

Indicazioni pratiche per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi



La tubercolosi (TB) è una patologia infettiva antica che condivide con l'uomo l'esistenza nel pianeta da tempi antichissimi. Dopo decenni di era antibiotica in cui si è verificata la netta riduzione di incidenza, prevalenza e letalità, nelle ultime decadi la TB è tornata a essere, insieme all'AIDS, leader tra le patologie infettive gravate da più alta mortalità a livello globale, anche a causa dell'emergente fenomeno della resistenza ai farmaci. Nonostante sia una malattia prevenibile e curabile, la TB costituisce oggi una emergenza sanitaria globale, così dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 1993.

La stessa OMS ha lanciato nel 2001 e nel 2006 due Piani globali di intervento.

Epidemiologia

L'ultimo rapporto pubblicato in Italia risale all'anno 2008. Il tasso grezzo annuale è passato da 25,26 casi per centomila abitanti a 7,41 (periodo 1955-2008).

Si definiscono Paesi a elevata incidenza quelli con > 40 casi/anno per centomila abitanti.

L'attuale situazione italiana è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale e dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e classi di età. Il 52% dei casi dell'ultimo decennio si è verificato in soggetti stranieri. La TB multiresistente (Mdr) si è verificata nel 4% dei casi.

Eziologia

L'agente causale è il *Mycobacterium tuberculosis*. Le caratteristiche di questo batterio lo rendono molto resistente e adattabile a condizioni sfavorevoli, anche nell'ambiente esterno. Esso si trasmette da un soggetto affetto da TB polmonare bacillifera tramite saliva, starnuto o colpo di tosse. Il contagio da TB extrapolmonare è raro. Per trasmettere l'infezione bastano pochissimi bacilli. Fattori che condizionano la **trasmissione** sono:

- intimità e durata del contatto;
- numerosità dei bacilli;
- condizioni di sovraffollamento.

Non tutti i soggetti infettati sviluppano la

malattia. Il rischio di **sviluppare la malattia** si correla a fattori quali:

- stato dell'immunità cellulo-mediata;
- età (bambini < 5 anni e anziani fragili);
- comorbilità o coinfezioni, in primis l'HIV (rischio aumentato di 100 volte);
- condizioni igieniche;
- povertà ed esclusione sociale. La TB è una malattia fortemente associata alle condizioni in cui vivono le persone. L'abbassamento delle difese immunitarie può infatti dipendere dal vivere in condizioni igieniche scarse, di soffrire di malnutrizione e di un cattivo stato generale di salute. Questa è una condizione molto diffusa nei campi profughi o nelle condizioni di guerra.

Glossario

- **TB attiva:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex*, dove i micobatteri sono in crescita e provocano sintomi e segni della malattia tubercolare.
- **TB latente:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex* dove batteri vivi non causano TB attiva.
- **Paese a elevata incidenza:** > 40 casi/anno per 100.000 abitanti.
- **Test Mantoux:** test cutaneo in cui viene iniettata la tubercolina per via intradermica. Il sito di iniezione viene esaminato dopo 2-3 giorni per i segni di una reazione cutanea locale (indurimento). Indipendentemente dalla storia BCG, il test Mantoux è positivo se il diametro trasversale della zona di indurimento è ≥ 5 mm.
- **IGRA test:** test per la diagnosi di TB latente basato sulla risposta leucocitaria agli antigeni TB.
- **Test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT):** rileva frammenti di acido nucleico e permette una diagnosi rapida e specifica di *Mycobacterium tuberculosis complex* da diversi campioni.
- **TB multifarmaco-resistente:** TB resistente a isoniazide e rifampicina, con o senza altre resistenze.

Il rischio è pari al 10% life-time nei soggetti immunocompetenti (ciò significa che il 10% delle persone infettate dal batterio sviluppa la malattia nel corso della propria vita) e al 10% anno negli individui affetti da HIV.

Un individuo malato, se non sottoposto a cure adeguate, può infettare nell'arco di un anno una media di 10/15 persone.

I **fattori di rischio** di sviluppo di TB sono illustrati nella Tabella I.

Clinica

I sintomi della TB sono **tosse, perdita di peso, dolore toracico, febbre e sudorazione**. Nel tempo la tosse può essere accompagnata da presenza di sangue nell'espettorato.

La **TB latente (LTBI)** costituisce una condizione subclinica, asintomatica, molto importante da diagnosticare. Infatti essa è tipica della gran parte dei soggetti che, esposti al bacillo, non hanno sviluppato la malattia. Rappresenta la parte sommersa dell'iceberg della reale incidenza dell'infe-

Identificazione dell'infezione latente

- Proporre il test per la TB a: contatti stretti di soggetti con TB polmonare o laringea, soggetti immunocompromessi ad alto rischio di TB, immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza che richiedono assistenza sanitaria.
- 65 anni è il limite massimo di età per eseguire test diagnostici e trattare l'infezione latente.
- In tutti i pazienti, indipendentemente dalla storia vaccinale con BCG (bacillo di Calmette-Guérin), considerare positivo il test Mantoux se l'indurimento cutaneo è ≥ 5 mm.
- In caso di risultato positivo al test per l'infezione latente, valutare per TB attiva; se la valutazione è negativa, prescrivere la terapia per l'infezione da TB latente.

zione, serbatoio cruciale di nuovi casi di TB attiva. Tra i soggetti immunocompetenti, la probabilità di riattivazione è pari al 5/10% lifetime. Tra gli immunodepressi o affetti da altre patologie è molto più elevata (Tab. I).

Per eradicare la TB occorre pertanto una strategia multipla: trattare i casi di TB attiva e fare screening e trattamento per i casi di LTBI.

La **diagnosi** di TB si fonda su **criteri microbiologici, radiologici e immunologici**, premesso che il fondamento principale consiste nel sospetto clinico formulato in base a dati anamnestici, epidemiologici e all'esame obiettivo.

I criteri microbiologici sono rappresentati dall'esame microscopico diretto dell'espettorato (colorazione di Ziehl-Neelsen), sempre completato dall'esame culturale.

I criteri radiologici si fondano sull'esecuzione della radiografia standard del torace, eventualmente completata dalla TC a strato sottile, utile a caratterizzare le alterazioni del parenchima.

L'acquisizione dello stato di ipersensibilità verso il micobatterio viene verificato con le prove tubercoliniche, che ne documentano semplicemente l'avvenuto contatto. La preparazione comunemente usata è il **PPD (Purified Protein Derived)** e la tecnica impiegata è l'**intradermoreazione di Mantoux**. La lettura del test si esegue dopo 48-72 ore e viene giudicata positiva se compare un infiltrato locale di almeno 5 mm di diametro. Il limite di questo test è una bassa sensibilità in soggetti immunodepressi (*vedi box: Test per la diagnosi di tubercolosi attiva*).

Misure di controllo dell'infezione

Le misure di controllo dell'infezione sono riportate nel box a pagina 43.

A chi e come fare screening per TB latente

I **test diagnostici** per TB latente dovrebbero essere **rivolti elettivamente** a:

- conviventi e stretti contatti di malattia attiva;
- soggetti immunocompromessi;
- soggetti provenienti da zone ad alta incidenza.

Al fine di migliorare la diagnosi di infezione tubercolare latente, sono stati introdotti dei test immunologici che misurano la quantità di IFN-gamma rilasciato da cellule sensibilizzate agli antigeni specifici tubercolari. I linfociti effettori che rilasciano l'IFN, non sono attivi senza antigene; quindi questo significa che il **test misura l'infezione "attuale"** e non genericamente una pregressa sensibilizzazione come il test con PPD. Tali test sono chiamati IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) e sono dotati di un'elevata sensibilità e specificità. Uno dei prodotti commerciali utilizzati in ambito clinico è il Quantiferon (QTF).

Trattamento dell'infezione latente

Il trattamento consiste nel sottoporre i soggetti con TB latente, compresi quelli HIV positivi o di età < 65 anni con:

- 3 mesi di isoniazide (con piridossina) e rifampicina, oppure;
- 6 mesi di isoniazide (con piridossina)

La scelta del regime terapeutico si basa sulle caratteristiche cliniche del soggetto: ad esempio tre mesi isoniazide associato a rifampicina se c'è rischio di epatotossicità oppure sei mesi di isoniazide se c'è rischio di interazioni con le rifamicine (ad es. HIV positivi in trattamento o trapiantati).

TABELLA I.

Fattori	RR/Odds (infezione vecchia = 1)
Recente infezione (< 1 anno)	2-10
Lesioni fibrotiche torace	2-20
Comorbidità	
HIV	100
Silicosi	30
IRC/dialisi	10-25
Diabete	2-4
Tossicodipendenza	10-30
Trattamento immunosoppressivo	10
Gastrectomia	2-5
By pass digiuno-ileale	30-60
Post-trapianto	20-30
Malnutrizione/calorico ponderale	2

Test per la diagnosi di TB attiva

Sito sospetto dell'infezione	Imaging*	Campione	Test di routine	Ulteriori test (se influenzano il trattamento)
Polmonare (età ≥ 16 anni)	Rx torace [†] TC torace	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia	NAAT
Polmonare (età ≤ 15 aa)	Rx torace [†] TC torace	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia, NAAT (1 per tipologia di campione)	IGRA test e/o Mantoux test
Pleurico	Rx torace Broncoscopia	3 campioni espettorato [§]	Microscopia, coltura, istologia	-
		Liquido pleurico	Microscopia, coltura, citologia	Titolazione adenosina deaminasi

TC: tomografia computerizzata; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RM: risonanza magnetica.

* Tenere in considerazione la sede della sospetta infezione e la disponibilità del test al momento della valutazione. [†] Imaging di routine. [§] Campioni di tosse produttiva con escreato preferibilmente spontaneo, altrimenti espettorazione indotta o broncoscopia e lavaggio; preferibile un campione al mattino presto.

Trattamento della malattia attiva

Ai soggetti senza coinvolgimento del SNC:

- isoniazide (con piridossina) + rifampicina + etambutolo + pirazinamide per due mesi, quindi isoniazide (con piridossina) + rifampicina per altri quattro mesi.

Ai soggetti con coinvolgimento del SNC:

- isoniazide (con piridossina) associato a rifampicina, etambutolo e pirazinamide per due mesi, quindi isoniazide (con piridossina) associato a rifampicina per altri dieci mesi.

Modificare il regime terapeutico in base ai test di sensibilità ai farmaci.

Al fine di incrementare la compliance al trattamento, le organizzazioni sanitarie suggeriscono un pacchetto terapeutico personalizzato che include azioni di supporto, quali l'osservazione diretta della terapia (*Directed Observed Therapy, DOT*) (vedi box: *Strategie per incoraggiare la compliance*).

La TB multifarmaco-resistente

Fino a cinquanta anni fa non c'erano medicine per curare la TB. Poi si sono diffuse le cure antibiotiche. Oggi però, la diffusione di trattamenti incompleti o non correttamente somministrati ha portato all'insorgenza di ceppi resistenti agli antibiotici. Parliamo di Mdr-TB (*multidrug resistant*) quando l'agente causale è resistente almeno ai due

farmaci di prima linea, isoniazide e rifampicina. Secondo l'OMS, tali ceppi sono ormai diffusi in ogni zona del mondo e costituiscono uno dei problemi più importanti nel controllo e trattamento della TB.

In alcuni casi, attualmente ancora piuttosto rari, la Mdr-TB può trasformarsi in una forma di infezione ancora più difficile da trattare, in quanto resistente anche ai farmaci di seconda linea e definita per questo Xdr-TB (*extensively drug resistant*). Secondo la definizione dell'OMS del 2006, la Xdr-TB è la forma resistente anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno tre dei farmaci di seconda linea (capreomicina, kanamicina e amikacina).

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) TEST

Fino al 2001 l'unico test per diagnosticare la tubercolosi latente (TBL) era il test alla tubercolina (Mantoux). Da allora è a disposizione un nuovo test che misura la quantità di interferone gamma rilasciato in circolo dai linfociti sensibilizzati agli antigeni tubercolari. Il test viene chiamato IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) anche se è più noto con il nome di QuantiFERON®-TB test.

In Italia sono circa 5.000 i nuovi casi di TB che ogni anno vengono diagnosticati e individuare i pazienti con TBL diventa essenziale perché essi, essendo asintomatici o paucisintomatici, costituiscono un importante serbatoio di batteri e rappresenta un parte sottostimata dell'infezione.

L'IGRA test misura l'infezione "attuale" e non una pregressa sensibilizzazione come

Misure di controllo dell'infezione

- Minimizzare numero e durata degli accessi ambulatoriali dei soggetti con TB considerati contagiosi.
- Sistemare in stanza singola i soggetti con TB polmonare o laringea sospetta o accertata e che dovranno essere ospedalizzati. Se non è possibile, ridurre al minimo i tempi di attesa del soggetto, anche definendo prioritaria la loro assistenza rispetto ad altri pazienti.
- Non ricoverare i soggetti con TB sospetta o confermata in un reparto dove sono presenti pazienti immunocompromessi.
- Informare i pazienti ospedalizzati con TB polmonare o laringea sospetta o accertata della necessità di indossare una mascherina ogni volta che lasciano la loro stanza, per almeno 2 settimane dopo l'inizio del trattamento.
- Fornire ai pazienti consigli su semplici misure igieniche (ad es. coprire bocca e naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce o starnutisce e di buttarlo nel cestino dei rifiuti).
- Assistere in una camera a pressione negativa i soggetti ad alto rischio di TB multifarmaco-resistente.
- Personale e visitatori devono indossare maschere FFP3 sul viso durante il contatto con una persona con TB multifarmaco-resistente sospetta o nota durante il periodo di contagiosità.

Strategie per incoraggiare la compliance

- Potenziamento del *case management*, compresa DOT (osservazione diretta della terapia)
- Uso di reminder: lettere, informazioni cartacee, telefonate, SMS e App utilizzando un linguaggio appropriato
- *Counselling* di educazione alla salute e interviste centrate sul paziente
- Materiale informativo personalizzato *evidence-based*
- Visite domiciliari
- Esami delle urine random e altri sistemi per monitorare l'aderenza terapeutica (ad es. conteggio pillole)
- Accesso gratuito al trattamento della TB e informazioni sui criteri di esenzione per patologia
- Assistenza sociale e psicologica, inclusa la gestione del caso a livello culturale e sostegno sociale più ampio
- Consulenza e sostegno a genitori e caregiver
- Incentivi e facilitazioni per aiutare i pazienti a seguire il regime terapeutico

la Mantoux. L'indicazione a richiedere un test IGRA è rivolta ai conviventi e alle persone che hanno avuto uno stretto contatto con pazienti con patologia attiva, ai pazienti immunocompromessi, ai soggetti provenienti da zone ad alta incidenza di TB e al personale sanitario e sociale, militari e volontari che lavorano in particolari *setting* come prigionieri, centri per la raccolta di profughi e centri per *homeless*.

Il test è semplice e viene fatto con un prelievo di sangue con possibilità di ottenere il risultato nell'arco di 24 ore. Ha una buona sensibilità (84%) e alta specificità (99%), è costo efficace e non subisce interferenza con la vaccinazione anti tubercolare.

Vaccino contro la TB

Il BCG (bacillo di Calmette-Guérin) è composto da un micobatterio attenuato ed è usato come vaccino per prevenire la TB.

Viene raccomandato nei paesi ad alta prevalenza di malattia tubercolare e solo in particolari categorie di persone quali:

- i bambini a contatto con adulti da cui non possono essere separati o che hanno contratto una TB multiresistente;
- gli operatori sanitari a stretto contatto con pazienti affetti da TB.

È controindicato invece nei soggetti:

- immunocompromessi o che lo diventeranno (pazienti in attesa di trapianto);
- in gravidanza.

Conclusioni

1. TB è una malattia ri-emergente.
2. Il contesto socio-demografico attuale, specie nei paesi occidentali, deve far porre maggiore attenzione al fenomeno.
3. La TB latente è un fenomeno sotto-stimato anche se reale.
4. Oggi ci sono strumenti diagnostici in grado di intercettare questi casi e sottoporli a opportune terapie per contenerne la diffusione.

Riferimenti bibliografici

National Institute for Health and Care Excellence. *Tuberculosis: prevention diagnosis, management and service organization*. Jan 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng33.

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. www.who.int/tb/publications/global_report/en.

Crucchi V, Zanini F, Galli M. *Malattie da micobatteri*. In: Gasbarrini G, editor. *Trattato di Medicina Interna*. Roma: Verduci Ed. 2011, pp. 2607-18.

A chi chiedere il test IGRA

- Conviventi e stretti contatti di malattia attiva
- Soggetti immunocompromessi
- Soggetti provenienti da zone ad alta incidenza
- Personale sociale, sanitario, militari e volontari che lavorano in particolari setting (prigionieri, centri raccolta profughi, centri per *homeless*)

IGRA test

- È un test semplice che consiste in un prelievo di sangue
- È possibile ottenere una risposta in 24 ore
- Alta sensibilità (84%) e specificità (99%)
- Non subisce interferenza dalla vaccinazione con BCG (bacillo di Calmette-Guérin)
- È costo/efficace

Vaccino contro la TB

- Il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è un micobatterio attenuato e viene usato come vaccino per la TB
- Viene raccomandato nei paesi ad alta prevalenza di malattia tubercolare e solo in particolari categorie di persone:
 - bambini a contatto con adulti da cui non possono essere separati o che hanno contratto una TB multiresistente
 - operatori sanitari a stretto contatto con pazienti infetti da TB
- È controindicato invece nei soggetti:
 - immunocompromessi o che lo diventeranno (pazienti in attesa di trapianto)
 - nelle gravide