

## Diagnosi della tubercolosi latente e attiva

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Presidente Fondazione GIMBE

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva causa di morbilità e mortalità, dimenticata per tanto tempo e riemersa negli ultimi anni anche in Italia, soprattutto in particolari gruppi a rischio: immigrati, senzatetto, tossicodipendenti, detenuti. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa un terzo della popolazione mondiale ospita il *Mycobacterium tuberculosis* senza alcuna manifestazione di malattia (TBC latente). Nei soggetti immunocompetenti il rischio di sviluppare la TBC attiva è circa del 10%, evento che nella metà dei casi si verifica nei primi 2-5 anni dall'esposizione/infezione.

In Italia i casi di TBC sono soggetti a notifica obbligatoria con scheda di sorveglianza ad hoc, aggiornata nel 1999 in occasione dell'emanazione delle linee guida per il controllo della TBC<sup>1</sup>. Come riportato dal Ministero della Salute<sup>2</sup>, la TBC attiva nel nostro Paese è una malattia relativamente rara: negli ultimi anni l'incidenza è stata inferiore a 10 casi/100.000 abitanti e nel 2009 di 7 casi/100.000 abitanti, corrispondenti a poco più di 4.200 casi. Tuttavia, l'OMS stima la prevalenza della TBC latente intorno al 12%, che in Italia corrisponderebbe a più di 7.200.000 casi. Inoltre, negli ultimi anni sono emersi numerosi motivi di allarme: nelle grandi città metropolitane l'incidenza di TBC è almeno quattro volte maggiore rispetto alla media nazionale, la TBC multiresistente è in progressivo aumento e la percentuale di soggetti che completano la terapia è inferiore agli standard definiti dall'OMS.

Considerato che nelle aree a bassa incidenza, come l'Italia, il controllo della TBC avviene principalmente tramite la prevenzione della trasmissione del *Mycobacterium tuberculosis* da parte dei soggetti contagiosi e la prevenzione della progressione dell'infezione latente a TBC attiva, assume straordinaria rilevanza la diagnosi dei soggetti con TBC latente, oltre che di quelli con la forma attiva della malattia.

Questo articolo sintetizza le raccomandazioni cliniche del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) per la diagnosi della TBC latente (incluso l'impiego dei nuovi test) e della TBC attiva, estratte dalla linea guida integrale sulla gestione della TBC<sup>3</sup>.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

### 1. DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI LATENTE

#### 1.1. Tutti i soggetti di età ≥ 5 anni venuti a contatto con casi di tubercolosi

- Effettuare il test di Mantoux nei:
  - Familiari di soggetti affetti da TBC attiva
  - Individui non appartenenti al nucleo familiare, ma a stretto contatto con soggetti affetti da TBC attiva (es. colleghi di lavoro, compagni di scuola)
- Il test di Mantoux è positivo quando si riscontra un indurimento del diametro di:
  - ≥ 6 mm nei soggetti non vaccinati con BCG
  - ≥ 15 mm nei soggetti vaccinati con BCG
- Prendere in considerazione i test basati sul rilascio di  $\gamma$ -interferone – *interferon- $\gamma$  release assay* (IGRA):
  - nei soggetti con test di Mantoux positivo
  - nei casi di minore affidabilità del test di Mantoux (es. soggetti vaccinati con BCG).
- Inviare a uno specialista esperto di TBC i soggetti con test IGRA positivo o con test di Mantoux non conclusivo.

#### 1.2. Bambini da 2 a 5 anni conviventi con casi di tubercolosi

- Effettuare il test di Mantoux
  - Se il test è positivo (tenere in considerazione eventuali vaccinazione BCG), inviare il soggetto a uno specialista esperto di TBC per escludere la malattia attiva e considerare il trattamento della TBC latente
  - Se il test è negativo, ma il bambino è stato a contatto con un paziente con esame dell'espettorato positivo per bacilli acido-resistenti, effettuare un test IGRA dopo 6 settimane e ripetere il test di Mantoux per ridurre il rischio di falsi negativi dell'infezione latente.

**Citazione.** Cartabellotta A. Diagnosi della tubercolosi latente e attiva. *Evidence* 2012;4(7): e1000023.

**Pubblicato** 20 novembre 2012

**Copyright.** © 2012 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato.

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

### 1.3. Bambini da 4 mesi a 2 anni conviventi con casi di tubercolosi

Se il contatto è avvenuto con un soggetto con esame dell'espettorato positivo per bacilli acido-resistenti:

- Nei bambini non vaccinati con BCG effettuare il test di Mantoux e somministrare isoniazide.
  - Se il test di Mantoux è positivo, valutare il bambino per TBC attiva; se questa viene esclusa, prescrivere il trattamento raccomandato per infezione latente.
  - Se il test di Mantoux è negativo, proseguire il trattamento con isoniazide per sei settimane e ripetere successivamente il test di Mantoux insieme al test IGRA. In caso di risultato negativo, interrompere l'isoniazide e effettuare la vaccinazione con BCG. Se uno dei due test è positivo, valutare il bambino per TBC attiva e prendere in considerazione il trattamento per TBC latente.
- Nei bambini vaccinati con BCG, effettuare il test di Mantoux.
  - Se il test è negativo, ripetere dopo sei settimane il test di Mantoux insieme al test IGRA.
    - Se entrambi i test sono negativi non occorre fare altro.
    - Se uno dei due test è positivo, escludere la TBC attiva e proseguire con il trattamento per la TBC latente.

### 1.4. Contatti in corso di epidemia

- Se occorre effettuare uno screening in un numero elevato di soggetti, effettuare un singolo test IGRA in tutti quelli di età  $\geq 5$  anni.

### 1.5. Soggetti provenienti da paesi ad elevata endemia di tubercolosi

- Nei bambini di età inferiore a 5 anni effettuare il test di Mantoux: se il risultato è nettamente positivo, prendere in considerazione il trattamento per TBC latente.
- Nei soggetti di età compresa tra 5 e 15 anni effettuare il test di Mantoux: se il risultato è positivo, effettuare il test IGRA.
- Nei soggetti di età compresa tra 16 e 35 anni effettuare solo il test IGRA, oppure il test di Mantoux seguito dal test IGRA.
- Nei soggetti di età superiore a 35 anni, prima di effettuare i test, considerare benefici e rischi individuali di eventuali trattamenti.

### 1.6. Soggetti immunocompromessi

- Se si sospetta una TBC latente in bambini immunocompromessi, inviare a uno specialista esperto di TBC.
- Nei soggetti con infezione da HIV e conta di CD4  $< 200$  per  $\text{mm}^3$ , effettuare il test IGRA e il test di Mantoux. Se uno dei due risulta positivo, effettuare una valutazione clinica per escludere la TBC attiva e prendere in conside-

razione il trattamento per TBC latente.

- Nei soggetti con infezione da HIV e conta di CD4 compresa tra 200 e 500 per  $\text{mm}^3$ , effettuare solo il test IGRA oppure il test IGRA più quello di Mantoux. Se uno dei due risulta positivo, effettuare una valutazione clinica per escludere la TBC attiva e prendere in considerazione il trattamento per TBC latente.
- In altri soggetti immunocompromessi, effettuare il solo il test IGRA oppure il test IGRA e quello di Mantoux. Se uno dei due risulta positivo, effettuare una valutazione clinica per escludere la TBC attiva e prendere in considerazione il trattamento per TBC latente.

### 1.7. Professionisti e operatori sanitari

- Effettuare il test di Mantoux negli studenti in medicina, in scienze infermieristiche e in tutti i professionisti e operatori sanitari che possono venire a contatto con pazienti o con materiali biologici, a meno che non si tratti di soggetti immigrati recentemente da paesi ad alto rischio che non hanno effettuato una vaccinazione BCG (assenza di cicatrice da vaccinazione, anamnesi affidabile o altra documentazione).
  - Se il test è negativo, fare riferimento al "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare"<sup>4</sup> del Ministero della Salute.
  - Se il test è positivo, effettuare il test IGRA.
- Effettuare il test IGRA negli studenti, professionisti e operatori sanitari recentemente immigrati da paesi ad alto rischio o che sono stati a contatto con pazienti in setting dove la TBC ha una elevata prevalenza.
- Nei professionisti e operatori sanitari immunocompromessi lo screening è analogo a quello degli altri soggetti immunocompromessi.

### 1.8. Gruppi difficili da raggiungere

- Nei soggetti appartenenti a gruppi difficili da raggiungere (senzatetto, tossicodipendenti, detenuti, immigrati vulnerabili) effettuare un singolo test IGRA<sup>5</sup>.

[Tutte le raccomandazioni riportate sono basate su una revisione di studi osservazionali di qualità medio-bassa, su analisi economiche e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 2. DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI ATTIVA

### 2.1. Tubercolosi polmonare attiva

- Eseguire una radiografia del torace in proiezione antero-posteriore: se l'aspetto è suggestivo di TBC, effettuare ulteriori indagini diagnostiche.
- Sottoporre campioni multipli di espettorato (almeno tre, con un campione raccolto al mattino) sia a indagini microscopiche che a coltura per sospetta TBC respirato-

ria, se possibile prima di iniziare il trattamento, o comunque entro sette giorni dall'inizio del trattamento.

*[Raccomandazioni basate su studi osservazionali di moderata qualità]*

- Se possibile, ottenere un campione di espettorato prodotto spontaneamente; in alternativa indurre l'espettorazione o utilizzare la broncoscopia con lavaggio.
- Nei bambini che non sono capaci di espettorare, indurre l'espettorazione se non comporta rischi; eventualmente, come ulteriore alternativa, considerare il lavaggio gastrico.

*[Raccomandazioni basate su studi osservazionali di elevata qualità]*

- I test per la diagnosi rapida di *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M tuberculosis*, *M bovis*, *M africanum*) su campioni provenienti da pazienti devono essere effettuati solo se una rapida conferma della diagnosi di TBC in un soggetto con espettorato positivo comporterebbe modifiche alla terapia, oppure prima di effettuare indagini epidemiologiche su larga scala. Per la loro elevata percentuale di falsi negativi, i test per la diagnosi rapida non devono essere effettuati sul liquido pleurico, sul liquido cerebrospinale o sull'urina per escludere la diagnosi di TBC. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 2.2. Tubercolosi extrapolmonare attiva

- Discutere con il paziente vantaggi e svantaggi della biopsia e dell'agoaspirato mirati a ottenere una quantità di materiale adeguato per la diagnosi. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali di elevata qualità]*
- Nell'ipotesi di TBC extrapolmonare, collocare i seguenti campioni o una parte di essi in un contenitore asciutto (non mettere sotto formalina) e sottoporli alla coltura per TBC: biopsia linfonodale, pus aspirato da linfonodi, biopsia polmonare, qualsiasi campione chirurgico inviato per la coltura ordinaria, qualsiasi campione radiologico inviato per la coltura ordinaria, campione istologico, campione autoptico.
- Il laboratorio dovrebbe effettuare di routine la coltura per TBC sui campioni sopra riportati, anche se non esplicitamente richiesti.
- Eseguire una radiografia del torace in tutti i pazienti con TBC extrapolmonare per escludere o confermare una coesistente forma di TBC respiratoria. Inoltre, prendere in considerazione imaging, biopsia, istopatologia e coltura batterica in relazione all'organo colpito.
- Se i segni clinici e gli altri risultati delle indagini di laboratorio sono compatibili con la meningite tubercolare, iniziare il trattamento anche in caso di risultato negativo al test di diagnosi rapida, dal momento che le potenziali conseguenze per il paziente sono severe.
- Eseguire il test di diagnosi rapida per *Mycobacterium tuberculosis complex* su materiale biotico, solo se tut-

ti i campioni sono stati inappropriatamente messi sotto formalina e i bacilli acido-resistenti sono visibili al microscopio.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 2.3. Indagini epidemiologiche su larga scala

- In presenza di un risultato positivo dell'esame microscopico o colturale, utilizzare i test di diagnosi rapida per confermare se si tratta di *Mycobacterium tuberculosis complex* prima di avviare indagini epidemiologiche su larga scala (es. in scuole o ospedali). In caso di risultati non conclusivi o ritardati, affidarsi al giudizio clinico. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 2.4. Tubercolosi multiresistente

- Effettuare una valutazione del rischio per la TBC resistente a vari farmaci – *multiple drug resistant* (MDR). I fattori di rischio della TBC MDR includono: precedente trattamento farmacologico per TBC; precedente fallimento terapeutico per la TBC; contatto con un caso noto di TBC MDR; nascita in un paese straniero, in particolare se ad alta incidenza di TBC; infezione da HIV; età, con incidenza maggiore tra 25 e 44 anni; sesso maschile; residenza in città metropolitane.
- Se la valutazione del rischio suggerisce che un paziente può essere affetto da TBC MDR, eseguire test di diagnosi rapida per la resistenza alla rifampicina, attuare le misure di controllo dell'infezione e somministrare la terapia raccomandata per la TBC MDR in attesa dei risultati dei test. *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 2.5. Iniziare il trattamento

- Se i segni clinici e i sintomi sono suggestivi di TBC, iniziare la terapia senza attendere i risultati dell'esame colturale.
- Nei pazienti che successivamente hanno risultati colturali negativi continuare il trattamento standard raccomandato. *[Raccomandazioni basate su studi osservazionali di moderata qualità]*

## 3. Quali potenziali ostacoli per l'implementazione?

L'assistenza primaria dovrebbe giocare un ruolo chiave nel promuovere la diagnosi precoce della TBC attiva e latente attraverso un approccio sistematico allo screening per la TBC. Infatti, le evidenze scientifiche dimostrano che lo screening nel setting delle cure primarie può contribuire all'identificazione della TBC latente in gruppi ad alto rischio<sup>6</sup>. Tuttavia, poiché troppo spesso lo screening non è tra le priorità degli amministratori, le risorse a disposizione per i test sono limitate, con conseguente va-

riabilità nell'implementazione dei test IGRA. Dimostrare il potenziale impatto di questo intervento sull'incidenza locale della TBC e di soglie più pragmatiche per lo screening degli immigrati è il metodo più efficace per incrementare i finanziamenti.

L'impiego dei test per una diagnosi rapida di TBC attiva richiede che i medici di medicina generale siano in grado di riconoscere precocemente e di inviare agli specialisti i pazienti con sintomi e segni di TBC. Pertanto, una maggiore consapevolezza da parte dei professionisti sanitari dei segni clinici e dei fattori di rischio della TBC costituisce elemento irrinunciabile sia per diagnosticarla precocemente, sia per prevenirne la trasmissione e migliorare la prognosi dei pazienti.

#### 4. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato alcuni importanti quesiti che non trovano ancora risposte in letteratura:

- Quali sono i valori predittivi positivo e negativo dei test IGRA sullo sviluppo successivo della TBC attiva in pazienti con TBC latente?
- Quale ruolo potrebbero avere i test IGRA nella diagnosi della TBC attiva?
- L'utilizzo di routine dei test molecolari per diagnosticare la TBC attiva e la farmacoresistenza è costo-efficace?

#### 5. Nota finale

Alla pagina web del Ministero della Salute dedicata alla tubercolosi<sup>6</sup> sono disponibili normative, linee guida, dati statistici, manuali, opuscoli informativi e altra documentazione sulla TBC.

#### Bibliografia

1. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità. Gazzetta Ufficiale Serie Generale, n. 40 del 18 febbraio 1999). Disponibile a: [www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto.spring?completo=si&id=19325](http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto.spring?completo=si&id=19325). Ultimo accesso 20 novembre 2012.
2. Ministero della Salute. Circolare 23 agosto 2011 - Misure di prevenzione e controllo della tubercolosi. Disponibile a: [www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=39577](http://www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=39577). Ultimo accesso: 20 novembre 2012
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. (Clinical Guideline 117). NICE, 2011. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/CG117>. Ultimo accesso: 20 novembre 2012.
4. DPR n. 465 del 7 novembre 2001. Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare. Disponibile a: [www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto.spring?id=12113](http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto.spring?id=12113). Ultimo accesso: 20 novembre 2012
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis—hard to reach groups (Public Health Guidance

37). NICE, 2012. Disponibile a: <http://guidance.nice.org.uk/PH37>. Ultimo accesso: 20 novembre 2012.

6. Ministero della Salute. Tubercolosi. Disponibile a: [www.salute.gov.it/malattieinfettive/paginaInternaMenuMalattieInfettive.jsp?id=831](http://www.salute.gov.it/malattieinfettive/paginaInternaMenuMalattieInfettive.jsp?id=831). Ultimo accesso: 20 novembre 2012