

LINEA GUIDA: PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA

COORDINATORI

Susanna Esposito (Milano)
Alberto Villani (Roma)

COMITATO DI REDAZIONE

Elena Chiappini (Firenze)
Maurizio de Martino (Firenze)
Luisa Galli (Firenze)
Alfredo Guarino (Napoli)
Laura Lancella (Roma)
Andrea Lo Vecchio (Napoli)
Nicola Principi (Milano)

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

Filippo Bernardi, pediatra, Bologna
Francesco Blasi, pneumologo, Milano
Samantha Bosis, pediatra, Milano
Elena Chiappini, pediatra, Firenze
Daniela Cirillo, microbiologa, Milano
Maurizio de Martino, pediatra infettivologo, Firenze
Giuseppe Di Mauro, pediatra di famiglia, Caserta
Marino Faccini, igienista, Milano
Clara Gabiano, pediatra infettivologa, Torino
Silvia Garazzino, infettivologa, Torino
Laura Lancella, pediatra infettivologa, Roma
Andrea Lo Vecchio, pediatra, Napoli
Alberto Matteelli, infettivologo, Brescia
Carlotta Montagnani, pediatra, Firenze
Nicola Principi, pediatra infettivologo, Milano
Franco Scaglione, farmacologo, Milano
Mauro Stronati, neonatologo, Pavia
Enrico Tortoli, microbiologo, milano
Alberto Villani, pediatra, Roma

Elisa Bertazzoni Minelli, farmacologa, Verona
Maria Luisa Bocchino, pneumologa, Napoli
Elio Castagnola, pediatra infettivologo, Genova
Daniele Ciofi, infermiere, Firenze
Luigi Codecasa, pneumologo, Milano
A melia Di Comite, neonatologa, Pavia
Susanna Esposito, pediatra infettivologa, Milano
Filippo Festini, infermiere, Firenze
Luisa Galli, pediatra infettivologa, Firenze
Alfredo Guarino, pediatra, Napoli
Giuseppe Losurdo, pediatra infettivologo, Genova
Gianluigi Marseglia, pediatra, Pavia
Giovanni Battista Migliori, pneumologo, Tradate
Angela Pasinato, pediatra di famiglia, Vicenza
Cristina Russo, anatomo-patologa, Roma
Elisabetta Scala, genitore, Roma
Marina Tadolini, infettivologa, Bologna
Paolo Tomà, radiologo, Roma

ESTRATTORI DEI DATI

Martina Anziati, medico, Firenze
Luca Assente, pneumologo, Napoli
Laura Cursi, pediatra, Roma
Caterina Marabotto, pediatra, Roma
Carlotta Montagnani, pediatra, Firenze
Giulia Remaschi, medico, Firenze
Laura Senatore, medico, Milano
Claudia Tagliabue, pediatra, Milano
Elisabetta Venturini, medico, Firenze

Beatrice Ascolese, medico, Milano
Sabrina Becciani, medico, Firenze
Daniele Le Serre, medico, Torino
Amelia Mascolo, medico, Pavia
Irene Raffaldi, medico, Torino
Riccardo Scotto, medico, Napoli
Sara Sollai, medico, Firenze
Chiara Tersigni, medico, Firenze

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA

SOCIETÀ SCIENTIFICHE, FEDERAZIONI ED ASSOCIAZIONI RAPPRESENTATE

Società Italiana di Pediatria (SIP)

Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)

Società Italiana di Neonatologia (SIN)

Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP)

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

Società Italiana per le Cure primarie Pediatriche (SiCUPP)

Società Italiana di Malattie Respiratorie (SIMER)

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)

Società Italiana di Chemioterapia (SIC)

Società Italiana di Farmacologia (SIF)

STOP TB

Società Italiana di Scienze Infermieristiche (SISI)

Associazione Italiana Genitori (Moige)

REVISORI ESTERNI

Roberto Cauda, Roma

Mario Raviglione, Ginevra

Giovanni Rossi, Genova

Pier Angelo Tovo, Torino

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Scopo

Lo scopo di questa linea guida è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche disponibili, gli interventi efficaci e sicuri a disposizione per la gestione della TB in età pediatrica. In particolare, gli obiettivi principali sono quelli di essere di ausilio per la diagnosi precoce, definire le indicazioni al ricovero e le procedure di isolamento necessarie, stabilire un corretto approccio terapeutico, prevenire la diffusione della malattia con una appropriata gestione dei contatti e fornire indicazioni sull'utilità della vaccinazione disponibile.

Popolazione e il setting di cura a cui è principalmente rivolta la linea guida

La popolazione di riferimento è rappresentata da bambini e adolescenti (età < 18 anni) con sospetta TB e/o contatti di casi di TB. La presente linea guida è applicabile in ambiente ospedaliero, in ambulatori specialistici e nell'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia.

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI IN ETA' PEDIATRICA

Metodologia utilizzata

La stesura del documento e la definizione del livello delle prove di efficacia è stata realizzata in accordo con la metodologia del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG; Manuale Metodologico, 2011) (Tabella 1).

In particolare, in accordo con la metodologia adottata dal SNLG, il documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti comprendente tutte le competenze utili all'elaborazione del documento, incluso il punto di vista dell'utenza;
2. formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica e organizzativa;
3. revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di rintracciare tutte le prove scientifiche relative ai quesiti identificati;
4. valutazione delle prove scientifiche raccolte, in base al sistema di *grading* adottato dal SNLG;
5. sintesi delle prove scientifiche disponibili;
6. formulazione di suggerimenti da parte del gruppo di esperti in base alle prove scientifiche disponibili;
7. discussione dei quesiti clinici e organizzativi, dei suggerimenti e della bozza del documento con i rappresentanti delle Società medico-scientifiche;
8. redazione del documento finale;
9. valutazione della linea guida prodotta da parte di esperti esterni;
10. presentazione e pubblicazione della versione definitiva della linea guida;
11. programmazione di un aggiornamento eventuale dopo due anni dalla pubblicazione, a meno che la base di prova non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

Tabella 1. Definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

Livelli di prova per gli interventi randomizzabili	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
Livelli di prova per gli interventi non-randomizzabili	
I	Prove ottenute da più studi ITS con popolazione di controllo e/o da revisioni sistematiche di studi ITS
II	Prove ottenute da un solo studio ITS con popolazione di controllo di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi "before and after" controllati o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi "before and after" senza popolazione di controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistiche senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> , o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
Nota: studio <i>before and after</i> : lo studio di valutazione di efficacia di un intervento il cui disegno prevede una misurazione dell'outcome a livello di popolazione (ecologico) prima e dopo l'intervento. Il controllo è costituito da <i>un gruppo in cui l'outcome viene misurato nello stesso tempo, ma l'intervento non è applicato.</i> <i>Time series design (ITS)</i> lo studio il cui disegno prevede molteplici misure dell'outcome prescelto, sia prima sia dopo l'intervento, a livello di popolazione (ecologico). In questo modo è possibile evidenziare l'effetto di andamenti "naturalisti" dei fenomeni (trend storico), altrimenti non misurati negli studi <i>before and after</i>. Come questi ultimi, rappresentano la sola tipologia di studi praticabile per interventi ad ampio spettro sulla popolazione, che impediscono l'identificazione di gruppi di controllo.	
Forza delle raccomandazioni	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o intervento è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

DETTAGLI EPIDEMIOLOGICI SULLA TB IN ETÀ PEDIATRICA NEL MONDO E IN ITALIA

Figura 1. Incidenza della TB in Italia 1998-2008 ([pag 21](#))

Figura 2. Tassi di incidenza della TB nelle diverse fasce di età dal 1999 al 2008 ([pag 22](#))

Tabella 2. Tassi di incidenza per classe di età e macroarea geografica nel 2008
(Ministero della Salute, 2008) ([pag 23](#))

Figura 3. Casi di TB per Paese di nascita dal 1999 al 2008 ([pag 24](#))

Figura 4. Notifica di TB ([pag 25](#))

Tabella 3. Principali fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione tubercolare ([pag 27](#))

Tabella 4. Tasso di trasmissione ai contatti da una caso pediatrico di TB ([pag 28](#))

1. Quando sospettare la TB in età pediatrica?

Raccomandazione

I seguenti fattori sociali, di esposizione e di origine devono essere considerati **fattori di rischio** per infezione e malattia tubercolare, e andrebbero attentamente considerati nel corso della valutazione clinica del paziente pediatrico con sospetta TB.

Fattori di esposizione

Contatto diretto con pazienti affetti da tubercolosi **[III-A]**, soprattutto se con espettorato positivo e/o cavitazioni evidenti all'esame radiografico **[I-A]**

Contatto con pazienti immunodepressi o affetti da patologie tumorali **[V-B]**

Esposizione al fumo passivo **[III-A]**

Fattori socio-economici, ambientali e di origine

Presenza di condizioni sociali disagiate (ad esempio, sovraffollamento, senza fissa dimora, mancanza di adeguata ventilazione domestica) **[III-A]**

Famiglia con basso reddito economico **[III-A]**

Genitori (in particolare la madre) analfabeti o con titolo di studio primario o inferiore **[III-A]**

Bambini provenienti da famiglie in condizioni sociali disagiate, con basso grado di scolarità, senza fissa dimora e senza reddito fisso **[V-B]**

Provenienza da paesi ad alta endemia di tubercolosi **[III-A]**

Etnia diversa da quella caucasica **[III-A]**

La coesistenza di più dei fattori sopraelencati aumenta significativamente il rischio di infezione tubercolare **[III-A]**.

2. Quali sono i fattori di rischio per lo sviluppo di malattia tubercolare in età pediatrica?

Raccomandazioni

Categorie ad aumentato rischio di malattia tubercolare

- Infezione da HIV **[I-A]**. Tale categoria di pazienti, in particolare, presenta un rischio aumentato a causa di:
 - c) aumentato rischio di esposizione a *M. tuberculosis* e infezione, a causa dello stretto contatto con altri soggetti suscettibili (in genere genitori affetti da HIV);
 - d) aumentato rischio (20 volte superiore a bambini della stessa fascia d'età non affetti da HIV) di sviluppare la malattia tubercolare, in conseguenza della compromissione dello stato immunitario. A tal proposito si considerano a maggior rischio pazienti in stadio III e IV WHO e quelli non ancora sottoposti a regime terapeutico con terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART);
- immunodeficienze congenite, in particolare a carico della linea T-cellulare **[VI-A]**. Sebbene non siano presenti dati relativi al rischio relativo a tale categoria di pazienti di contrarre la patologia (a causa dell'elevata mortalità precoce), questa condizione rappresenta di fatto un fattore di aumentata suscettibilità all'infezione tubercolare;
- terapie steroidee prolungate **[VI-A]**. L'immunosoppressione steroideo-indotta conduce, di fatto, a una condizione di aumentata suscettibilità;
- sottoposti a terapie con farmaci biologici **[II-A]**;
- patologie oncologiche **[I-A]**. Il rischio stimato è fino a 22 volte superiore a bambini altrimenti sani della stessa fascia d'età;
- stati di malnutrizione, da carenza alimentare, ex infezione o ex curatione **[VI-A]**.

Tabella 5. Soggetti appartenenti a gruppi a maggior rischio per sviluppo di TB attiva se infettati. (Pag 32)

3. Come va gestito un bambino a contatto con un caso di TB? (I)

Raccomandazioni

La ricerca dei contatti dei casi di TB va effettuata secondo il metodo dei cerchi concentrici stabilendo uno schema di priorità che tenga in considerazione la durata dell'esposizione e la cubatura dell'ambiente condiviso con priorità per coloro che abbiano condiviso spazi chiusi per almeno 8 ore con il caso indice o che presentino aumentato rischio di progressione di malattia **[III-A]**.

La ricerca dei contatti non è indicata in caso di TB extrapolmonare e in caso di patologie polmonari con negatività del BAAR all'esame microscopico e con anomalie del torace non suggestive per TB **[III-A]**.

Il modo migliore per effettuare lo screening della TB tra i contatti è il TST, l'IGRA e la radiografia del torace **[III-A]**. La negatività del test IGRA può essere considerata indicativa di assenza di infezione tubercolare anche in presenza di positività del TST **[III-B]**. L'uso del test IGRA in alternativa al TST non è attualmente supportato dalle evidenze disponibili **[III-B]**.

Nella gestione del paziente di età inferiore a 5 anni esposto a un caso di TB contagiosa, si prevede l'esecuzione del TST o IGRA e la radiografia del torace al fine di escludere una malattia tubercolare **[III-A]**. Se il test iniziale (TST o IGRA) e la radiografia del torace sono negativi, va iniziata la chemiopprofilassi con isoniazide 10 mg/kg/die per 3 mesi (per tutto il periodo finestra/incubazione), al termine della quale va ripetuto il test (TST o IGRA) e, se confermato negativo, la profilassi va sospesa **[III-A]**.

3. Come va gestito un bambino a contatto con un caso di TB? (II)

Raccomandazioni

Se dopo 3 mesi il test (TST o IGRA) diventa positivo, il paziente è asintomatico e la radiografia del torace è negativa, il paziente va considerato come affetto da ITL e va proseguita la terapia per 9 mesi complessivi se il paziente è immunocompetente, altrimenti per 12 mesi se immunocompromesso [III-A]. Se, invece, il TST/IGRA diventa positivo, il paziente è sintomatico o la radiografia del torace è positiva per un quadro di TB, si conferma per il paziente la diagnosi di malattia tubercolare che deve essere trattata secondo quanto riportato di seguito nell'apposita sezione [III-A]. Se il test iniziale (TST o IGRA) risulta positivo con radiografia del torace negativa in assenza di sintomi, viene da subito posta diagnosi di ITL [III-A]. Se, invece, il test iniziale (TST o IGRA) è positivo, il paziente è sintomatico o la radiografia del torace risulta positiva, viene posta diagnosi di malattia tubercolare e si inizierà il trattamento indicato di seguito [III-A].

Anche i bambini di età superiore ai 5 anni esposti a un caso contagioso di TB devono essere indagati per escludere una malattia tubercolare [III-A].

Se il test (TST o IGRA) e la radiografia del torace sono negativi, non è necessario il trattamento di profilassi a meno che il paziente non sia immunocompromesso (in tal caso andrà iniziata la terapia con isoniazide per 3 mesi) [III-A]. Dopo 3 mesi tutti i pazienti devono essere sottoposti nuovamente al test (TST o IGRA) per escludere una malattia tubercolare [III-A].

3. Come va gestito un bambino a contatto con un caso di TB? (III)

Raccomandazioni

Qualora il test (TST o IGRA) risulti positivo, deve essere effettuata la radiografia del torace [III-A]. Se negativa e il paziente è asintomatico, verrà posta diagnosi di ITL e per tal motivo sarà iniziata la terapia dell'ITL con isoniazide [III-A]. Se il test (TST o IGRA) è negativo, non deve essere iniziato alcun trattamento [III-A]. Nel caso di test (TST o IGRA) positivo, paziente sintomatico e/o radiografia del torace patologica, viene posta diagnosi di malattia tubercolare e va iniziato il trattamento specifico [III-A].

Nei bambini esposti a caso indice di TB non contagioso, è necessario comunque effettuare lo *screening* per escludere la malattia tubercolare [III-B].

Figura 5. Quando iniziare gli accertamenti nei contatti di pazienti con TB. ([pag 35](#))

Figura 6. Gestione dei contatti a TB nota (non MDR) o ad alto rischio. ([pag 37](#))

Figura 7. Gestione del bambino di età inferiore a 5 anni esposto a un caso di TB e gestione del bambino immunocompromesso esposto di qualsiasi età. ([pag 39](#))

Figura 8. Gestione del bambino di età uguale o superiore a 5 anni esposto a un caso di TB. ([pag 39](#))

4. Come viene definita l'infezione tubercolare latente (ITL) in età pediatrica, come va trattata e come va monitorata?

Raccomandazioni

Un bambino con ITL è colui che presenta un TST e/o un IGRA positivi, nessuna evidenza clinica di malattia e una radiografia del torace che può essere o normale o evidenziare la presenza di una infezione remota **[III-A]**.

In caso di ITL, la somministrazione di isoniazide alla dose di 5-10 mg/kg/die (dose massima: 300 mg/die) per almeno 6 mesi riduce il rischio di TB polmonare ed extrapolmonare e la mortalità ad esse correlate **[I-A]**. Un regime di chemioterapia a breve termine con isoniazide (5 mg/kg/die, max 300 mg/die) e rifampicina (10 mg/kg/die, max 600 mg/die) per 3-4 mesi sembra essere equivalente all'isoniazide in monoterapia con un tasso di *compliance* più elevato **[III-B]**.

Il *monitoring* di laboratorio routinario non è raccomandato per i bambini che assumono isoniazide in monoterapia **[I-A]**. I test di laboratorio dovrebbero essere effettuati in caso di comparsa di segni o sintomi di possibili eventi avversi **[I-A]**.

Il trattamento con vitamina B6 al dosaggio di 10-25 mg/die va usato nel bambino allattato al seno e in caso di bambini con diabete, infezione da HIV, malnutrizione o neuropatia periferica **[III-B]**.

Il controllo radiografico del torace va consigliato in caso di ITL dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento **[III-B]**.

5. Come va gestito il bambino contatto di tubercolosi multiresistente (TB-MDR) o estensivamente farmaco-resistente (TB-XDR) e come va trattato?

Raccomandazioni

Nella popolazione generale la profilassi nel bambino contatto di TB-MDR non è raccomandata in considerazione della mancanza di studi che dimostrino chiara efficacia nella prevenzione della progressione a TB attiva, il rischio di eventi avversi ai farmaci e il rischio di selezionare ceppi ad ulteriore ridotto spettro di sensibilità, riducendo quindi le eventuali opzioni terapeutiche in caso di sviluppo di malattia attiva **[V-C]**. In questi casi, uno stretto follow-up del bambino per 24 mesi per la rapida identificazione e trattamento della tubercolosi in via di sviluppo rappresenta un approccio ragionevole **[V-B]**.

La profilassi può essere tenuta in considerazione in specifici sottogruppi di bambini ad alto rischio di sviluppare un grave quadro clinico (ad esempio, immunocompromessi e bambini con età inferiore ai 5 anni) **[V-B]**. In questi casi, la scelta del regime di profilassi da utilizzare dovrebbe essere basata sui risultati dei test di sensibilità *in vitro* sul ceppo isolato dal caso indice **[V-B]**.

Figura 9. Algoritmo decisionale per valutare i bambini contatti di un caso di origine con TB-MDR. (pag 44)

Tabella 6. Linee guida internazionali per la gestione del bambino contatto di tubercolosi multiresistente (TB-MDR). (pag 46)

Tabella 7. Farmaci suggeriti per la profilassi dei bambini contatti di TB-MDR, classificati come indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. (pag 48. Attenzione: Tabella lunga 4 pag.!)

6. Come va utilizzata la tipizzazione molecolare nell'analisi delle epidemie?

Raccomandazioni

Capire le modalità e i percorsi di trasmissione dei ceppi di *M. tuberculosis* che causano focolai epidemici è cruciale per poter mettere in atto strategie di controllo efficienti e dal punto di vista operativo per ogni coltura positiva dovrebbe essere estratto e conservata, oltre al ceppo, un'aliquota di DNA per la tipizzazione da inviare ai Centri di riferimento **[V-B]**.

La tipizzazione molecolare andrebbe eseguita in tempi rapidi mediante tecnica MIRU-VNTR possibilmente automatizzata e il profilo ottenuto deve essere confrontato con i profili del caso indice o, in assenza di questo, con i profili depositati in banche dati **[V-B]**. Nel caso si identifichino profili identici e non compatibili con una catena di trasmissione accertabile è importante procedere al livello superiore di tipizzazione mediante WGS in modo da confermare o smentire la avvenuta trasmissione e rendere operative le adeguate misure di controllo **[V-B]**.

Tabella 8. Utilizzo della tipizzazione molecolare nell'analisi delle epidemie. (pag 52)

7. Quando va sospettata la TB clinicamente in età pediatrica? (I)

Segni e sintomi polmonari

Raccomandazioni

La TB in età pediatrica va sospettata in presenza dei seguenti sintomi e segni di coinvolgimento polmonare:

- tosse persistente non remittente o tosse di durata > 4 settimane o dolore toracico persistente o emottisi **[III-A]**;
- associazione di tosse o altri sintomi respiratori associati a calo ponderale, astenia/malessere generale e febbre serotina di lunga durata **[III-A]**;
- forme di polmonite atipiche, scarsamente responsive a terapie di prima linea o con carattere remittente/recidivante, soprattutto in soggetti a rischio **[V-B]**;
- quadri radiologici di polmonite con segni tipici di TB: coinvolgimento multilobare e/o coinvolgimento dei lobi inferiori, versamento pleurico, presenza di cavitazioni o calcificazioni polmonari, aspetto di miliare tubercolare **[III-A]**.

7. Quando va sospettata la TB clinicamente in età pediatrica? (II)

Segni e sintomi di TB extra-polmonare (TBEP)

Raccomandazioni

La linfoadenite cervicale tubercolare in età pediatrica va sospettata in presenza dei seguenti sintomi e segni:

- linfoadenopatia cervicale persistente (> 4 settimane), di diametro > 2 cm, assenza di risposta agli antibiotici o di altra causa visibile **[II-A]**.

La TB spinale in età pediatrica va sospettata in presenza dei seguenti segni e sintomi:

- dolore progressivamente crescente della colonna, discrepanza tra i valori dei leucociti e della VES, immagini radiologiche combinate di bassa e alta densità delle vertebre interessate **[II-A]**.

La TBM in età pediatrica va sospettata in presenza di seguenti sintomi e segni:

- cefalea, vomito, irritabilità, letargia, convulsioni, coma, rigidità nucale, paralisi dei nervi cranici (in particolare 3° e 6°); durata dei sintomi > 5 gg; liquor con i seguenti parametri: leucociti $< 1.000 \times 10^3/ \text{mL}$, di cui linfociti > 50%, proteine: >100 mg/dL, glucosio: rapporto liquor/plasma < 50%; immagini radiologiche (TC/RM) con evidenza di: enhancement delle meningi della base, idrocefalo, infarto cerebrale **[II-A]**.

segue

7. Quando va sospetta la TB clinicamente in età pediatrica? (III)

Segni e sintomi di TB extra-polmonare (TBEP)

Raccomandazioni

L'altra caratteristica forma di interessamento cerebrale, meno frequente, è il tubercoloma. Quando sintomatico, si manifesta solitamente come una lesione focale a lenta crescita, che può dare convulsioni o, meno frequentemente, segni neurologici focali che variano a seconda della sede, e ipertensione endocranica. Il liquor può essere normale e la diagnosi differenziale con altre forme occupanti spazio si basa più sulle immagini che sulla clinica **[III-B]**.

La peritonite tubercolare si manifesta con distensione addominale e dolore, spesso è associata a sintomi generali, come febbre, dimagrimento e anoressia **[II-A]**.

La TB genitourinaria in pediatria va sospettata in presenza dei seguenti segni e sintomi:

- sintomi di ricorrenti infezioni delle vie urinarie o ematuria associata a piuria sterile **[III-B]**.

La diagnosi di TB del pericardio, in particolare nei Paesi a bassa prevalenza, richiede sempre, oltre alle immagini di pericardite essudativa, la pericardiocentesi o la pericardiotomia **[III-B]**.

La TB disseminata si presenta con manifestazioni cliniche varie a seconda della sede predominante dell'interessamento e con segni e sintomi di inizio non specifici e di tipo sistemico **[III-B]**.

8. Quando sospettare la TB in un bambino con patologia cronica?

Raccomandazioni

Le condizioni con immunocompromissione sono da considerare a maggior rischio di TB **[I-A]**. Non vi sono segni e sintomi con elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di TB in questi pazienti **[V-C]**. In caso di sospetto, è indicato un approfondimento diagnostico tenendo presente che il TST può risultare negativo anche in caso di infezione e l'esame radiologico può non essere dirimente per la scarsa specificità dei reperti **[V-B]**. Le categorie di pazienti con immunocompromissione sono a maggior rischio di forme extrapolmonari soprattutto in età adolescenziale, mentre nel bambino più piccolo prevalgono le forme a interessamento polmonare **[V-B]**.

Prima di iniziare un trattamento con farmaci biologici, è necessario effettuare lo *screening* per infezione tubercolare mediante esecuzione di TST e/o test IGRA **[IV-B]**. non è attualmente indicato ripetere lo *screening* per TB se non sono presenti sintomi suggestivi di infezione **[IV-B]**.

9. Come deve essere effettuata la diagnosi di TB in età pediatrica? (I)

Raccomandazioni

Gli unici IGRA raccomandati per la pratica clinica sono QFT-G-IT e T-SPOT.TB **[III-A]**.

Nel bambino di età superiore ai 5 anni si raccomanda l'impiego di TST o di un IGRA per la diagnosi di infezione tubercolare **[III-A]**. La scelta dell'uno o dell'altro tipo di metodica di base su considerazioni individuali che includono: la probabilità che il bambino non venga nuovamente condotto alla struttura per la lettura di TST, una storia positiva per precedente vaccinazione con BCG (in particolar modo in caso di TST<15 mm si raccomanda in questi casi l'esecuzione di un test IGRA di conferma), la disponibilità nella struttura di TST o IGRA **[III-A]**.

Nel bambino di età inferiore ai 5 anni gli IGRA non sono attualmente raccomandabili e per la diagnosi di infezione tubercolare il TST rimane il solo test immunologico da impiegare **[III-A]**. E', tuttavia, possibile in casi selezionati l'impiego combinato di TST e IGRA, in particolar modo nel bambino con precedente vaccinazione con BCG **[V-C]**. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati discordanti in questi casi resta di dubbia interpretazione **[V-C]**.

In nessun caso, ed a ogni età, nel bambino un test IGRA negativo o indeterminato può essere utilizzato per escludere la diagnosi di infezione tubercolare **[III-A]**.

9. Come deve essere effettuata la diagnosi di TB in età pediatrica? (II)

Raccomandazioni

Nel caso di bambini con immunodepressione né il TST, né gli IGRA hanno *performance* ottimale [III-A]. L'impiego combinato dei test può essere utilizzato, insieme ad altre indagini cliniche, radiologiche e microbiologiche per la valutazione del rischio di infezione o malattia tubercolare [V-B]. L'interpretazione dei risultati contrastanti dei test resta in questi casi di dubbia interpretazione e pertanto si raccomanda un atteggiamento prudente, considerando il bambino immunodepresso infetto se anche solo uno dei due test risulta positivo [V-B].

L'impiego di IGRA in modo seriale non è raccomandato in quanto non è di alcun ausilio né per monitorizzare la risposta alla terapia antitubercolare, né per predire il rischio di evoluzione da ITL in malattia tubercolare nel bambino [III-A].

Tabella 9. Come eseguire il TST. (pag 62)

Tabella 10. Interpretazione del TST. (pag 64)

Tabella 11. Tipi di tubercolina prodotti in commercio. (pag 64)

Tabella 12. Riassunto dei risultati degli studi rilevanti nei quali sono stati utilizzati gli IGRA nei bambini. (pag 66. Attenzione: Tabella lunga 11 pag.!)

Tabella 13. Sensibilità e specificità degli IGRA e del TST per la diagnosi di TB riportate in varie meta-analisi. (pag 76)

10. Che tipo di diagnostica microbiologica va effettuata nei bambini con sospetta TB? (I)

Raccomandazioni

La diagnosi microbiologica di TB deve essere eseguita su campioni provenienti dalla sede in cui si sospetta la lesione prelevati preferibilmente prima di iniziare il trattamento antitubercolare [III-A]. Tutti i campioni devono essere raccolti in contenitori sterili monouso con tappo a vite [III-A]. Nell'impossibilità di un invio immediato in laboratorio è possibile la conservazione in frigorifero [III-B]. Al fine di aumentare la sensibilità le indagini microbiologiche per la TB polmonare vengono raccomandate su tre campioni raccolti in giorni consecutivi [III-A]. Solo in caso di bronco-lavaggio la ricerca può essere eseguita su un campione unico [III-A]. La richiesta deve fare esplicitamente riferimento alla ricerca di micobatteri onde evitare che l'indagine venga eseguita limitatamente ai germi "comuni" [III-A]. I prelievi di espettorato indotto devono sempre essere segnalati come tali: essi hanno, infatti, aspetto salivare e potrebbero essere considerati, dal laboratorio, campioni "non idonei" [III-A].

10. Che tipo di diagnostica microbiologica va effettuata nei bambini con sospetta TB? (II)

Raccomandazioni

La diagnostica microbiologica minima di TB deve includere microscopia e coltura [III-A]. Nel caso particolare della TB in età pediatrica l'utilità dell'esame microscopico è modesta; il test di amplificazione genica, ancorché poco sensibile, ha maggior probabilità di risultare diagnostico [IV-B]. Un esame microscopico negativo, anche se ottenuto su campioni multipli, non permette di escludere la diagnosi di TB [III-A]. La richiesta, in aggiunta agli esami microscopico e colturale, dell'amplificazione genica è consigliata fintanto che la diagnosi non è stata stabilita [IV-B]. Quando il laboratorio dispone della piattaforma GeneXpert, riservare a tale test uno dei campioni clinici disponibili può rivelarsi utile [V-B]. In pazienti con diagnosi microbiologica di TB, per i quali esista il sospetto di TB-MDR, è consigliata l'esecuzione del saggio genotipico delle resistenze prima dell'inizio del trattamento [IV-B].

Tabella 14. Specifiche per la raccolta di campioni biologici per la diagnosi di TB. (pag 81)

11. Quali metodiche radiologiche vanno eseguite nel sospetto di TB in età pediatrica? (I)

Raccomandazioni

La radiografia del torace rimane la prima tecnica di *imaging* per la valutazione della TB polmonare in pediatria [IV-A]. La presenza di linfadenomegalie ilari e mediastiniche (asimmetriche/unilaterali) soprattutto nei più piccoli (< 5 anni) deve porre il sospetto di TB [V-B]. Anche le caverne sono suggestive [V-B]. La proiezione laterale può essere utile nei casi dubbi [IV-B].

Dopo lo studio radiologico tradizionale, l'indagine può essere completata con la TC con mdc. La TC con mdc è utile, alla luce della clinica, soprattutto per i bambini sotto i 5 anni (particolarmente per i minori di 2 anni) per i quali lo studio convenzionale del torace è spesso insufficiente per la fisiologica protrusione timica [IV-B].

La classificazione anatomo-radiologica di Marais permette di distinguere la malattia parenchimale e la malattia linfonodale con le rispettive tappe evolutive [V-B].

Se pur i dati si riferiscono principalmente al paziente adulto, la presenza di multiple cavitazioni associate a granulomi calcifici e bronchiectasie risulta essere un elemento caratterizzante della TB-MDR, mentre micronoduli e opacità *tree in bud* sono associate a TB-XDR [V-B].

Soprattutto nei piccoli con più ampia finestra acustica (timo, parziale ossificazione della gabbia toracica), l'ecografia potrebbe integrare le informazioni del radiogramma standard in fase diagnostica fatto salvo il limite nella valutazione della malattia linfobronchiale [V-B]. Nel follow-up l'ecografia presenta limiti di ripetibilità [V-B].

11. Quali metodiche radiologiche vanno eseguite nel sospetto di TB in età pediatrica? (II)

Raccomandazioni

La radiografia del torace non dovrebbe rientrare negli *screening* della TB tra i soggetti con infezione da HIV o con altra immunodeficienza se asintomatici **[V-B]**.

In un paziente con TB extra-polmonare, la radiografia del torace deve essere sempre eseguita **[IV-A]**. Per quanto concerne l'integrazione con la TC, valgono le considerazioni precedenti relative i bambini sotto i 5 anni **[IV-B]**.

Nel sospetto di TB osteo-articolare il primo approccio spetta alla radiologia convenzionale sia nella diagnosi sia nel follow-up **[IV-A]**. In linea generale, la RM permette una migliore valutazione dell'estensione ossea e del coinvolgimento articolare, anche se solitamente non incrementa la specificità diagnostica **[V-B]**. La RM risulta fondamentale in caso di anchilosi per la valutazione volumetrica, nella spondilite/spondilodiscite per la valutazione dell'osteopenia e nel follow-up per un bilancio spinale completo **[IV-B]**.

Le informazioni che si possono ottenere dalla RM nella TB del SNC sono marcatamente superiori a quelle della TC, il cui uso è attualmente limitato a situazioni di emergenza o per monitorare idrocefali secondari a meningo-encefaliti tubercolari **[IV-A]**.

Anche in caso di TB addominale, la diagnosi passa spesso attraverso l'imaging: il radiogramma standard può dimostrare i segni di occlusione ma ecografia e/o TC sono le tecniche necessarie **[IV-B]**.

12. Quando ricoverare un bambino con TB sospetta o diagnosticata? (I)

Raccomandazioni

Sulla base delle evidenze scientifiche, si ritiene che nei bambini con TB sospetta o accertata il ricovero vada fortemente raccomandato nei seguenti casi:

- età < 1 anno **[V-B]**
- sintomatologia polmonare grave (insufficienza respiratoria, distress respiratorio, saturazione di ossigeno < 92%, emottisi) **[III-A]**
- segni e sintomi neurologici suggestivi di TB meningea **[III-A]**
- TBEP (ad esclusione della linfonodale isolata) **[III-A]**
- pazienti con patologie croniche e/o immunodeficienze sottostanti che siano esposti ad un maggior rischio di manifestazioni severe e disseminazione dell'infezione tubercolare (es. HIV, immunodeficienze primitive, chemioterapia) **[III-A]**
- malattia tubercolare da Micobateri resistenti **[III-A]**
- necessità di svolgere interventi medici in ospedale (procedure diagnostiche invasive) **[V-A]**
- necessità di isolamento a pressione negativa **[VI-B]**.

12. Quando ricoverare un bambino con TB sospetta o diagnosticata? (II)

Raccomandazioni

Il ricovero andrebbe considerato, ma non necessariamente effettuato in urgenza, anche nei seguenti casi:

- grave malnutrizione (percentile <3°) **[III-A]**
- scarsa aderenza alla terapia antitubercolare **[VI-B]**
- presenza di fattori di rischio socio-economici (senza fissa dimora) **[VI-B]**
- eventi avversi gravi da farmaci (ittero o manifestazioni allergiche) **[VI-B]**.

Tabella 15. Criteri di distress respiratorio in bambini con polmonite. (pag 92)

13. Quando il paziente di età pediatrica è a rischio di TB complicata e quando va inviato ad un Centro di Riferimento?

Raccomandazioni

Sono da considerarsi fattori di rischio per forme tubercolari complicate, e quindi da riferire a Centri di riferimento specializzati nella diagnosi e cura del bambino con TB, i bambini con le seguenti caratteristiche: infezione da HIV con bassa conta di CD4+, età < 3 anni, malnutrizione, neonati nati da mamma con infezione tubercolare, soggetti sottoposti a trapianto di organo solido o di midollo osseo nel primo anno dal trapianto **[V-B]**. Il rischio di mortalità è più che doppio in caso di stadio clinico C dell'infezione da HIV e di malnutrizione grave **[III-A]**.

Il bambino con TB sospetta o diagnosticata va inviato in un Centro di riferimento in caso di:

- TB congenita o età < 1 anno **[V-B]**
- TBEP (ad esclusione della linfonodale isolata) e TB meningea **[III-A]**
- pazienti con patologie croniche e/o immunodeficienze sottostanti che siano esposti ad un maggior rischio di manifestazioni severe e disseminazione dell'infezione tubercolare (es. HIV, immunodeficienze primitive, chemioterapia) **[III-A]**
- infezione o malattia tubercolare causata da Micobatteri resistenti **[III-A]**.

14. Quando è necessario l'isolamento in un bambino con TB sospetta o diagnosticata?

Raccomandazioni

Se ricoverato in ambito ospedaliero, il paziente pediatrico con sospetto di TB contagiosa in prima osservazione va posto in isolamento respiratorio precauzionale **[VI-A]**.

L'isolamento respiratorio in ambito ospedaliero è altresì indicato nei casi di TB con sospetta o accertata farmaco-resistenza **[VI-A]**.

L'isolamento respiratorio va effettuato in camera di degenza singola resa riconoscibile da segnaletica standardizzata su cui deve essere indicata la data di inizio dell'isolamento **[VI-A]**.

L'isolamento in camere a pressione negativa (che rispettino per specifiche tecnologiche gli standard di legge) deve essere considerato in caso di sospetta TB-MDR o TB-XDR sospetta o accertata, o in caso di sospetto di TB polmonare farmaco-sensibile qualora nello stesso reparto di degenza siano ricoverati pazienti con immunodepressione **[VI-A]**.

I pazienti ricoverati in isolamento a pressione negativa devono poter lasciare la stanza indossando la mascherina chirurgica esclusivamente per necessità assistenziali (quali procedure diagnostiche) **[VI-A]**. Opportune misure di protezione individuale devono essere adottate dagli operatori sanitari e visitatori **[VI-A]**.

L'isolamento respiratorio domiciliare è consigliato nei casi di sospetta TB il cui *management* diagnostico/terapeutico non richieda la ospedalizzazione in regime ordinario, ovvero dove sussistano le condizioni familiari/sociali favorevoli la gestione ambulatoriale/domiciliare **[VI-A]**.

15. Quando un bambino con TB può essere dimesso e quando può essere riammesso in comunità? (I)

Raccomandazioni

La decisione di dimettere il paziente deve essere basata su una attenta valutazione clinica unitamente alla verifica delle condizioni di supporto sociale/familiare che garantiscano piena aderenza al trattamento e qualora la dimissione a domicilio non rappresenti un rischio per i conviventi e la comunità **[VI-A]**.

I pazienti potenzialmente contagiosi aderenti al trattamento che abbiano il giusto supporto familiare/sociale possono essere dimessi dopo due settimane di terapia con miglioramento sostanziale del quadro clinico anche se non è stata ottenuta la negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato (o di aspirato gastrico) purchè sussistano le condizioni per la continuazione dell'isolamento a domicilio **[VI-A]**.

Laddove l'isolamento respiratorio domiciliare non sia attuabile, è indicato l'ottenimento ulteriore di tre campioni consecutivi di espettorato (due se di espettorato indotto) negativi per bacilli alcol-acido resistenti o di almeno un campione di aspirato gastrico **[VI-A]**.

Nei casi sputo-negativi, la dimissione è programmabile dopo 7-14 giorni di terapia regolarmente assunta a fronte di un miglioramento clinico **[VI-A]**. La dimissione può essere anticipata nei casi asintomatici/paucisintomatici (*ab inizio*) che siano aderenti al trattamento **[VI-A]**.

15. Quando un bambino con TB può essere dimesso e quando può essere riammesso in comunità? (II)

Raccomandazioni

Nei casi di TB farmaco-resistente accertata, la dimissione può essere pianificata dopo l'ottenimento di un esame colturale negativo (su campione di espettorato), ovvero dopo miglioramento clinico e tre campioni consecutivi di escreato negativi all'esame microscopico **[VI-A]**. Deve, inoltre, essere verificata la adeguatezza delle strutture di supporto per il trattamento domiciliare e la aderenza al monitoraggio **[VI-A]**.

Le condizioni generali per la riammissione in comunità sono:

- 7-14 giorni di terapia regolarmente assunta a fronte di un miglioramento clinico nei pazienti sputo-negativi **[VI-A]**;
- negatività dell'esame microscopico su tre campioni consecutivi di espettorato in pazienti con pregressa positività all'esame microscopico (possibilmente sul medesimo campione biologico su cui è stato effettuato il primo riscontro microbiologico), unitamente alla stabilità clinica (con regressione della sintomatologia di esordio di malattia) e aderenza al trattamento **[VI-A]**;
- per le forme farmaco-resistenti (MDR o XDR) è indicato l'ottenimento della negativizzazione dell'esame colturale (possibilmente su 2 campioni consecutivi distanziati di 15-30 giorni) con garanzia della continuità/monitoraggio terapeutico **[VI-A]**.

16. Qual è la terapia di base per la TB polmonare in età pediatrica?

Raccomandazioni

La TB polmonare con limitato interessamento parenchimale (forme lievi) diagnosticata in soggetti che vivono in zone a bassa prevalenza di resistenza batterica si basa sulla somministrazione di isoniazide, rifampicina e pirazinamide per due mesi (fase di attacco), seguiti da un trattamento con solo isoniazide e rifampicina per ulteriori quattro mesi (fase di mantenimento) **[I-A]**.

In presenza di un esteso interessamento polmonare (forme gravi) o di una forma lieve ma con elevato rischio di antibiotico-resistenza, la fase iniziale di terapia di due mesi va condotta con quattro farmaci, aggiungendo, ai tre previsti per le forme lievi, l'etambutolo a cui seguirà poi un trattamento con solo isoniazide e rifampicina per ulteriori quattro mesi (fase di mantenimento) **[I-A]**.

Tabella 16. Schemi di terapia della TB polmonare nel bambino. (pag 100)

17. Qual è il dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea in età pediatrica?

Raccomandazione

La terapia antitubercolare nel bambino va effettuata per chilo di peso corporeo e le prescrizioni dei farmaci vanno periodicamente controllate anche in rapporto alla crescita ponderale **[I-A]**.

Tabella 17. Dosaggi dei farmaci antitubercolari di prima linea nel bambino. (pag 101)

Tabella 18. Formulazioni combinate di farmaci antitubercolari. (pag 102. Attenzione: Tabella lunga 5 pag!)

18. Qual è terapia per la TB extrapolmonare (TBEP) in età pediatrica?

Raccomandazioni

Il trattamento della TBEP ripercorre gli schemi previsti per le forme gravi di TB polmonare utilizzando quattro farmaci (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) per due mesi e due farmaci (isoniazide e rifampicina) per sette mesi **[I-A]**. Nella TBM, in considerazione della difficoltà di penetrazione della barriera ematoencefalica dei farmaci antitubercolari, si raccomanda una terapia personalizzata sia in termini di dosaggi sia di durata dei trattamenti **[III-A]**.

Tabella 19. Raccomandazioni per il trattamento antibiotico della meningite tubercolare (TBM) nel bambino. (pag 107)

19. Quando va aggiunto uno steroide e per quanto tempo va somministrato in età pediatrica?

Raccomandazioni

La somministrazione di corticosteroidi nei bambini con TB è raccomandata soltanto in caso di meningite e pericardite **[V-B]**. Non è utile in nessuna delle altre forme cliniche di TB, inclusa la polmonite e la pleurite **[V-B]**. Quando vengono somministrati i corticosteroidi, gli eventi avversi vanno attentamente monitorati e il dosaggio ridotto non appena la sintomatologia clinica lo permette **[V-B]**.

Tabella 20. Terapia steroidea della meningite e della pericardite tubercolare. (pag 109)

20. Nei bambini in trattamento antitubercolare si devono somministrare vitamine?

Raccomandazioni

Il bambino con TB non richiede supplementazione vitaminica sistematica [V-B]. Un apporto di vitamina B6 può essere indicato nei casi di TB che riguardino bambini allattati al seno, soggetti fortemente malnutriti o pazienti con patologia che si associ a elevato rischio di carenze vitaminiche [V-B].

21. Quali eventi avversi sono associati all'impiego di farmaci antitubercolari di prima linea?

Raccomandazione

Ciascuno dei farmaci antitubercolari di prima linea può determinare l'insorgenza di eventi avversi **[I-A]**.

Tabella 21. Principali eventi avversi attribuiti ai farmaci antitubercolari di prima istanza. (pag 112)

22. Come deve essere condotto il monitoraggio dei bambini con TB in trattamento con farmaci antitubercolari di prima linea?

Raccomandazioni

Una volta iniziata la terapia, il bambino con TB va attentamente seguito per verificare la risposta clinica al trattamento, analizzare nelle forme aperte la risposta microbiologica, valutare l'aderenza alla terapia e considerare la necessità di variazioni della stessa, verificare la presenza di eventi avversi da farmaci e provvedere se del caso **[III-A]**.

23. Come e con quale cadenza va monitorata l'aderenza alla terapia?

Raccomandazioni

L'aderenza agli schemi di trattamento deve essere monitorata attraverso la valutazione diretta da parte del personale del Centro che segue il bambino della modalità con cui viene assunta la terapia verificandone la precisa corrispondenza con quanto previsto dallo schema di trattamento previsto **[III-A]**. Il controllo deve essere fatto tre volte alla settimana durante la fase iniziale di trattamento e una volta nella fase di mantenimento **[III-A]**. In ogni occasione, il bambino deve assumere una delle dosi giornaliere di farmaci prescritti sotto la diretta sorveglianza del personale del centro e le altre a domicilio **[III-A]**.

Per il buon funzionamento del sistema è, inoltre, previsto, che vi sia un costante controllo della disponibilità del/dei farmaco/i e che l'evoluzione della situazione terapeutica sia continuamente monitorata in modo da poter cogliere eventuali sospensioni del trattamento e verificarne la legittimità **[V-B]**. Vista la relativa efficienza del sistema, è possibile tentare di incrementare l'aderenza attraverso diverse iniziative volte a informare gli utenti e gli operatori sanitari o a creare una maggiore facilità di relazione tra Centro e malati **[V-B]**.

24. Qual è il ruolo del pediatra e del medico di famiglia?

Raccomandazioni

Il pediatra e il medico di famiglia possono supportare il Centro di Riferimento nell'educazione sanitaria della famiglia e nel motivarne l'aderenza alle prescrizioni **[VI-B]**. Possono, inoltre, effettuare direttamente il controllo diretta della corrispondenza dei farmaci assunti con quelli prescritti **[VI-B]**.

25. Quando sospettare la TB-MDR nel bambino?

Raccomandazioni

Se non altrimenti documentata dalla presenza di un test genotipico o fenotipico attestante la sensibilità ai farmaci antitubercolari di prima linea, deve essere sospettata la presenza di resistenza a tali farmaci in un bambino con TB attiva che presenti:

- mancato miglioramento clinico dopo 2-3 mesi di terapia antitubercolare di prima linea, in presenza di dati che confermino una buona *compliance*, inclusi la persistenza di esame batterioscopico o colturale positivo **[III-A]**;

oppure

- anamnesi di contatto stretto con persona affetta da TB-MDR o con malattia tubercolare in soggetto trattato con terapia antitubercolare di prima linea effettuata nei 12 mesi precedenti o in soggetto con scarsa aderenza al trattamento antitubercolare o trattato con terapia inadeguata **[III-A]**.

Criteri minori di sospetto sono rappresentati dalla provenienza del bambino o del caso fonte da aree ad elevata prevalenza di TB-MDR **[V-B]**.

Tabella 22. Criteri di sospetto di TB-MDR nel bambino. (pag 116)

26. Come va trattata la TB-MDR in età pediatrica?

Raccomandazioni

Per la complessità, la mancanza di dati pediatrici e l'elevata incidenza di eventi avversi del trattamento antitubercolare di seconda linea, i bambini con TB attiva causata da un ceppo di *M. tuberculosis* farmaco-resistente andrebbero sempre inviati ad un Centro specialistico **[V-A]**.

Tabella 23. Farmaci di possibile utilizzo nella TB-MDR. (pag 119)

Tabella 24. Preparazioni commerciali di farmaci antitubercolari disponibili in Italia. (pag 123.
Attenzione: Tabella lunga 32 pag.!)

Tabella 25. Farmaci antitubercolari non disponibili in commercio in Italia. (pag 154)

27. Come deve essere trattata la TB nel bambino immunodepresso? (I)

Raccomandazioni

Tutti i pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive antitumorali o post-trapianto dovrebbero essere seguiti presso un Centro di Riferimento per la TB.

- 1) Nei pazienti oncologici o trapiantati con TB attiva, come regime terapeutico dovrebbe essere utilizzato un regime standard con minimo quattro farmaci **[III-B]**.
- 2) In questi pazienti la terapia antitubercolare dovrebbe durare almeno 9 mesi **[III-B]**.
- 3) I livelli di transaminasi andrebbero monitorizzati con più frequenza nei pazienti sottoposti a terapia antitubercolare ed immunosoppressiva **[III-B]**.
- 4) Nei pazienti che effettuano terapia combinata con rifampicina e inibitori della calcineurina, va aumentata la dose di questi farmaci in base ai loro livelli sierici (generalmente 3-4 volte) **[III-B]**.
Nei pazienti che effettuano terapia combinata con RF e cortisonici va aumentato il dosaggio dei cortisonici **[VI-B]**.

27. Come deve essere trattata la TB nel bambino immunodepresso? (II)

Raccomandazioni

Anche i pazienti con TB in terapia con farmaci biologici dovrebbero essere seguiti in un Centro di Riferimento.

- 1) Nei pazienti in terapia con inibitori del TNF- α che sviluppano TB attiva dovrebbe essere sospesa la terapia con inibitori del TNF- α e intrapreso un regime antitubercolare standard con quattro farmaci **[V-B]**.
- 2) In questi pazienti la terapia antitubercolare dovrebbe durare almeno 9 mesi **[V-B]**.
- 3) Nei pazienti che sviluppano una “reazione paradossa” alla terapia antitubercolare, dovrebbe essere proseguita la terapia antitubercolare e associati farmaci anti-infiammatori non steroidei nei casi lievi o cortisonici nei casi gravi. In caso di mancata risposta alla terapia cortisonica può essere reintrodotta la terapia con anti-TNF- α **[V-B]**.

Anche i pazienti con immunodeficienze primitive a maggior rischio di TB dovrebbero essere inviati presso un Centro di Riferimento.

- 1) Nei pazienti con TB attiva e immunodeficienze primitive, va utilizzato un regime standard con quattro farmaci **[V-B]**.
- 2) La terapia antitubercolare in questi pazienti deve durare almeno 12 mesi **[V-B]**.

28. Qual è la terapia della TB nei bambini con infezione da HIV?

Raccomandazioni

Nel caso di sospetta TB, il trattamento antitubercolare deve essere iniziato con tempestività **[III-A]**. La TB nei bambini con infezione da HIV è considerata come una indicazione clinica per l'inizio della ART non appena il trattamento anti-TB è tollerato ovvero entro 2-8 settimane successive all'inizio dello stesso **[V-B]**.

Il regime terapeutico per tutti i bambini con infezione da HIV con diagnosi di TB polmonare e con TBEP prevede 4 farmaci nella fase intensiva (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) **[III-A]**. In caso di riscontro di TB resistente a farmaci è necessario modificare trattamento secondo schema terapeutico specifico **[III-A]**.

Il trattamento antitubercolare nei bambini con infezione da HIV dovrebbe durare almeno 6 mesi e se possibile almeno 9-12 mesi **[V-B]**.

In caso di TBM o tubercolosi osteoarticolare, la terapia totale prevede una durata di 12 mesi **[V-B]**.

Tabella 26. Trattamento antitubercolare raccomandato per bambini con infezione da HIV. (pag 160)

29. Quale terapia antiretrovirale (ART) è indicata per i bambini con TB e infezione da HIV?

Raccomandazioni

Esistono potenziali interazioni farmacologiche tra la ART e la terapia antitubercolare **[III-A]**.

Il regime ART di scelta in bambini di età >3 anni dovrebbe contenere EFV, mentre nei bambini di età <3 anni la ART può essere iniziata con regime contenente NVP **[V-B]**.

30. Come vanno gestiti gli eventi avversi nei bambini con TB e infezione da HIV?

Raccomandazioni

I farmaci antiretrovirali e antitubercolari possono essere causa di tossicità **[I-A]**. Ogni bambino con coinfezione TB/HIV deve essere valutato dopo 2 settimane dall'inizio del trattamento, alla fine della fase intensiva e ogni 2 mesi fino alla fine del trattamento antitubercolare **[V-B]**.

Tabella 27. Gestione delle interazioni e delle reazioni avverse ai farmaci antiretrovirali (ART) e antitubercolari (anti-TB). ([pag 161](#))

31. Come va gestita la TB nel neonato? (I)

Raccomandazioni

- La madre affetta da TB in fase attiva non trattata sia durante la gravidanza che dopo il parto può trasmettere la TB al neonato **[III-A]**.
- I sintomi della TB neonatale si manifestano più frequentemente attorno a 2-3 settimane di vita, non sono distinguibili da quelli delle sepsi batteriche o delle infezioni congenite e in assenza di trattamento evolvono rapidamente verso quadri clinici gravi **[III-A]**.
- Il sospetto di TB neonatale deve insorgere quando è nota la malattia della madre o in presenza di segni e sintomi d'infezione che non regrediscono con terapia antibiotica, dopo esclusione di altre patologie infettive **[III-A]**.
- Nel sospetto di TB si devono avviare tempestivamente tutte le indagini utili ad identificare la malattia non solo nel neonato, ma anche nella madre e nei contatti familiari perché la diagnosi di TB nel nucleo familiare può indirizzare la diagnosi e la terapia nel neonato **[III-A]**.
- In caso di fondato sospetto di TB neonatale va iniziata senza indugio la terapia empirica utilizzando l'associazione di 4 farmaci: isoniazide + rifampicina + pirazinamide + aminoglicoside (o etambutolo) **[III-A]**.

31. Come va gestita la TB nel neonato? (II)

Raccomandazioni

- La madre (o altro contatto familiare) affetta da TB contagiosa va separata dal neonato fino a quando la madre stessa (o altro contatto familiare) non ricevono adeguata terapia e il neonato non assume la profilassi o la terapia **[III-A]**.
- L'esposizione alla TB contagiosa nei reparti di Neonatologia e TIN deve essere denunciata alle autorità sanitarie e richiede l'attivazione di una *task force* di esperti dedicata **[III-A]**.
- La TB non è una controindicazione all'allattamento materno **[V-B]**. La madre con TB in fase attiva può allattare al seno se assume adeguata terapia da almeno 2 settimane **[V-B]**.
L'allattamento materno deve essere sospeso in corso di mastite tubercolare o in presenza di lesioni tubercolari in fase attiva a livello del seno fino alla completa guarigione delle stesse **[V-B]**.

Tabella 28. Segni e sintomi riportati in 166 casi di TB congenita. (pag 165)

Tabella 29. Dosaggio farmaci comunemente usati nel trattamento della TB neonatale. (pag 168)

32. Quale ruolo ha oggi la vaccinazione con BCG?

Raccomandazioni

La vaccinazione BCG offre un buon livello di protezione contro l'infezione tubercolare **[III-B]**.

La vaccinazione BCG offre un buon livello di protezione contro la meningite tubercolare e le forme disseminate **[I-A]**.

La vaccinazione BCG, alla nostra latitudine, offre un buon livello di protezione contro la malattia polmonare **[I-A]**.

Non vi sono differenze di efficacia tra i vari ceppi BCG **[I-A]**.

Tabella 30. Vaccini antitubercolari in studio. (pag 172)

Tabella 31. Vaccinazione BCG. (pag 177)

33. Quanto persiste la protezione del vaccino BCG?

Raccomandazioni

L'effetto protettivo del BCG perdura almeno 10 anni dopo la vaccinazione **[I-A]**.

34. E' utile effettuare una seconda vaccinazione con BCG?

Raccomandazione

La rivaccinazione con BCG non offre vantaggi rispetto alla singola vaccinazione **[I-A]**.

35. Il vaccino BCG è sicuro?

Raccomandazioni

Il vaccino BCG è sicuro nei soggetti immunocompetenti **[III-B]**.

I soggetti con infezione da HIV e con altre forme di immunodeficienza presentano un aumentato rischio di effetti avversi gravi e di malattia disseminata **[III-B]**.

Gli effetti avversi significativi più frequenti sono l'ascesso e la linfadenopatia suppurativa **[III-B]**.

Gli effetti avversi sono meno frequenti nei lattanti e nei bambini in cui è stata verificata la negatività del TST prima di essere vaccinati **[III-B]**.

Gli effetti avversi sono più frequenti nei soggetti che ricevono una seconda vaccinazione **[III-B]**.

36. La vaccinazione con BCG influenza la risposta al TST e per quanto tempo?

Raccomandazioni

La vaccinazione BCG influenza la risposta del TST per almeno 6 anni dopo la vaccinazione **[III-B]**. Per valori di risposta al TST < 15 mm, in soggetti vaccinati con BCG, i test IGRA permettono di distinguere i falsi positivi dagli infetti **[III-B]**.

37. Chi vaccinare con BCG? (I)

Raccomandazioni

Sulla base di quanto sopra esposto si raccomanda quanto segue:

- La vaccinazione con BCG è raccomandata in tutti i neonati/lattanti di età < 6 mesi provenienti da aree ad elevata endemia tubercolare o con genitori provenienti da aree ad elevata endemia tubercolare **[I-B]**.
- La vaccinazione con BCG è raccomandata in tutti i neonati/lattanti di età < 6 mesi con contatto familiare con TB attiva **[I-B]**.
- La vaccinazione con BCG è raccomandata in tutti i bambini di età > 6 mesi provenienti da aree ad elevata endemia tubercolare o con genitori provenienti da aree ad elevata endemia tubercolare, dopo riscontro di TST negativo **[I-B]**.
- La vaccinazione con BCG è raccomandata in tutti i neonati/lattanti < 6 mesi con contatto familiare con TB attiva, dopo riscontro di TST negativo **[I-B]**.
- I bambini precedentemente vaccinati non devono ricevere una seconda vaccinazione **[I-A]**.
- Prima della vaccinazione dei neonati dovrà essere accertato che le madri abbiano effettuato lo *screening* per HIV durante la gravidanza. Nei casi in cui non sia stato effettuato lo *screening* in gravidanza, la vaccinazione BCG dovrà essere posticipata finché non sia stata esclusa l'infezione da HIV **[III-A]**.

37. Chi vaccinare con BCG? (II)

Raccomandazioni

- Prima della vaccinazione BCG deve essere effettuata una anamnesi volta a indagare familiarità per immunodeficienze primitive e/o sintomi riconducibili a difetti del sistema immunitario. In caso di sospetto, la vaccinazione BCG dovrà essere rimandata finché non siano stati effettuati accertamenti **[III-A]**.
- Tutti i soggetti, tranne i lattanti <6 mesi di età, devono essere sottoposti a un TST prima della vaccinazione con BCG **[III-A]**. La vaccinazione con BCG dovrebbe essere somministrata solo alle persone immunocompetenti che abbiano un infiltrato al TST < 5 millimetri **[III-A]**. I vaccini virali vivi inibiscono la risposta alla tuberculina. Pertanto, la valutazione deve essere effettuata almeno 4 settimane dopo l'effettuazione delle vaccinazioni anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella **[III-A]**.

Interpretazione della risposta al TST nei soggetti BCG vaccinati:

- Nei soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione con BCG la risposta al TST deve essere considerata sicuramente positiva se > 15 mm **[III-A]**.
- Nei soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione BCG nei 6 anni precedenti, una risposta al TST < 15 mm, in assenza di sintomatologia, non deve essere considerata positiva se non confermata da un test IGRA **[III-B]**.