

La tubercolosi nell'infanzia: cosa deve ancora sapere e saper fare il pediatra



Massimo Farneti*, Carlotta Farneti**

*Pediatria, Cesena. APeC; **Specializzanda in Pediatria, Università di Ferrara

BOX 1. Definizioni e quadri clinici	
Quadri clinico-laboratoristici della TB tratti dall'American Academy of Pediatrics	
Esposizione	Bambino che ha di recente avuto contatti significativi con un soggetto affetto da malattia tubercolare, ma manca la prova che sia avvenuta l'infezione. In questa fase, il bambino non presenta segni o sintomi di malattia, il test cutaneo alla tubercolina (TST) o il test di rilascio di interferone- γ (IGRA) sono negativi, la radiografia del torace è normale. NB: il bambino può essere infettato ma essere ancora nel periodo finestra.
Infezione tubercolare latente (Latent Tuberculosis Infection [LTBI])	Bambino che ha una Mantoux o un test IGRA positivo, ma nessuna evidenza clinica o radiologica di malattia tubercolare attiva. Sono inclusi in questa categoria pazienti con segni radiologici di pregressa infezione tubercolare (calcificazioni parenchimali e/o linfonodali ilari).
Malattia tubercolare [MT]	Bambino con infezione tubercolare (Mantoux e/o IGRA positivi), in cui siano presenti segni clinici e/o radiologici di malattia tubercolare (polmonare, extrapolmonare o entrambe).
Forme particolari di TB	
Tubercolosi multiresistente (Multi-drug-resistant tuberculosis [MDR-TB])	Forma di tubercolosi in cui l'infezione è causata da batteri resistenti al trattamento con almeno due dei farmaci di prima linea più potenti, l'isoniazide e la rifampicina.
Tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (Extensively-drug-resistant TB [XDR-TB])	Forma di tubercolosi resistente anche ai farmaci di seconda linea, resistente quindi anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno uno dei 3 farmaci iniettabili (kanamicina, capreomicina, amikacina).

Introduzione – Epidemiologia

La tubercolosi (TB) a livello mondiale, soprattutto nei Paesi poveri, continua a essere un importante problema di sanità pubblica. Si stima che nel 2014 vi siano stati globalmente 9,6 milioni di nuovi casi di TB, di cui un milione in età pediatrica. La mortalità negli ultimi anni è diminuita ma ancora 1,5 milioni di persone ogni anno muoiono per la TB, di cui 140.000 bambini.

A livello della Regione Europea OMS, comprendente 53 Paesi, sono stati stimati 340.000 nuovi casi di TB, di cui l'83% in 18 Paesi "ad alta priorità", cinque di questi facenti parte dell'Unione Europea (Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazakistan, Kirghizistan, Lettonia, Lituania, Moldavia, Romania, Russia, Tajikistan, Turchia, Turkmenistan, Ucraina e Uzbekistan). Dei 340.000 nuovi casi, 2258 si sono ve-

rificati in bambini <15 anni di età (tasso d'incidenza pari a 2,8/100.000).

L'incidenza di casi di TB notificati nel 2014 a livello della Regione Europea OMS continua a mostrare un trend in diminuzione rispetto agli anni precedenti (numero di casi diminuito del 16% rispetto al 2010). Per quanto riguarda la multiresistenza ai farmaci, è allarmante il dato che nel 2014 un quarto dei 480.000 casi mondiali di TB multiresistente (MDR-TB) si sia verificato nella Regione Europea, soprattutto nei Paesi dell'Est europeo (Box 1).

La situazione italiana

L'Italia è un Paese a bassa incidenza di TB: nel nostro Paese il tasso di incidenza annuale della TB nell'anno 2013 (ultimo anno di cui si conosce il dato ufficiale) è stato pari a 5,7 casi per 100.000 abitanti. L'Italia è pertanto ben al di sotto del limite OMS che definisce "Paese a bassa inci-

denza" una nazione con tasso annuale pari o inferiore a 10 casi per 100.000.

Nonostante il significativo ingresso nel nostro Paese di stranieri provenienti da zone ad alta endemia che presentano naturalmente tassi di incidenza molto superiori agli italiani, ciò non ha comportato un aumento nel tempo del tasso di incidenza generale, che al contrario presenta un trend in diminuzione.

Bisogna comunque considerare, al fine di indirizzare meglio gli interventi di profilassi, che circa il 66% dei casi di TB in Italia si è verificato in soggetti di nazionalità straniera.

Altro dato tranquillizzante è la bassa prevalenza nel nostro Paese di MDR-TB: solo il 3,1% delle TB contro un 18% a livello europeo OMS.

L'incidenza pediatrica (0-14 anni) di TB è di poco superiore a 1 per 100.000, pari a circa un terzo di quella europea.

Gioie e dolori di essere un Paese a bassissima incidenza di TB

Essere un Paese a bassissima incidenza di TB è un privilegio: gli abitanti dell'Italia infatti presentano un rischio molto limitato di incontrare il *Mycobacterium tuberculosis* e di infettarsi (LTBI); rischio ancor più basso è quello di ammalarsi di TB.

È necessario però tenere presente che una bassa incidenza si lega spesso a una bassa attenzione clinica legata in parte a una scarsa conoscenza della patologia stessa da parte del clinico (patologia ormai poco considerata nel curriculum formativo e nell'aggiornamento periodico del medico) e, in parte, al fatto che la TB non viene tenuta in considerazione nelle diagnosi differenziali. A ciò si aggiunge la intrinseca difficoltà diagnostica legata a una sintomatologia spesso assente o aspecifica. Il problema delle attuali scarse conoscenze nella classe medica della TB ha portato recentemente il Ministero della Salute, di concerto con le Regioni, a inserire come primo punto del documento "Stop alla tubercolosi in Italia: obiettivi e azioni prioritarie" l'obiettivo di "aumentare la percezione del problema (MMG, formazione)".

La rarità della malattia ha portato anche al conseguente smantellamento dei servizi dedicati (consorzi antitubercolari, sanatori ecc.), diminuendo così anche le competenze specialistiche che per decenni hanno caratterizzato questa patologia. Le competenze risultano ora frammentate tra vari servizi (Dipartimento Sanità pubblica, Ospedale, Dipartimento cure primarie ecc.), il che rende difficoltosa la gestione della profilassi e del trattamento, che invece dovrebbero essere strettamente legati.

Considerando inoltre che i tassi d'incidenza negli stranieri sono molto superiori agli italiani, la maggior parte delle TB e delle LTBI colpisce queste popolazioni, e ciò provoca ulteriori difficoltà di gestione a causa di barriere linguistiche, culturali e sociali (Tabella 1).

Concentrarsi sulle "popolazioni" a rischio

In una realtà a bassa endemia hanno poco significato, per il controllo e la profilassi della TB, interventi a livello della popolazione generale; la strategia più efficace si basa su:

- indagine epidemiologica di ogni caso di TB con successiva chemiopprofilassi dei contatti risultati infetti;
- corretta gestione clinico-terapeutica dei casi di TB e di LTBI;

TABELLA 1. Rischi di un Paese a bassa incidenza di TB e LTBI

Essere un Paese a bassa incidenza è un privilegio ma ci possono essere dei rischi...

- > Patologia rara per cui bassa attenzione clinica
- > Diminuzione delle competenze specialistiche e scomparsa dei servizi dedicati
- > Frammentazione delle competenze
- > Difficoltà di gestione legate a barriere linguistiche, culturali, sociali ecc.

TABELLA 2. Popolazioni a rischio di LTBI

- > Immigrati da zone ad alta endemia tubercolare
- > Contatto familiare o assimilabile con TB contagiosa
- > Operatori socio-sanitari in contesti a rischio (reparti geriatria, mal. infettive, lungodegenza ecc.)
- > Senza fissa dimora, tossicodipendenti, alcolisti ecc.

- controllo delle popolazioni a rischio di infezione TB e/o di malattia TB.

Ogni sanitario deve avere ben presente quali sono le cosiddette "popolazioni a rischio", tenendo conto che vi sono gruppi a rischio di sviluppare una LTBI, ma anche che ci sono sottopopolazioni in cui è maggiore il rischio di sviluppare la malattia tubercolare.

Nella Tabella 2 sono riportate le popolazioni a rischio di LTBI. Tra queste si segnalano:

- **Immigrati da zone ad alta endemia tubercolare**

Nel mondo esistono molti Paesi ove l'incidenza annuale di TB è molto elevata. OMS considera Paese ad alta endemia una nazione in cui il tasso d'incidenza sia $\geq 50/100.000$, mentre

considera un Paese ad altissima endemia se l'incidenza annua di TB è $\geq 100/100.000$. Nella Figura 1 è visibile la mappa mondiale con l'incidenza della TB. Nella Tabella 3 sono riportati, divisi per continente, i Paesi con incidenza di TB $\geq 50/100.000$.

I bambini (e i genitori) che provengono da Paesi ad alta endemia devono essere considerati a rischio di LTBI ed è opportuno che vengano sottoposti a controllo TB il più presto possibile dal loro arrivo in Italia. Altrettanta attenzione il pediatra dovrà riservare ai bambini adottati provenienti da questi Paesi. Spesso questi bambini sono a maggior rischio poiché assommano al rischio del Paese di origine quello della convivenza, a volte prolungata, in comunità a

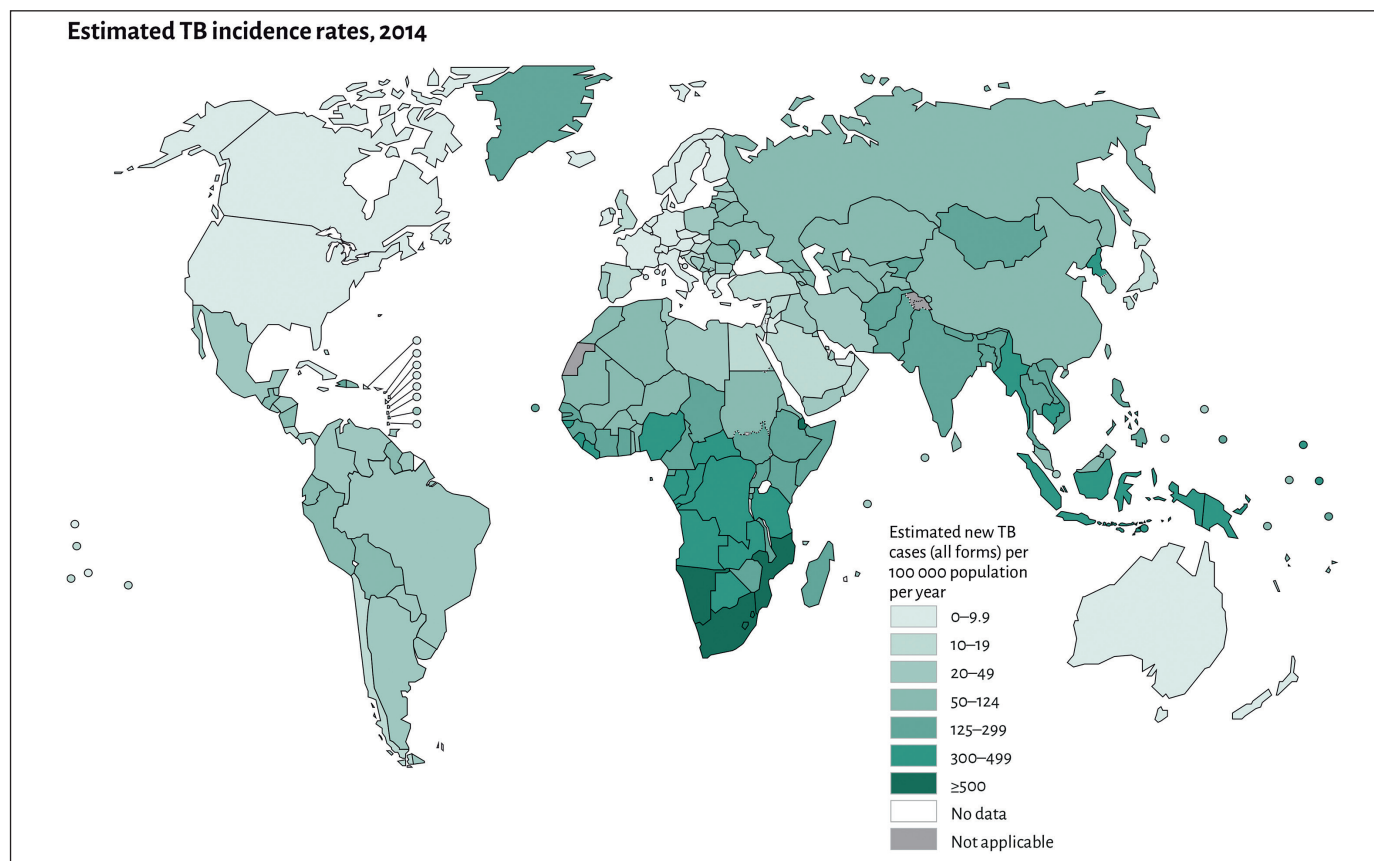


Figura 1. Tratta da "Global tuberculosis report 2015".

TABELLA 3. Paesi ad alta e altissima endemia tubercolare				
Africa				
Algeria	Costa d'Avorio	Lesotho	Nigeria	Tanzania
Angola	Djibouti	Liberia	Rep. Centrafricana	Togo
Benin	Eritrea	Madagascar	Ruanda	Uganda
Botswana	Etiopia	Malawi	Sao Tomè – Principe	Zaire (DR Congo)
Burkina Faso	Gabon	Mali	Senegal	Zambia
Burundi	Gambia	Marocco	Sierra Leone	Zimbabwe
Camerun	Ghana	Mauritania	Somalia	
Capo Verde	Guinea	Mozambico	Sud Africa	
Ciad	Guinea Bissau	Namibia	Sudan	
Congo	Kenya	Niger	Swaziland	
America del Nord, Centrale e Latina				
Bolivia	Groenlandia	Guyana	Honduras	Rep. Dominicana
Ecuador	Guatemala	Haiti	Perù	
Asia				
Afghanistan	Cambogia	India	Mongolia	Tailandia
Armenia	Cina	Indonesia	Myanmar	Tajikistan
Azerbaijan	Corea del Nord	Kazakhstan	Nepal	Timor-Est
Bangladesh	Corea del Sud	Laos	Pakistan	Turkmenistan
Bhutan	Filippine	Macao	Singapore	Uzbekistan
Brunei Darussalam	Hong Kong SAR. Cina	Malesia	Sri Lanka	Vietnam
Europa				
Bielorussia	Georgia	Latvia	Moldova	Ucraina
Fed. Russa	Kyrgyzstan	Lituania	Romania	
Oceania				
Kiribati	Micronesia	Papua – Nuova Guinea	Tuvalu	
Marshall Islands	Northern Mariana	Solomon Islands	Vanuato	

loro volta a rischio (brefotrofi, bimbi di strada ecc.).

- **Contatto familiare o assimilabile con TB contagiosa**

Il rischio d'infezione in caso di contatto con TB contagiosa dipende da alcune variabili:

- 1 Caratteristiche del caso fonte
- 2 Caratteristiche dell'esposizione
- 3 Grado di suscettibilità del soggetto esposto
- 4 Virulenza del germe

1. A ogni paziente con diagnosi di TB respiratoria va determinato il grado di contagiosità in base alla localizzazione anatomica (polmonare o laringea), ai reperti microbiologici (positività dell'espettorato per bacilli alcol-acido-resistenti [BAAR] all'esame microscopico) e radiologici (presenza di cavitazioni) e ad altri elementi che favoriscono la contagiosità (es. tosse frequente).

2. In primo luogo si devono tenere in considerazione la frequenza, la

durata dell'esposizione e la vicinanza alla fonte. Quest'ultima dipende a sua volta dalla condivisione di spazi confinati, dal tipo di ventilazione dell'ambiente stesso e dal volume d'aria condiviso con il paziente contagioso; classico esempio di alta esposizione è quella che avviene durante viaggi aerei, ove, pur essendo la durata limitata, il volume d'aria condiviso è molto elevato a causa del ricircolo dell'aria. Per valutare la vicinanza si adotta una suddivisione a tre livelli:

- contatti familiari o assimilabili: persone che convivono con il caso o che hanno condiviso lo stesso spazio confinato per numerose ore al giorno;
- contatti regolari: persone che condividono regolarmente lo stesso spazio chiuso;
- contatti occasionali: persone che condividono occasionalmente lo stesso luogo chiuso.

I membri della famiglia che vivono sotto lo stesso tetto con la fonte in-

fettante sono classificati sempre ad alto rischio di infezione.

In età pediatrica il rischio di contagio aumenta inoltre se la fonte infettante è la madre e se il bambino condivide il letto o la stanza da letto con il caso contagioso.

3. La suscettibilità all'infezione dipende da vari fattori, in primo luogo l'età. I bambini di età inferiore a 5 anni e gli adolescenti sono maggiormente suscettibili. Altre categorie a rischio sono rappresentate dalle persone affette da condizioni patologiche che determinano una depressione immunitaria (HIV, diabete scompensato, alcolismo, malnutrizione, anoressia nervosa ecc.), o sottoposte a trattamenti con farmaci immunosoppressori (corticosteroidi, antitumorali, anti-TNF α ecc.).

Fra tutte le categorie a rischio di LTBI, alcune corrono l'ulteriore rischio che la loro LTBI evolva più o meno velocemente in malattia TB.

TABELLA 4. Popolazioni e condizioni a rischio di malattia TB

- > Bambini ≤ 5 anni (molta attenzione ai neonati)
- > Infezione TB (LTBI) recente
- > Immunodepressione per: malattia (in particolare HIV), terapie (steroidi ad alte dosi, chemioterapia, antagonisti TNF α)
- > Alcune malattie croniche (diabete scompensato, fibrosi cistica, anoressia nervosa, insufficienza renale cronica, malnutrizione ecc.)

Nella **Tabella 4** sono riportate le popolazioni a rischio di malattia TB.

- **Bambini ≤ 5 anni** (molta attenzione ai neonati)
I bambini sotto i 5 anni di età, e in particolare sotto i 2 anni, presentano un rischio molto aumentato di sviluppare una malattia tubercolare. Minore è l'età e più è frequente che l'infezione si trasformi immediatamente in TB miliare con alta probabilità di sviluppare una meningite tubercolare. Fino al 40% dei bambini ≤ 2 anni con LTBI sviluppa una malattia tubercolare.
- **LTBI recente**
Il rischio, nella popolazione generale, che una LTBI evolva in malattia TB è di circa l'8-10%; questo rischio è concentrato particolarmente nei due anni successivi all'infezione. Il massimo livello di rischio si ha perciò in corso di infezione recente in un bambino sotto i 5 anni di età.
- **Immunodepressione**
L'HIV rappresenta la principale causa della recrudescenza di TB nei Paesi in cui l'HIV è endemica. Nel 2014 dei 9,6 milioni di nuovi casi il 12% era HIV positivo (pari a 1,2 milioni). Il rischio di passare da LTBI a TB per un soggetto HIV+ è calcolato tra il 7% e il 10% all'anno. Molta attenzione va inoltre posta a quei bambini che effettuano terapie immunosoppressive, in particolare con farmaci anti-TNF α , sempre più utilizzati per alcune malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide giovanile).
- **Alcune malattie croniche**
Numerose malattie croniche possono facilitare la comparsa di TB: il pediatra deve tenere in considerazione in particolare la fibrosi cistica, i tumori e l'anoressia nervosa. Va verificato sempre che i centri di assistenza per queste patologie abbiano eseguito regolarmente la ricerca della TB.

Le fasi da affrontare nella diagnostica della TB

Alla base della diagnostica per individuare una LTBI o una TB stanno i test immu-

nomediati (test cutaneo secondo Mantoux [TST] e test di rilascio dell'interferone γ [IGRA]) e la diagnostica per immagini (principalmente Rx del torace), senza naturalmente sottovalutare la clinica (**Box 2**) e gli altri esami di laboratorio (in primo luogo quelli per la ricerca dei batteri alcol-acido-resistenti nell'espettorato) (**Figura 2**).

La LTBI è definita come una infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (MT) in assenza delle caratteristiche cliniche e radiografiche della malattia TB. Essendo una diagnosi di esclusione, in caso di positività dei test immunomediati è necessario sempre eseguire almeno una radiografia del torace per escludere la malattia TB.

Qualora invece vi siano segni clinici e/o radiologici di malattia TB, è necessaria la conferma di laboratorio. Il gold standard diagnostico della TB è costituito dal riscontro diretto del bacillo di Koch (BAAR) all'analisi microscopica e/o colturale dell'espettorato o, in alternativa, dell'aspirato gastrico mattutino, prelevato con sonda. Tuttavia, per l'elevata frequenza delle forme paucibacillari e per l'oggettiva difficoltà a ricavare campioni biologici adeguati in età pediatrica, le indagini microscopiche risultano positive in meno del 10% dei bambini con diagnosi clinico-radiologica di TB, mentre l'esame colturale, che necessita di tempistiche molto più lunghe (fino a 8 settimane), risulta diagnostico in circa il 40% degli affetti, con conseguente rischio di sottostima diagnostica. Per ovviare a ciò recentemente sono stati sviluppati metodi che si basano su tecniche molecolari di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT), e che, utilizzando la reazione a catena polimerasica (PCR), sono in grado di rilevare materiale

genetico proprio del MTB presente anche in minima quantità all'interno dei campioni biologici analizzati.

Come sopra accennato, i test diagnostici immunomediati sono costituiti da TST e IGRA, entrambi fondati sulla messa in evidenza dell'immunità cellulo-mediata che si sviluppa da 2 a 12 settimane dopo l'infezione (periodo finestra). Questo deve essere tenuto in attenta considerazione poiché durante il "periodo finestra", i test possono risultare falsamente negativi. Un altro limite del TST, ma non dei test IGRA, è la negatività in corso di TB qualora la malattia provochi uno stato anergico, fatto non raro nell'infanzia e nell'adolescenza.

Il TST consiste nell'iniezione intradermica, a livello della faccia volare dell'avambraccio, di 0,1 ml contenenti 5 unità di derivato proteico purificato tubercolinico (PPD). Dopo circa 48-72 ore si valutano le dimensioni dell'infiltrato dermico (diametro massimo dell'infiltrato in mm). Tale valutazione non è fissa, ma risente di fattori epidemiologici e di rischio propri di ciascun soggetto. Per soggetti a basso rischio si considera positivo un infiltrato di diametro ≥ 15 mm. Nei soggetti a più alto rischio (es. contatti con malati TB) si adotta come cut off un infiltrato ≥ 5 mm. Nella **Tabella 5** è riportato uno schema esemplificativo del cut off del TST da adottare nei bambini. Da segnalare che in caso di soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia il cut off dell'infiltrato è ≥ 10 mm. La variabilità del cut off adottato incide naturalmente sui valori di sensibilità e specificità: più alto è il cut off per considerare "positiva" una persona, più si alza la specificità (pochi falsi positivi) a scapito della sensibilità.

BOX 2. Manifestazioni cliniche della tubercolosi

Le manifestazioni cliniche dipendono soprattutto dalla localizzazione della malattia e sebbene la localizzazione polmonare sia di gran lunga la più frequente, trattandosi di una malattia sistemica, possono essere interessati ogni organo e sistema.

La principale localizzazione della tubercolosi pediatrica è quella polmonare con linfadenopatia ilare, rappresentando il 70-75% dei casi. Tra le localizzazioni extratoraciche, la forma linfonodale è la più frequente; seguono la localizzazione al sistema nervoso centrale, pleurica, miliare e/o disseminata e ossea.

Le forme miliari e meningee sono più frequenti nei bambini di età inferiore ai 3 anni e/o nei bambini HIV positivi.

La TB polmonare, nella quasi totalità dei casi, si manifesta con sintomi poco specifici: febbre (semitina), tosse (secca e irritativa), inappetenza, astenia, adinamia, sudorazione e calo ponderale. Più del 50% dei lattanti e dei bambini con quadro radiografico di tubercolosi polmonare da moderato a severo non presenta in realtà segni clinici e viene individuato soltanto in seguito alle indagini svolte nei contatti di casi-indice.

I bambini, soprattutto di età inferiore ai 3 anni, hanno un rischio maggiore di progressione verso forme extra-polmonari (25-30% dei casi) rispetto agli adulti (15% dei casi). Molta attenzione quindi in caso di crisi convulsive subentranti, vomito, irritabilità o sonnolenza, paralisi dei nervi cranici e rigidità del collo, che possono essere suggestivi per una meningite tubercolare. La sintomatologia dolorosa dello scheletro rappresenta una "red flag" per localizzazioni ossee e la presenza di ghiandole ingrossate e dure, soprattutto a livello del collo, una "red flag" di una forma linfonodale.

TABELLA 5. Schema esemplificativo del cut off del TST da adottare nei bambini, tratto da "Linee Guida per il Controllo della Tuberculosis nella Regione Veneto"

Cut off	Gruppo a rischio	Quando eseguire il TST
≥ 5 mm	Infezione da HIV	All'atto della diagnosi Annualmente se altri fattori di rischio per TB Con l'immunoricostruzione*
	Contatti recenti di TB attiva	Basale e, se negativo, 8-10 settimane dopo il termine dell'esposizione
	Età < 1 anno – a basso rischio	NON RACCOMANDATO
≥ 10 mm	Bambini > 6 mesi immigrati da o che hanno vissuto per > 12 mesi in Paesi ad alta endemia	All'arrivo in Italia
	Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio (p.e. contatti regolari con adulti HIV+, senza tetto, carcerati, tossicodipendenti per via endovenosa)	Ogni 2 anni
	Bambini con condizioni cliniche favorevoli la TB: - diabete mellito - insufficienza renale cronica - leucemia o linfomi - malnutrizione/calco ponderale > 10% del peso corporeo ideale	Al momento della diagnosi
	Età > 1 anno e < 5 anni – a basso rischio	NON RACCOMANDATO
≥ 15 mm	Età > 5 anni – a basso rischio	NON RACCOMANDATO

*p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy – terapia antivirale fortemente attiva)

In generale la sensibilità del TST viene considerata buona (pochi falsi negativi); la sensibilità è minore nei bambini variando dal 75% al 90%.

Il TST presenta una specificità non ottimale (discreto numero di falsi positivi). Questo problema dipende soprattutto da due fenomeni:

- a cross-reazione con il vaccino antitubercolare BCG;
- b cross-reazione con micobatteri non tubercolari (MNT).

Ciò è dovuto al fatto che il PPD contiene antigeni in comune con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) e con i MNT. Per questi motivi il TST può fornire risultati falsamente positivi quando eseguito in individui precedentemente vaccinati oppure con infezioni micobatteriche non tubercolari. Mentre le infezioni non tubercolari in Italia sono rare per cui è trascurabile la frazione di false positività a esse conseguenti, l'evenienza di una falsa positività può essere frequente nei soggetti provenienti da aree ad alta endemia ove la vaccinazione è ancora effettuata routinariamente, a volte anche con richiami periodici (soprattutto nei Paesi francofoni dell'Africa). Un altro limite del TST è la possibilità, soprattutto nei vaccinati, di presentare il cosiddetto "effetto booster" se si ripete il test. Ciò comporta un aumento del diametro dell'infiltrato non dovuto a una sopravvenuta infezione o reinfezione TB ma alla riattivazione della memoria immunologica già presente, conseguente alla sensibilizzazione dei linfociti T al PPD. Questo effetto deve essere tenuto in considerazione

in caso di ripetuti TST nel tempo, come può essere negli immigrati nei primi due anni dal momento dell'immigrazione o nei sanitari operanti in reparti a rischio (es. malattie infettive, lungodegenze ecc.). Normalmente viene preso come TST di riferimento il secondo test eseguito a una certa distanza dal primo e solo in caso di un aumento dell'infiltrato >10 mm ai test successivi si può ritenere che si tratti di infezione o riattivazione della TB. Il riscontro di risultati "positivi" in questi casi può essere comunque difficilmente distinguibile da una vera conversione post-infettiva.

Accanto a questi problemi legati direttamente al test è opportuno sottolineare altre tre variabili che possono limitare l'uso del TST. Le prime due sono legate al personale addetto all'esecuzione dell'iniezione intradermica e a quello addetto alla lettura dei risultati. Entrambe le azioni possono apparire teoricamente semplici ma nella pratica non lo sono, soprattutto se il personale incaricato non ne esegue/legge un congruo numero routinariamente. Anche in fase di lettura possono sorgere difficoltà di interpretazione sull'area dell'infiltrato da misurare; la metodologia più precisa è quella di utilizzare una penna biro perpendicolarmente alla cute facendo scorrere la punta fino allo "scalino" della zona infiltrata. La terza variabile è la necessità che il soggetto si presenti per la lettura del test dopo 48-72 ore, cosa che rischia di provocare una perdita al follow-up, soprattutto in soggetti/zone socialmente fragili.

Da ultimo è da ricordare che il TST ha un costo molto basso rappresentando, soprattutto in contesti a risorse limitate, un rilevante vantaggio.

I test IGRA sono test "in vitro" su campioni di sangue venoso, basati sul principio che, nei soggetti infettati da MTB, i linfociti T producono interferone γ (IFN- γ) specifico se stimolati da specifici antigeni micobatterici tubercolari (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7). Un alto livello di produzione di IFN- γ specifico è indicativo d'infezione tubercolare. In commercio attualmente in Italia esistono due test IGRA, il QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay e il T-SPOT TB. I dati finora forniti dalla letteratura non evidenziano significative differenze in sensibilità e specificità tra i due IGRA, che possono perciò essere considerati equivalenti dal punto di vista delle performance. Attualmente la maggior parte dei laboratori utilizza il QuantiFERON-TB. Il risultato di questi test viene espresso come positivo, negativo o indeterminato. Un valore "indeterminato" degli IGRA non significa che il test ha fallito, ma indica che il campione presenta una risposta non adeguata o non interpretabile. Se escludiamo i casi di errore (prelievo non adeguato o errore di laboratorio), piuttosto rari e facilmente superabili con un secondo esame di controllo, il valore indeterminato può essere interpretato come uno stato di anergia (es. immunodepressione severa) con scarsa produzione di IFN- γ (con l'uso del TST invece i casi di anergia risultano negativi e non sono distinguibili dai veri negativi).

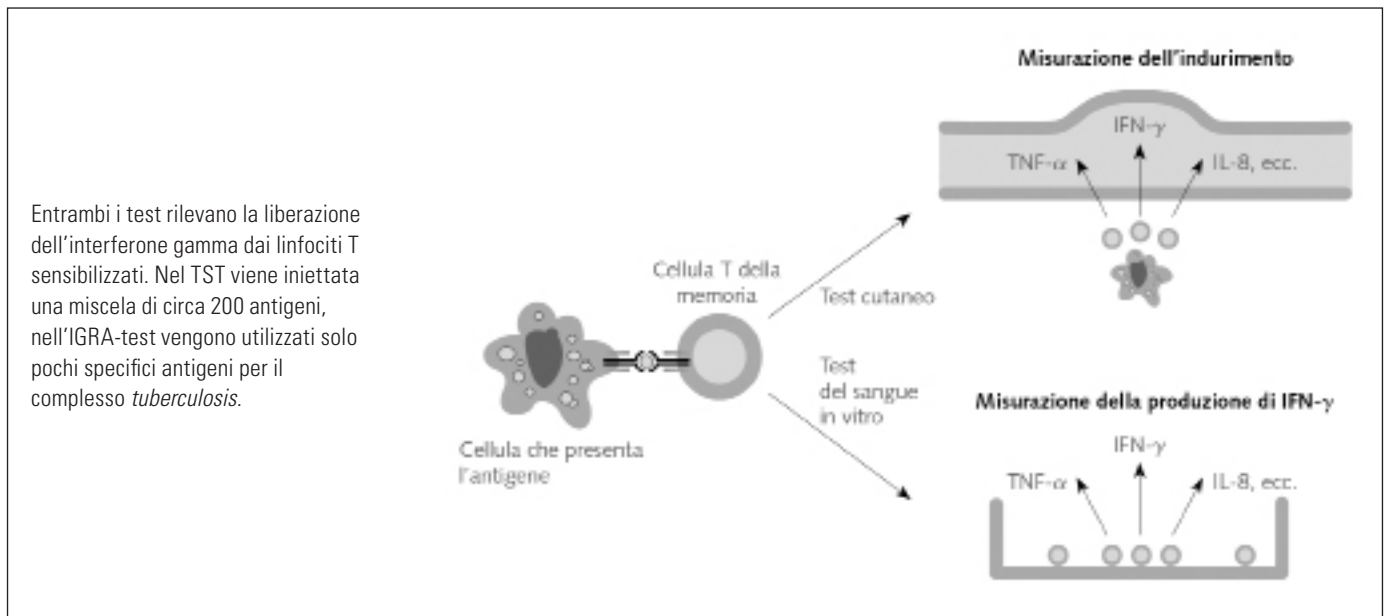


Figura 2. Principio dei test per la rilevazione dell'infezione tubercolare latente (tratto da "Manuale della tubercolosi", Lega polmonare svizzera 2011).

Gli IGRA non erano in passato indicati nei bambini, in particolare in quelli <5 anni, a causa della mancanza di dati attendibili e poiché sembravano più frequenti i risultati indeterminati; una recente meta-analisi ha invece evidenziato una buona risposta anche in questa fascia di età. Questi test mostrano altre due caratteristiche migliorative rispetto al TST: non presentano effetto booster e non sono influenzati dalla vaccinazione BCG né da infezioni da micobatteri non tubercolari, poiché tali test si basano su antigeni che sono specifici per il *Mycobacterium tuberculosis*. Ciò fa sì che gli IGRA test abbiano una specificità maggiore del TST, mentre la sensibilità è solo leggermente migliore.

I test IGRA hanno però due limiti: un alto costo e la necessità di un laboratorio di alto livello qualitativo; per questi motivi tali test non vengono consigliati dall'OMS nei Paesi con risorse limitate.

Le linee guida più recenti raccomandano di impiegare in prima battuta il TST e nei casi positivi di aggiungere, per migliorare la specificità, gli IGRA test. Questa metodologia in due fasi permette di confermare l'infezione da MT e di evitare inutili trattamenti per false LTBI. Questa strategia si è dimostrata la più efficace sotto il profilo dei costi.

In caso di contatto certo con un soggetto infettante sarà inoltre necessario verificare a quando risale l'ultimo contatto e programmare l'eventuale esecuzione di una seconda serie di test immunomediati alla fine del "periodo finestra", sincerandosi dell'allontanamento dalla fonte infettante. Nel caso in cui il soggetto in questione abbia < 5 anni o sia ad alto rischio (es. HIV), durante il "periodo finestra" è necessario eseguire la chemioprolifassi.

Nel caso si tratti di un neonato, oltre a un attento follow-up clinico che deve prolungarsi a lungo, sarà necessario ripetere il test immunomediato a 6 mesi dalla fine del "periodo finestra" per evitare eventuali infezioni sconosciute.

La profilassi nella LTBI

Come già precedentemente accennato, prima di avanzare la diagnosi di LTBI è indispensabile escludere la presenza di malattia TB; inoltre bisogna tenere presente che, soprattutto in pediatria, la negatività dei test immunomediati non è sufficiente per escludere la malattia qualora ci sia un sospetto di TB. Questo comporta che, davanti alla positività dei test immunomediati o a un forte sospetto di malattia TB, sia necessaria l'esecuzione di una radiografia del torace ed eventualmente degli esami ematochimici per la valutazione delle condizioni generali. Qualora queste indagini risultino negative, si può avanzare la diagnosi di LTBI e programmare la chemioprolifassi con lo scopo di abbassare il rischio di evoluzione in malattia TB.

La chemioterapia profilattica si basa sull'uso dell'isoniazide (INI). Durante il trattamento con INI in età pediatrica non sono necessari esami di funzionalità epatica, che invece sono opportuni nell'adulto anche se da una revisione del 2010 il controllo della funzionalità epatica appare meno stringente che in passato, vista la rarità degli effetti collaterali.

La profilassi con INI, ben condotta, abbassa del 60%, in età pediatrica, il rischio di evoluzione della LTBI in malattia tubercolare.

La profilassi deve essere eseguita giornalmente per almeno sei mesi al dosaggio di

5-10 mg/kg; nel neonato e nel lattante è opportuno associare all'INI la piridossina (da 5 a 10 mg/die) per prevenire le neuropatie periferiche causate dall'INI (la neuropatia è stata attribuita a una reazione tra INI e vitamina B6, che provoca un deficit di vitamina B6).

Qualora ci siano difficoltà nel seguire lo schema terapeutico giornaliero (es. scarsa compliance), esistono schemi "semplificati" di assunzione dei farmaci che permettono di raggiungere gli stessi effetti di protezione con un minor numero di somministrazioni. I due schemi "semplificati" più adottati ed efficaci sono: la somministrazione di INI al dosaggio di 20-30 mg/kg/dose, 2 volte/settimana per almeno 6 mesi (+ piridossina nel lattante); oppure, nei bambini > 2 anni, regimi settimanali per 12 settimane di INI (15 mg/kg) + rifampicina (10-14 kg = 300 mg; 14-25 kg = 450 mg; 25-32 kg = 600 mg; 32-49,9 kg = 750 mg) (si segnala però che la rifampicina, una rifampicina a lunga emivita, non è attualmente disponibile in Italia).

In caso di compliance particolarmente bassa, indipendentemente dallo schema profilattico scelto, il regime DOT (Directly Observed Treatment, somministrazione del trattamento sotto osservazione diretta da parte di un incaricato) rimane la scelta più opportuna, poiché una buona parte delle TB post-profilassi sono dovute a una chemioprolifassi non correttamente eseguita.

La chemioprolifassi è fondamentale, ma bisogna tenere presente che abbassa "solo" del 60% il rischio di malattia tubercolare post-LTBI nell'infanzia. Tenendo presente inoltre che il 50% delle malattie TB si ha nei due anni dopo il contagio, risulta fondamentale eseguire per almeno un

biennio un attento follow-up dopo aver concluso la chemioprolifassi.

La terapia nella malattia TB

I principi di trattamento e gli schemi raccomandati per l'utilizzo dei farmaci nella malattia TB sono in generale simili in adulti e bambini.

La durata della terapia per forme di tubercolosi polmonare ed extrapulmonare nei bambini è di regola di sei mesi. Esistono vari schemi, il più utilizzato si basa sull'utilizzo di INI e rifampicina, associati, nei primi due mesi, a pirazinamide ed eventualmente etambutolo. Nella maggior parte dei casi è sufficiente una tripla combinazione (INI, rifampicina [10-15 mg/kg/die], pirazinamide [25-35 mg/kg/die]); se si sospetta una resistenza ai farmaci antitubercolari, va iniziata invece una quadriterapia (in aggiunta etambutolo o un aminoglicoside).

I bambini metabolizzano l'INI più rapidamente degli adulti. Nella prima infanzia viene perciò raccomandata una posologia più elevata (10 mg/kg/die; max 300 mg) rispetto a quella per i giovani e gli adulti. L'impiego di etambutolo nella prima infanzia necessita di un'attenta valutazione rischi/benefici poiché, pur essendo la neurite ottica un effetto collaterale molto raro, nell'infanzia è difficoltoso effettuare una diagnosi precoce dell'alterata percezione dei colori. Anche l'etambutolo presenta un metabolismo più veloce nei bambini e perciò viene raccomandato in dosaggi più elevati di 20 (15-25) mg/kg/die.

Nei bambini con immunodeficienze, in particolare HIV, la terapia in linea generale si rifà allo stesso schema terapeutico standardizzato utilizzato per i casi immunocompetenti. I pazienti HIV positivi però presentano nel corso del trattamento un tasso di effetti collaterali maggiore. Un altro problema di particolare rilevanza nel trattamento antitubercolare di pazienti HIV positivi è costituito dalle interazioni con la terapia antiretrovirale: essendo queste ultime particolarmente complesse, è necessario richiedere il consiglio di uno specialista.

La profilassi con vaccino BCG

Il vaccino BCG è un vaccino vivo costituito da un ceppo attenuato di *Mycobacterium bovis*, usato in oltre 100 Paesi, per la maggior parte a risorse limitate. È usato principalmente in piccoli lattanti per la prevenzione della grave tubercolosi miliare in età pediatrica. Il BCG ha una elevata efficacia protettiva (fino all'80%) verso la meningite tubercolare e la TB miliare nel bambino ma perde di efficacia nel tempo; inoltre non vi è una standardizzazione del vaccino, per cui composizione ed efficacia

variano da produttore a produttore. Le caratteristiche del BCG sono tali per cui non è indirizzato alla prevenzione della TB ma solo a evitare, nell'infanzia, TB gravi e mortali. Questo è il motivo per il quale il BCG ha solo marginalmente contribuito alla diminuzione dell'incidenza della TB.

Nella nostra realtà la vaccinazione BCG non è indicata per la popolazione generale; attualmente le norme sull'uso del vaccino antitubercolare BCG fanno riferimento al DPR del 7/11/2001, n. 465, che all'articolo 1 sancisce, per quanto riguarda l'età pediatrica, quanto segue: "la vaccinazione antitubercolare è obbligatoria per: a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio". Queste indicazioni restringono perciò l'uso del vaccino ai soli casi in cui "persista il rischio di contagio"; difficile però nella pratica stabilire i casi in cui vi sia effettivamente tale rischio, soprattutto quando la TB colpisce soggetti in condizioni socio-sanitarie precarie. Nonostante dunque la vaccinazione con BCG sia ancora obbligatoria in casi selezionati, attualmente il vaccino non è reperibile presso le AUSL.

Il ruolo del pediatra di famiglia nella profilassi della TB

Quali possono essere, nella nostra realtà italiana, i ruoli dei vari professionisti della salute nella profilassi della TB? Escludendo la terapia della TB che è di competenza specialistica, ci si concentra sul controllo delle popolazioni a rischio e sulla corretta gestione dei bambini che presentano una LTBI.

Controllo delle popolazioni a rischio

È compito dei servizi delle AUSL (Igiene pubblica e/o Pediatria di comunità) lo screening degli immigrati da zone ad alta endemia (Tabella 3). Dato che il periodo a più alto rischio di passaggio da LTBI a malattia TB sono i primi due anni dopo l'immigrazione, periodo spesso caratterizzato da condizioni socio-economiche più precarie, lo sforzo dei Servizi si deve concentrare in questa finestra temporale e in questa fascia di immigrati (soggetti di recente immigrazione da Paesi ad alta endemia tubercolare). Per l'età pediatrica esistono due efficaci filtri che, se ben attivati, possono rappresentare validi momenti per attuare uno screening:

- a iscrizione del bambino alle comunità educative e alla scuola;
- b vaccinazioni obbligatorie e raccomandate.

Nelle AUSL ove ciò avviene lo screening delle LTBI pediatriche rappresenta un valido strumento preventivo e inoltre, dato che in ogni LTBI pediatrica è opportuna la ricerca della fonte infettante, la scoperta di una LTBI in un bambino può rappresentare la chiave per mettere in evidenza una TB infettante nell'ambito familiare, con un'importante ricaduta in termini di cura del soggetto malato e di profilassi dei contatti.

Qualora la AUSL non abbia attivato un sistema di sorveglianza per la TB nelle popolazioni immigrate, è opportuno che il pediatra di famiglia (PdF), al momento della presa in carico, si prenda l'impegno dello screening TB dei propri piccoli assistiti immigrati di recente da aree ad alta endemia.

È altresì compito del PdF sorvegliare le popolazioni a rischio per problemi clinici. Tenendo conto di una media di 800 assistiti, ogni pediatra dovrebbe avere 2/3 assistiti, affetti da una malattia o curati con farmaci, a rischio di sviluppare una TB. Pur essendo tutti pazienti che, per l'importanza della loro patologia, vengono usualmente seguiti da Centri di 2°/3° livello e quindi da colleghi esperti e che dovrebbero adottare protocolli di follow-up comprendenti anche il controllo TB, non è infrequente incontrare tra questi piccoli malati casi in cui non è stato eseguito lo screening TB.

Sorveglianza dei bambini con LTBI

Una volta effettuata diagnosi di LTBI e impostata la terapia profilattica, compito dei servizi specialistici (pediatri ospedalieri, medici infettivologi ecc.), si apre un lungo periodo di follow-up (almeno un biennio). Nella prima fase ci si dovrà focalizzare sul controllo della corretta assunzione del/i farmaco/i e successivamente sulla sorveglianza clinica del bambino per cogliere precocemente eventuali segni di una malattia TB "sfuggita" alla chemioprolifassi.

Tutte queste azioni possono essere efficacemente svolte dal PdF in collegamento con il Servizio specialistico che ha impostato la chemioprolifassi. La vicinanza e la consuetudine che ha il PdF nei confronti dei suoi assistiti possono permettere un migliore controllo della terapia e una più facile messa in risalto di eventuali segni clinici di sospetto (in particolare nel bambino più piccolo la scarsa crescita). È consigliabile anche che il proseguo della terapia profilattica venga prescritto dal PdF, in modo che sia più facile verificare l'aderenza allo schema terapeutico impostato rispetto alla quantità di farmaci prescritti.

Prospettive future

Al momento si possono identificare tre filoni di ricerca che potranno in un futuro, presumibilmente vicino, aiutare a migliorare il controllo della TB:

- migliori test per identificare i soggetti con LTBI a maggior rischio di evolvere in malattia;
- schemi di chemioprolifassi più brevi, efficaci e meglio tollerati;
- nuovi vaccini più efficaci.

Per quanto riguarda i test è opportuno tenere presente che i soggetti con LTBI sono di fatto asintomatici e attualmente non esistono strumenti per sapere chi progredirà da LTBI a malattia attiva; non si è perciò in grado di eseguire una profilassi solo nei pazienti veramente a rischio e quindi una "profilassi personalizzata". Ciò comporta la difficoltà di far comprendere al soggetto con LTBI l'importanza della chemioprolifassi quando nella popolazione adulta il rischio di evolvere in TB attiva è "solo" del 10% (in età pediatrica questo è diverso poiché, soprattutto nel bambino piccolo, questo rischio è molto più alto, fino al 60%). Un recentissimo studio di Zak e collaboratori suggerisce la possibilità di mettere in evidenza la presenza di biomarcatori genetici nel sangue, utili a identificare le persone a rischio per la progressione in malattia TB attiva. Se i risultati di questo studio fossero confermati e la tecnica laboratoristica utilizzata diventasse accessibile, ciò permetterebbe la selezione di quei soggetti a cui prioritariamente indirizzare la chemioprolifassi.

Per quanto riguarda il secondo punto, è necessario ricordare la difficoltà di portare a termine il ciclo di chemioprolifassi: un recente lavoro statunitense riporta che solo il 50% di coloro che iniziano la chemioprolifassi la completano. I nuovi schemi di profilassi "semplificati" possono essere un aiuto importante per superare l'alto abbandono della terapia. Ci si augura che la rifampicina, indispensabile per lo schema profilattico più breve, sia al più presto disponibile anche in Italia.

In pediatria non sono presenti problemi di tollerabilità ai farmaci utilizzati nella chemioprolifassi, come invece succede nell'adulto, con necessità a volte di sospensione del trattamento; problemi analoghi si possono invece avere in pediatria per quanto

riguarda la politerapia in corso di malattia tubercolare (es. etambutolo). Tutto ciò rende urgente la ricerca di nuovi farmaci efficaci e sicuri soprattutto per le TB multifarmacoresistenti.

Come sopra accennato, l'efficacia del vaccino BCG è limitata sia come copertura che come durata nel tempo. Nelle aree ad alta endemia l'avvento di nuovi vaccini più efficaci potrebbe aiutare significativamente il controllo della TB. Mai come negli ultimi anni così tanti gruppi di ricercatori stanno lavorando sullo sviluppo di vaccini anti-TB innovativi. Approcci sofisticati nella progettazione dei vaccini hanno portato a varie tipologie di vaccini: BCG da ceppi ricombinanti, ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* attenuati, piattaforme virali funzionanti da vettori di proteine antigeniche tubercolari ricombinanti, proteine tubercolari ed estratti da micobatteri combinati con nuovi adiuvanti. Attualmente sono entrati in sperimentazione quindici vaccini, di cui 8 in fase 2 e 3. Tutti questi vaccini hanno come popolazione target gli adolescenti e gli adulti, fonti infettanti primarie, allo scopo di avere un impatto significativo sulla epidemia di tubercolosi globale. Questi vaccini mirano sia a prevenire l'infezione (pre-esposizione) sia a prevenire la progressione primaria verso la malattia o la riattivazione della LTBI (post-esposizione).

Vi sono finalmente i presupposti per avere dai nuovi vaccini anti-TB un importante contributo per sconfiggere la tubercolosi.

✉ carlotta.farneti@student.unife.it

Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:91.

Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:S3.

Blumberg HM, Ernst JD. The Challenge of Latent TB Infection. *JAMA* 2016;316:931-3.

D'Ettore G, Faccini E, Mangiarotti V, et al. Linee Guida per il Controllo della Tubercolosi nella Regione Veneto. Direzione Regionale per la Prevenzione – Servizio di Sanità Pubblica e Screening, 2007.

Ge L, Ma JC, Han M, et al. Interferon- γ release assay for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in children younger than 5 years: a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:1255-63.

Harris RC, Sumner T, Gwenan M, Knight G M, et al. Systematic review of mathematical models exploring the epidemiological impact of future TB vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;0:1-20.

Ki Wook Y, Young Kwang K, Hae Ryun K, et al. Usefulness of interferon- γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in young children. *Korean J Pediatr* 2016;59:256-61.

Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1374-81.

Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Anhulo Y, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:694-700.

Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *clin infect dis* 2014;58:470-80.

Manuale della tubercolosi. Lega polmonare svizzera e Ufficio federale della sanità pubblica, luglio 2011.

Martini S. Nuove metodiche diagnostiche nella tubercolosi pediatrica. *Area Pediatrica* 2013;14:30-9.

Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:419-28.

Stockdale AJ, Duke T, Graham S, et al. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the diagnostic accuracy of gastric aspiration for the diagnosis of tuberculosis in children? *J Trop Pediatr* 2010;56:291-8.

Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169:247-55.

Visca P, D'Arezzo S, Principe L. Innovazione tecnologica nella diagnostica delle infezioni occupazionali batteriche e fungine aerotrasmesse, 2009. Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani".

WHO-Global Tuberculosis Report 2015. World Health Organization. Ginevra, Svizzera, 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet* 2016;387:2312-22.