

Gentile L.<sup>1</sup>, Ristagno P.D.<sup>1</sup>, Scibetta I.<sup>1</sup>, Lancella L.<sup>2</sup>, Corsi L.<sup>2</sup>, Dotta A.<sup>3</sup>, Perno C.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Microbiologia e Diagnostica Immunologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy;

<sup>2</sup> UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy;

<sup>3</sup> UOC Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy

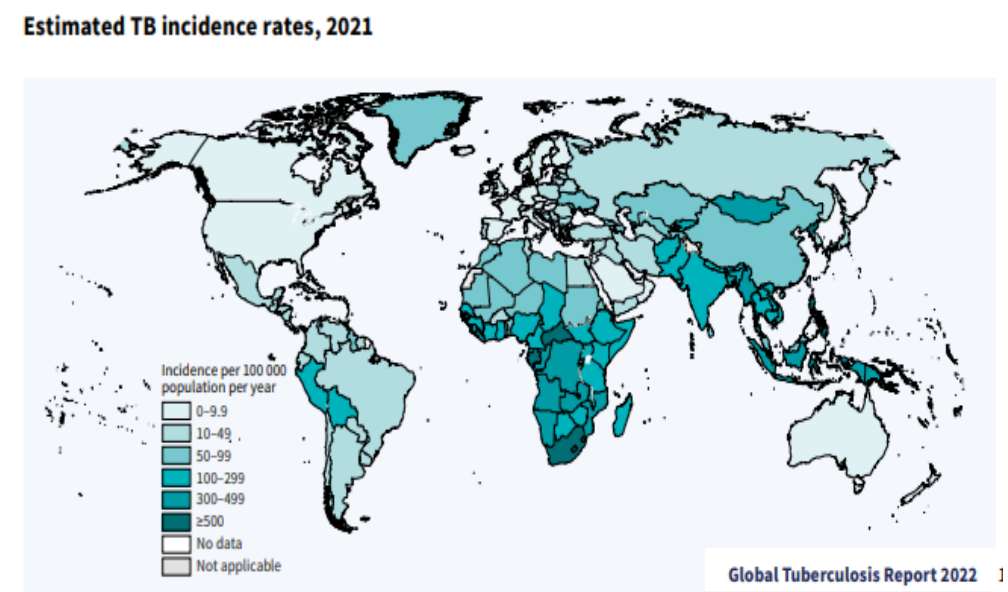
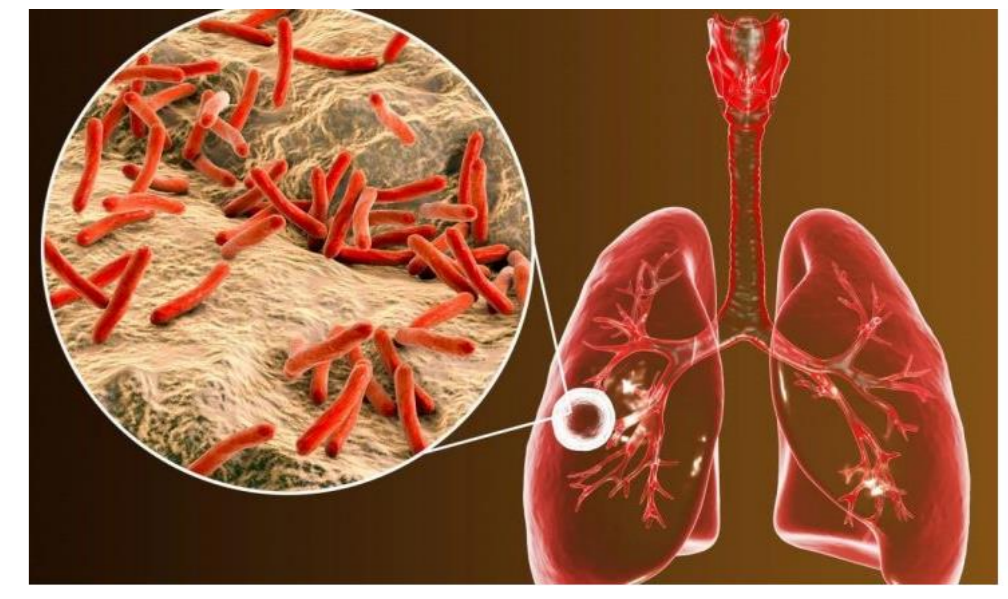
## INTRODUZIONE

La tubercolosi congenita è una manifestazione di tubercolosi nel neonato che, seppur rara, è presente anche nei paesi a bassa endemia. In epoca prenatale e post-natale la tubercolosi può essere acquisita per le seguenti vie:

- diffusione transplacentare attraverso la vena ombelicale al fegato fetale;
- aspirazione o ingestione di liquido amniotico infetto;
- inalazione aerea.

Circa il 50% dei bambini nati da madri con tubercolosi polmonare attiva sviluppa la malattia durante il primo anno di vita se non si esegue la chemioprophilassi o la vaccinazione.

La manifestazione clinica della tubercolosi neonatale non è specifica ma è in genere caratterizzata dall'interessamento di molti organi. Il neonato può apparire con malattia acuta o cronica e può avere: febbre, letargia, difficoltà respiratoria o polmonite non responsiva, epato-splenomegalia o difficoltà di accrescimento.



## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Riportiamo due casi di tubercolosi congenita in neonati prematuri nati rispettivamente alla 30a e 29a settimana di età gestazionale, ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS (Roma).

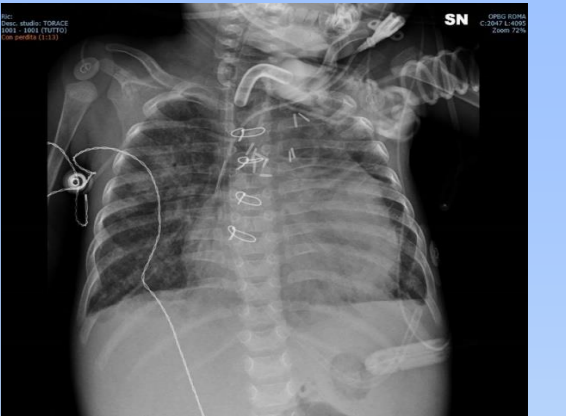
La diagnosi di TBC è stata effettuata a tre mesi di età per il neonato CASO-1 e a cinque mesi di età per il neonato CASO-2.

Entrambi i neonati sono stati trattati a pieno regime terapeutico (Etambutolo, Isoniazide, Pirazinamide e Rifampicina).

Al fine di ottenere un corretto inquadramento diagnostico e ridurre il rischio di morbidità e mortalità nel neonato, l'anamnesi del contesto familiare e delle condizioni socioeconomiche possono essere segnali importanti per includere la TBC in un algoritmo diagnostico differenziale che limiti il ritardo di inquadramento eziologico e l'adeguato trattamento.

## CASO 1

Neonato Pretermine (30 settimane di gestazione), basso peso alla nascita 1800 gr, nato da madre di origine nigeriana, da parto cesareo per arresto cardio-circolatorio materno. Giunge al Bambino Gesù a 4 giorni di vita con diagnosi di cardiopatia congenita complessa (sindrome del cuore sinistro ipoplasico). A pochi giorni dal ricovero viene effettuato un prelievo per il test di linfostimolazione tubercolare Quantiferon TB-Gold (Qiagen Heidelberg), risultato prima indeterminato e refertato con nota «*utile rivalutazione a distanza di 4-6 settimane*».



A poche settimane di distanza dal parto, la madre viene ricoverata in urgenza in altra struttura per meningite da cui viene isolato *Mycobacterium tuberculosis*. Viene pertanto avviata la ricerca di *M. tuberculosis* sia su aspirato gastrico che su liquor del neonato. Nonostante il piccolo non mostrasse segni di localizzazione centrale, in entrambi i campioni è stata rilevata la positività per MTBC-DNA confermata dall'esame fenotipico. Viene pertanto impostata terapia quadruplice. Una grave insufficienza multiviscerale complicata da super-infezione da *Klebsiella pneumoniae*-MDR e da *Serratia marcescens* complicano ulteriormente il quadro clinico fino all'exitus.

## CASO 2

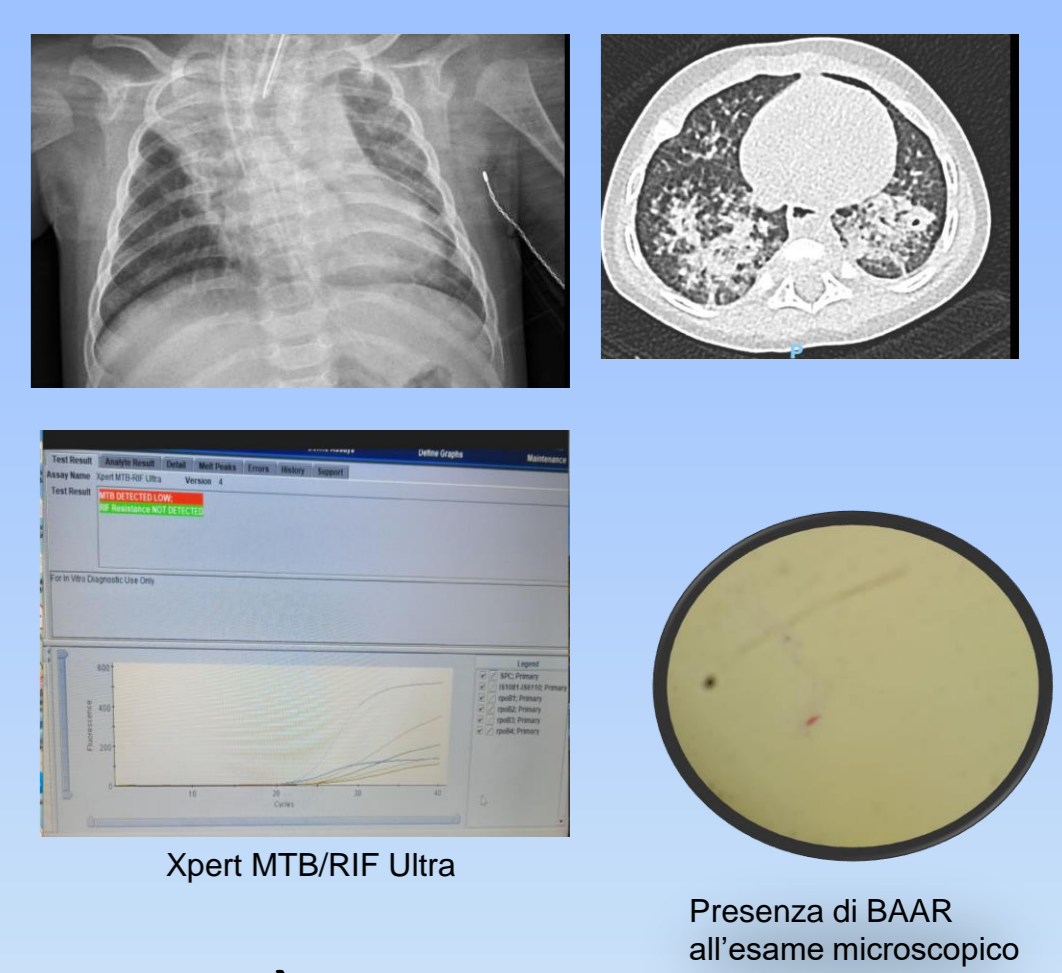
Neonato Pretermine (29 settimane di gestazione), basso peso alla nascita 1250 gr. Sesto figlio, nato da madre assuefatta all'uso di droghe ed alcol durante la gravidanza, il neonato viene ricoverato presso il nostro ospedale in due tempi diversi.

Le cause del primo ricovero sono state: prematurità, basso peso alla nascita, grave distress respiratorio. Le indagini virologiche e microbiologiche hanno mostrato un'infezione da Rhinovirus (23 CT) e una setticemia da *E. faecium* ed *E. coli*. Dimesso dopo 16 giorni di degenza, il piccolo viene nuovamente ricoverato in urgenza (a distanza di 7 giorni) con diagnosi di «*distress respiratorio e polmonite*». I ripetuti accertamenti microbiologici e virologici non portano ad una eziologia certa. A causa della persistenza di estese aree di consolidamento parenchimale polmonare vengono estese le indagini anche a patogeni non convenzionale. Il test Di linfostimolazione tubercolare Quantiferon mostra valori superiori al cut-off per entrambi i subset antigenici (TB1 0,50 UI; TB2 0,65 UI).

Il referto si conclude con la nota «*utile valutazione microbiologica specifica su campione biologico di aspirato gastrico*».

La diagnosi di TBC attiva è stata confermata in PCR con la rilevazione di MTB-DNA (Xpert MTB/RIF Ultra di Cepheid, Sunnyvale - CA) su aspirato gastrico, che ha mostrato presenza di 1-9 BAAR/100 campi microscopici. La positività all'esame colturale ha confermato l'identificazione di specie e la suscettibilità ai farmaci.

A distanza di 10 mesi il piccolo è in terapia con Rifampicina e Isoniazide.



## RISULTATI E CONCLUSIONI

La diagnosi di TBC nel paziente pediatrico rimane ancora oggi una sfida soprattutto a causa della presentazione clinica con segni e sintomi aspecifici, che ne può condizionare il corretto indirizzo diagnostico differenziale con altre patologie respiratorie. Al fine di ridurre il rischio di morbidità e mortalità nel neonato, anche l'anamnesi del contesto familiare e delle condizioni socioeconomiche possono essere indicatori importanti per includere la TBC in un algoritmo diagnostico differenziale che limiti il ritardo di inquadramento eziologico e l'adeguato trattamento.

Il caso 1 è un bimbo figlio di donna arrivata recentemente in Italia da un paese ad alta endemia. Il caso mostra come, la presenza di una condizione congenita grave possa aver influenzato il ritardo di attenzioni verso la presenza di una co-morbidità infettiva importante come quella tubercolare.

Una lettura attenta delle note alla refertazione avrebbe permesso un più tempestivo coinvolgimento clinico-microbiologico specialistico.

Il caso 2 conferma come le condizioni di disagio sociale, igieniche e sanitarie possano essere fattori favorevoli la malattia tubercolare soprattutto in soggetti deboli esposti. Come osservato frequentemente nella nostra realtà pediatrica, il bimbo ha avuto anche la funzione di «*sentinella*» permettendo di mettere in evidenza lo stato di malattia avanzata della mamma (lesioni cavitari multiple), nonché dei suoi 5 fratellini.

I nostri casi evidenziano la necessità di mantenere alto un sospetto di tubercolosi congenita/connatale soprattutto in presenza di supporto microbiologico avanzato sia in termini di tecnologie che di percorsi diagnostici dedicati.