., De Angelis C.P., Brancato I., Saturnino A., Gallo C. Prevalence of tuberculosis infection among students in Naples. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 52 (4), 349-353, 1997.
- [13] Demi M. Prevalence and costs of tuberculin screening performed at Altopiano di Asiago (Vicenza) during a decade. *Pediatr. Med. Chi.* 19 (2), 91-94, 1997.
- [14] Regione Sicilia. Assessorato Regionale Sanità, 1997. Malattia tubercolare in Sicilia.
- [15] American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 1378, 2000.
- [16] American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 149, 1994.
- [17] Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.H. et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 326, 1514-1521, 1992.
- [18] Nastasi A., Mammina C. Epidemiological study of tuberculosis in Palermo, Italy: IS6110 fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* strain isolated in the years 1994-1998. *Infection* 6, 318-321, 1999.