

## **Test cutaneo mirato e trattamento dell'infezione tubercolare latente nei bambini e negli adolescenti.**

Pediatric Tuberculosis Collaborative Group

A cura di Raffaella Servello

Negli USA dopo un aumento dei casi di tubercolosi, si è assistito dal 1992 ad un generale declino. Si è osservato come nei bambini nati all'estero la frequenza di tubercolosi sia maggiore, come maggiore è il numero di casi registrati nelle aree urbane, fra gli Ispanici e gli afroamericani. I tassi continuano ad essere più alti nei bambini sotto i 5 anni con un secondo picco all'età dell'adolescenza (si veda anche la tabella a pagina 1181 del lavoro)

Dal momento che la malattia tubercolare è in declino, l'accurata identificazione e trattamento delle persone con infezione tubercolare latente (LTBI) è della massima importanza nella strategia di eliminazione della stessa. Le linee guida di questo articolo sono state sviluppate dal Pediatric Tuberculosis Collaborative Group per soddisfare la necessità degli operatori sanitari di avere specifiche indicazioni per bambini/adolescenti. In questo articolo per infezione tubercolare latente (LTBI) s'intende la positività del test cutaneo (TST) senza evidenza di malattia tubercolare (TB). Queste linee guida sono state approvate dall'American Academy of Pediatrics (AAP) e vanno ad integrare quanto pubblicato sul Red Book 2003 da parte del Committee on Infectious Disease.

### **Test cutaneo mirato.**

I dati presentati in questo articolo avvalorano un cambiamento radicale ed un mutamento delle precedenti linee guida per l'esecuzione del test cutaneo. Bambini ed adolescenti dovrebbero essere sottoposti a test cutaneo **solo in presenza** di uno o più fattori di rischio per LTBI o TB. Test cutanei di routine sulla popolazione dovrebbero essere fortemente scoraggiati. L'articolo cita diversi studi realizzati negli Stati Uniti con l'obiettivo di identificare in campo pediatrico i fattori di rischio per LTBI. Tali studi, anche se condotti su popolazioni diverse, hanno dato risultati molto simili. Sulla base di tali risultati è stato predisposto un questionario per facilitare lo screening da parte degli operatori ([vedi tabella 3 del lavoro](#)). Devono essere sicuramente sottoposti a test cutaneo:

- bambini/adolescenti con sintomi di TB (anche se trovare il test negativo non esclude la malattia);
- bambini con HIV/AIDS o adolescenti in carcere (test da ripetere annualmente);
- bambini/adolescenti affetti da patologie o sottoposti a trattamenti farmacologici che aumentano il rischio di una progressione verso una malattia tubercolare: diabete, insufficienza renale cronica, trapianto d'organo, tumori, trattamento con alte dosi di steroidi, chemioterapia o farmaci ad azione anti-TNF- $\alpha$  (infliximab).

### **Quale test cutaneo, quando leggerlo, come interpretarlo.**

Il solo test cutaneo ammesso è la Mantoux (inoculazione sottocutanea di 0,1 ml di 5UT di PPD). Va misurato in millimetri (mm) il diametro trasverso dell'area indurita. La lettura va fatta a 48-72 ore e mai dopo tale tempo perché si può sottostimare la risposta (ad esempio, in caso di area di indurimento  $\leq 10$  mm bisognerebbe ripetere il test). Talvolta ci può essere una reazione immediata all'inoculazione che di solito si risolve in 24 ore e che quindi non deve essere considerata come risposta positiva. Un test negativo dovrebbe sempre essere espresso in mm e non semplicemente come "negativo".

Il tine-test non trova posto come test diagnostico perché:

- la quantità di antigene non è precisa e la risposta non è standardizzata;
- le risposte positive devono comunque essere seguite dalla Mantoux per cui si perde tempo;
- ha una maggior variabilità di sensibilità e specificità.

La tabella 4 del lavoro ([vedi](#)) riporta la definizione di reazione positiva.

Purtroppo non esiste un gold standard per fare diagnosi di infezione tubercolare. La sensibilità del test cutaneo attualmente disponibile varia dall'80 al 96% (circa 10% di bambini immunocompetenti

con malattia tubercolare hanno il test negativo). La tabella 12 del lavoro riporta i fattori associati con una reazione falso-positiva e falso-negativa del test. Per superare i limiti tecnici del test cutaneo mirato sono state studiate nuove tecniche che testano la risposta cellulare a specifici antigeni del Micobatterio:

- QuantiFERON-TB: non testato su bambini ma approvato per adulti, dosa l'interferon gamma rilasciato da linfociti sensibilizzati
- ELISPOT: ricerca molecole di interferon gamma secrete da cellule T specifiche ESAT-6. L'ESAT-6 è un antigene secretorio espresso in maniera specifica dal micobatterio tubercolare ed assente nei ceppi vaccinali *M. bovis* e nei micobatteri non tubercolari.

### **Cosa fare in caso di test cutaneo positivo.**

Il bambino/adolescente con test cutaneo positivo dovrebbe essere sottoposto a successivi accertamenti:

- 1) Anamnesi accurata ed esame clinico per rilevare eventuali segni di malattia tubercolare o la presenza di eventuali patologie che potrebbero complicare la terapia da eseguire (vedi anche tabelle 5 e 6).
- 2) Rx torace: da realizzarsi in antero/posteriore e laterale. Di solito nel caso di LTBI la radiologia è normale ma vi possono essere reperti come addensamenti con calcificazioni, linfonodi calcificati o ispessimento della pleura. Nel caso di malattia tubercolare (TB) si avrà un quadro radiologico con ingrossamento dei linfonodi ilari, mediastinici, sottocarenali, e modificazioni del parenchima polmonare quali atelettasie e infiltrazioni interstiziali. Le caverne sono difficilmente presenti nel bambino. Non serve ripetere l'esame radiologico nel corso di trattamento farmacologico a meno che non ci siano sintomi che facciano sospettare un'evoluzione in TB.

La TC non è un esame da eseguire di routine e può trovare indicazione nel caso di radiografia dubbia o per differenziare un altro processo patologico.

- 3) Indagini di laboratorio: non è necessario fare indagini sulla funzionalità epatica prima di avviare il trattamento farmacologico con isoniazide a meno che non vi siano condizioni che aumentino il rischio di epatotossicità.
- 4) Nel sospetto di TB andrebbe realizzata una coltura da sputo e dove questo non è possibile da aspirato gastrico.
- 5) Il test HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con malattia tubercolare.

### **Terapia dell'infezione tubercolare latente (LTBI).**

Il trattamento è indicato per tutti i bambini ed adolescenti perché: 1) i farmaci usati sono sicuri; 2) l'infezione ha maggior probabilità di essere recente; 3) i giovani sono a maggior rischio per una progressione verso TB; 4) la popolazione pediatrica ha davanti a sé una maggior quantità di anni di vita per poter sviluppare una TB.

La terapia dovrebbe essere realizzata con:

- ISONIAZIDE, 10-15mg/kg dì (massimo 300 mg/dì) per 9 mesi.
- o, in caso di isolamento di un ceppo resistente o di soggetto allergico all'isoniazide:
- RIFAMPICINA, 10-20 mg/kg dì (massimo 600 mg/dì) per 6 mesi.

Per maggiori informazioni sui possibili schemi terapeutici si vedano anche le tabelle 7 e 8 del lavoro. L'articolo riporta anche indicazioni sul trattamento delle forme resistenti alla terapia.

I possibili effetti collaterali della terapia con isoniazide sono:

- epatici: sono descritti tre tipi di epatotossicità: 1) forma asintomatica (solo un aumento di transaminasi); 2) una forma rara di epatite che si risolve con la sospensione della terapia; 3) una forma molto rara di epatite fulminante che porta all'insufficienza epatica. Le persone maggiormente a rischio sono quelle con preesistente danno epatico, le donne in gravidanza e nelle prime settimane dopo il parto. Il rischio aumenta con l'aumentare dell'età.
- neuropatia periferica: è dovuta all'interferenza con il metabolismo della niacina e può essere superata con la supplementazione di vitamina B6. Questa forma è rara nei bambini/adolescenti ma aumenta in pazienti con alcuni fattori di rischio: diabete, uremia, dieta con scarso introito di carne e latte, HIV, alcolismo, gravidanza e neonati allattati al seno e loro madri.

Prima di iniziare il trattamento è importante fornire ai pazienti ed ai familiari informazioni scritte e orali riguardo a segni e sintomi di epatotossicità.

Durante la terapia i bambini dovrebbero essere visti mensilmente per rinforzare la compliance, per valutare eventuali effetti collaterali o la possibile progressione verso la TB.

La parte finale dell'articolo (pagine 22-25) riporta le raccomandazioni del Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. In breve, gli autori propongono alcuni passi utili per screenare, valutare e trattare adeguatamente bambini e adolescenti per LTBI:

- Valutare individualmente bambini/adolescenti per la presenza di fattori di rischio di LTBI o malattia TB utilizzando un questionario sui fattori di rischio ([tabella 3](#));
- In caso di presenza di fattori di rischio realizzare il test cutaneo mirato (Mantoux);
- Determinare la positività/negatività della reazione (misurare il diametro trasverso dell'area indurita e registrarlo in millimetri, [tabella 4](#));
- Decidere se i millimetri rappresentano positività basandosi sul criterio dei 3 livelli di cutoff ([sempre tabella 4](#));
- In caso di positività procedere con ulteriori valutazioni (anamnesi completa, esame fisico mirato, Rx torace, tabelle 5 e 6);
- Dopo aver completato tali valutazioni decidere se è appropriato un trattamento per LTBI.
- Assicurare un adeguato trattamento (in linea di massima isoniazide, tabelle 7 e 8) e follow-up.

TABLE 3. Risk-Assessment Questionnaire\*

Questions

1. Was your child born outside the United States?  
If yes, this question would be followed by: Where was your child born? If the child was born in Africa, Asia, Latin America, or Eastern Europe, a TST should be placed.
  2. Has your child traveled outside the United States?  
If yes, this question would be followed by: Where did the child travel, with whom did the child stay, and how long did the child travel? If the child stayed with friends or family members in Africa, Asia, Latin America, or Eastern Europe for  $\geq 1$  week cumulatively, a TST should be placed.
  3. Has your child been exposed to anyone with TB disease?  
If yes, this question should be followed by questions to determine if the person had TB disease or LTBI, when the exposure occurred, and what the nature of the contact was. If confirmed that the child has been exposed to someone with suspected or known TB disease, a TST should be placed.  
If it is determined that a child had contact with a person with TB disease, notify the local health department per local reporting guidelines.
  4. Does your child have close contact with a person who has a positive TB skin test?  
If yes, see question 3 (above) for follow-up questions.
- Risk-assessment questionnaires can include the following questions based on local epidemiology and priorities
1. Does your child spend time with anyone who has been in jail (or prison) or a shelter, uses illegal drugs, or has HIV?
  2. Has your child drank raw milk or eaten unpasteurized cheese?
  3. Does your child have a household member who was born outside the United States?
  4. Does your child have a household member who has traveled outside the United States?

\* Adolescents can be asked these questions directly.

TABLE 4. Definitions of Positive TST Results in Children and Adolescents Using 3 Cutoff levels

- Induration  $\geq 5$  mm
- Children or adolescents in close contact with a known or suspected infectious case of TB
  - Children or adolescents with suspected TB disease:
    - Finding on chest radiograph consistent with active or previously active TB
    - Clinical evidence of TB disease
  - Children or adolescents who are immunosuppressed (eg, receiving immunosuppressive therapy or with immunosuppressive conditions [eg, HIV infection])
- Induration  $\geq 10$  mm
- Children or adolescents at increased risk of disseminated disease:
    - Those  $< 4$  y old
    - Those with concomitant medical conditions (eg, Hodgkin's disease, lymphoma, diabetes mellitus, chronic renal failure, or malnutrition)
  - Children or adolescents with increased risk of exposure to cases of TB disease:
    - Those born in a country with a high prevalence of TB cases
    - Those who travel to a country with a high prevalence of TB cases
    - Those with parents born in a country with a high prevalence of TB cases
    - Those frequently exposed to adults with risk factors for TB disease (eg, adults who are HIV-infected or homeless, users of illicit drugs, those who are incarcerated, or migrant farm workers)
- Induration  $\geq 15$  mm
- Children  $\geq 4$  y old with no known risk factors

Modified from American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:642-660.