

# Percorso diagnostico e terapeutico della tubercolosi attiva e della infezione tubercolare: il paziente pediatrico

Icilio Dodi

Infettivologia Pediatrica

Pediatria Generale e d'Urgenza

Ospedale dei Bambini «Pietro Barilla»

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma



## LA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA

- **Caratteristiche della tubercolosi in età pediatrica:**
- **Maggior frequenza di evoluzione in forme severe e morte**
- **I bambini con infezione latente diventano un reservoir per la trasmissione dell'infezione in età adulta**

### 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>

*Cruz T.A. et al, Pediatrics in Review 2010 , 31(1): 1*

- 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



## **PECULIARITA' DELLA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA**

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

## PECULIARITA' DELLA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA

Si hanno differenze in termini di :

- **Presentazione clinica**
- **Contagiosità** (in genere scarsa contagiosità: incapacità del bambino < 10 anni di espettorare, minor carica batterica)
- **Progressione di malattia**: più veloce e più spesso a diffusione extrapulmonare, bassa incidenza di forme cavitarie
- **Diagnosi difficoltosa** (frequente anergia cutanea, quadri clinici e radiologici non specifici)
- **Risposta al trattamento**
- **Effetti collaterali da farmaci anti-tuberculari**

# L'ETA' PEDIATRICA NON E' OMOGENEA..

L'età da 0 a 18 anni è un periodo di crescita dinamica e maturazione in cui le difese nei confronti delle infezioni si modificano in relazione alla progressiva maturazione del sistema immunitario



**Adolescente e bambino** hanno caratteristiche molto diverse che si ripercuotono sulla risposta all'infezione da MT



# CLASSIFICAZIONE IN ETA' PEDIATRICA

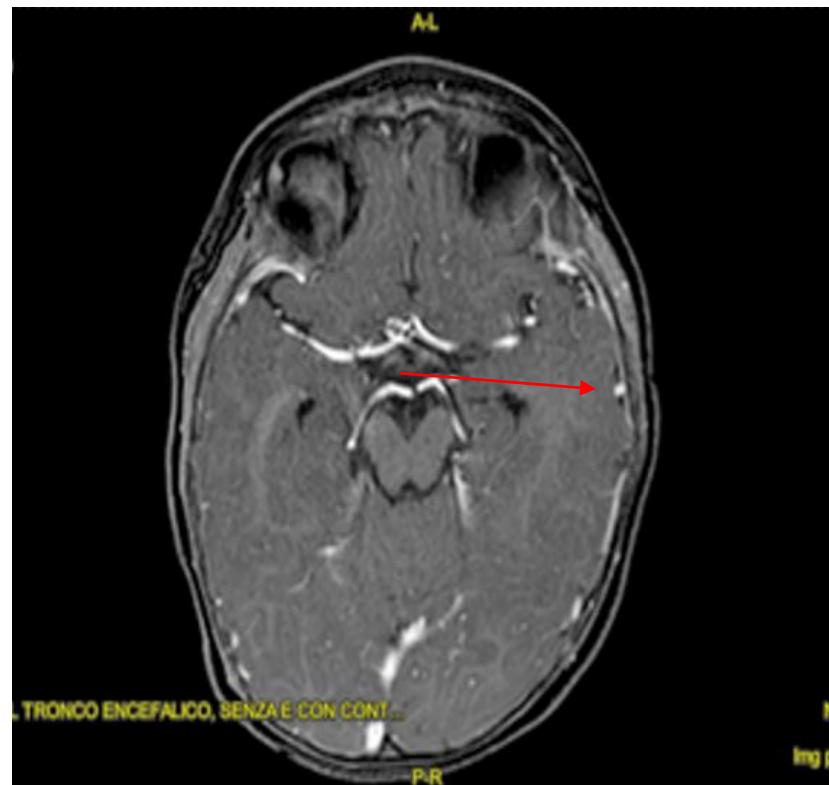
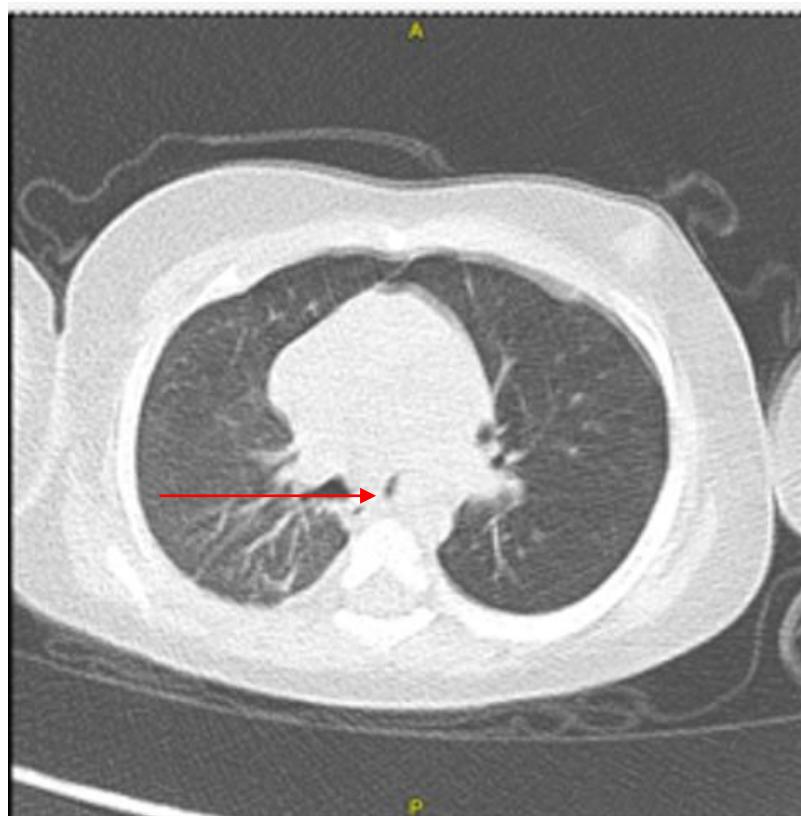
- **Esposto:** Bambino ad alto rischio di TBC
  - -esposto ad adulti con TBC attiva e/o HIV
  - -proveniente da aree a rischio
  - -condizioni socio-economiche disagiate
  - -immunodepressi o HIV+
  - -malattie croniche
  - **Infetto:** Bambino con test alla tubercolina positivo senza segni o sintomi di malattia
  - **Malato:** Bambino con test alla tubercolina positivo e segni radiologici e/o clinici di malattia
-

# TBC NELLE DIVERSE ETA' PEDIATRICHE

## TBC nel bambino di età < 2 anni:

- **Progressione rapida dall'infezione alla malattia : progression entro 12 mesi circa**
- **Sintomi non specifici: febbricola, sudorazione notturna, perdita di peso, tosse**
- **reperto simil laringo-tracheo-bronchite**
- **Miliare (90%) : tosse, febbre, pallore, perdita appetito e peso, epatosplenomegalia, linfoadenopatia, distress respiratorio**
- **Meningite: 19-35% dei casi**
- **Encefalite: rara, ma grave (exitus 15-30%)**
- **Linfoadenite superficiale associata a linfoadenite paratracheale e mediastinica**





# TBC NELLE DIVERSE ETA' PEDIATRICHE

## TBC nel bambino di età 2-5 anni:

- Frequentemente si manifesta con linfadenopatia periferica
- **65-75% dei casi a localizzazione mediastinica**
- Non rara la tubercolosi miliare
- La meningoencefalite non è frequente
- Bassa incidenza di forme cavitarie



## TBC nel bambino di età 2-5 anni

- TAC polmonare: versamento organizzato 34mm. Multiple linfoadenomegalie con tendenza alla confluenza.
- Esame batterioscopico diretto per BK sul liquido di drenaggio: negativo



# **TBC NELLE DIVERSE ETA' PEDIATRICHE**



**TBC nel bambino di età di 5-10 anni:**

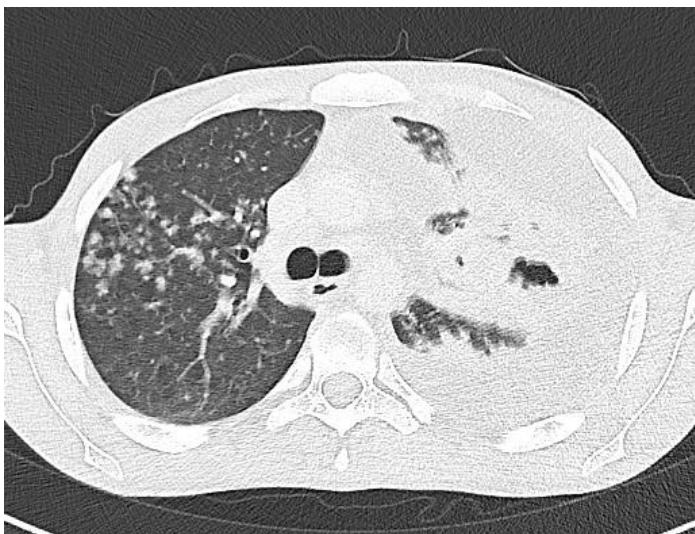
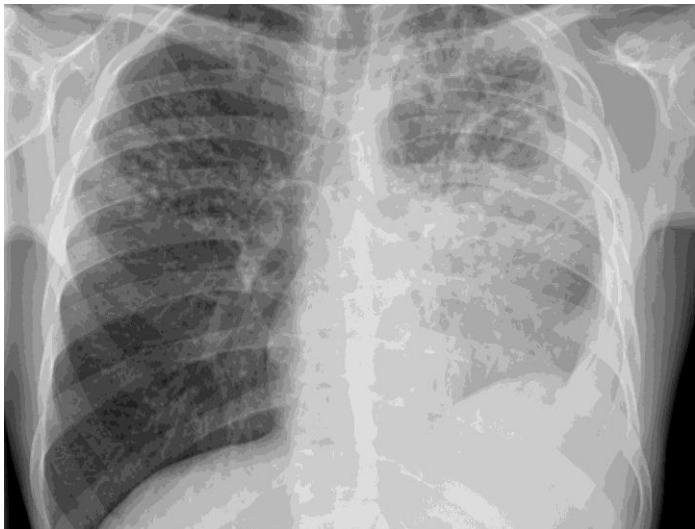
- Età definita come “safe school years/golden period” : il rischio di progressione della malattia in questa fascia di età è basso**

# TBC NELLE DIVERSE ETA' PEDIATRICHE

## TBC nell'adolescente:

- **Maggior rischio nell'età puberale: modificazioni ormonali favoriscono la malattia**
- **Alta incidenza di necrosi polmonare**
- **Maggiore contagiosità: capacità di espettorare**
- **Rischio aumentato di progressione di malattia**
- **Decorso clinic simile a quello dell'adulto: maggiore incidenza di forme cavitarie**
- **Frequente il coinvolgimento pleurico, osseo, urogenitale e renale**

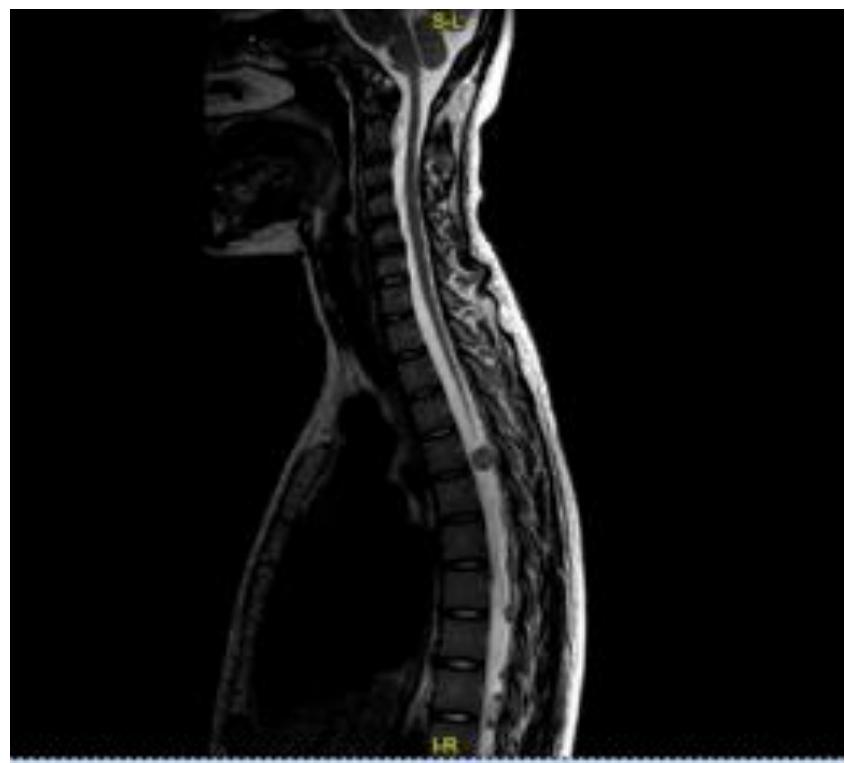
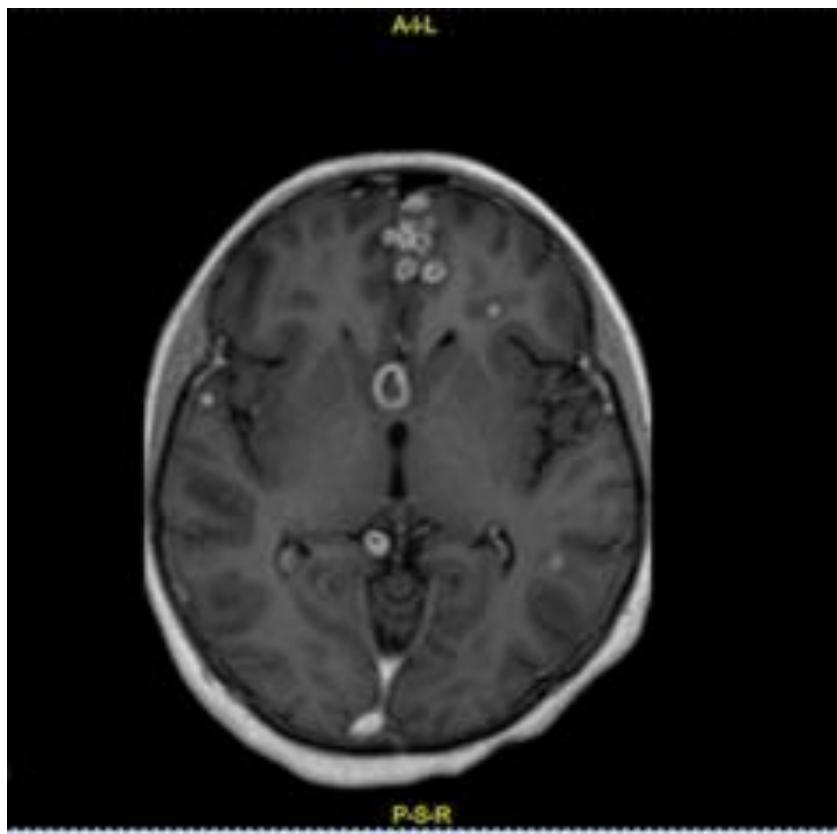




## TBC nell'adolescente

---

- Numerose opacità nodulari a margini sfumati a carico di entrambi gli emitoraci con risparmio del lobo inferiore destro, consolidazioni con ispessimento delle pareti bronchiali. Versamento pleurico sinistro dello spessore max di 65mm dalla base all'apice. Shift mediastinico a destra



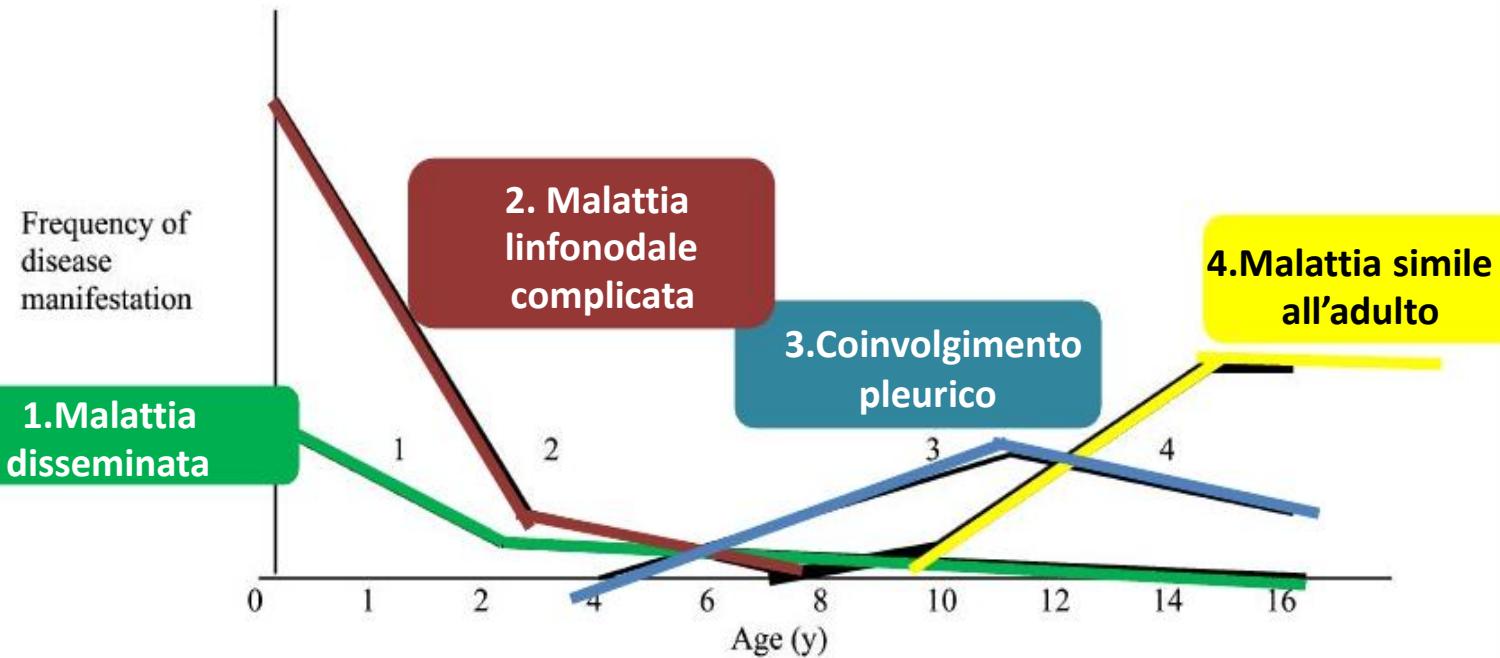


FIG. 2. Age-related manifestations of pulmonary tuberculosis in immune-competent children. 1. Complicated Ghon focus and/or disseminated disease. 2. Complicated lymph node disease. 3. Pleural effusion. 4. Adult-type disease.

**Table 2** Frequency of symptoms and signs of pulmonary tuberculosis as stratified by patient age

Clinical feature	Infants	Children	Adolescents
<b>Symptom</b>			
Fever	Common	Uncommon	Common
Night sweats	Rare	Rare	Uncommon
Cough	Common	Common	Common
Productive cough	Rare	Rare	Common
Haemoptysis	Never	Rare	Rare
Dyspnoea	Common	Rare	Rare
<b>Sign</b>			
Rales	Common	Uncommon	Rare
Wheezing	Common	Uncommon	Uncommon
Fremitus	Rare	Rare	Uncommon
Dullness to percussion	Rare	Rare	Uncommon
Decreased breath sounds	Common	Rare	Uncommon

Adapted from 2.

Cruz AT et al. Clinical manifestation of tuberculosis in children. *Pediatr Resp Reviews* 2007**Box 1. Symptoms of pulmonary tuberculosis in children compared with adults<sup>7</sup>**

Feature	Adults	Children
Symptoms	Cough, fever, chest pain, hemoptysis (spitting up blood), weight loss	
Lesions	Apical, upper lobes of lungs most commonly involved	Peripheral, often middle and lower lobes of lungs
Cavitation*	Common	Uncommon, seen during infancy and adolescence
Dissemination (extra-pulmonary disease)	Uncommon	Common
Infectivity	Patients with smear-positive pulmonary TB are infectious	Usually not infectious

\*Cavities form in the lung tissue when necrosis involves the wall of an airway

# TBC POLMONARE IN ETA' PEDIATRICA

**La TBC polmonare è circa il 60-80% di tutti i casi in età pediatrica e ha manifestazioni diverse:**

- TBC endobronchiale con linfadenopatia: la più comune forma di TBC polmonare. Nei bambini < 5 anni si ha un aumento dei linfonodi ed edema infiammatorio in seguito all'infezione primaria si ha compressione estrinseca delle vie aeree
- Si può avere una compressione intrinseca delle vie respiratorie da parte di polipi, granulomi, materiale caseoso
- La compressione delle vie aeree può causare atelettasia a valle dell'ostruzione e polmonite post-ostruttiva
- - La malattia linfonodale può infiltrare strutture intratoraciche quali esofago, nervo frenico e dotto toracico

- Marais et al. Diversity of disease in childhood tuberculosis. Annals of Tropical Pediatrics 2005



# **TBC EXTRAPOLMONARE IN ETA' PEDIATRICA**



## **LINFADENOPATIA TUBERCOLARE (10-15%)**

- L'aumento di dimensione dei linfonodi (2-4 cm) avviene 6-9 mesi dopo l'infezione iniziale
- Involgimento dei linfonodi superficiali: sottomandibolari, sopraclavicolari, laterocervicali anteriori: duri, fissi, cute sovrastante non eritematosa
- Suppurazione e drenaggio spontaneo avvengono in seguito allo sviluppo di necrosi caseosa
- Sintomi sistematici (febbre, perdita di peso, astenia, scarsa crescita) in genere sono minimi o assenti

# 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**

*Delane Shingadia e Vas Novelli  
The Lancet Infectious Disease 2003; 3:624 - 32*

# LA DIAGNOSI DI TBC IN ETA' PEDIATRICA

- La diagnosi nei bambini è molto difficile
- La TBC **mima molte malattie comuni dell'infanzia** (febbre, tosse) non viene considerate tra le principali diagnosi differenziali specie nei paesi a bassa endemia
- **Mancanza di un gold standard** per la diagnosi
- **Bassa carica batterica** ( “natura paucibacillare”)
- **Incapacità** del bambino piccolo **ad espettorare**

## **Box 2 Recommended approach to diagnose TB in children**

1. Careful history (including history of TB contact and symptoms consistent with TB)
2. Clinical examination (including growth assessment)
3. Tuberculin skin testing
4. Bacteriological confirmation whenever possible
5. Investigations relevant for suspected pulmonary TB and suspected extrapulmonary TB
6. HIV testing (in high HIV prevalence areas)

WHO 2006

# **LA DIAGNOSI DI TBC IN ETA' PEDIATRICA**

- **Non esiste** un esame/metodica strumentale **GOLD STANDARD** per la **diagnosi** di tubercolosi in **età pediatrica** ma devono essere considerati più fattori



# LA DIAGNOSI DI TBC IN ETA' PEDIATRICA

- Anamnesi - Storia di contatto
  - Quadro clinico compatibile
  - Reazione tubercolinica (Mantoux) e IGRA
  - Diagnostica per immagini
  - Identificazione del micobatterio
-

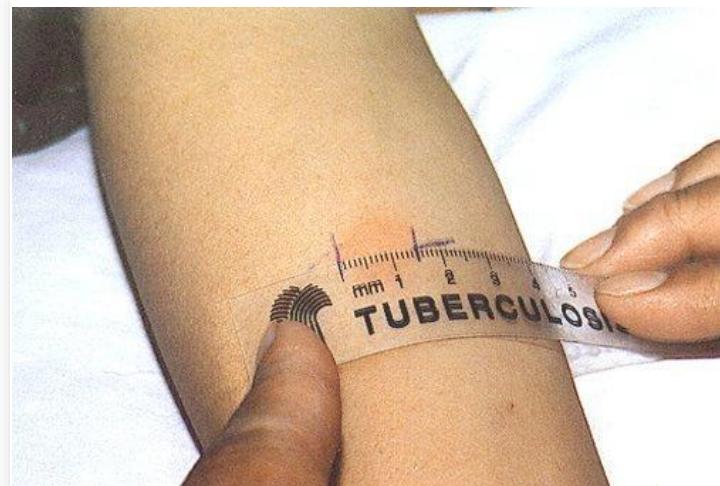
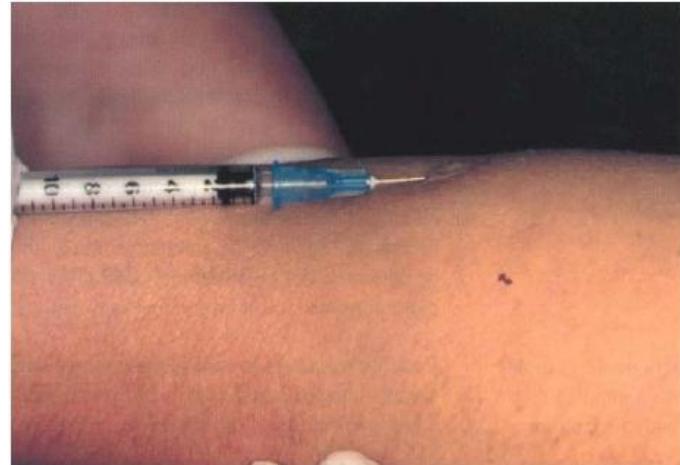
## STORIA CLINICA E SINTOMI SUGGESTIVI DI TBC

- Contatti con familiari infetti
- Febbre o febricola senza causa
- Perdita di peso
- Tosse o altri sintomi respiratori
- Linfoadenopatia laterocervicale
- Durata dei sintomi > 2 settimane
- Eritema nodoso



# INTRADERMOREAZIONE DI MANTOUX

- Introduzione per via intradermica sulla superficie volare dell'avambraccio di PPD
- Misurazione dell'infiltrato dopo 48-72 ore con il calibro di Vernier
- Misura la risposta immune dell'organismo



# Interpretazione della Mantoux in età pediatrica

- **REAZIONE > 5 mm:**

- Bambini in contatto con casi contagiosi di TBC
- Bambini con sospetta malattia tubercolare
- Bambini Immunodepressi o con HIV

- **REAZIONE > 10 mm:**

- Bambini ad alto rischio di malattia disseminata (età < 4 anni ; malattia cronica)
- Bambini con aumentato rischio di esposizione ambientale

- **REAZIONE > 15 mm:**

- Bambini di età > 4 anni senza fattori di rischio

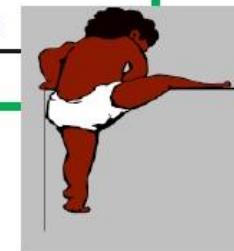
Va considerata positiva la reazione caratterizzata da indurimento dermico di diametro > a 5 mm.

Decreto del Presidente della Repubblica 7/11/2001 n. 465

**Table 1** Interpretation of positive Mantoux tests in children

British Thoracic Society [14]	World Health Organisation [35]	American Academy of Pediatrics [1]
10 TU PPD per 0.1 ml	5 TU PPD-S per 0.1 ml (alternatively 2 TU PPD RT23)	5 TU PPD per 0.1 ml
5–14 mm if not BCG vaccinated	≥5 mm if one of the following: HIV positive child Severely malnourished child (clinical evidence)	>5 mm and if one or more of the following: Child in close contact with known or suspected infectious TB case Child suspected for TB disease (clinical and/or radiological data) Child with immunosuppressive conditions or therapy
>15 mm if BCG vaccinated	≥10 mm for all other children Whether BCG vaccinated or not	> mm and if one or more of the following: Child at increased risk of disseminated disease (<4 years, medical condition) Child at increased risk of infection (high-risk population) >15 mm Child >4 years without any risk factor

TU tuberculin unit, PPD purified protein derivate, BCG Bacille Calmette–Guérin



# Interpretazione della Mantoux in età pediatrica

- Rigouts L. Diagnosis of childhood tuberculosis. Eur J Ped 2009



# CAUSE di Mantoux test FALSO POSITIVO

- Infezioni con micobatteri non tubercolari
  - Vaccinazione con BCG
  - (Infezione eradicata)
-

# CAUSE di Mantoux test FALSO NEGATIVO

## Fattori dell'ospite

- –Infezione HIV
- –Altre immunopatie o trattamenti immunosoppressivi
- –Infezioni virali
- –Vaccinazione antiepatite
- –Insufficienza renale
- –Denutrizione



# VARIABILITÀ DI LETTURA

- Tra operatori 2-15%
    - 15% senza regolo
    - 8 % con regolo
    - 2-5 % in personale ben addestrato
  - Entro operatore 1-8%
    - 1-2% in personale ben addestrato
-

# IGRA (*Interferon-Gamma Releasing Assay*)

Si basano sulla produzione di IFN- $\gamma$  misurata in vitro da parte dei linfociti T stimolati con specifici peptidi di M Tuberculosis

- Quantiferon-TB Gold PLus

Misura la concentrazione di INF- $\gamma$  nel supernatante (Elisa)

- T SPOT-TB

Metodo immunoenzimatico per dimostrare le cellule T che producono interferon-gamma

# IGRA (*Interferon-Gamma Releasing Assay*)

## Vantaggi

- Meno soggetto ad errori di lettura e d'interpretazione
- Evidenzia sia forme polmonari che extra-polmonari
- Non influenzato dalla vaccinazione con BCG
- Non influenzato da infezione con micobatteri non tubercolari (antigeni peptidici utilizzati sono più specifici)
- Non effetto boosting
- Non richiedono un secondo accesso del paziente per la lettura, risultato in 24 ore

# IGRA (*Interferon-Gamma Releasing Assay*)

## **Svantaggi**

- Alti costi
- Necessità di personale specializzato
- Non distinzione tra TBC latente e malattia attiva
- Sensibilità e specificità incerte in età pediatrica
- Ruolo marginale nella gestione dei bambini immunodepressi

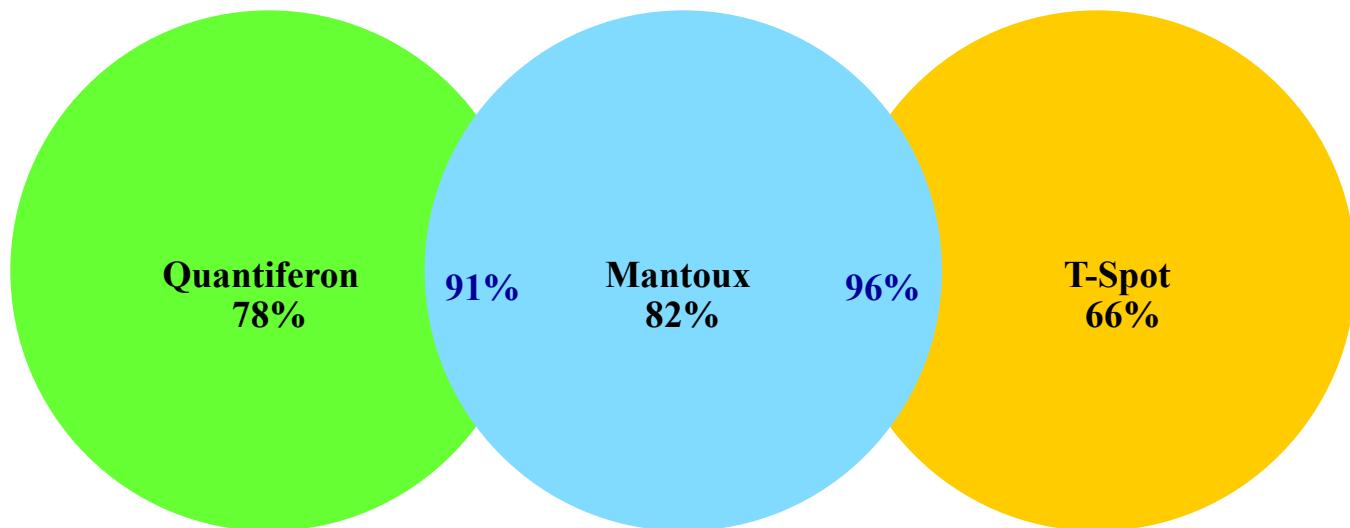
Machingaidze S et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis.  
Pediatr Infect Dis Agosto 2011



# Linee guida internazionali

- **Organizzazione Mondiale della Sanità 2017 (World Health Organization o WHO)**
- Raccomanda di utilizzare uno dei due test, in base all'organizzazione e alle disponibilità locali, senza nessuna distinzione tra TST e QFT-IT in qualsiasi età.
- **American Academy of Pediatrics 2018 (AAP)**
- Raccomanda l'utilizzo del TST sotto i 2 anni, aggiornando così le precedenti linee guida del 2015 che indicavano un cut-off di 5 anni per l'uso del QFT-IT
- **National Institute for Health and Care Excellence 2016 (NICE)**
- Raccomanda di usare il TST come test diagnostico iniziale per TB latente o sospetta TB attiva in tutti i casi pediatrici, e di riservare l'uso del QFT-IT solo nelle situazioni in cui il TST risulta non disponibile o impraticabile.

# Sensibilità test IGRA in bambini immunocompetenti TB polmonari



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

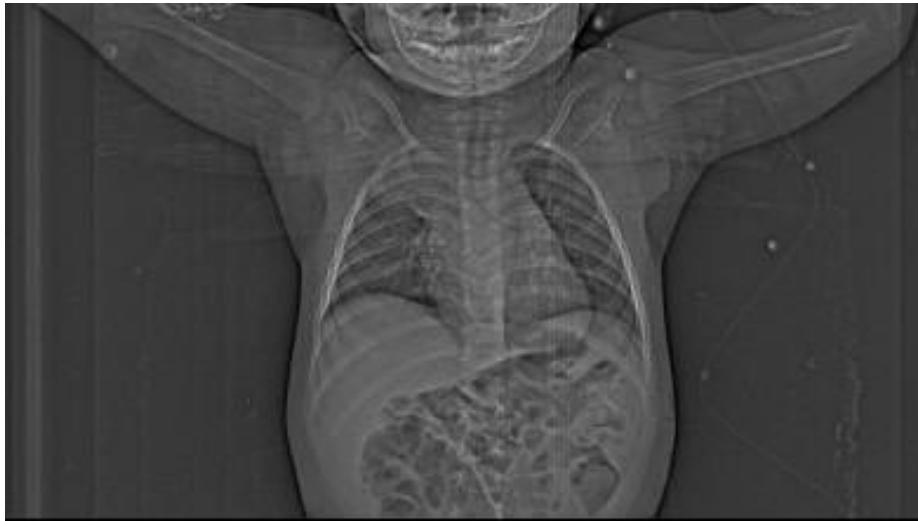
# DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Rx Torace, quadri più frequenti:

- Linfoadenopatia mediastinica
- Atelettasia
- Versamento pleurico
- Caverne

Altre tecniche di Imaging (TAC, RMN)

- TBC cerebrale
- TBC mediastinica e polmonare
- TBC addominale
- TBC ossea





## IDENTIFICAZIONE DEL MICOBATTERIO

### La ricerca microbiologica del Micobatterio in pediatria:

- Espettorato (microscopia + PCR + coltura)
  - E' possibile nei bambini > 10 anni con sospetto di TB polmonare
  - Nei bambini < 5 anni è molto difficile ottenere l'espettorato e può essere negativo
- Aspirato gastrico (microscopia + PCR + coltura)
  - E' il materiale biologico appropriato nel bambino che non espetta (< 5 anni)
  - Identifica il 25-50% dei bambini con TB attiva, se negativo non esclude la malattia
  - Deve essere raccolto tramite posizionamento di sondino nasogastrico, a digiuno al risveglio
- BAL o BAS aumenta la possibilità di identificazione del micobatterio

**L'induzione dell'espettorato si ha tramite inalazione di soluzione salina ipertonica (3-5%)**

# Trattamento raccomandato per malattia tubercolare

BTS	AAP	WHO
<b>Tuberculosi Polmonare ed extrapolmonare: 2mesi RIZ (E*) poi 4mesi RI</b>	<b>Adenopatia ilare 6mesiRI</b>  <b>Tuberculosi Polmonare ed extrapolmonare: 2mesiRIZ(E/S*) poi4mesiRI</b>	<b>Tubercolosi polmonare ed Extrapolmonare severa (acuta disseminata, addominale, vertebrale, pericardica):</b> <b>2mesi RIZE poi 4mesi RI</b> <b>Giornalmente o 3 volte a settimana</b>
<b>Meningite tubercolare: 2mesi RIZ (E/S*) Poi 10 mesi RI</b>	<b>Meningite tubercolare, Tubercolosi ossea E articolare: 2 mesi RIZS poi 7-10 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare Batterioscopico negativa, tuberculosi Extrapolmonare (adenite, Linfoadenopatia mediastinica):</b> <b>2mesi RIZ poi 4mesi RI</b> <b>Giornalmente o 3 volte a Settimana</b>  <b>Meningite tubercolare,: 2mesi RIZS poi 4 mesi RI</b>
		<b>Legenda: R: Rifampicina, E: Etambutolo, I: Isoniazide, S: Streptomicina, Z: Pirazinamide;</b> <b>* se sospettata resistenza</b>

# Terapia antitubercolare

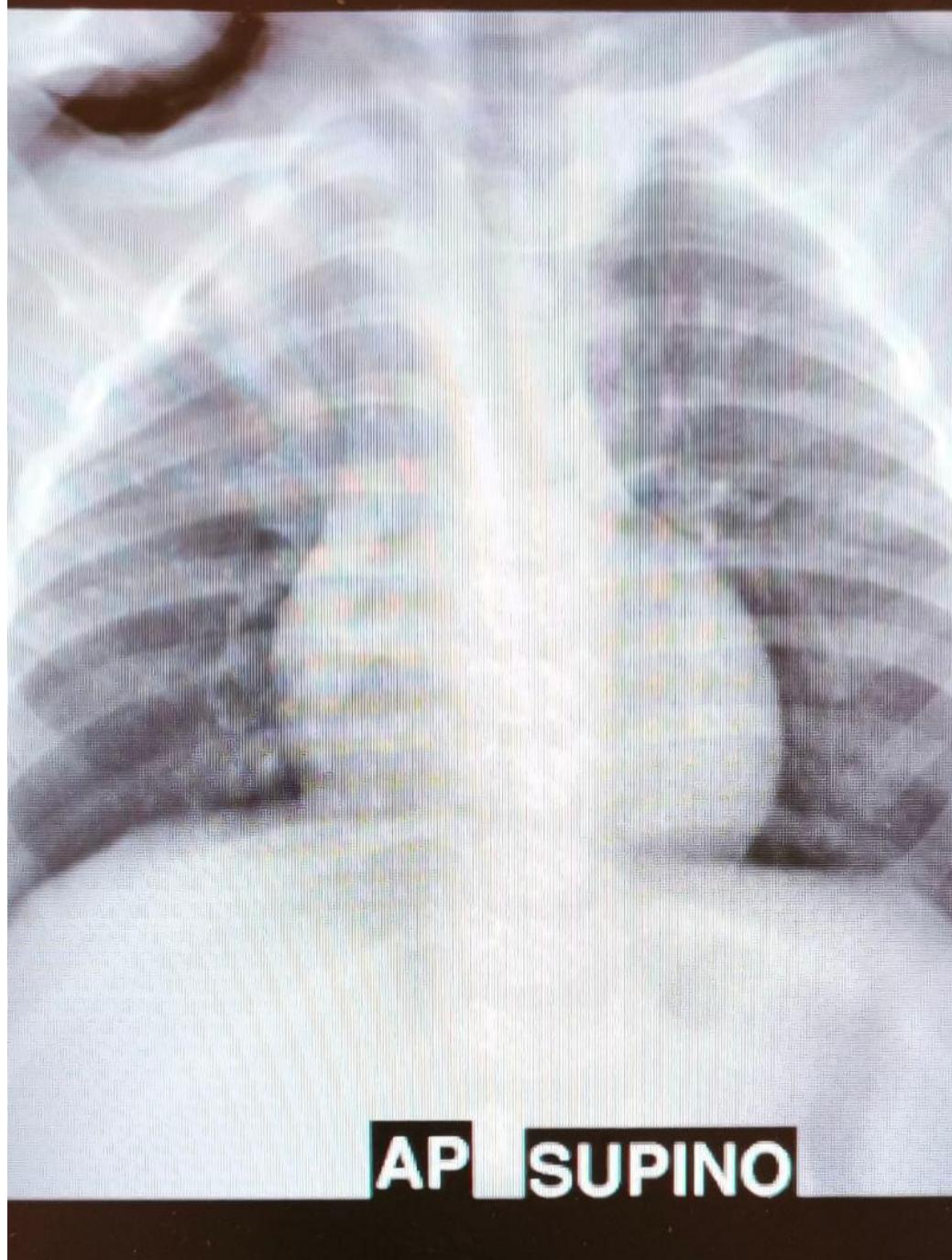
## Dosaggi raccomandati per la terapia antitubercolare

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

---

## CASO CLINICO: TBC MDR

- Mehtab, 13 mesi
- Anamnesi: follow-up cardiologico per accelerazione del flusso all'origine dei rami polmonari, 2 pregressi ricoveri per flogosi febbrale delle alte vie aeree ed ernia inguinale destra
- Inviato dal servizio di Igiene Pubblica per accertamenti in contatto con madre affetta da TBC polmonare.
- Anamnesi recente: tosse da 2 mesi
- Rx torace: addensamento parenchimale superiore destro
- Mantoux: 12 mm a 48h



# ACCERTAMENTI MICROBIOLOGICI

---

- Indagine microscopica diretta su 3 campioni (aspirato gastrico) con colorazione di Kinyoun e auramina-rodamina: negativa
- Identificazione mediante amplificazione genica su 2° campioni: positiva
- Colturale su succo gastrico: positivo per *Mycobacterium Tuberculosis* dopo 40 giorni
- Documentazione materna per saggio di resistenza materno: resistente a Isoniazide e Rifampicina → terapia con Levofloxacina per os ed Amikacina ev + Etambutolo e Pirazinamide
- Dopo 20 giorni pervenuta resistenza materna ad Etambutolo e Pirazinamide → sostituiti con Claritromicina per os e Linezolid ev
- Autorizzata terapia off label dal NOP con Delamanid dopo 1 mese



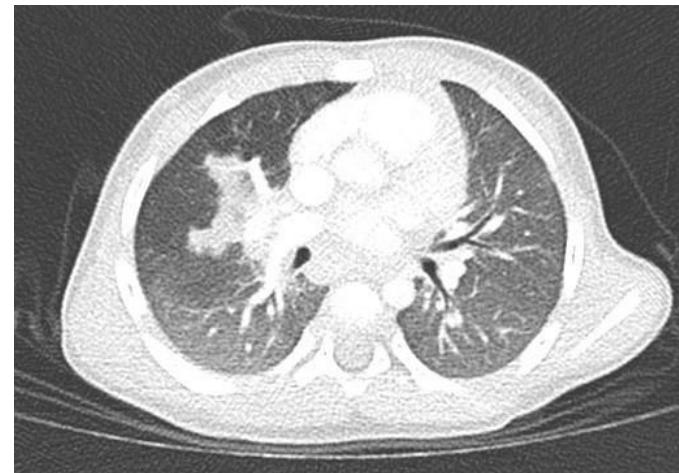
# ACCERTAMENTI STRUMENTALI

- TAC torace senza e con MDC: consolidazione parenchimale con broncogramma aereo a carico di segmenti apicale ed anteriore del lobo sup. dx. Aereola consolidativa di aspetto pseudonodulare nel segmento basale-laterale del lobo inferiore omolaterale. Adenopatie di aspetto confluente in sede ilo-mediastinica, in parte collique.
- Dopo 2 mesi di terapia:  
TAC polmonare invariata
- RMN encefalo: negativa



# TUBERCOLOSI MDR POLMONARE E MEDIASTINICA

- Dimesso dopo 70 giorni con la seguente terapia:
- Linezolid
- Acido P-aminosalicilico
- Delamanid
- Levofloxacina
- Esomeprazolo



**Terapia sospesa dopo un anno**

## L'infezione tubercolare latente LTBI in età pediatrica

*La LTBI è definita come una infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (MT) in assenza delle caratteristiche cliniche e radiografiche della malattia TB*

### Popolazioni a rischio di LTBI

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

### Popolazioni e condizioni a rischio di malattia TB

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



Pediatric Tuberculosis Collaborative  
Group  
2004, 114:1175-1201

**Il trattamento  
dell'infezione  
latente diminuisce  
il rischio di  
evoluzione in  
tubercolosi attiva  
del 90%**



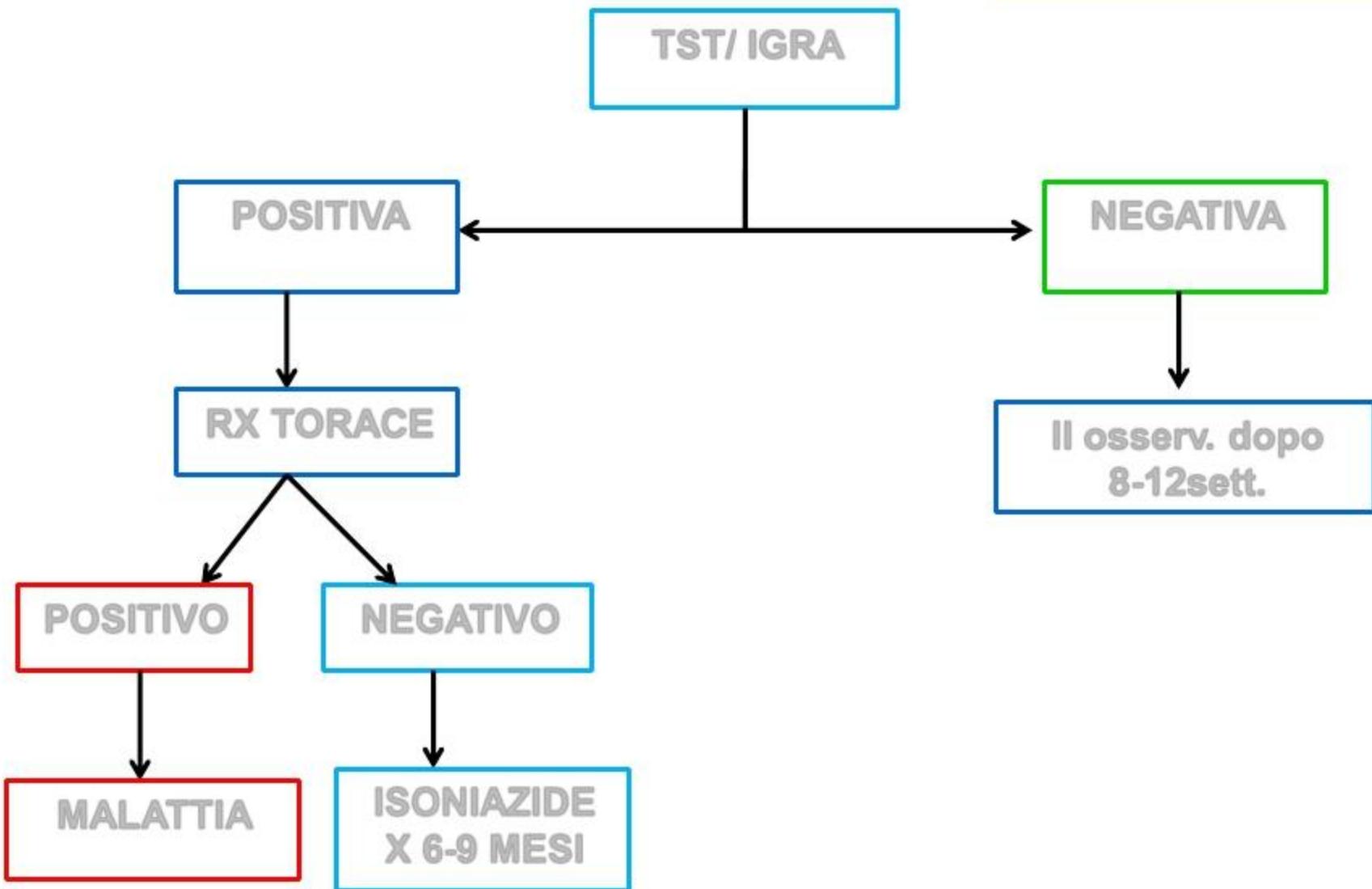
Mazurek M. 2010 Jun 25;59(RR-5):1-25.

- **Unnecessary return visits to the clinic**
- **Unnecessary chest radiographs -TC**
- **Unnecessary blood tests**
- **Unnecessary isoniazide hepatitis**
- **Unnecessary liver transplants**

*2 liver transplants per year  
in the U.S. from INH-induced  
acute.*

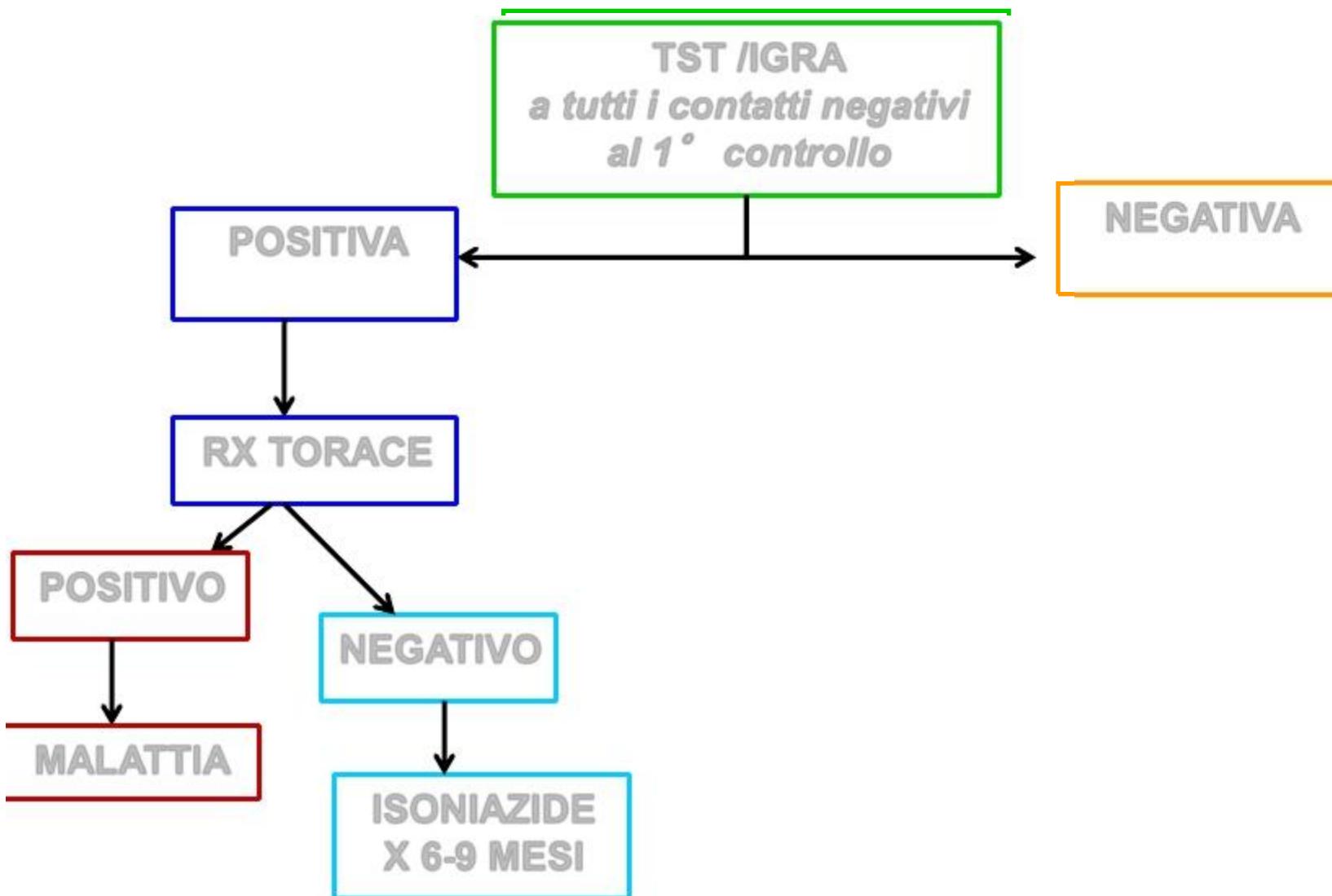
# Contatti TBC

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 C**Nei 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**

# National Institute for Health and Care Excellence Tuberculosis 2016

- In early 2016, NICE updated its guidance and suggested that:
  - a TST cut-off of 5mm should be used irrespective of BCG vaccination status in all ages of children
  - a TST cut-off of 5mm should be used irrespective of BCG vaccination status in all recent immigrants

Table 13 Diagnosis of latent TB in children: base-case cost-utility results

Strategy	Mean <sup>a</sup>		Incremental <sup>b</sup>			Probability most cost effective <sup>c</sup>
	Costs (£)	Effects (QALYs)	Costs (£)	Effects (QALYs)	ICER (£/QALY)	
TST( $\geq 10$ mm)	300.21	23.088	—	—	—	0.032
T-SPOT.TB	332.46	23.091	32.25	0.003	Extendedly dominated	0.122
QFT-GIT	361.03	23.095	60.82	0.007	8,249	0.210
TST ( $\geq 5$ mm) +ve followed by QFT-GIT	366.45	23.092	5.42	-0.003	Dominated	0.045
TST ( $\geq 5$ mm)	371.14	23.096	10.11	0.001	11,255	0.269
TST ( $\geq 5$ mm) -ve followed by QFT-GIT	393.03	23.097	21.89	0.001	18,871	0.322

<sup>a</sup> Results are for the initial simulated population, and any secondary TB cases generated. These values are based on the mean of the PSA simulations, to take into account parameter uncertainty.

<sup>b</sup> Compared with next-cheapest non-dominated option

<sup>c</sup> Based on a willingness to pay of £20,000/QALY, results derived from PSA simulations.



The impact of BCG vaccination on tuberculin skin test responses in children is age dependent: evidence to be considered when screening children for tuberculosis infection.

*Seddon A. Thorax 2016;71:932-9*

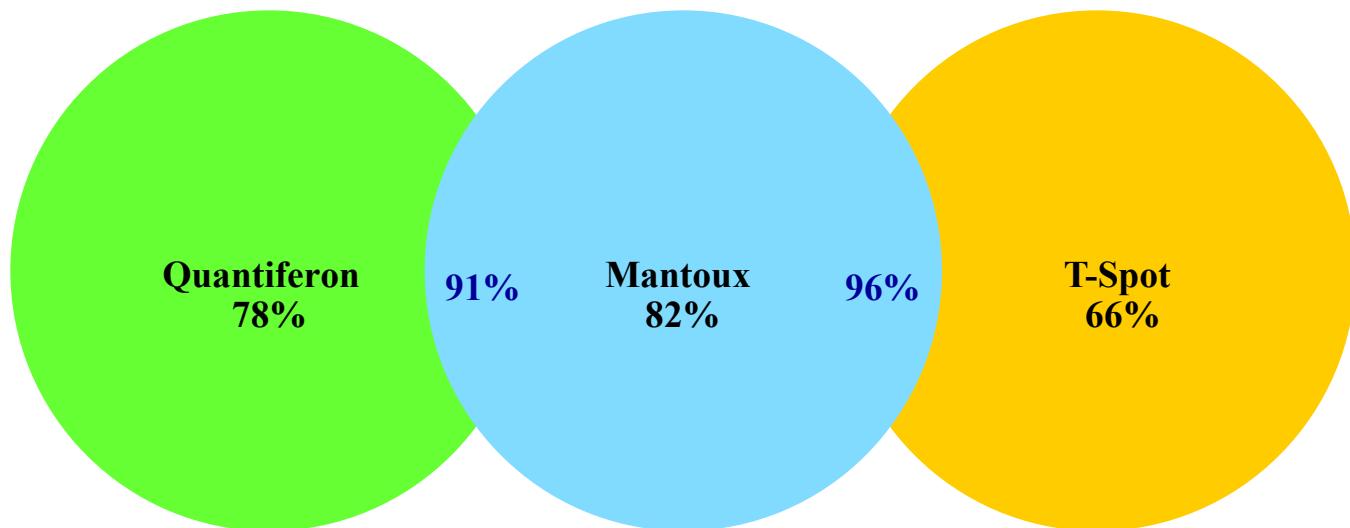
- 422 bambini <15 anni in UK esposti a contatto stretto bacillifero (età mediana 69 mesi; 71% vaccinati con BCG)
- **La vaccinazione con BCG aveva scarso impatto su TST nel bambino oltre 5 anni di età**
- **Tuttavia, al cut-off di TST di 5 mm VPN era eccellente in bambini non vaccinati ma bassa specificità (62.7%) nei bambini BCG vaccinati (56.1-69.0%)**
- Nei bambini BCG vaccinati il cut-off di 10 mm era associato ad un VPN del 97.7%



# Linee guida internazionali

- **Organizzazione Mondiale della Sanità 2017 (*World Health Organization o WHO*)**
- Raccomanda di utilizzare uno dei due test, in base all'organizzazione e alle disponibilità locali, senza nessuna distinzione tra TST e QFT-IT in qualsiasi età.
- **American Academy of Pediatrics 2018 (AAP)**
- Raccomanda l'utilizzo del TST sotto i 2 anni, aggiornando così le precedenti linee guida del 2015 che indicavano un cut-off di 5 anni per l'uso del QFT-IT
- **National Institute for Health and Care Excellence2016 (NICE)**
- Raccomanda di usare il TST come test diagnostico iniziale per TB latente o sospetta TB attiva in tutti i casi pediatrici, e di riservare l'uso del QFT-IT solo nelle situazioni in cui il TST risulta non disponibile o impraticabile.

# Sensibilità test IGRA in bambini immunocompetenti TB polmonari



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

# TERAPIA DELLA LTBI

**Nei Paesi a bassa endemia:**

Isoniazide in monoterapia per 6 mesi

Isoniazide + rifampicina per 3-4 mesi

Isoniazide + rifapentina (1 vv/sett)  
per 3 mesi

Rifampicina in monoterapia per 4 mesi se resistenza a Isoniazide

*Il giovane che accoglie e alleva nei suoi polmoni la tubercolosi si suicida,  
come Nelson a Trafalgar, ma prima di aver combattuto.*  
Umberto Saba

