



GS GLNBI SIP



SEZIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

## Convegno Congiunto

GS Gruppo di Lavoro del Bambino Immigrato SIP  
Sezione Regionale FVG - SIP

## IL PEDIATRA E IL BAMBINO "IN MIGRAZIONE": A CHE PUNTO SIAMO?

UDINE

7 Febbraio 2015

# Tubercolosi in età pediatrica tra allarmismi e realtà

**Laura Lancella**

**U.O.C Pediatria Generale e Malattie Infettive**

Primario: Alberto Villani

Direttore di DMP: Alberto G. Ugazio

**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS - Roma**



**Bambino Gesù**  
OSPEDALE PEDIATRICO

# Franzelyn, 5 anni

---

Giunge al DEA per febbre e diarrea da circa due settimane. Da due mesi **diminuzione dell'appetito.**

Episodi di tosse associata a rinite.

Dermatite atopica.

*La bambina vive con il padre, la madre non reperibile da 8 mesi*

E.O.: Cond. generali mediocri. Occhi alonati. Al torace buona penetrazione d'aria a sinistra, ridotta penetrazione d'aria con **rumori umidi in emitorace destro.**



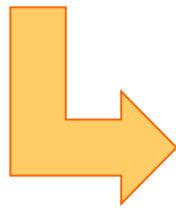
***Area di consolidazione parenchimale con broncogramma aereo in sede basale paracardiaca destra con versamento pleurico associato.***

# Franzelyn, 5 anni

---

Esami ematochimici : GB 15.160/mmc (Neu 80.7%,  
Linf 12.1%), PCR 13.24 mg/dl.....

Rx torace



Terapia antibiotica ev con:

- Rocefin
- Klacid

## Franzelyn, 5 anni

---

- Test di linfo-stimolazione agli antigeni tubercolari: indeterminato (alti livelli di INF basale)
- IDR Mantoux → negativa a 48 e 72 ore
- Aspirati gastrici per ricerca micobatteri: **batterioscopico positivo, PCR positiva**
- gene di resistenza alla rifampicina Rpo B (metodica GeneXpert MTB/RIF) assente

## Franzelyn, 5 anni

---

Dopo 48 ore inizia terapia specifica a 4 farmaci .

In 6° giornata apiressia

Ricompare febbre in 15° giornata

Otorrea con perforazione membrana timpanica



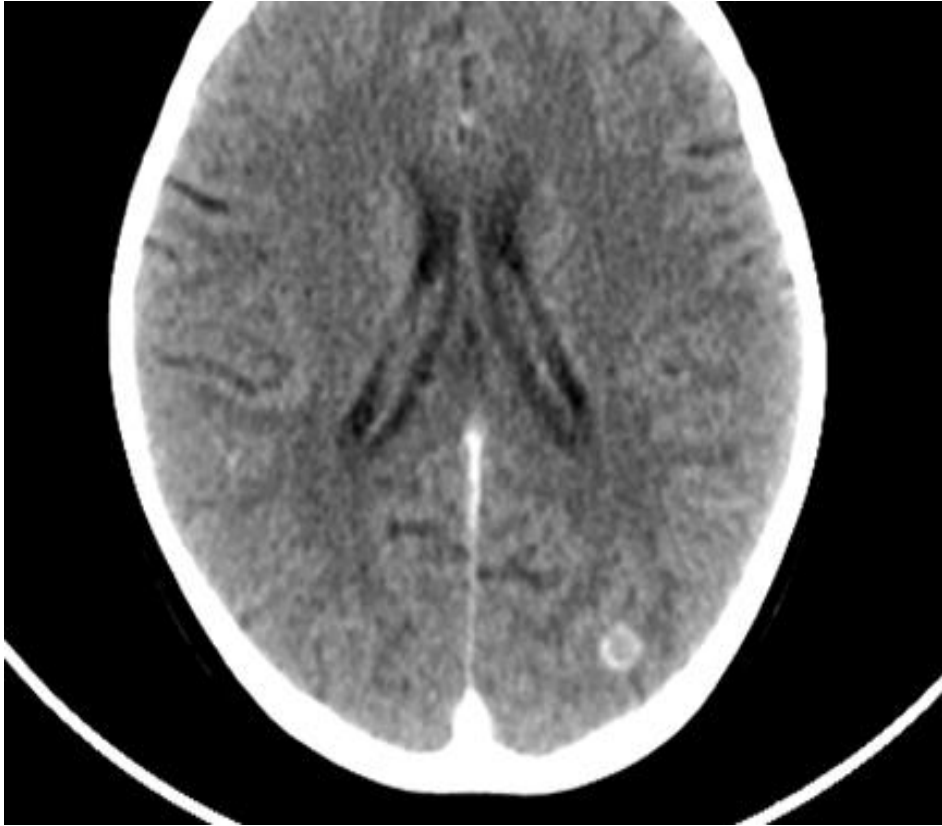
raccolta del materiale auricolare

PCR per M.tuberculosis positiva

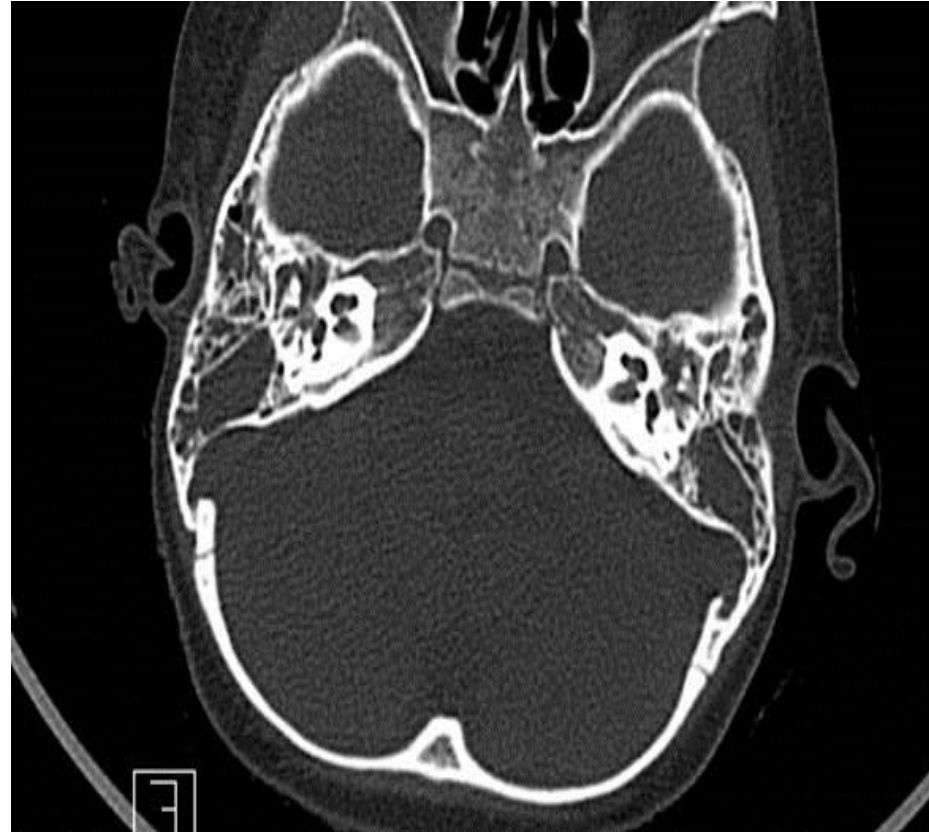
Indagini radiologiche : TC cranio , mastoidi e torace

## TC cranio e mastoidi

---



**Area rotondeggiante parenchimale localizzata in sede parietale posteriore a sinistra, delle dimensioni massime di 8,4 x 8 mm.**



**Cavità mastoidee completamente occupate da materiale di probabile significato flogistico. Obliterazione delle cavità timpaniche.**

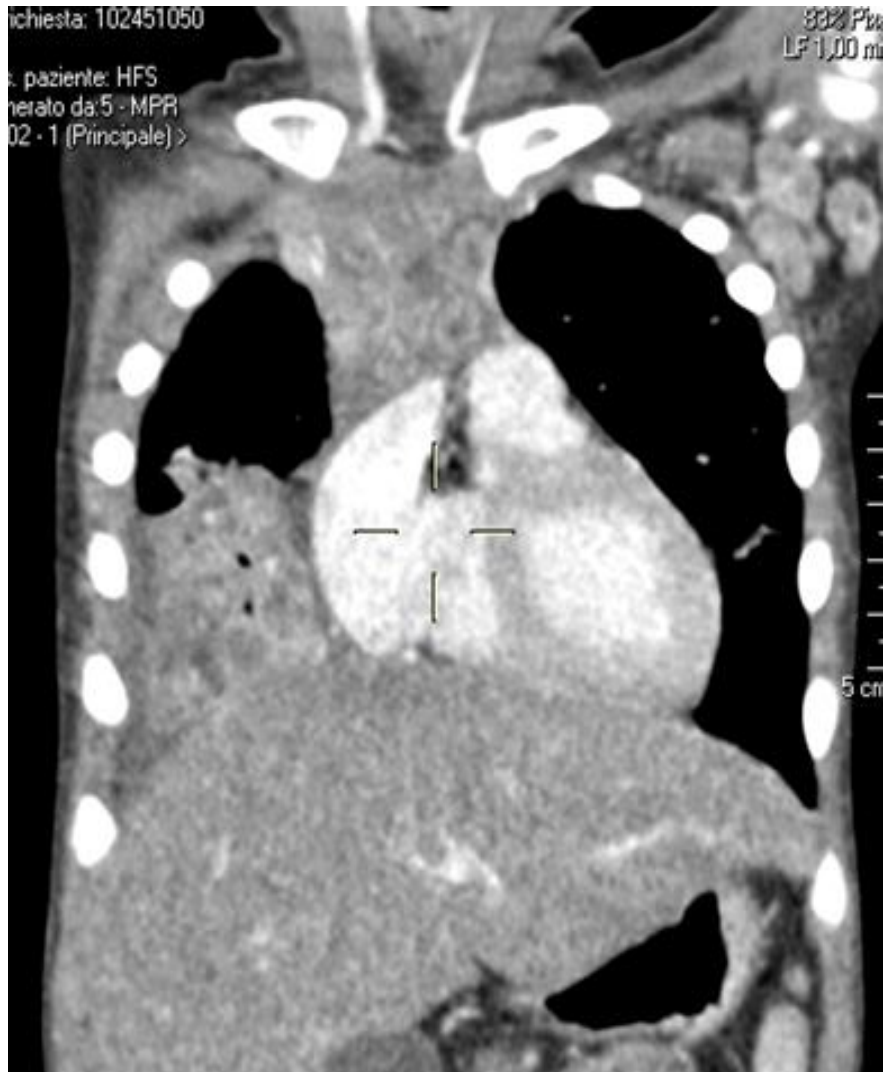
# TC torace



**Are** di consolidamento parenchimale interessanti tutti i segmenti del lobo medio e del lobo inferiore. All'interno delle zone consolidate del lobo medio e inferiore sono evidenti **aree ipodense come da colliquazione** in cui sono comparse **immagini cavitare**. **A destra versamento pleurico**



# TC torace



**Grossolano aumento di volume dei linfonodi in sede paratracheale, inter bronchiale, bilaterale ma soprattutto a destra, sotto angolo carenale, sottoclaveare e in sede ascellare sinistra dove raggiungono un diametro massimo di mm 25. Alcuni dei linfonodi ilo-mediastinici presentano inoltre delle calcificazioni “a zolle”.**

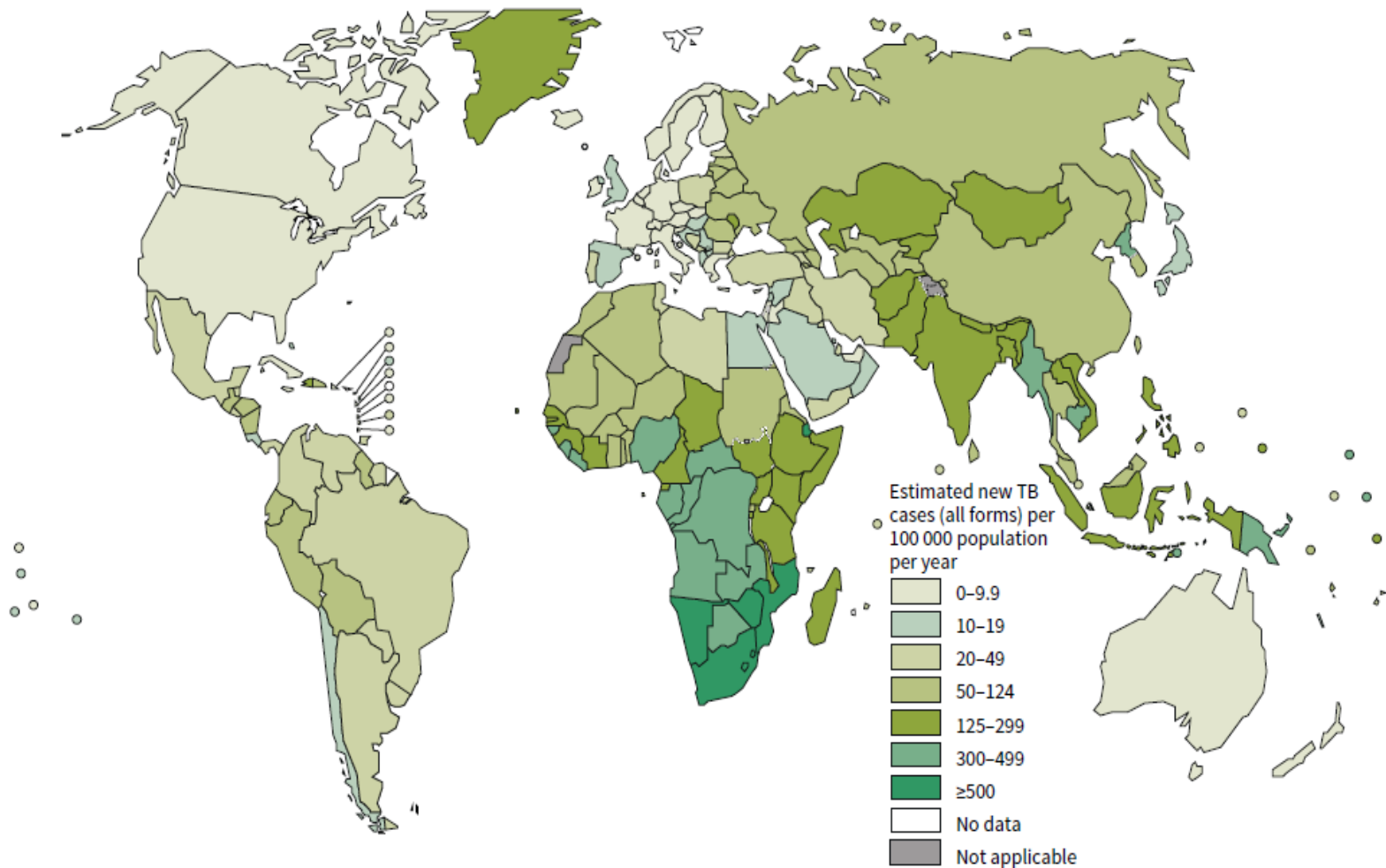
*“Se il numero delle vittime di cui una malattia è responsabile è indice della sua importanza, allora tutte le malattie, particolarmente le malattie infettive più temute quali la peste bubbonica, il colera, ecc. vengono di molto distanziate dalla tubercolosi”*

*Robert Koch, 1884*

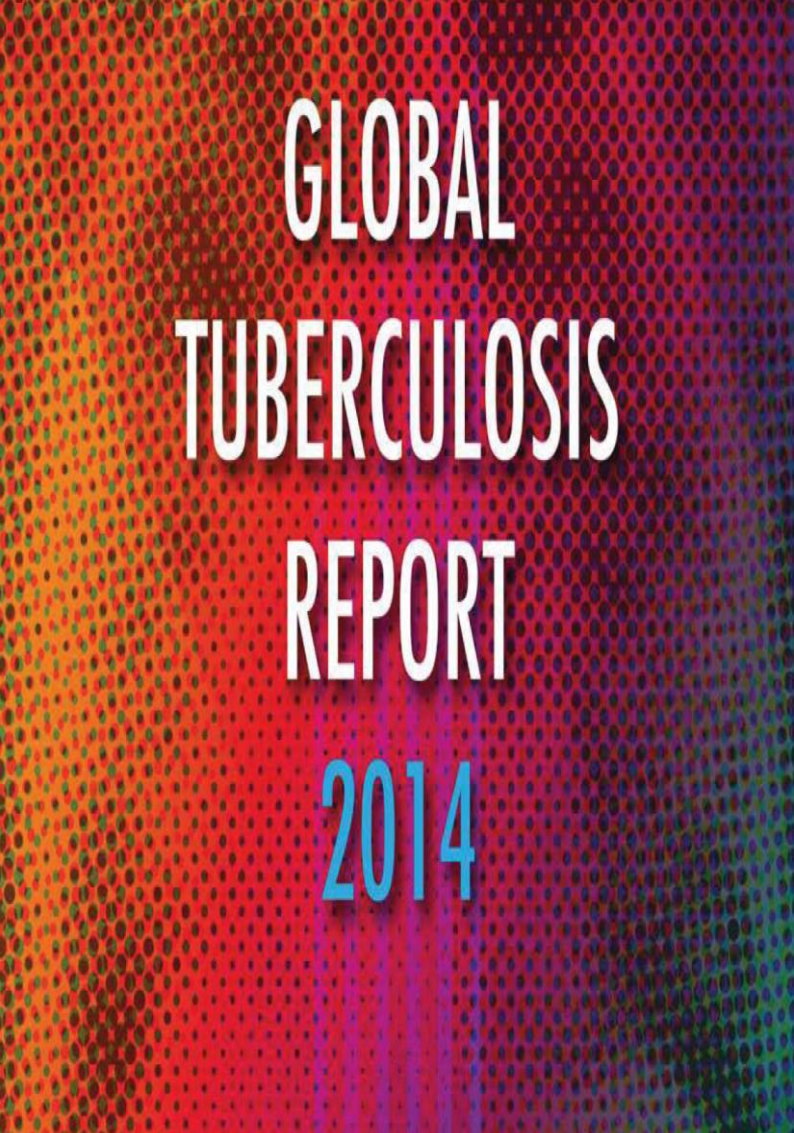


# La tubercolosi nel mondo

Estimated TB incidence rates, 2013



Global tuberculosis report 2014



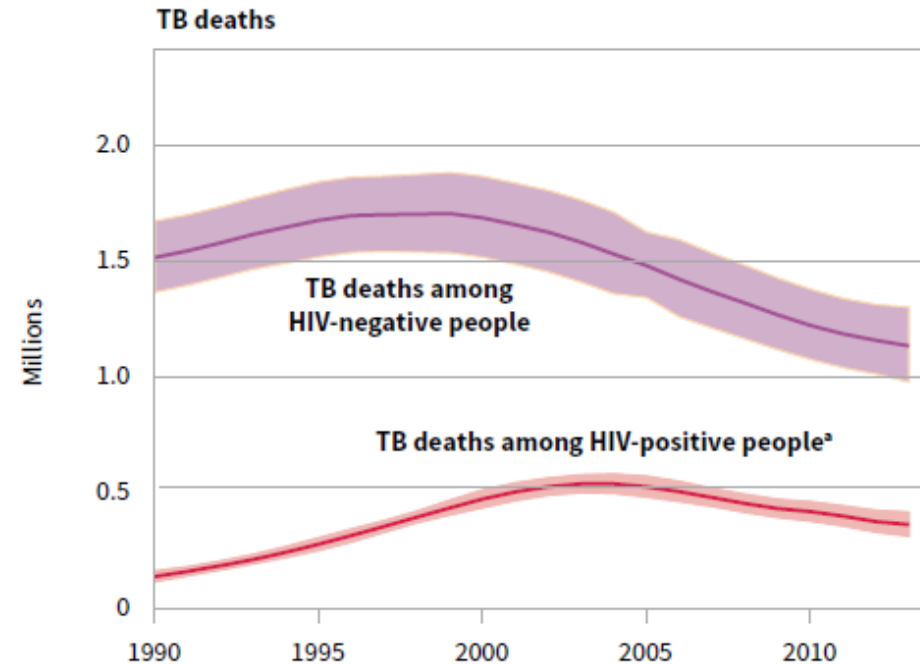
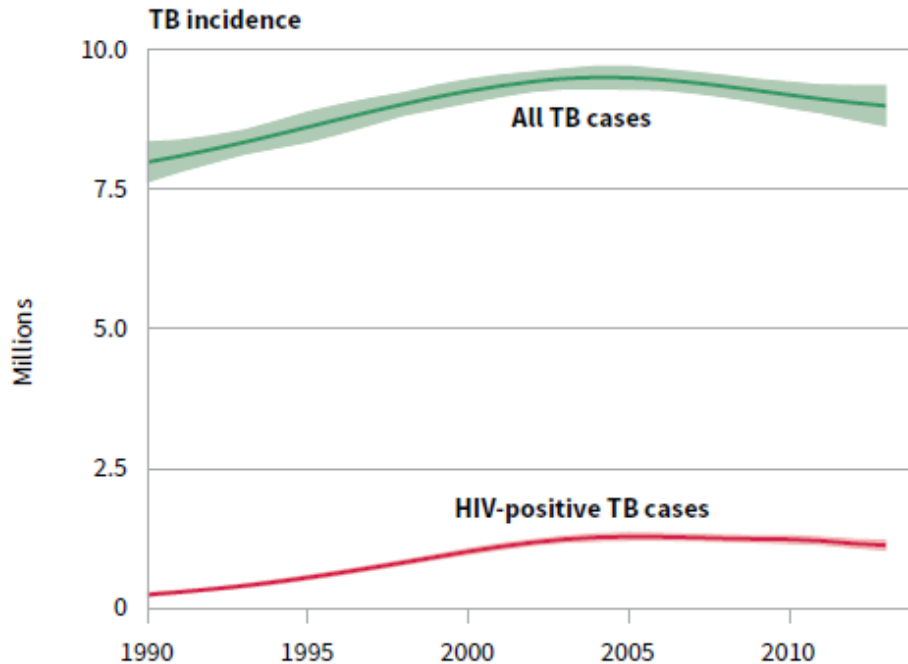
GLOBAL  
TUBERCULOSIS  
REPORT  
2014

## 2013

- 9 milioni di nuovi casi  
126 casi / 100.000 abitanti
- 11 milioni di TB attiva
- 2 miliardi di infezione
- 1,4 milioni di decessi,
- 80% dei casi in 22 nazioni
- **550.000 casi in bambini**  
**< 15 anni -> 6 % del totale**

# Epidemiologia della tubercolosi nel mondo

Estimated absolute numbers of TB cases and deaths (in millions per year), 1990–2013



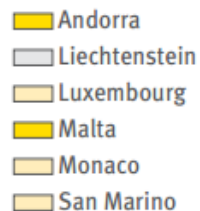
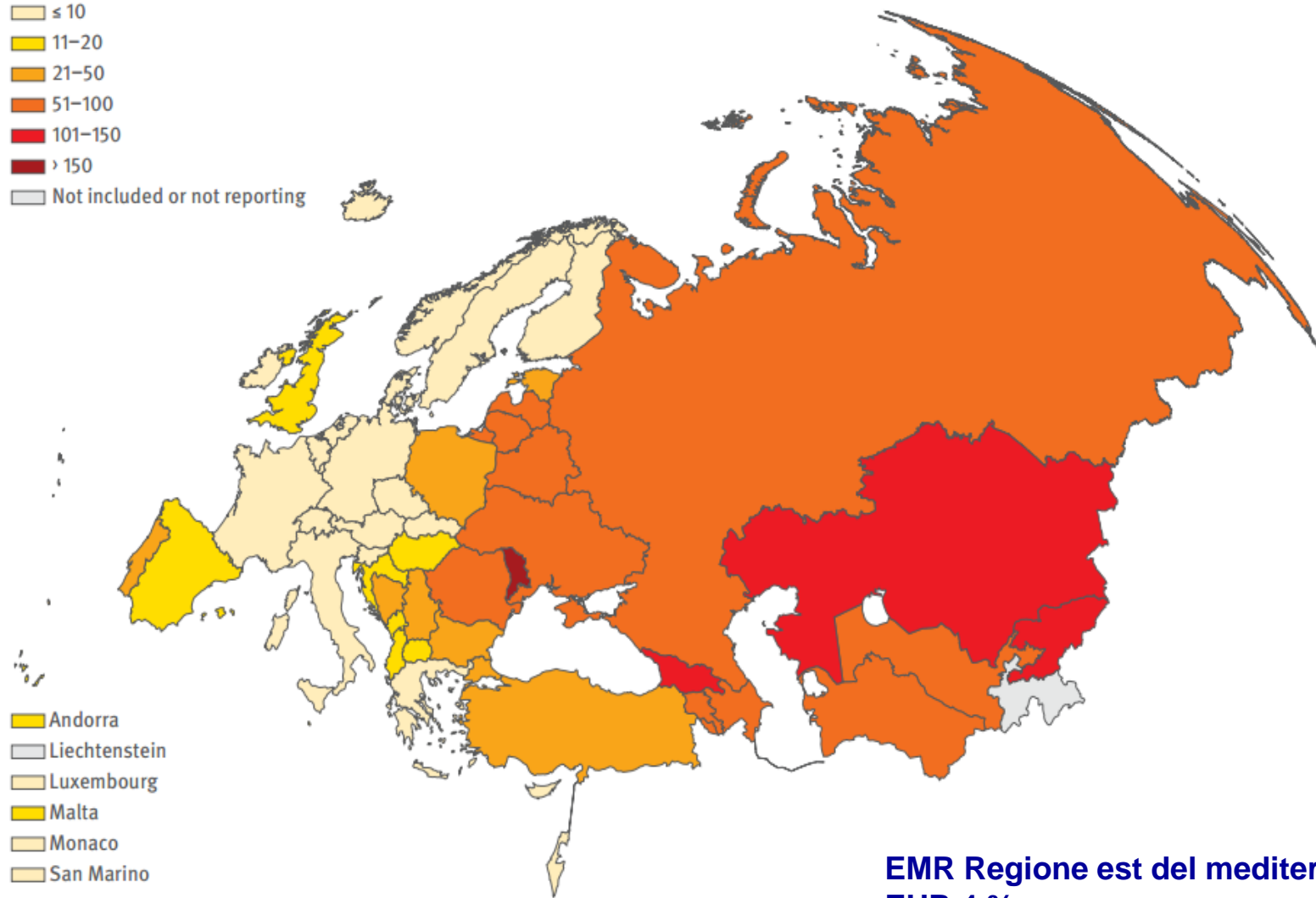
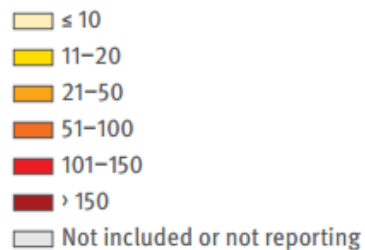
<sup>a</sup> HIV-associated TB deaths are classified as HIV deaths according to ICD-10.

# Epidemiologia della tubercolosi

**Estimated TB incidence rates by WHO region, 1990–2013.** Regional trends in estimated TB incidence rates (green) and estimated incidence rates of HIV-positive TB (red). Shaded areas represent uncertainty bands.



# Incidenza della tubercolosi per 100.000 abitanti. Regione europea 2013



**EMR Regione est del mediterraneo 8%  
EUR 4 % .  
MDR 18% dei tot MDR**

**Quanti casi di malattia tubercolare / anno in Italia?**

**a) 10000**

**b) 4000**

**c) 1000**

**d) 7000**

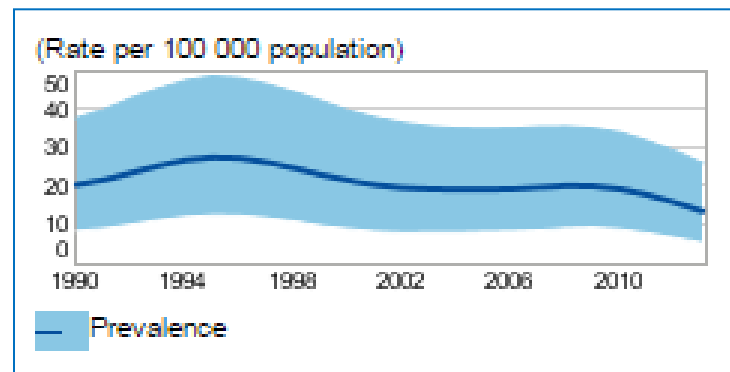
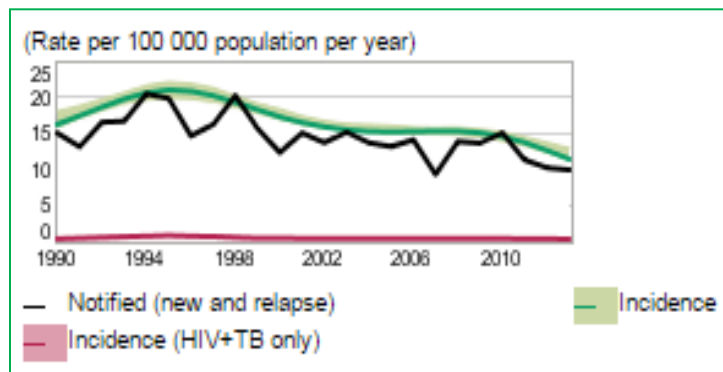


# Incidenza dei casi di TB e paese di origine



I dati WHO indicano che nel **2013** il tasso grezzo di **incidenza** è stato di **5,7 nuovi casi su 100.000** persone nate in Italia. Fino al **2012** il tasso di incidenza era di **5,2 casi su 100.000 persone**.  
**La prevalenza** è stata di **6,7 su 100.000**

TB case notifications 2013	New **	Relapse
Pulmonary, bacteriologically confirmed	947	0
Pulmonary, clinically diagnosed	1 384	0
Extrapulmonary	688	0



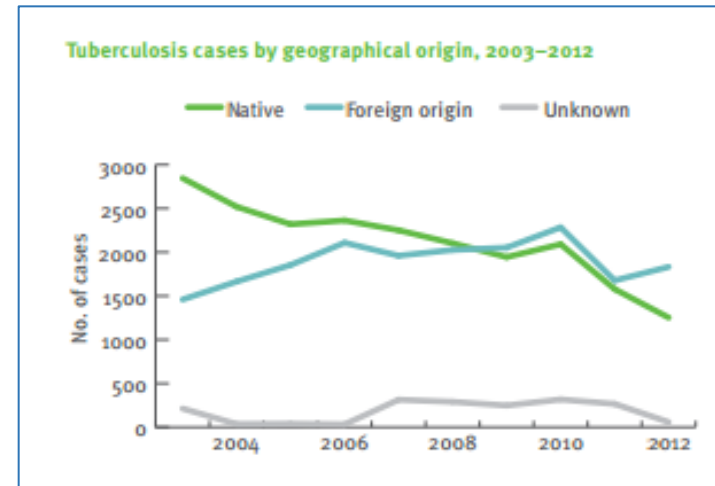
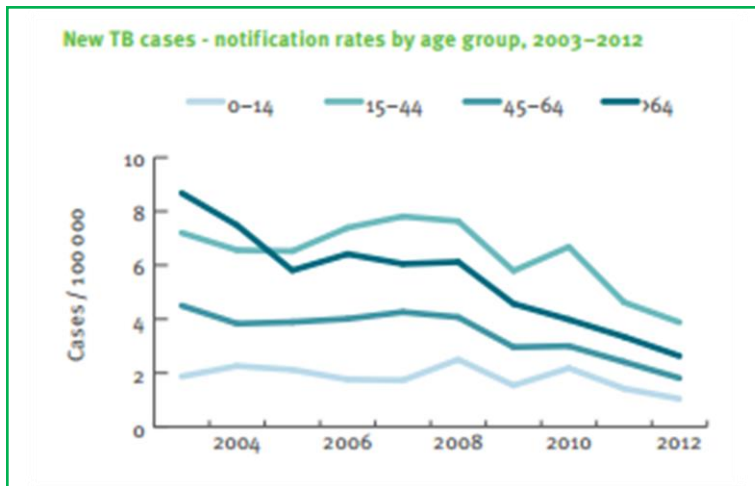
# Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014

La percentuale di **stranieri** sui casi totali registrati in Italia nel **2013** è vicina al **58%** con un trend in aumento rispetto al **53%** del 2009. L'età media al momento della diagnosi è pari a **35,5 anni**.

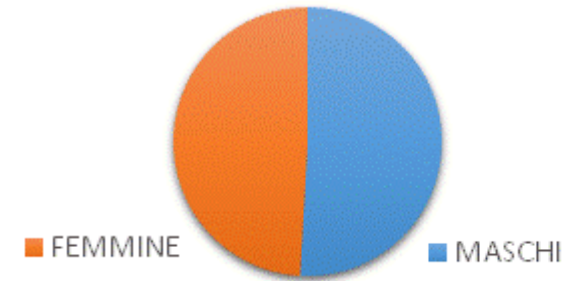
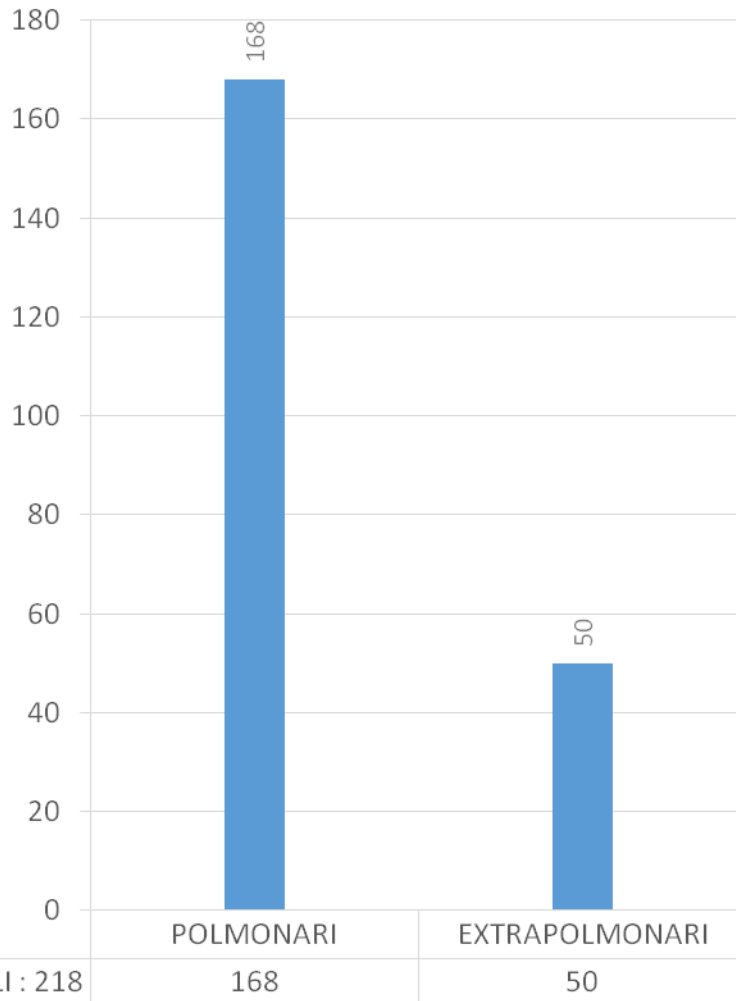


**Nel 2013** sono stati notificati circa **3153 casi** di nuova diagnosi e il **5%** ha un'età **< 15 anni** con un rapporto maschio-femmina di **3:1**.

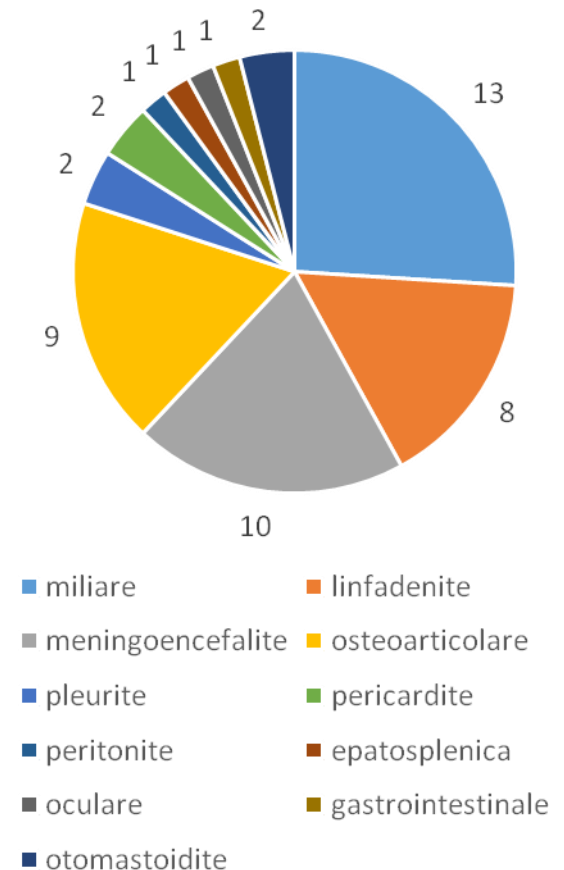
Decessi : oltre 300 persone (esclusi i casi con Hiv-Tb). Non sono disponibili dati sulla proporzione di casi con Hiv né sull'esito del trattamento



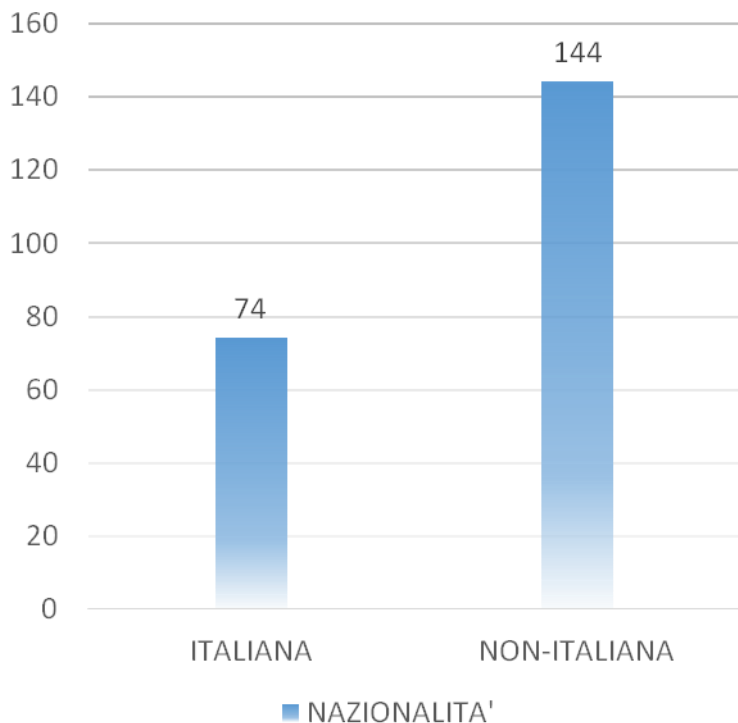
# casistica OPBG 2004-2014



Forme extrapolmonari

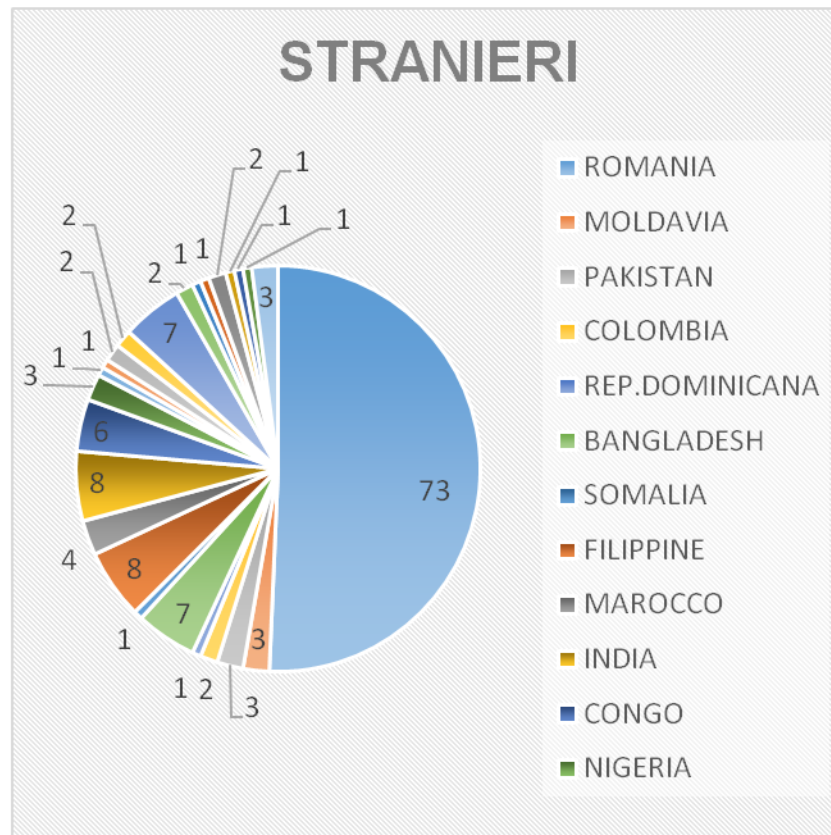


## NAZIONALITA'



**ITALIA 74/218:  
33,9 %**

**ROMANIA  
73/144: 50,7 %**



# Epidemiologia della Tuberculosis

## Fattori favorenti:

**condizioni socio – economiche ... “in migrazione “**

**bambini di età < 4 anni**

**adolescenti**

**contatti stretti ( familiari) con TBC**

**immunodepressione, insufficienza renale, diabete,  
malnutrizione**



# Immigrazione e Tubercolosi

## Il profilo di salute degli immigrati



- **effetto migrante sano** (*Parkin, 1992*)  
60% dei permessi rilasciati in Italia per motivi di lavoro
- **non esiste la “sindrome di Salgari”**  
bassa prevalenza di patologie di importazione e rischi minimi di trasmissione alla popolazione ospite
- ☞ **effetto migrante esausto** (*Bollini & Siem, 1995*)  
esposizione ai fattori di rischio presenti nel Paese ospite

## Fattori di rischio per la salute degli immigrati



- **fattori di rischio propri della povertà**  
precarità abitativa, scarsa tutela sul lavoro, alimentazione sbilanciata
- **disagio psicologico**  
mancanza di supporto psicoaffettivo, sradicamento culturale, fallimento del progetto migratorio
- **difficoltà di accesso ai servizi sociosanitari**  
barriere giuridiche, burocratiche, organizzative, relazionali

Giovanni Baglio

UP “Studio dei Fenomeni Migratori”  
Agenzia di Sanità Pubblica Lazio

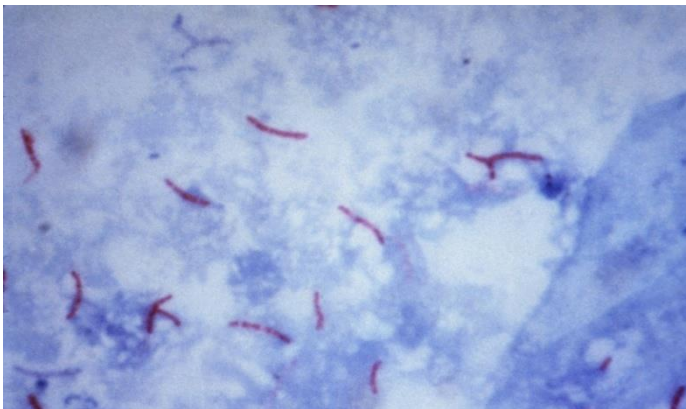


# Bacillo di Koch 1882



## M. Tuberculosis Complex

- M. tuberculosis hominis
- M. bovis
- M. africanum
- M. canetti
- M. microti

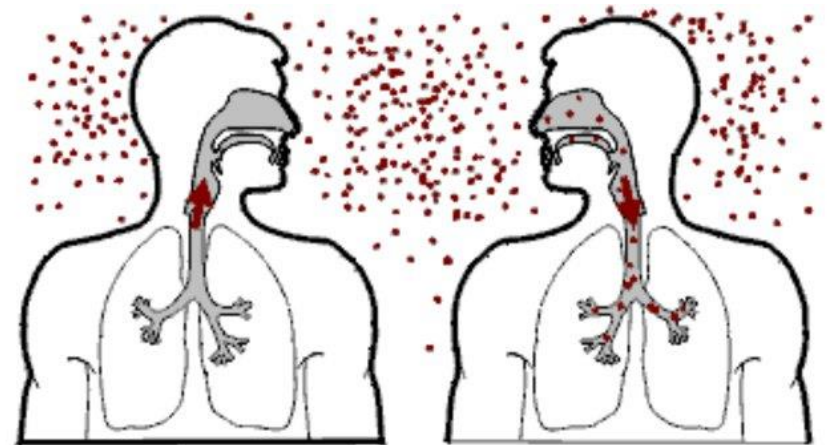


- bacillo alcool acido resistente
- aerobio obbligato
- bastoncino ricurvo, Gram +
- cresce lentamente

# Epidemiologia della Tuberculosis

## Trasmissione:

- per via aerea, attraverso i droplet nuclei, particelle di 1-5 micron infette emesse dal soggetto bacillifero
- un droplet nucleo può trasportare 2-3 batteri
- la carica infettante è di 10 - 150 batteri
- un colpo di tosse, cantare, parlare per 5 minuti possono produrre 3000 droplet nuclei





# Valutazione del rischio di trasmissione

## Le caratteristiche di contagiosità del caso

- 1 

Massima:	presenza del BK all'es. diretto
Potenziale:	presenza del BK all'es. colturale
Minima:	negatività dell'esame diretto e colturale su 3

- 2 I tipi di contatto : stretto regolare occasionale

## L'ambiente

- 3 dimensioni, aerazione delle aule, della mensa, dei corridoi ecc.

- 4 I fattori di rischio individuale dei contatti

# Alcune definizioni...

## Esposizione

contatto con un paziente affetto da tubercolosi polmonare in fase contagiosa

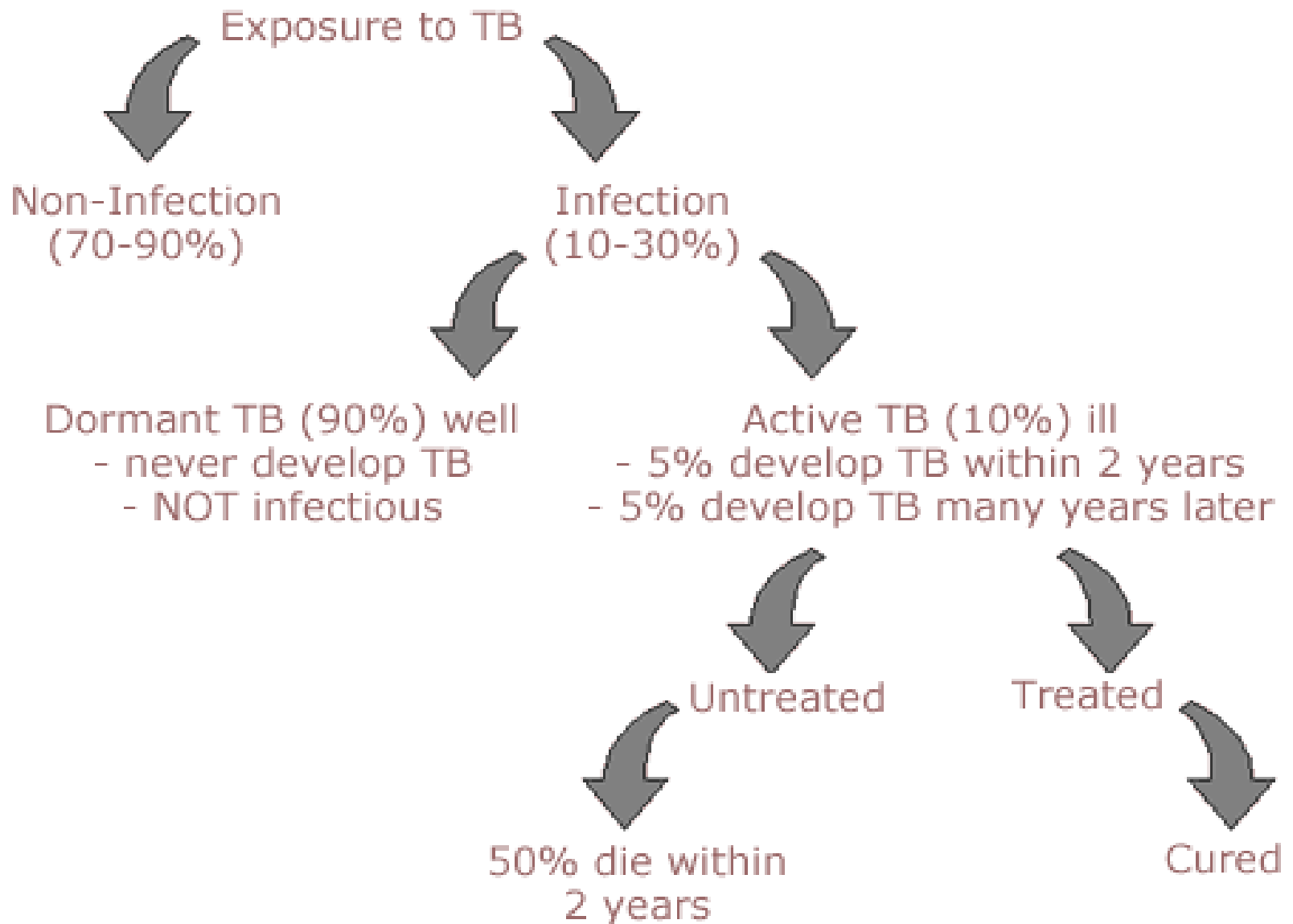
## Infezione

stato caratterizzato da assenza di segni clinici, batteriologici o radiologici di malattia manifesta, ma con test cutaneo e/o IGRA test positivi .

## Malattia

stato caratterizzato dalla presenza di segni clinici, batteriologici o radiologici e con test cutaneo e/o IGRA test positivi

# The Natural History of TB Infection



# Rischio di malattia

In assenza di trattamento entro  
1-2 anni

<b>5 – 10%</b>	<b>adulti infetti</b>
<b>25 – 35%</b>	<b>bambini infetti</b>
<b>40%</b>	<b>bambini &lt; 2 anno</b>

# Epidemiologia pediatrica

bambino malato = evento sentinella

- rispecchia quella degli adulti
- numero dei casi / anno è 5-6 % dei casi notificati
- 50% dei casi è nella fascia di età sotto i 5 anni

# Peculiarità Tubercolosi Pediatrica

- maggiore tendenza all'evoluzione dell'infezione in malattia
- maggiore incidenza di forme extrapolmonari
- alta incidenza di fistole adenobronchiali
- minore carica batterica
- bassa contagiosità
- alta incidenza di anergia cutanea
- incapacità ad espettorare

***A.Cruz , JR Starke Paediatric Respiratory Review 2007,8:107***

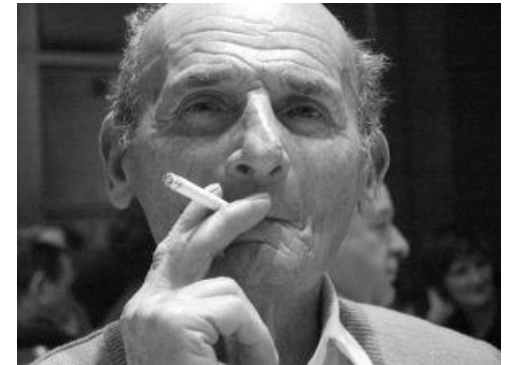
# **Criteri diagnostici**

**Necessaria la combinazione di almeno 2 dei seguenti 6 criteri:**

- 1. dati epidemiologici (fattori di rischio)**
- 2. dati clinici compatibili**
- 3. test cutaneo tubercolinico positivo**
- 4. indagini radiologiche**
- 5. indagini microbiologiche (e laborat.)**
  - colturale (classico, radiometrico)
  - batterioscopico
  - PCR x DNA BK
- 6. esame istologico**

# Storia ...

- provenienza
- contatto
- stato immunitario
- le condizioni socioeconomiche





# Segni e Sintomi

**“A refined Symptom-based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in children”**

**Marais BJ, Gie RP, et al. *Pediatrics* 2006;118:1350-59**

**Tosse persistente da 2-4 settimane**

**Febbre**

**Astenia**

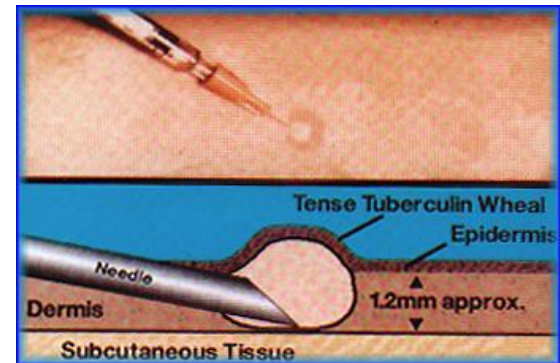
**Dimagrimento**

**“Well defined symptoms of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis”**

**Marais BJ, Gie RP, Obihara CC et al. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1162-1165**

# IDR alla Mantoux

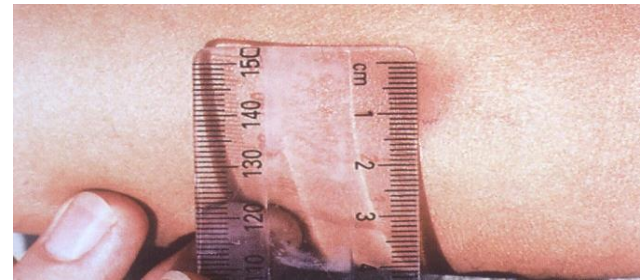
- iniezione intradermica di 5 U.T. di PPD (che contiene un pool di oltre 200 Ag)
- piccolo rigonfiamento (5 – 8 mm)
- sede : faccia volare avambraccio



# Intradermoreazione secondo Mantoux

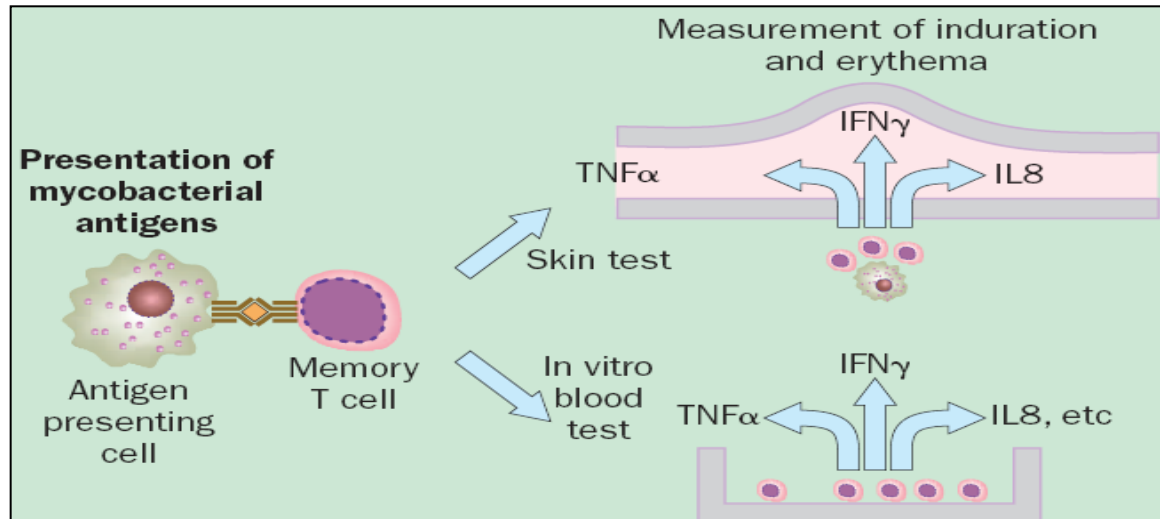


**tra operatori**  
**15% senza regolo**  
**8 % con regolo**



**entro operatore**  
**1-2% in personale ben**  
**addestrato**

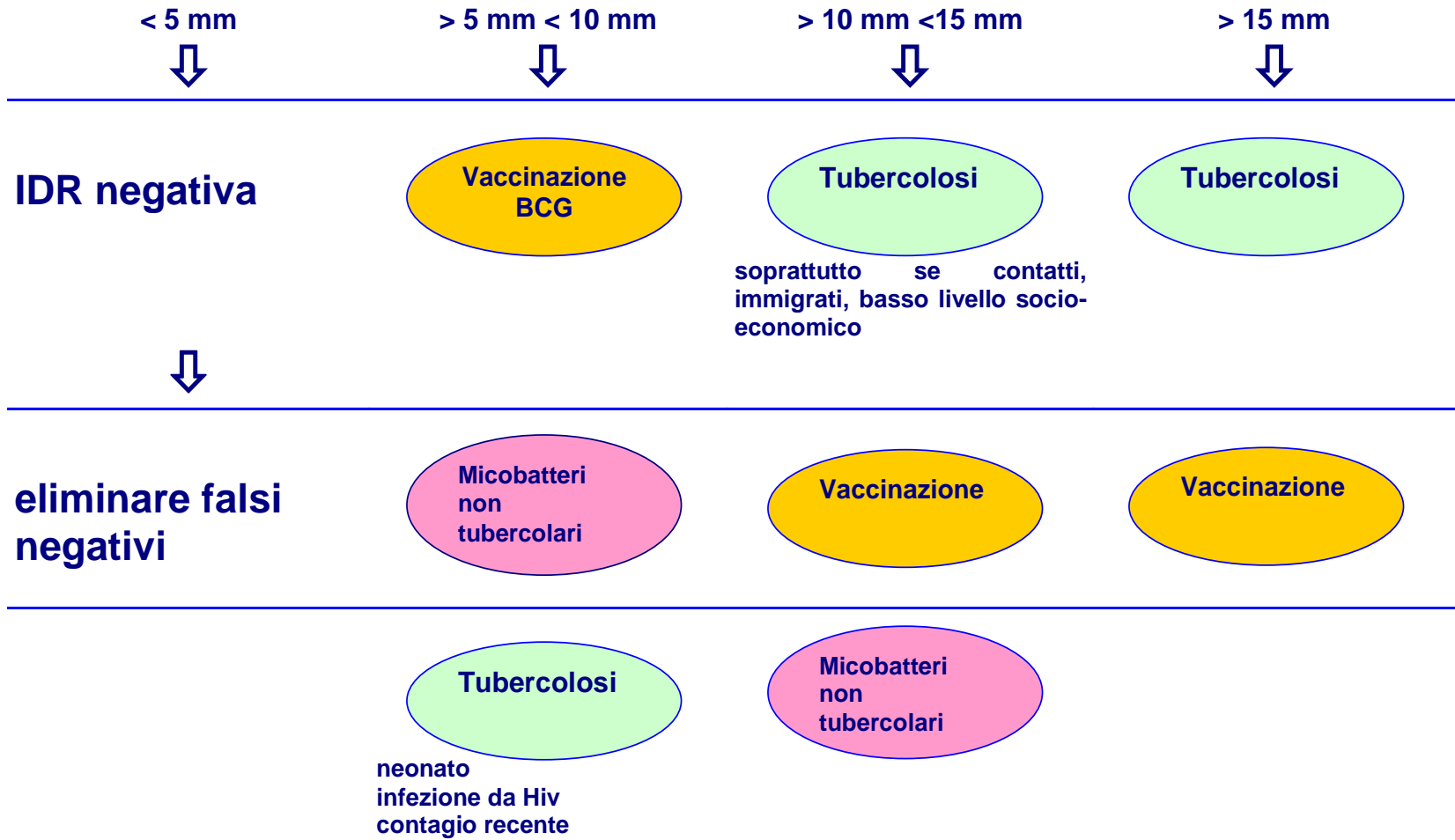
# TST : IDR alla Mantoux



**lettura dopo 48-72 ore (max 7 gg.)**

le cellule T, sensibilizzate da un pregresso contatto con MT, vengono reclutate nel luogo di inoculo del PPD e in situ vengono rilasciate le citochine responsabili della formazione, dopo 48-72 ore, di un infiltrato dermico

# Intradermoreazione alla Mantoux

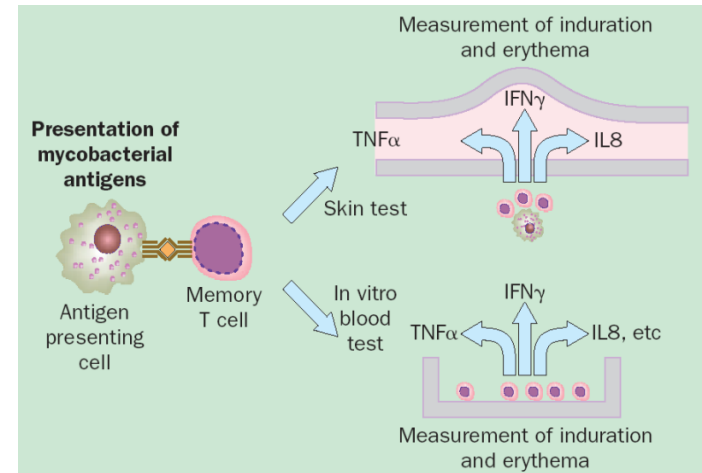


# IDR alla Mantoux

<b>POSITIVO</b>	<b>NEGATIVO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• infezione (conversione)</li><li>• malattia</li><li>• vaccinazione BCG (boosting)</li><li>• micobatteri non tubercolari (MNT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• assenza di infezione</li><li>• anergia temporanea</li></ul>
<b>FALSO POSITIVO</b>	<b>FALSO NEGATIVO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• lettura errata (eritema)</li><li>• vaccinazione con BCG</li><li>• Infezione da MNT</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• fattori legati alla tecnica (cattiva conservazione della tuberculina, errore di diluizione, iniezione troppo profonda)</li><li>• fattori legati all'individuo (malnutrizione severa, terapia immunosoppressiva, neonato, infezioni virali acute, infezioni batteriche severe, tubercolosi disseminata, tumori, HIV, vaccinazioni con virus vivi entro 30 – 60 gg.)</li></ul>

# IGRA test (Interferon Gamma Release Assay)

Test basati sul rilascio di IFN gamma da parte dei linfociti quando messi a contatto con proteine della parete del MT : ESAT-6 e CFP 10



**QuantiFERON-TB** : misura la quantità di IFN- $\gamma$  prodotto, attraverso tecnica Elisa

**T-SPOT.TB®**: misura il numero di linfociti T che producono IFN- $\gamma$ , attraverso tecnica Elispot

# Test di linfostimolazione agli antigeni tubercolari

SET per il prelievo



**NIL**

**TB ANTIGEN**

**Mitogeno**



# IGRA: risposte

- Nil (negative control)
- RD1 peptides (*M. tuberculosis*-specific antigens)
- Mitogen (positive control)

Test Result	Nil	RD1 peptides ( <i>M. tuberculosis</i> -specific antigen)	Mitogen
Indeterminate	—	—	—
Negative	—	—	+
Positive	—	+	+

# Test IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

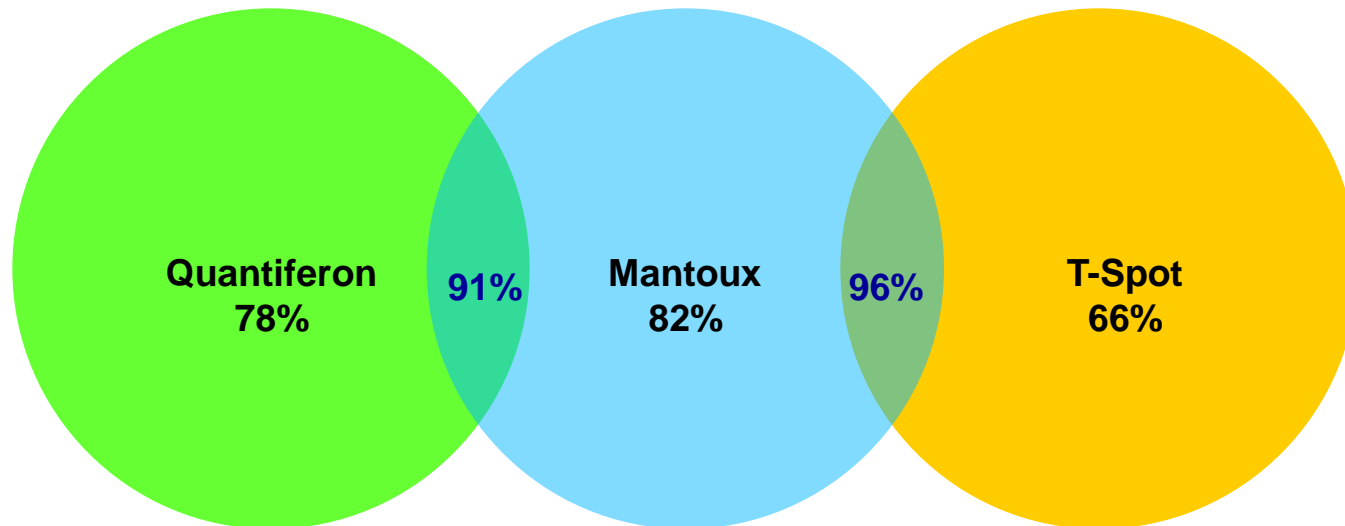
## VANTAGGI (*rispetto alla Mantoux*):

- ☺ Il test è in vitro
- ☺ Non si ha effetto booster
- ☺ Specificità elevata
- ☺ Non influenzato dalla vaccinazione con BCG
- ☺ Basta un solo prelievo
- ☺ Interpretazione oggettiva

# Caratteristiche TST e IGRA

	TST	QTF-Gold	T-SPOT
Esecuzione	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>
Visita di ritorno	Si	No	No
Cross-reattività BCG MOTT	si si	no no	no no
Effetto <i>booster</i>	si	no	no
Antigeni usati	PPD	Esat-6/Cfp-10	Esat-6/Cfp-10
Tipo di risposta	Ipers.ritardata	Prod. di IFN gamma	Prod. di IFN gamma
Tipo di risultato	Infiltrato cutaneo	Conc.di IFN	N° linfoc. Ag- spec
Sensibilità Popolazione generale	75-90%	90%	92-96%
Specificità Popolazione generale	35 % bassa	98%	92%

# Sensibilità test IGRA in bambini immunocompetenti TB polmonari



L'uso combinato di IGRA e Mantoux aumenta la sensibilità dei singoli test.

# TST e IGR test

- WHO e ECDC:

- 1) nei paesi a media e alta endemia

**TST** rimane la prima scelta per la diagnosi

- 2) nei paesi a bassa endemia è raccomandabile un approccio diagnostico “ two-step ”: prima TST, poi IGR test, per incrementare la specificità dei risultati (eliminando i falsi positivi da vaccino e da infezione da MNT);

- AAP: TST e poi IGR se età >5 anni; solo TST se età <5 anni o HIV (meglio anteporre la sensibilità alla specificità);

- CDC: solo TST < 5 anni; > 5 anni i 2 test sono equiparabili.

# TST e IGRA test

- La **specificità** del test IGRA è più elevata rispetto al TST; per la sensibilità non ci sono differenze;
- secondo le più recenti metanalisi l' utilizzo del test IGRA da solo o in sostituzione del TST nella diagnosi di LTBI pediatrica **non è consigliato**;
- l' identificazione di valori di **cut-off specifici** per le diverse fasce di età pediatrica potrebbe aumentare la sensibilità di IGRA

*Cruz At et al, Pediatrics 2011; 127(1): e31-e38*

# Indagini microbiologiche

- **BATTERIOSCOPICO: 5.000 - 10.000 bacilli / ml**
- **SVILUPPO in COLTURA: 10 - 100 bacilli / ml**
- **PCR: 10 - 1000 bacilli / ml**

# Microscopia diretta 1

- Ziehl-Neelsen

il risultato di negatività va dato dopo esame di circa 300 campi

- Auramina-Rodamina **colorazione fluorocromica**

più sensibile, consente di esaminare il campione a più bassa risoluzione e più velocemente



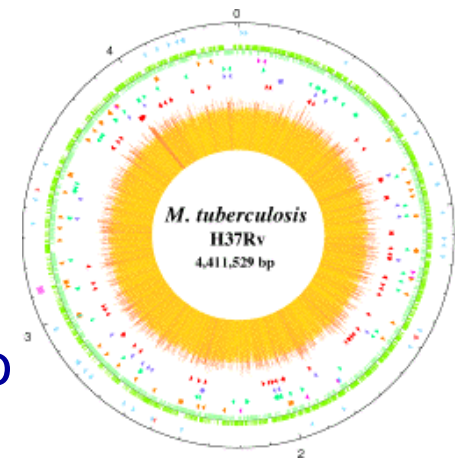
## Microscopia diretta 2

Meno del 20% dei bambini con tubercolosi accertata hanno campioni di espettorato o di aspirato gastrico positivo per bacilli alcool acido resistenti.

Negli adulti la positività dell'espettorato è di circa il 75%.

# PCR (Polimerase Chain Reaction)

- La PCR ( amplificazione del DNA micobatterico tramite reazione a catena polimerasica) si conferma utile strumento per la rapidità di esecuzione
- Non è "gold standard
- Non è utile per il monitoraggio della terapia



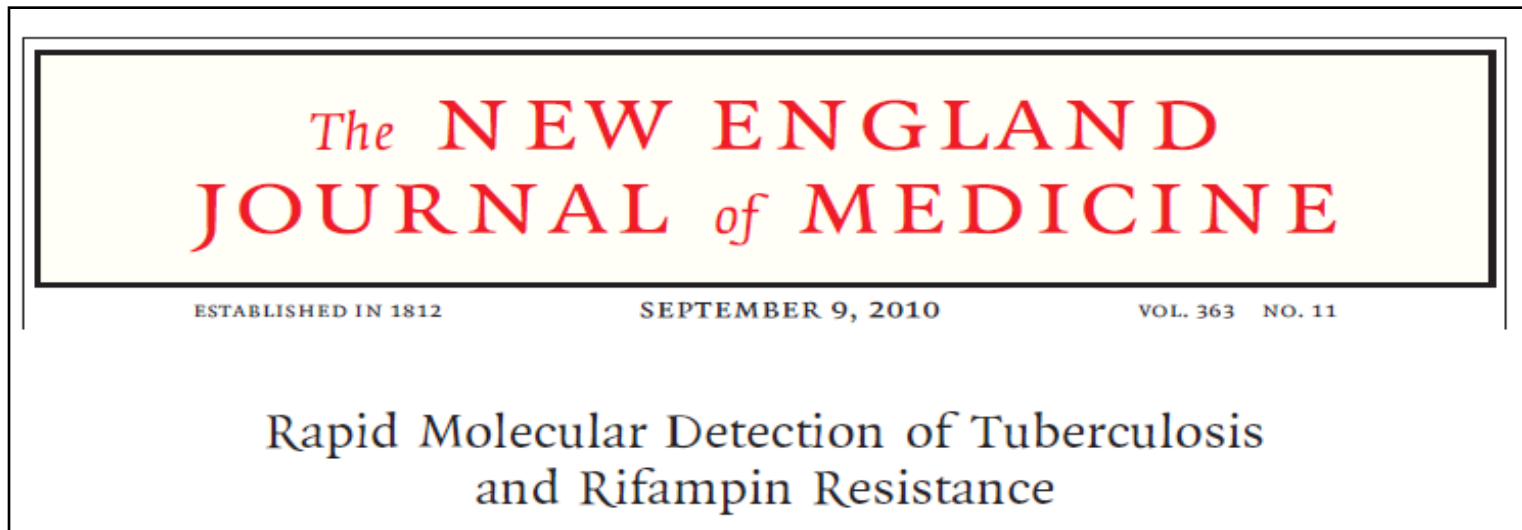
# PCR (Polimerase Chain Reaction)

- \* **Rpo B** gene di resistenza alla rifampicina  
metodica GeneXpert MTB/RIF
- \* **katG e inhA** geni di resistenza alla  
isoniazide

# **Il valore clinico della Multiplex PCR Xpert MTB/RIF**

- **identifica contemporaneamente il complesso tubercolare (MTB complex) e la presenza di resistenza alla Rifampicina**
- **migliora significativamente il percorso diagnostico e la decisione terapeutica nella tubercolosi polmonare.**
- **combina rapidità ed alta sensibilità in un test eseguito con estrema semplicità.**

# Nuovi Test



## Test rapido sulla saliva

- identificazione in 100 minuti con metodica NAAT
- specificità ~99%
- identifica anche resistenza alla RMP

# Nuovi Test

## Methylated HBHA Produced in *M. smegmatis* Discriminates between Active and Non-Active Tuberculosis Disease among RD1-Responders

Giovanni Delogu<sup>1</sup>, Teresa Chiacchio<sup>2</sup>, Valentina Vanini<sup>2</sup>, Ornella Butera<sup>2</sup>, Gilda Cuzzi<sup>2</sup>, Alessandra Bua<sup>3</sup>,  
Paola Molicotti<sup>3</sup>, Stefania Zanetti<sup>3</sup>, Francesco Nicola Lauria<sup>4</sup>, Susanna Grisetti<sup>5</sup>, Nicola Magnavita<sup>6</sup>,  
Giovanni Fadda<sup>1</sup>, Enrico Girardi<sup>7</sup>, Delia Goletti<sup>2\*</sup>

**HBHA: heparin binding hemagglutinin** proteina che induce una rilevante produzione di IFN gamma in soggetti con TB in fase latente, mentre risulta più bassa negli individui con TB in fase attiva

# Esame colturale

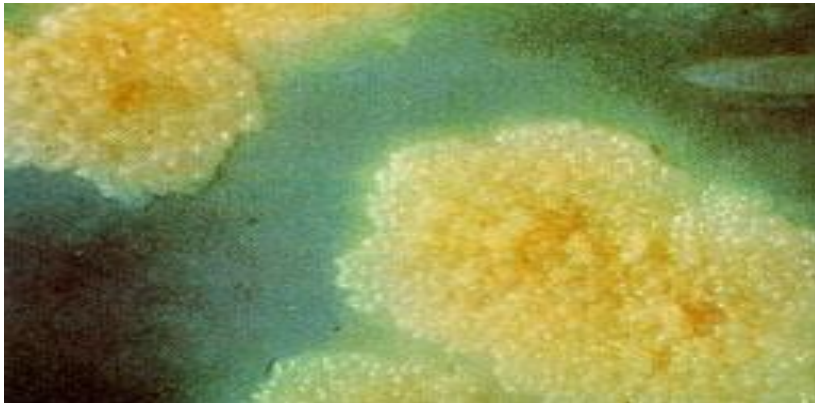
- È il gold standard



- Solo il **30-50 %** dei bambini ha un esame colturale da aspirato gastrico positivo per MT.

## Esame colturale

- 4/8 settimane prima di poter rilevare la crescita
- l'uso di terreni liquidi con rilevatore radiometrico di crescita può ridurre a 2/3 settimane il tempo necessario, ma attualmente non più utilizzati per problemi di sicurezza



*Leonard M.K. et al. Am J Infect Control 2005*



# Quadri radiologici

- addensamento parenchima polmonare
- ilo polmonare ingrandito
- effusione pleurica
- infiltrati apicali
- escavazioni polmonari ( caverna)
- miliare polmonare

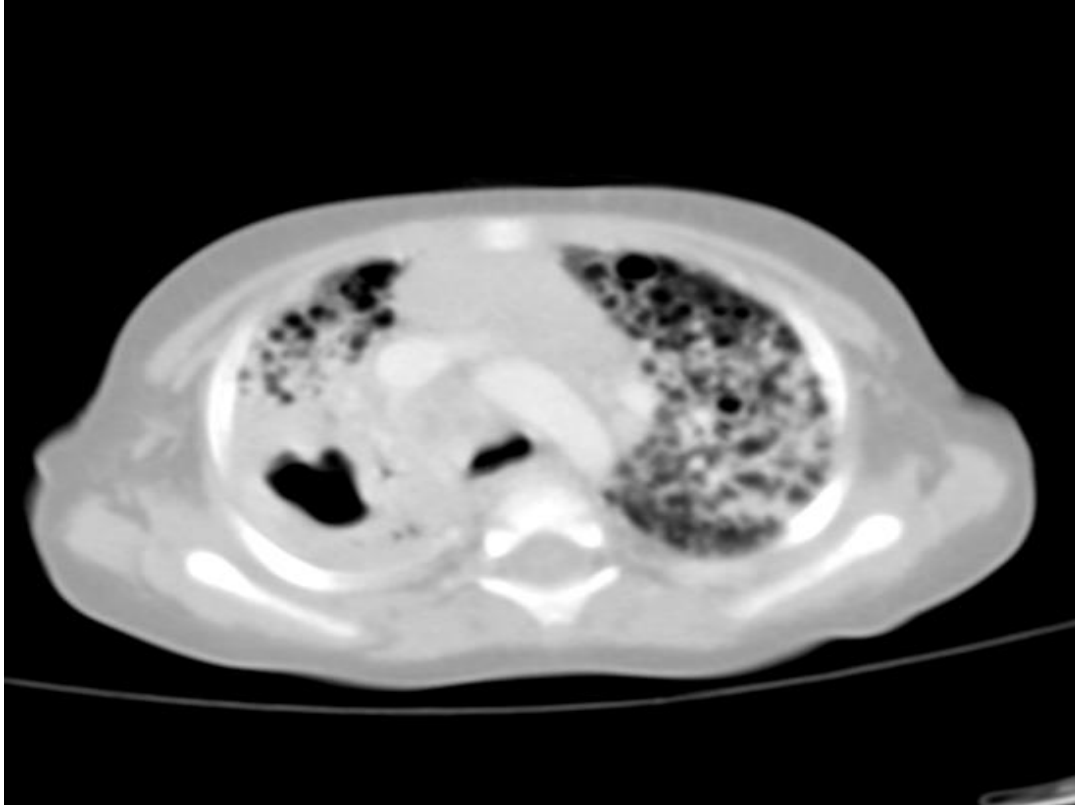


## Alessandra , 4 mesi rumena



**opacita' miliariformi a grossi noduli con area iperdiafana tondeggiante di mm 25 in perihilare destra.  
Iperisufflazione bilaterale.**

## Alessandra , 4 mesi rumena



**TC polmonare : miliare e caverna**

## Valentina, 16 anni cinese



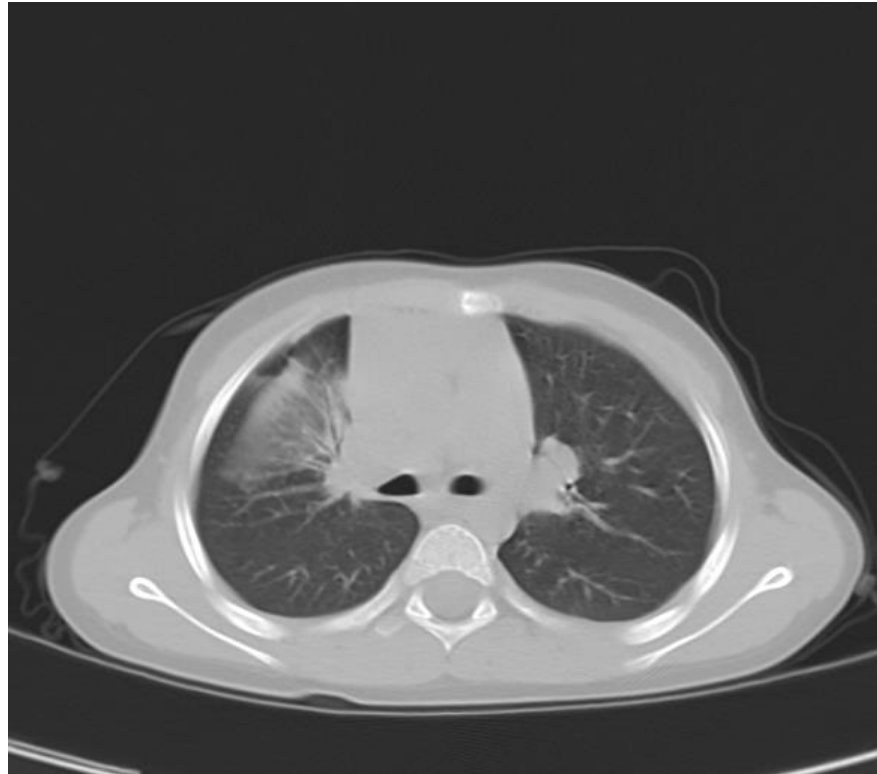
“addensamenti flogistici multipli a carico del polmone di dx con versamento pleurico. Immagine cardiomediastinica attratta verso destra”

## **Davide, 18 mesi moldavo**



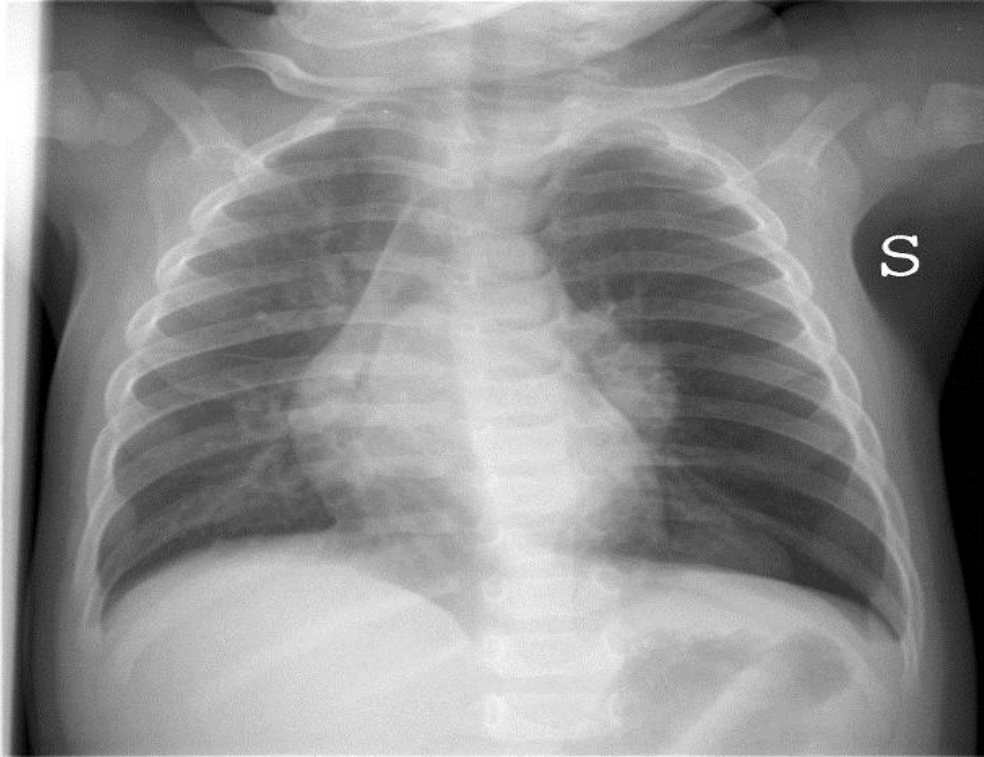
**“esteso addensamento basale destro e del lobo medio. Diffusa accentuazione bilaterale del disegno polmonare”**

## Benedetta, 4 anni italiana



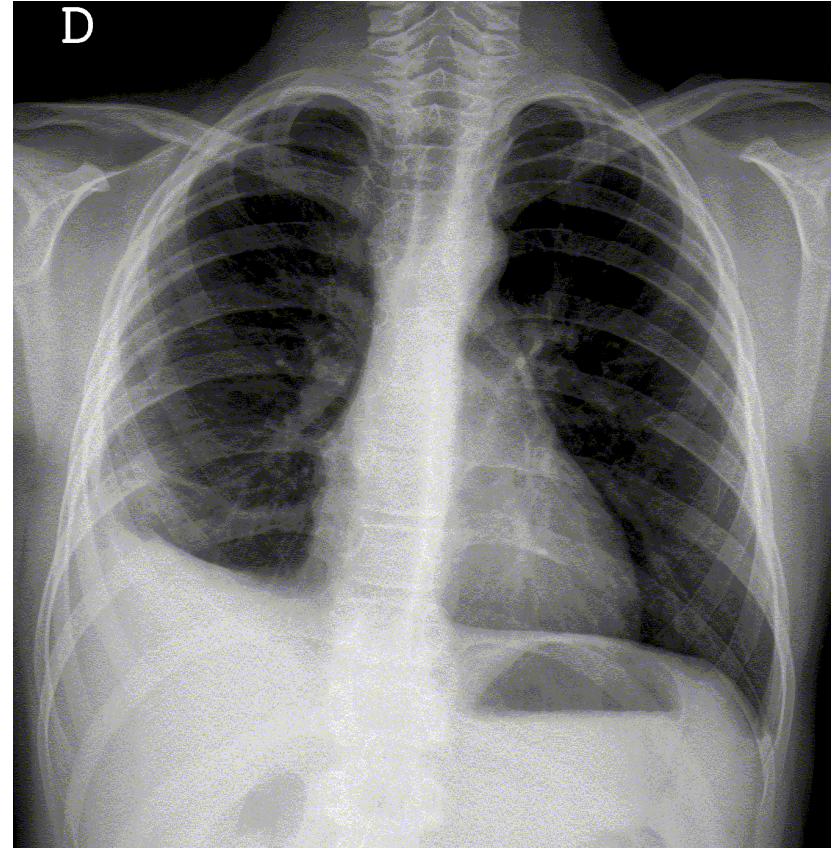
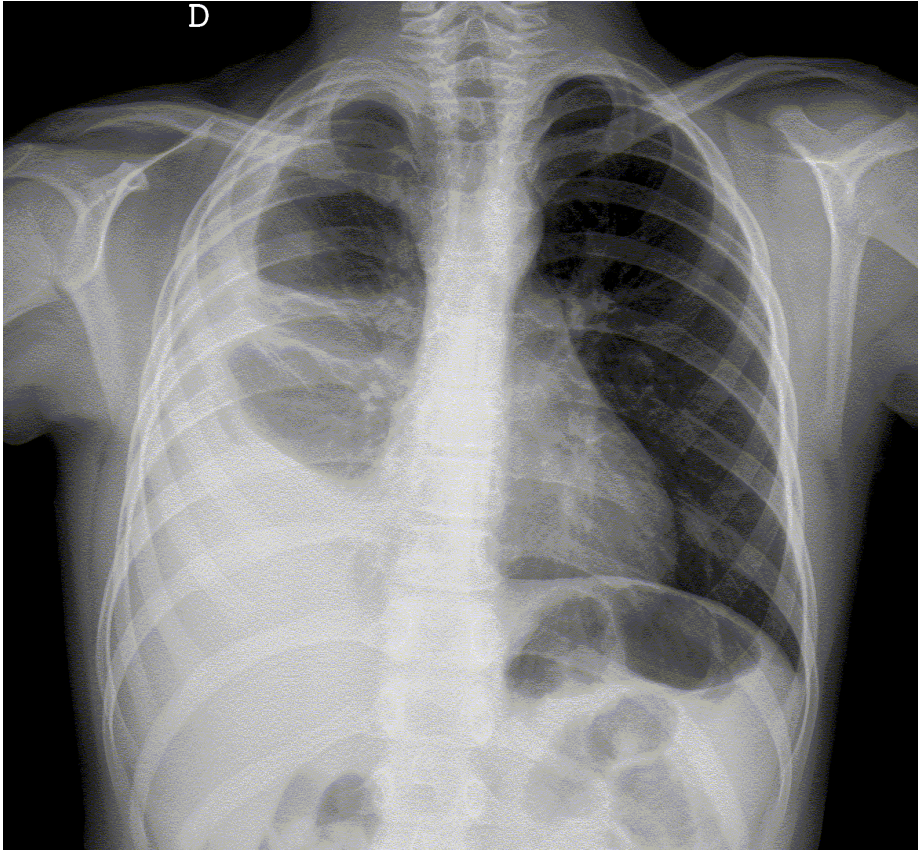
**“TC polmonare: campo polmonare medio - superiore di destra, in sede anteriore, grossolana area di consolidazione parenchimale con componente disventilatoria in rapporto a linfadenopatia, Anche l'ilo di sinistra appare ingrossato con reperti sovrapponibili al controlaterale**

## Victoria, 8 mesi congolese



**“Opacita' parenchimale ben delimitata basale sn; concomita ipertrofia ilare omolaterale . Aumento del contenuto aereo polmonare; trachea parzialmente depiazzata verso destra**

## Giordano, 14 anni italiano



**Marcato versamento pleurico destro con ispessimento della pleura parietale**



# Storia dei farmaci antitubercolari

Burki T. *The Lancet*  
Feb 2014, 14 (2): 102-3

**1901:** La Gran Bretagna istituisce la "Royal Commission to Inquire Into Relations of Human and Animal Tuberculosis"

**1921:** Il vaccino BCG usato per la prima volta sull'uomo

**1944:** La Streptomicina è scoperta negli USA da Seth Waksman. In Svezia Jorgen Lehman sintetizza l'acido para-amminosalicilico (PAS).

**1947-48:** Il UK Medical Council effettua il primo trial randomizzato controllato sulla streptomicina e PAS, dimostrando che la terapia combinata migliora l'efficacia e ritarda la resistenza.

**1952:** L'isoniazide, scoperto nel 1912, è aggiunto ai farmaci a disposizione. La triplice terapia cura il 90-95% dei pazienti.

**1954:** Scoperta della Pirazinamide

**1955-56:** Primo studio di sorveglianza sulle farmaco-resistenze effettuato in Gran Bretagna trova resistenza alla Streptomicina, PAS e isoniazide

**1961:** Introduzione dell'Etambutolo, che prende il posto del PAS. La durata del trattamento viene ridotta a 18 mesi.

**1967:** La Rifampicina inizia ad essere usata in terapia. Un nuovo regime a 6 mesi di trattamento viene stabilito.

**2012:** La FDA approva la Bedaquilina, il primo nuovo farmaco per la tubercolosi in più di 40 anni.

**2013:** L'Ema dà parere positivo, anche se condizionato, all'approvazione di delamanid per il trattamento della MDR-TB polmonare in combinazione

## Farmaci di prima e seconda linea

### Group 1: first-line oral TB drugs

Isoniazid (H)  
Pyrazinamide (Z) or PZA  
Ethambutol (E) or (EMB)  
Rifampicin/rifampin (R) or (RIF)  
Rifabutin (RFB)

### Group 2: second-line injectable TB drugs

Kanamycin (KAN)  
Amikacin (AMK)  
Capreomycin (CAP)  
Streptomycin (STR)

### Group 3: fluoroquinolones

Levofloxacin (LFX)  
Moxifloxacin (MFX)  
Ofloxacin (OFX)  
Gatifloxacin (GFX)

### Group 4: oral bacteriostatic second-line TB drugs

Para-aminosalicylic acid (PAS)  
Cycloserine (DCS)  
Terizidone (TRD)  
Ethionamide (ETH)  
Prothionamide (PTO)

### Group 5: TB drugs with unclear efficacy or unclear role in treating drug resistant-TB

Clofazimine (CFZ)  
Linezolid (LZD)  
Amoxicillin/clavulanate (AMX/CLV)  
Thiacetazone (THZ)  
Clarithromycin (CLR)  
Imipenem/cilastatin (IPM/CLN)  
High-dose isoniazid (high-dose H)

**WHO 2009**

# Terapia antitubercolare

## Dosaggi raccomandati per la terapia antitubercolare

	BTS	ATS	WHO
<b>somministrazione</b>	<b>giornaliera</b>	<b>giornaliera</b>	<b>giornaliera</b>
Isoniazide	5-10 mg/kg	10-15 mg/kg	5 mg/kg
Rifampicina	10 mg/kg	10-20 mg/kg	10 mg/kg
Pirazinamide	35 mg/kg	50 mg/kg a	25 mg/kg
Etambutolo	15 mg/kg	15 mg/kg	15 mg/kg

# Trattamento raccomandato per malattia tubercolare

BTS	AAP	WHO
<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare:</b> <b>2 mesi RIZ (E*) poi 4 mesi RI</b>	<b>Adenopatia ilare</b> <b>6 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare severa (acuta disseminata, addominale, vertebrale, pericardica):</b> <b>2 mesi RIZE poi 4 mesi RI giornalmente o 3 volte a settimana</b>
<b>Meningite tubercolare:</b> <b>2 mesi RIZ (E/S*) poi 10 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare:</b> <b>2 mesi RIZ (E/S*) poi 4 mesi RI</b>	<b>Meningite tubercolare,:</b> <b>2 mesi RIZS poi 4 mesi RI</b>
	<b>Meningite tubercolare, tubercolosi ossea e articolare:</b> <b>2 mesi RIZS poi 7 - 10 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare batterioscopico negativa, tubercolosi extra polmonare (adenite, linfoadenopatia mediastinica):</b> <b>2 mesi RIZ poi 4 mesi RI giornalmente o 3 volte a settimana</b>

Legenda: R: Rifampicina, E: Etambutolo, I: Isoniazide, S: Streptomina, Z: Pirazinamide;

\* se sospettata resistenza

# TB e resistenze primaria

- **Micobatteri vanno incontro spontaneamente a resistenze**
- **Maggiore è la carica batterica e maggiore il rischio di resistenze**
- **L'efficacia del farmaco è in relazione con la % di batteri resistenti :**
  - TB resistenti  $> 1$  % il farmaco non sarà efficace**
  - TB resistenti  $< 1$  % il farmaco sarà efficace**

# TB MDR

La **multiresistenza** influenza in maniera significativa la gestione e la prognosi.

Il riscontro di una **multiresistenza primaria** nel soggetto immunocompetente è evento del tutto infrequente (1%).

La stragrande maggioranza dei casi di TB-MDR sono osservati in soggetti già sottoposti a uno o più trattamenti: **multiresistenza secondaria**

- incongruità terapeutica
- mancata compliance del paziente

## Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014

In Italia nel 2013 il 2,6% dei nuovi casi e l'8,8% delle recidive è affetto da MDR -TB

# Micobatterio tubercolare MDR o XDR

- MDR (multi drug resistant) micobatteri resistenti alla isoniazide e alla rifampicina e /o ad altri farmaci di prima linea

3520 (20%) of isolates MDR TB

347 ( 2%) of isolates XDR TB

- XDR (extensively drug resistant), descritto per la prima volta nel 2006, micobatteri multi resistenti = MDR + resistenza ad 1 fluorchinolone + resistenza ai farmaci iniettabili di seconda linea

# Quando effettuare screening per TBC



in soggetti a rischio di contrarre un' infezione da *M. tuberculosis*

in pazienti a rischio di progressione da infezione tubercolare latente a malattia.

**Al di fuori di questi due gruppi l' esecuzione di routine di esami di screening rappresenta uno spreco di risorse, ed è responsabile di tassi elevati di risultati falso-positivi.**



# Screening ad anelli concentrici

**1**

COMINCIARE DAI  
CONTATTI STRETTI E DA  
CHI LO RICHIEDE  
SPONTANEAMENTE  
SE I CONTATTI STRETTI  
SONO CUTINEGATIVI NEI  
DUE TEST CONSECUTIVI  
PREVISTI- SOSPENDERE  
LO SCREENING

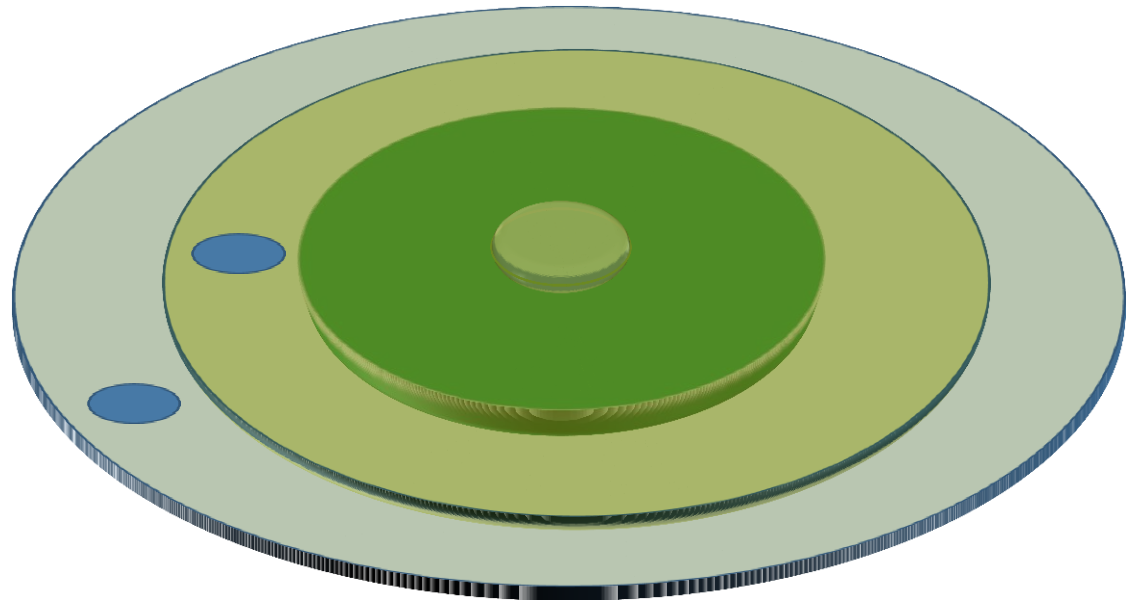
**2**

SE I CONTATTI STRETTI  
SONO CUTIPOSITIVI  
ESTENDERE LO  
SCREENING AI CONTATTI  
REGOLARI  
SE I CONTATTI REGOLARI  
SONO CUTINEGATIVI NEI  
DUE TEST CONSECUTIVI  
PREVISTI SOSPENDERE  
LO SCREENING

**3**

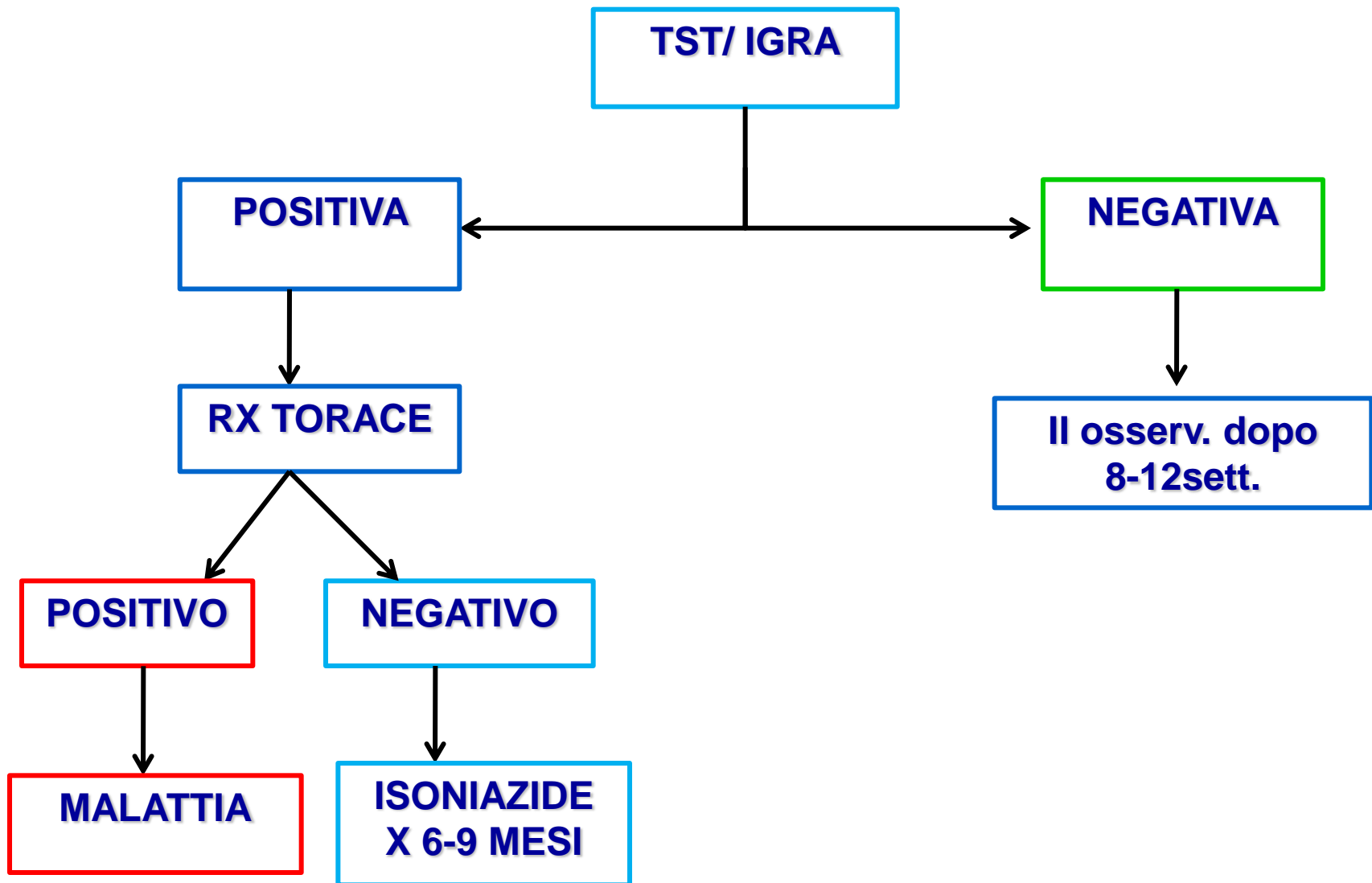
SE I CONTATTI REGOLARI  
SONO CUTIPOSITIVI  
ESTENDERE LO  
SCREENING AI CONTATTI  
OCCASIONALI

Contatti particolarmente  
susceptibili



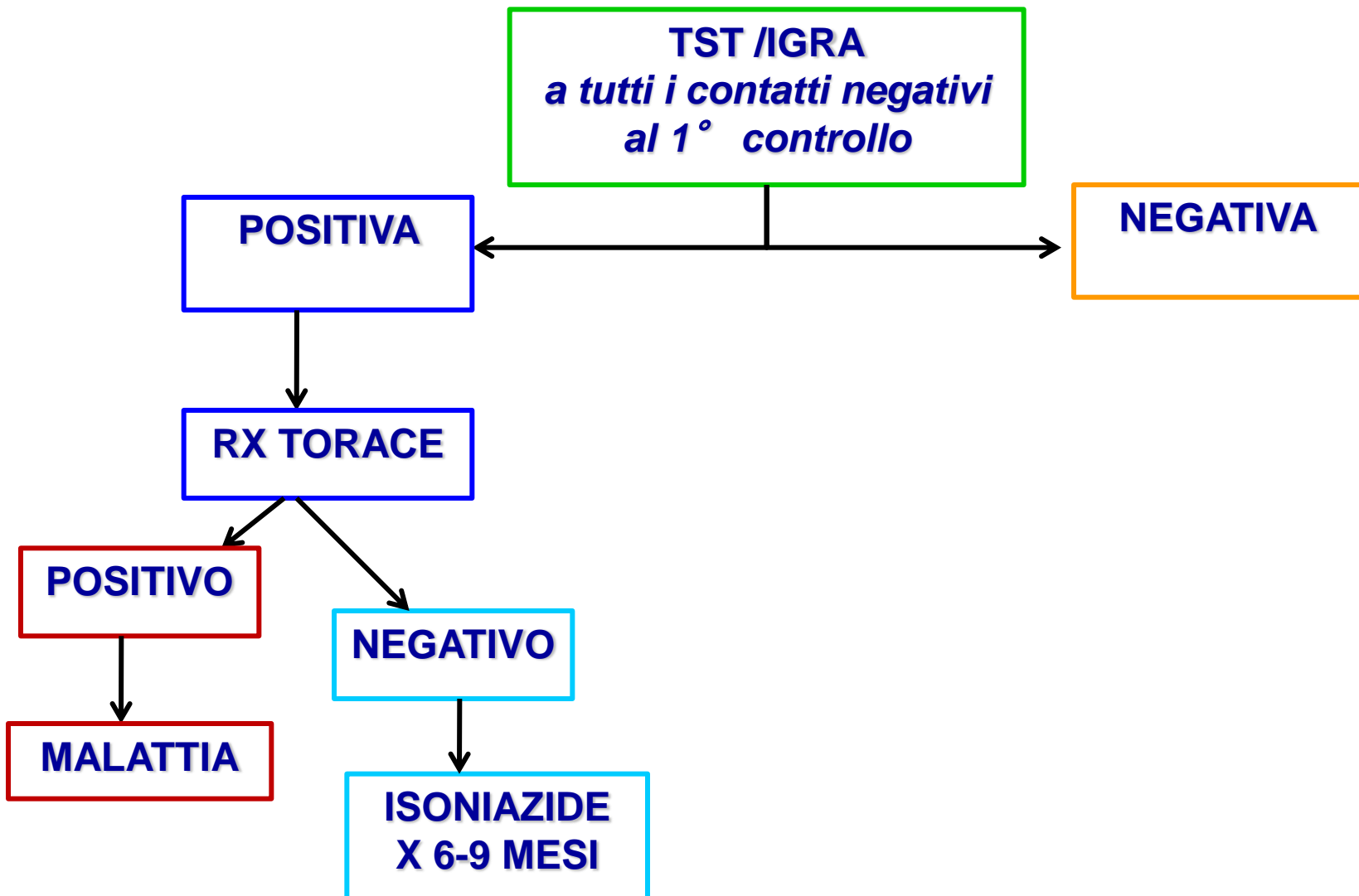
# Contatti TBC

prima osservazione



# Contatti TBC

seconda osservazione  
dopo 8- 12 sett



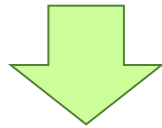


*Ministero della Salute*

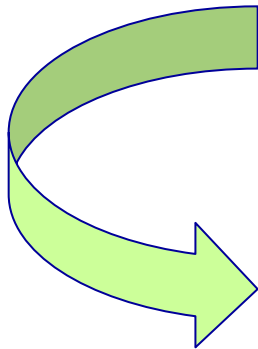
**AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITÀ  
DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI**

**C 4.2** CNei bambini di età uguale o inferiore a 5 anni anche in presenza di un test TST e/o IGRA negativo il trattamento è raccomandato subito dopo l'esposizione, una volta che sia stata esclusa una TB attiva, Il trattamento potrà essere in seguito sospeso in presenza di un test negativo eseguito almeno 8 – 10 settimane dopo l'ultimo contatto a rischio. **D**

**Età < 5 anni / pz immunodepressi**  
***anche se* TST e/o IGRA negativi e Rx torace neg**  
**subito dopo l' esposizione ad un caso contagioso**



**“profilassi finestra”  
con  
ISONIAZIDE**



**sospendere se test negativo  
dopo 8-12 settimane dall'ultimo contatto**

# Terapia infezione tubercolare latente

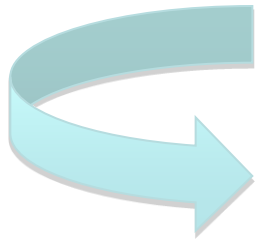
- la terapia viene effettuata con **Isoniazide** alla dose di 10 mg/kg/die (max 300 mg)
- la letteratura internazionale concorda nel ritenere ottimale un regime della durata di 6- 9 mesi.
- Scopo: riduzione di più del 90 % del rischio di malattia nei bambini infetti
- nei bambini con Hiv la terapia va effettuata per 12 mesi.
- la contemporanea somministrazione di vitamina B6 viene raccomandata se deficit nutrizionali e allattamento al seno

# Terapia infezione tubercolare latente

## - Schemi alternativi:

- Isoniazide e rifampicina per 3-4 mesi

- Isoniazide e rifapentina per 3 mesi



> 12 anni è possibile

< 12 anni non ci sono studi

## - Se resistenza a INH:

- rifampicina per 4 mesi : 10- 20 mg / Kg / die ( max 600 mg)

*Sterling TR et al Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection.  
N Engl J Med 2011 365:2155*

---

# **Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children**

**Second edition**





# Recommendation

## **Recommendation 2** *(new)*

Xpert MTB/RIF may be used rather than conventional microscopy and culture as the initial test in all children suspected of having TB

## **Recommendation 5** *(new)*

Interferon-gamma release assays (IGRAs) should not replace the tuberculin skin test (TST) in low- and middle-income countries for the diagnosis of latent TB infection in children or for the diagnostic work-up of children (irrespective of HIV status) suspected of TB disease in these settings

## **Recommendation 7** *(This recommendation has not changed from the 2006 edition.)*

Routine HIV testing should be offered to all patients, including children, with presumptive and diagnosed TB

# Recommendation

**Recommendation 8** *(updated from the 2010 Rapid Advice with new range dosing for Isoniazid)*

The following dosages of anti-TB medicines should be used daily for the treatment of TB in children:

isoniazid (H)      10 mg/kg (range 7–15 mg/kg); maximum dose 300 mg/day

rifampicin (R)      15 mg/kg (range 10–20 mg/kg); maximum dose 600 mg/day

pyrazinamide (Z) 35 mg/kg (range 30–40 mg/kg)

ethambutol (E)    20 mg/kg (range 15–25 mg/kg)

# Recommendation

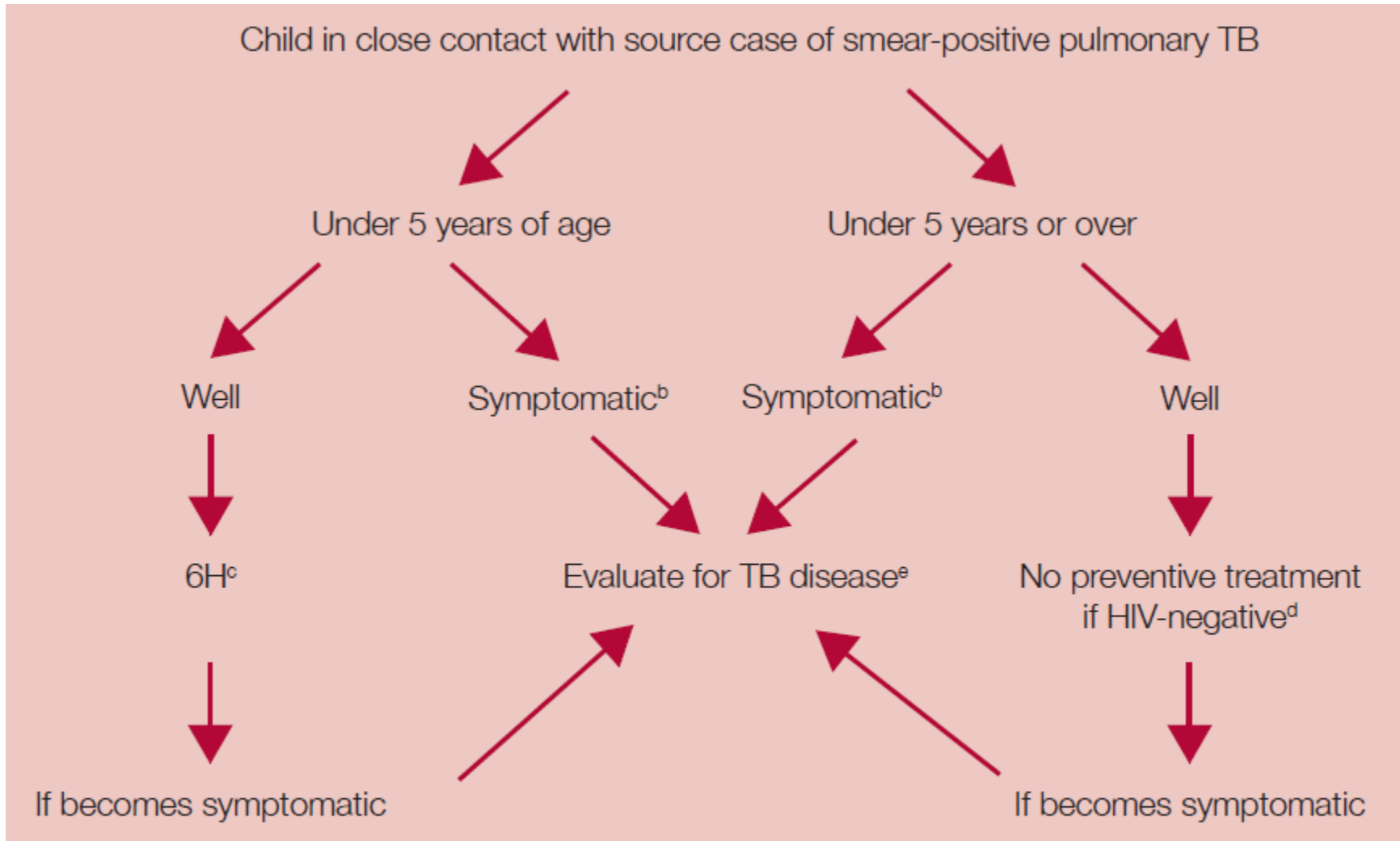
## **Recommendation 15** *(new)*

In settings where TB is highly endemic or where there is high risk of exposure to TB, a single dose of BCG vaccine should be given to all infants

## **Recommendation 21** *(new)*

Children <5 years of age who are household or close contacts of people with TB and who, after an appropriate clinical evaluation, are found not to have active TB should be given 6 months of IPT (10 mg/kg per day, range 7–15 mg/kg, maximum dose 300 mg/day)

# Recommendation



<sup>a</sup> As discussed in Chapter 3, all children diagnosed with TB disease should be promptly treated and reported to the NTP.

<sup>b</sup> If TB disease is suspected, refer to Chapter 3.

<sup>c</sup> Isoniazid 10 mg/kg (7–15 mg/kg) daily for 6 months.

<sup>d</sup> If HIV-positive, isoniazid daily for 6 months is indicated regardless of age.

<sup>e</sup> If the child is diagnosed with TB disease, anti-TB treatment is started and the child is registered with the NTP.

If TB disease is excluded, the child needs to be considered for eligibility for IPT.

# Allarmismi . . .

- Tubercolosi MDR e XDR ...
- vaccino antitubercolare inefficace
- pochi investimenti nella ricerca di nuovi farmaci antitubercolari
- minor compliance ai protocolli terapeutici
- perdita al follow up più elevata nei pazienti stranieri rispetto agli italiani

## Realtà ...

- I dati epidemiologici ridimensionano l'allarme tubercolosi
- Mezzi diagnostici sono sufficienti anche se non ottimali
- I bambini completano il trattamento
- Pochi bambini persi al follow up
- Pochi effetti avversi ai farmaci

## . . . e speranze

- Un nuovo **vaccino** efficace
- La disponibilità di **strumenti diagnostici** più rapidi per effettuare diagnosi precoci e di ridurre il rischio di contagio
- Un freno al dilagare delle resistenze potrebbe essere costituito dalla diffusione nei paesi in via di sviluppo della **terapia direttamente osservata**
- Programmi di **politica sanitaria** supportati da adeguata legislazione in grado di garantire assistenza sanitaria a tutte le frange della popolazione più svantaggiata e a rischio
- Nei paesi in via di sviluppo un **miglioramento delle condizioni sanitarie** che possa quantomeno frenare la diffusione della tubercolosi

# TB : malattia sconosciuta alle prossime generazioni?

- **WHO**

- arrestare ed invertire l'incidenza entro il 2015

- Il programma **Stop TB** ha messo a punto due obiettivi aggiuntivi:

- dimezzare la prevalenza e la mortalità registrate nel 1990 entro il 2015

- eliminare la TB dal 2050



## Siti web

- Centers for Disease Control and Prevention Division of TB elimination

[www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm)

- EuroTB

[www.eurotb.org](http://www.eurotb.org)

- International Union Against TB and Lung Disease

[www.tbrieder.org](http://www.tbrieder.org)

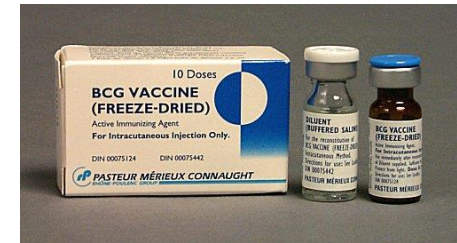
- Stoptb

[www.who.int/tb/en](http://www.who.int/tb/en)



**Vaccino ...**

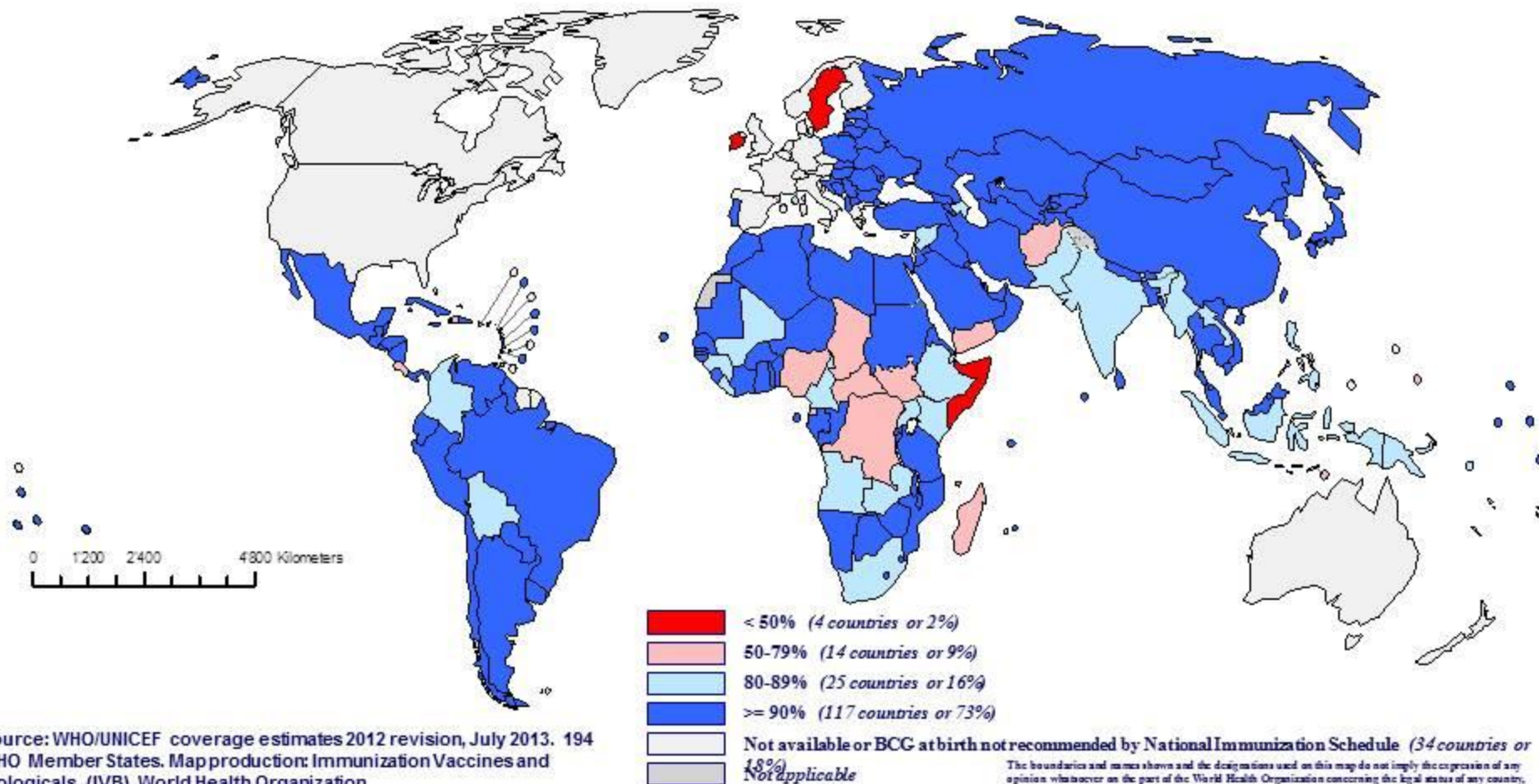
# BCG vaccino



La vaccinazione BCG nei bambini è stata inclusa nel WHO Expanded Programme on Immunization (EPI) nel 1974, raggiungendo più di tre miliardi di vaccinazioni in tutto il mondo e circa 100 milioni di vaccinazioni per anno.

La vaccinazione con BCG è utilizzata per i bambini in Paesi in cui il rischio di infezione tubercolare è elevato.

# Immunization coverage with BCG at birth, 2012



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revision, July 2013. 194 WHO Member States. Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB). World Health Organization  
Date of slide: 16 July 2013

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved.

## **Tubercolosi: vaccino**

**Nel 1951 ebbe inizio in Italia l'attività vaccinale selettiva, come raccomandava l'OMS e nel 1970 risultarono vaccinate 400.000 persone.**

**Solo con la legge 1088 del 14/12/1970 si ebbe l'obbligatorietà selettiva della vaccinazione antitubercolare.**

**DPR 7 NOVEMBRE 2001 N. 465**

**Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare**

# BCG, quando è obbligatorio

- Neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tuberculinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio
- Personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tuberculinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

# **Vaccino BCG: controindicazioni**

- 1. infezione da HIV**
- 2. immunodeficienza grave (es. tumori del sangue e solidi; immunodeficienze congenite come agammaglobulinemia, deficit funzione fagocitaria, ecc.)**
- 3. leucemia in remissione , trapianto organi**
- 4. malattia cutanea attiva estesa incluso le ustioni estese**
- 5. reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose**
- 6. terapia con uno o più farmaci antitubercolari**
- 7. test tubercolinico positivo**
- 8. tubercolosi in atto o pregressa**



# TB malattia prevenibile con un vaccino?

- Efficacia variabile dallo 0 all' 80% (in media 50%)
  - protezione variabile (età, ceppo BCG, genetica, stato nutrizionale dell' ospite, prevalenza di micobatteri ambientali e di infestazioni elmintiche )
  - dopo 10 – 15 anni dalla vaccinazione il test cutaneo è negativo
- Protezione maggiore (80%) per le forme invasive pediatriche (TB miliare e meningite)
- Efficacia: stima di prevenzione di 11.000 casi di TB miliare e 30.000 meningiti tubercolari (1 caso ogni 2.500 vaccinati)
- Effetti collaterali (1-10%): ulcerazione locale e linfoadenite
- La vaccinazione routinaria è raccomandata alla nascita nei paesi ad alta prevalenza di TB ma controindicato in HIV+ (WHO)
- Determina positività al TST, che scompare col passare degli anni

# Vaccino: nuove prospettive

- la migliore conoscenza dei rapporti immunologici tra M. Tuberculosis e ospite
- le tecniche di ingegneria genetica
- il sequenziamento genico del Micobatterio che risale al 1998



**grandi investimenti per un nuovo vaccino  
antitubercolare**

## Oltre il BCG: i nuovi vaccini in sperimentazione







Vaccino	Antigene	fase
MVA85A	Vaccino costituito da virus MVA ricombinante per Ag85	II in HIV- e HIV+
rBCG30	BCG ricombinante per Ag85B	I in HIV-
Mtb72f	Antigeni ricombinanti Mtb39a e Mtb 32° + adiuvanti ASO 2° e ASO 1B	I in HIV-
Aereas-402	Adenovirus 35 ricombinante per Ag85A e B, e TB10.4	I in vaccinati BCG
<i>M.vaccae</i>	Micobatterio ambientale	I in TB infetti

# Italia : tassi di incidenza per età e area geografica 2008

Figura 4.4. Tassi di incidenza per classi di età e macroarea geografica nel 2008

Anno 2008	0-14 anni	15-24 anni	25-64 anni	≥65 anni	TOT
Nord	3,9	14,7	11,3	12,2	10,8
Centro	3,6	13,4	9,9	6,8	8,8
Sud	1,0	2,2	2,7	3,1	2,6
Isole	1,2	1,1	1,1	1,2	1,3
Italia	2,7	9,0	7,9	8,0	7,4

## Legenda

	<2,5 per 100.000 residenti
	2,6 – 5,0 per 100.000 residenti
	5,1 – 7,5 per 100.000 residenti
	7,6 – 10,0 per 100.000 residenti
	10,1 – 12,5 per 100.000 residenti
	12,6 – 15,0 per 100.000 residenti

# Tubercolosi e ...

La **deficienza di vitamina D** può rappresentare un fattore favorente la diffusione della tubercolosi nell'organismo, perché la vitamina D aiuta i fagociti mononucleati a contrastare la crescita intracellulare del *Mycobacterium tuberculosis*.

Fra gli asiatici di origine Gujarati, che vivono Regno Unito, la tubercolosi ha un'incidenza particolarmente elevata (809 casi su 100.000 abitanti): lo studio di questi pazienti ha messo in evidenza che fra questi non solo il livello di vitamina D è basso, ma che essi hanno un **polimorfismo del gene VDR**, che determina una scarsa affinità dei recettori della vitamina D per il colecalciferolo

Difetti genetici sono presenti anche nel **pathway interferon gamma/interleuchina 12**

Difetti genetici sono presenti anche nel **pathway TLR 2**