



Ospedale S. Cuore di Gesù  
Fatebenefratelli  
U.O.C. Pediatria-Neonatologia-Utin



7

CORSO

**ALLERGOLOGIA  
ed IMMUNOLOGIA  
PEDIATRICA**

23/24/25 MAGGIO 2013

Centro Congressi Fra Pietro Maria de Giovanni o.h.  
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli  
BENEVENTO

# La Tuberculosis oggi

## Alberto Villani

UOC Pediatria Generale e Malattie Infettive

Dipartimento di Medicina Pediatrica

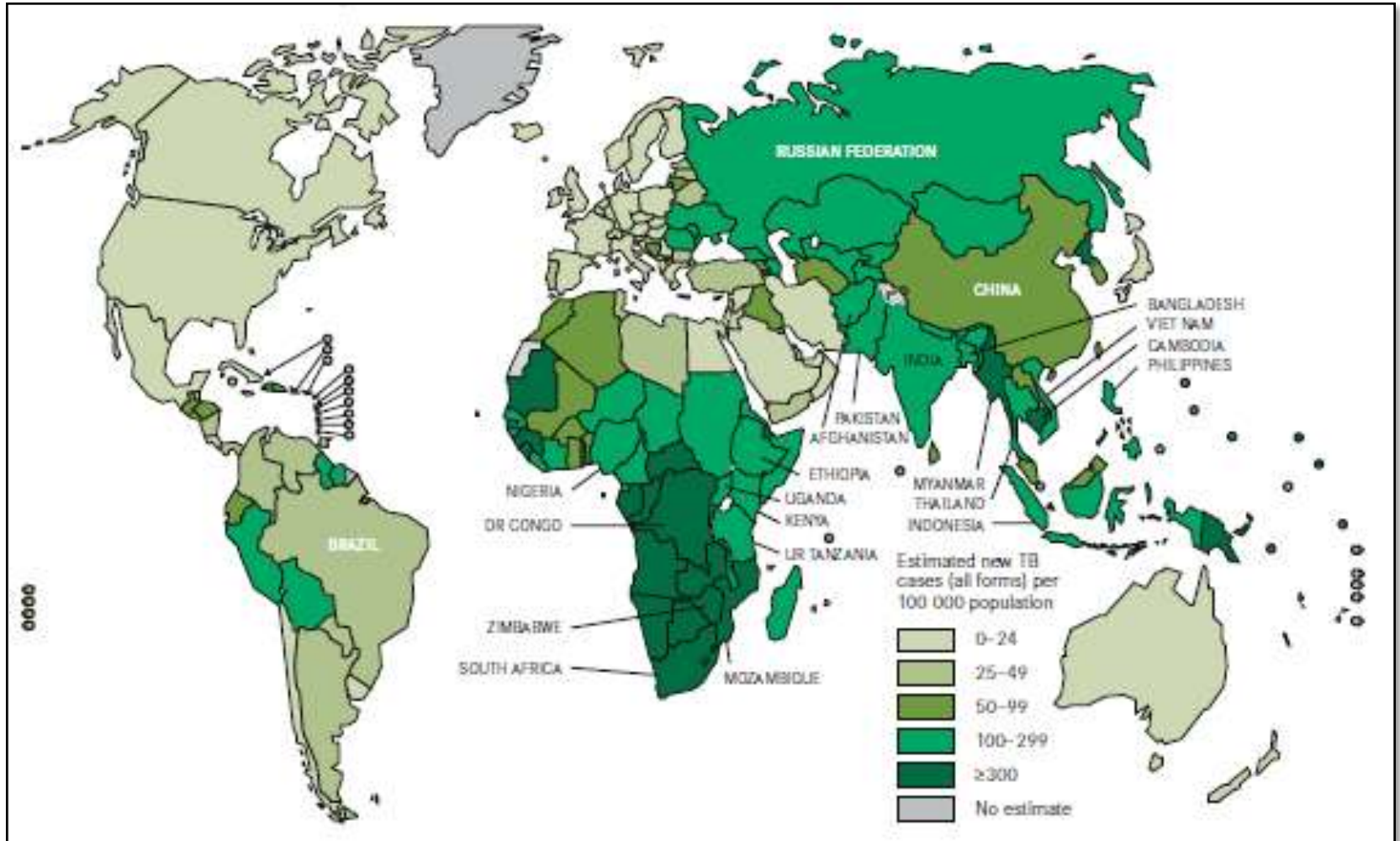
Direttore : Alberto G. Ugazio

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS - Roma

[alberto.villani@opbg.net](mailto:alberto.villani@opbg.net)

# Epidemiologia

Estimated TB incidence rate, 2010



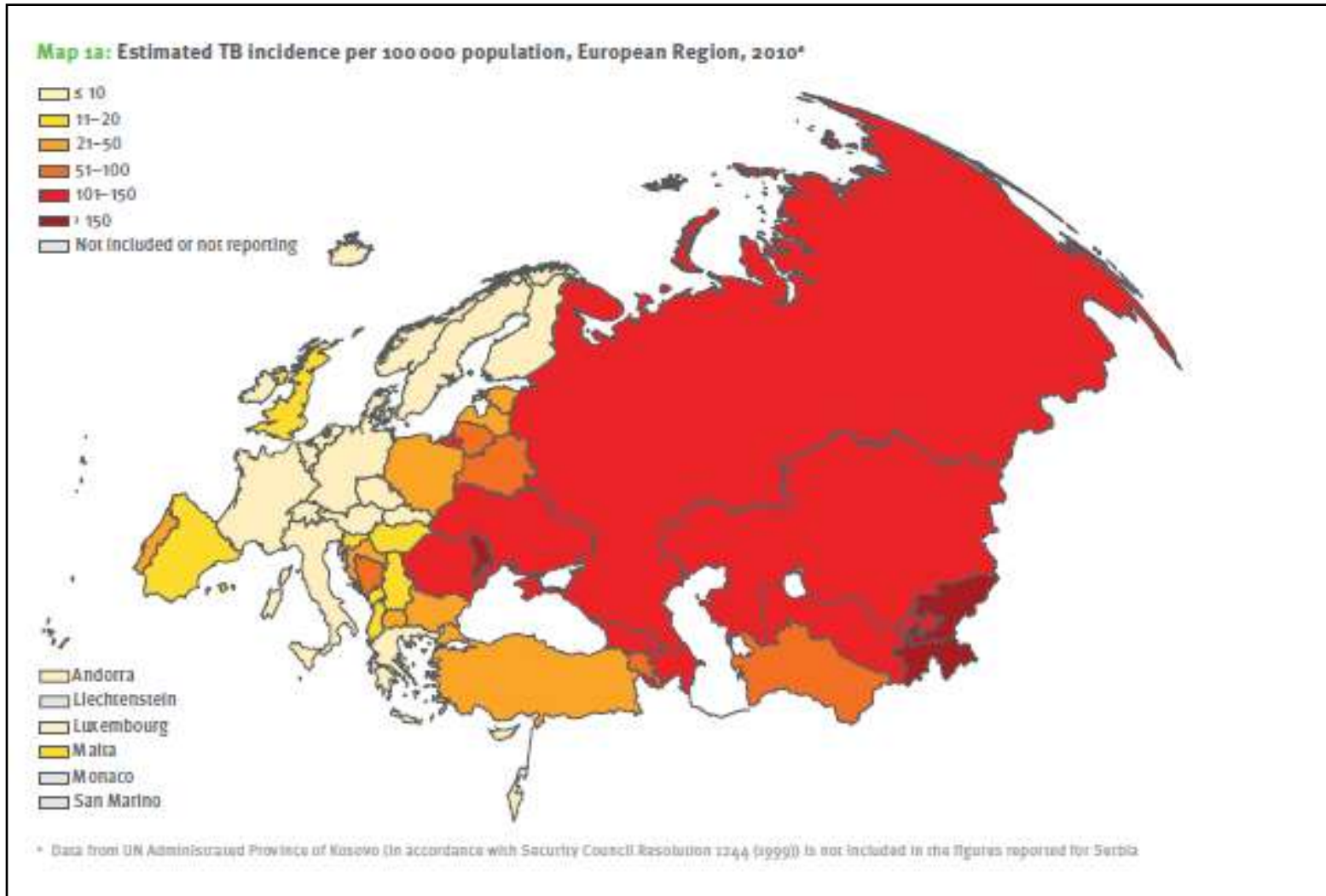
# Epidemiologia della Tubercolosi

## Nel mondo:



- 8 - 9 milioni di nuovi casi / anno
- 1.450.000 di decessi/anno tra gli HIV neg.
- 440.000 casi di TBC **Multi Drug Resistent** (MDR)

# Tuberculosis in Europa 2010

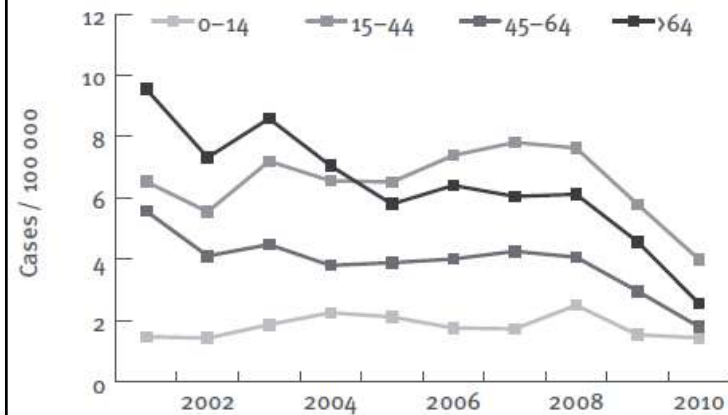


# Tubercolosi in Italia 2010

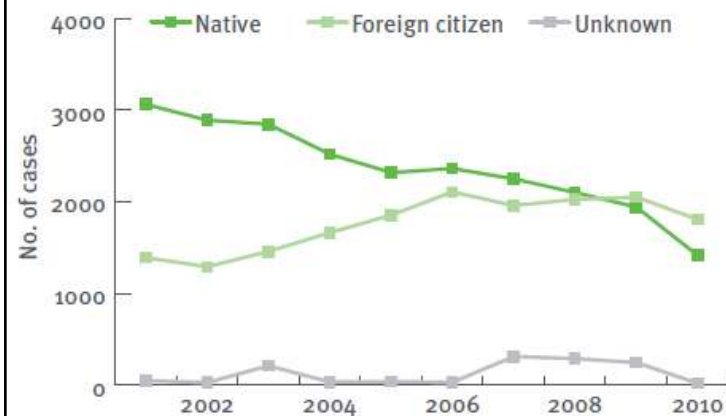
## Casi di tubercolosi notificati nel 2010

Numero totale di casi	3249
Tasso di notifica per 100.000	5,4
Numero nuovi casi e ricadute (lab+)	1693
Tasso nuovi casi e ricadute (lab+) per 100.000	2,8
TB polmonare:	2685 (82,6%)
positivi all'esame batterioscopico	1096 (40,8%)
Positività della coltura in tutti i casi di TB	2618 (80,6%)
Età media dei nuovi casi di TB, nazionali	53,7 anni
Età media dei nuovi casi di TB, non nazionali	33,2 anni
Casi di TB in cittadini stranieri	1809 (55,7%)
Nuovi casi di TB (non precedentemente trattati)	1693 (52,1%)
Decessi per TB su 100.000 (2008)	0,4

New TB cases - notification rates by age group, 2001-2010



Tuberculosis cases by geographical origin, 2001-2010





# Tubercolosi in Italia 2008

- notificati **4418** casi di tubercolosi, con una diminuzione del **2,4%** rispetto al 2007
- **7,66** casi per 100.000 residenti
- aumento incidenza nella classe 0-14 anni (da 2/100.000 a 2,8/100.000 )



# Epidemiologia TBC Pediatrica

- **WHO: 520.000** (490–550) di casi nel mondo tra i minori di 15 anni
- **15% a 20%** del totale di casi (3% a 25%)
- Elevata percentuale di forme BAAR negativo e extrapolmonare
- Malattia sotto-diagnosticata, poco/sovra notificata
- **70.000 – 130.000** morti/anno

# Il punto sull'epidemiologia della TBC

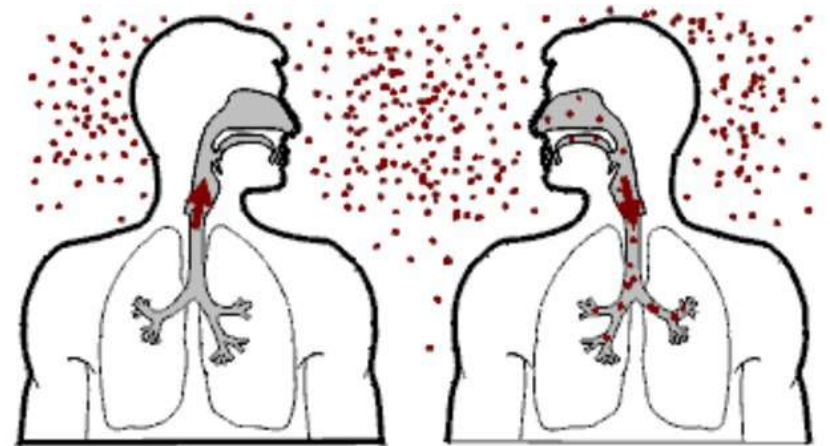
- Problema mondiale molto importante con significativa **mortalità** anche **pediatrica** (**70.000 -130.000 morti/anno**).
- **Italia** paese a **bassa incidenza** (7,66 casi/100.000 residenti), ma aumento dell'incidenza tra 0 e 14 anni.
- **Casi notificati in Italia** negli ultimi anni tra **4.000 e 6.000**.



# Trasmissione della Tuberculosis

## Trasmissione:

- **per via aerea**, attraverso i droplet nuclei, **particelle di 1-5 micron infette** emesse dal soggetto bacillifero.
- un **droplet nucleo** può trasportare **2-3 batteri**.
- la **carica infettante** è di **10 - 150 batteri**.
- un **colpo di tosse, cantare, parlare per 5 minuti** possono produrre **3000 droplet nuclei (5.000-10.000 batteri)**.



# Trasmissione della Tubercolosi

Il rischio di infezione aumenta in relazione a **tipo e durata del contatto con il caso indice.**

Si distinguono:

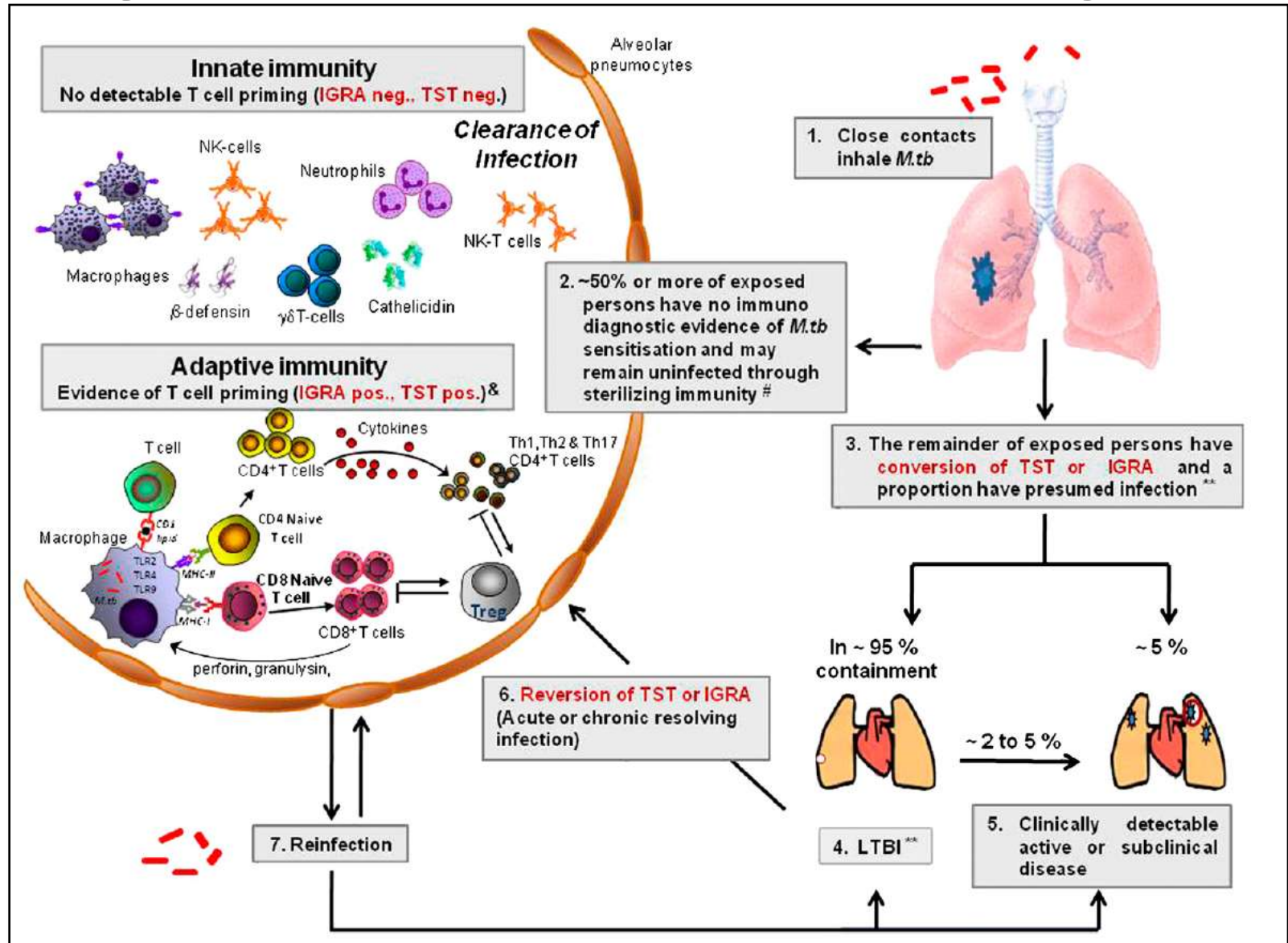
- **contatti stretti**: persone che convivono con il caso o che hanno condiviso lo stesso spazio per **almeno 8 ore cumulative in uno spazio piccolo** (familiari, compagni di classe).
- **contatti regolari**: persone che **condividono regolarmente lo stesso spazio chiuso**
- **contatti occasionali**: persone che **condividono occasionalmente lo stesso spazio chiuso**

# Tubercolosi pediatrica

bambino affetto da tubercolosi  
**raramente causa infezioni** in altri  
bambini

bambino malato = **evento sentinella**

# Storia naturale della TBC



# Infezione tubercolare latente

**L'Infezione Tubercolare Latente** è quello stato in cui è presente una **risposta immunitaria T-specifica in assenza di evidenza clinica e radiologica** di malattia tubercolare attiva.

# Definizioni

**Contatto o Esposto:** intradermo Mantoux negativa, esame obiettivo generale negativo, Rx torace negativo

**Infetto:** condizione in cui il **BK si insedia nell'organismo** senza segni clinici né radiologici e con reperto batteriologico negativo

**Malato:** **condizione morbosa documentabile** clinicamente, microbiologicamente, e/o radiologicamente in uno o più distretti dell'organismo

# Algoritmo diagnostico

## SOSPETTA TBC:

- clinica
- epidemiologica

- Rx TORACE
- IDR alla MANTOUX
- IGRA test

MANTOUX e/o IGRA test +  
Rx torace -

**INFEZIONE TBC**

**Terapia con Isoniazide:  
10 mg/Kg/die per 6 mesi**

MANTOUX e/o IGRA test +  
Rx torace +

Microbiologia  
positivo/negativa

**MALATTIA TBC**

**Terapia specifica**



# Il punto sulla contagiosità della TBC

- La **TBC** è una **malattia contagiosa** già in fase preclinica; può essere sufficiente **parlare per 5 minuti** con un soggetto affetto o essere nelle sue vicinanze in occasione di un **colpo di tosse**.
- Un bambino affetto da TBC **non è quasi mai contagioso**, ma rappresenta un evento sentinella.
- Si definisce **contatto stretto** una persona che **convive con il caso** o che ha condiviso lo stesso spazio per **almeno 8 ore cumulative** in uno spazio piccolo (familiari, compagni di classe).

# Diagnosi



Ovindoli, febbraio 2013

# Diagnosi



**Piazza San Pietro  
Febbraio 2012**



# Intradermoreazione alla Mantoux

**SENSIBILITA'** bassa:

- 75-90% nella TBC attiva
- meno nella TBC disseminata e nell'infezione da HIV
- sconosciuta nell'infezione latente



**SPECIFICITA'** bassa:

- cross-reattività antigenica con il BCG e con i micobatteri ambientali



# Intradermoreazione alla Mantoux

## **POSITIVO**

- Infezione
- Malattia
- Vaccinazione BCG
- Micobatteri non tubercolari (MNT)

## **NEGATIVO**

- Assenza di infezione
- Anergia temporanea

## **FALSI POSITIVI**

- Lettura errata (eritema)
- Precedente vaccinazione con BCG

# Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

Test in vitro che misurano l'**IFN- $\gamma$**  rilasciato dai linfociti T in risposta ad antigeni tubercolari



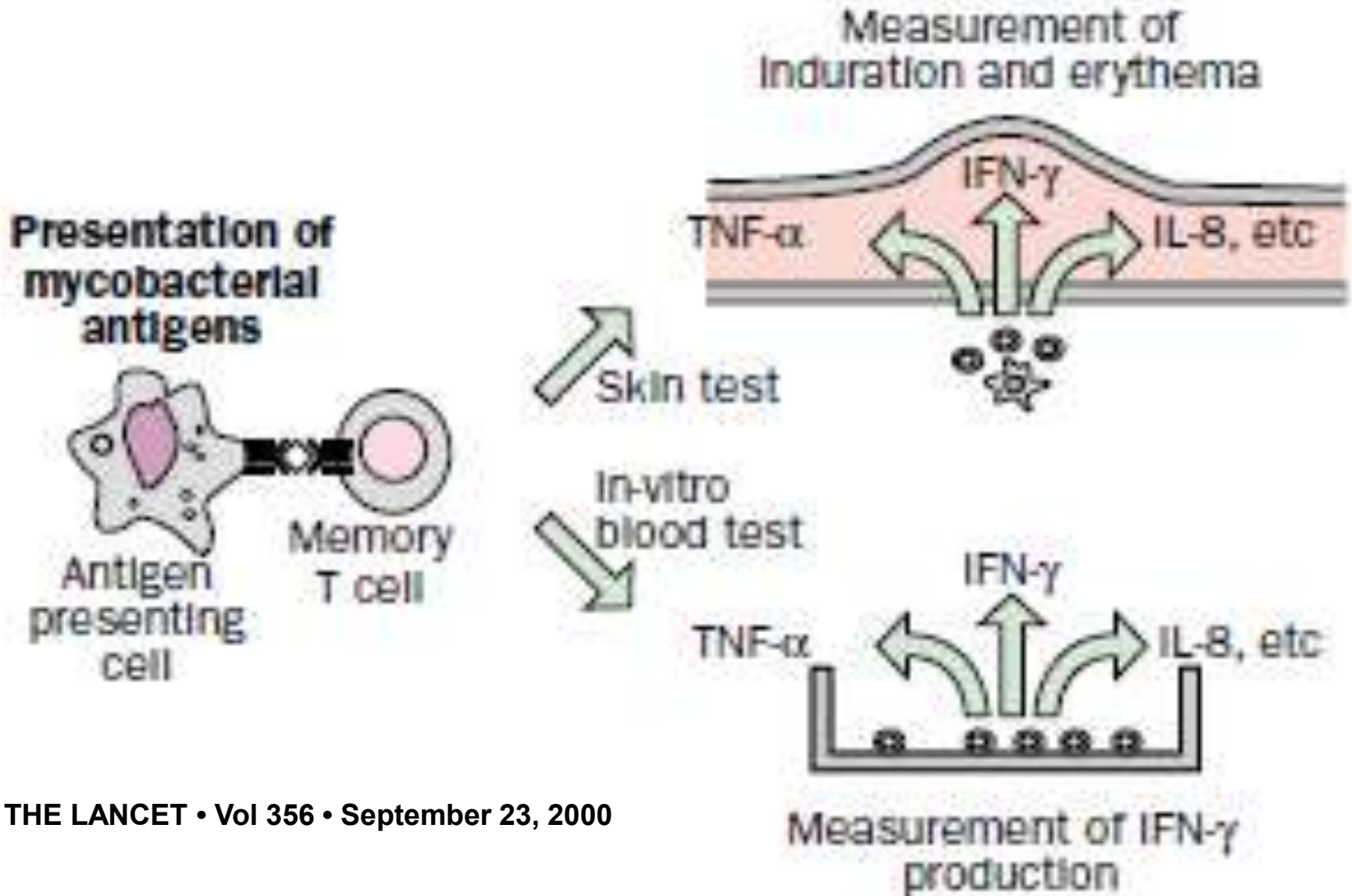
Antigeni **ESAT-6** e **CFP-10**: specifici per MTB e assenti nel BCG

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

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



# Interferon Gamma Release Assay



# Interferon Gamma Release Assay

## Species specificities of ESAT-6 and CFP-10

Tuberculosis complex	Antigens		Environmental strains	Antigens	
	ESAT	CFP		ESAT	CFP
M tuberculosis	+	+	M abcessus	-	-
M africanum	+	+	M avium	-	-
M bovis	+	+	M branderi	-	-
			M celatum	-	-
<b>BCG substrain</b>			M chelonae	-	-
gothenburg	-	-	M fortuitum	-	-
moreau	-	-	M gordonii	-	-
tice	-	-	M intracellulare	-	-
tokyo	-	-	<b>M kansasii</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
danish	-	-	M malmoense	-	-
glaxo	-	-	<b>M marinum</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
montreal	-	-	M oenavense	-	-
pasteur	-	-	M scrofulaceum	-	-
			M smegmatis	-	-
			<b>M szulgai</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
			M terrae	-	-
			M vaccae	-	-
			M xenopi	-	-

# Lettura IGRA (3 provette)

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

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

# Caratteristiche test diagnostici

	TST	QTF-Gold	T-SPOT
Esecuzione	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>
Visita di ritorno	Si	No	No
Cross-reattività BCG MOTT	si si	no no	no no
Effetto <i>booster</i>	si	no	no
Antigeni usati	PPD	Esat-6/Cfp-10	Esat-6/Cfp-10
Tipo di risposta	Ipersensibilità ritardata	Produzione di IFN gamma	Produzione di IFN gamma
Tipo di risultato	Infiltrato cutaneo	Concentrazione di IFN	Numero linfociti Ag-specifici
Sensibilità Popolazione generale	75-90%	90%	92-96%
Specificità Popolazione generale	35 % bassa	98%	92%

## Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update

Madhukar Pal, MD, PhD; Alice Zwerling, MSc; and Dick Menzies, MD, MSc

	Sensitivity	Specificity
Quantiferon TB Gold	78% (73-82%)	99% (98-99%) (non BCG vaccinati)
Quantiferon TB Gold IT	70% (63-78%)	96% (94-98%) (BCG vaccinati)
TSPOT-TB	90% (86-93%)	87%
TST	77% (71-82%)	97% (non BCG vaccinati)

# Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis

A. M. Mandalakas,<sup>\*†</sup> A. K. Detjen,<sup>†‡</sup> A. C. Hesselning,<sup>†</sup> A. Benedetti,<sup>§¶#</sup> D. Menzies<sup>§</sup>

	Sensibilità			Specificità		
	TST	QFT	TSPOT	TST	QFT	TSPOT
Età < 5 aa	77% (57-98)	94% (86-100)	74% (23-100)	92% (75-100)	99% (57-100)	92% (80-100)
Età > 5 aa	81% (69-93)	81% (69-92)	86% (65-100)	74% (35-100)	79% (66-100)	95% (88-100)
Vaccinazione per BCG >50%	77% (65-90)	78% (68-87)	69% (45-93)	77% (50-100)	87% (69-100)	87% (53-100)
Vaccinazione per BCG <50%	85% (70-100)	93% (85-100)	97% (92-100)	100% (85-100)	100% (84-100)	100% (84-100)
Bassa incidenza di TB	83% (73-93)	86% (78-93)	87% (68-100)	75% (36-100)	82% (59-100)	95% (86-100)
Alta incidenza di TB	68% (39-84)	68% (34-78)	73% (29-100)	76% (71-100)	72% (19-100)	93% (83-100)
Paesi alto reddito	81% (73-90)	86% (78-94%)	86% (67-100)	79% (39-100)	91% (74-100)	95% (84-100)
Paesi a basso e medio reddito	70% (45-94)	58% (28-87)	77% (23-100)	93% (77-100)	94% (71-100)	93% (83-100)

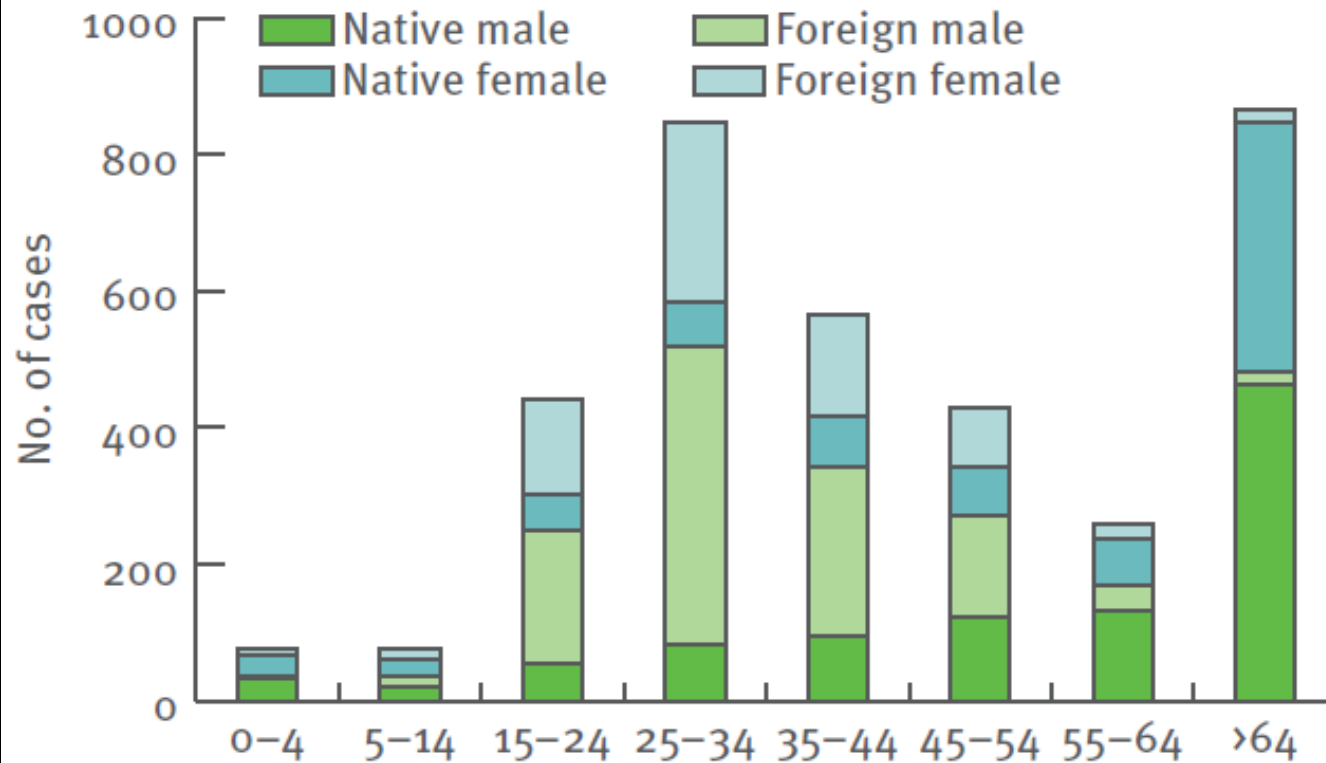
# Il punto sulla diagnosi della TBC

- L'intradermoreazione alla Mantoux è ancora oggi uno strumento valido, ma caratterizzato da limiti importanti.
- I “nuovi” test diagnostici basati sulla determinazione dell'IFN- $\gamma$  sono convalidati nell'adulto e considerati nelle linee guida; sono oggetto ancora di studi nell'età pediatrica dove comunque sono già largamente impiegati.
- Al momento i 2 test vengono spesso usati in maniera complementare.



# TB e immigrazione - Italia

Tuberculosis cases by origin, age group and sex, 2009



# TBC e immigrazione

**Sviluppo di TBC nel migrante per:**

## **Riattivazione infezione tubercolare latente:**

- alta prevalenza di infezione tubercolare negli immigrati
- emarginazione, povertà
- stress
- variazioni dietetiche
- alcolismo, droga
- HIV

## **Nuova infezione esogena**

- alta prevalenza di forme tubercolari polmonari aperte in comunità
- precarie condizioni di vita, povertà

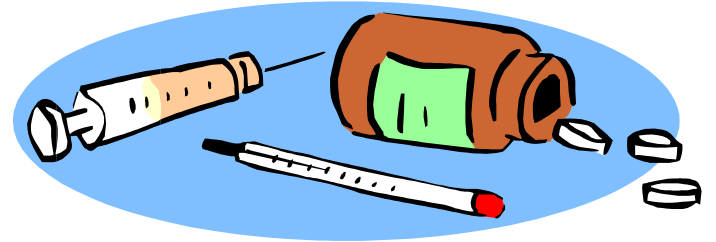


# Il punto su “stranieri” e TBC

- **L'Italia è e resta un Paese a bassa incidenza** e negli ultimi anni, a fronte di una significativa immigrazione, l'incidenza si è modificata in maniera minima.
- Fattori determinanti per la malattia tubercolare sono la **povertà e il disagio sociale**.
- Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione dei pazienti che provengono da aree nelle quali è alta l'incidenza di ceppi di micobatterio resistente ai farmaci antitubercolari di I scelta (resistenza).

# Obiettivi della terapia

- guarigione biologica e clinica
- interruzione della trasmissione dell'infezione



- prevenzione delle resistenze



# Terapia antitubercolare nei bambini

Dosaggi raccomandati per la terapia di prima linea nei bambini

	BTS	ATS 2003	WHO 2010
<b>somministrazione</b>	<b>giornaliera</b>	<b>giornaliera</b>	<b>giornaliera</b>
<b>Isoniazide</b>	<b>5 - 10 mg/kg</b>	<b>10 - 15 mg/kg</b>	<b>10-15 mg/kg</b>
<b>Rifampicina</b>	<b>10 mg/kg</b>	<b>10 - 20 mg/kg</b>	<b>10-20 mg/kg</b>
<b>Pirazinamide</b>	<b>35 mg/kg</b>	<b>15-30 mg/kg a</b>	<b>35 mg/kg</b>
<b>Etambutolo</b>	<b>15 mg/kg</b>	<b>15-20 mg/kg</b>	<b>20 mg/kg</b>

# Terapia infezione latente - 1

- La terapia viene effettuata con **Isoniazide** alla dose di **10 mg/kg/die (max 300 mg)**
- La letteratura internazionale concorda nel ritenere ottimale un regime della durata di **6 mesi**.
- Riduzione di 60-90 % del rischio di malattia nei bambini infetti.
- Nei bambini con HIV la terapia va effettuata per 12 mesi.



# Terapia infezione latente - 2

- In caso di resistenza all'Isoniazide può essere utilizzata la **Rifampicina** per un periodo di **4 mesi**.
- I bambini (di età <15 anni nei protocolli italiani, <5 a livello internazionale) e stretti contatti di casi di TBC polmonare contagiosa con il test Mantoux negativo (< 5 mm) dovranno venire considerati potenzialmente infetti. Pertanto dovrebbero assumere la **profilassi fino all'esecuzione di un secondo test intradermico dopo 12 settimane**. Qualora anche il secondo test sia negativo e non vi siano segni o sintomi sospetti per TB attiva polmonare o extrapolmonare la terapia va sospesa.

# Trattamento raccomandato per malattia tubercolare pediatrica

BTS	AAP	WHO
<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare:</b> <b>2 mesi RIZ (E*) poi 4 mesi RI</b>	<b>Adenopatia ilare</b> <b>6 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare grave (acuta disseminata, addominale, vertebrale, pericardica):</b> <b>2 mesi RIZE poi 4 mesi RI</b>
<b>Meningite tubercolare:</b> <b>2 mesi RIZ (E*) poi 10 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare:</b> <b>2 mesi RIZ (E*) poi 4 mesi RI</b>	<b>Meningite tubercolare,:</b> <b>2 mesi RIZE poi 4 mesi RI</b>
	<b>Meningite tubercolare, tubercolosi ossea e articolare:</b> <b>2 mesi RIZ poi 7 - 10 mesi RI</b>	<b>Tubercolosi polmonare batterioscopico negativa, tubercolosi extra polmonare (adenite, linfadenopatia mediastinica):</b> <b>2 mesi RIZ poi 4 mesi RI</b>

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

\* se sospettata resistenza

# Classificazione farmaci antitubercolari



Linea	Classe	Categoria	Farmaci
<b>PRIMA</b>	1	Farmaci Essenziali	Rifampicina, Isoniazide, Pirazinamide, Etambutolo
<b>S E C O N D A</b>	2	Iniettabili	Capreomicina, Kanamicina, Amikacina, Streptomicina
	3	Fluorchinoloni	Moxifloxacina, Levofloxacina, Ofloxacina
	4	Farmaci batteriostatici di II linea	Etionamide, Protionamide, Cicloserina, Terizidone, PAS
	5	Farmaci di incerta efficacia	Clofazimina, Linezolid, Amoxicillina/clavulanato, Imipenem/cilastatina

# Farmacoresistenza

## **MDR** (multi drug resistant)

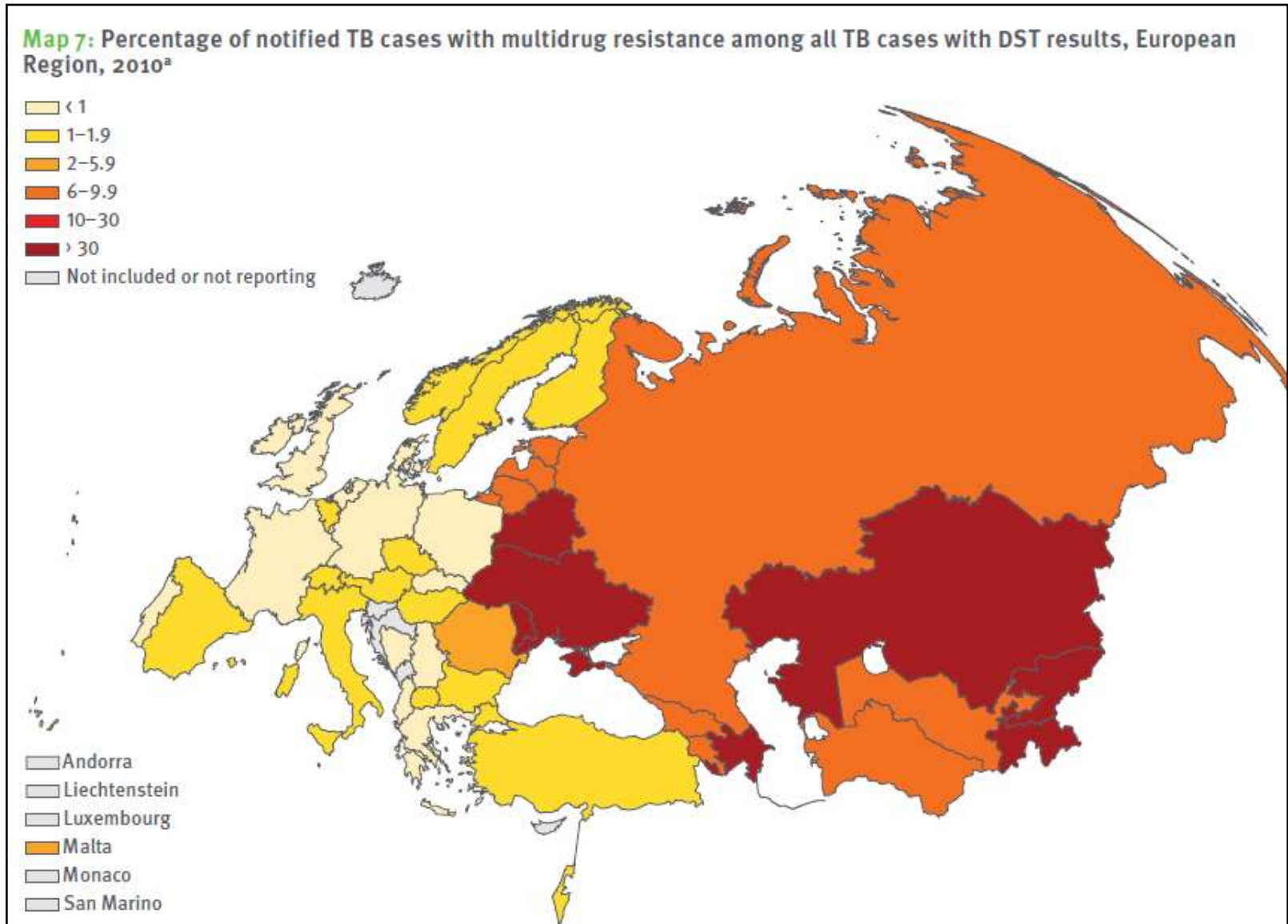
Micobatteri resistenti alla Isoniazide e alla Rifampicina

## **XDR** (extensively drug resistant)

MDR + resistenza a 1 fluorchinolone + resistenza ai farmaci iniettabili di seconda linea.

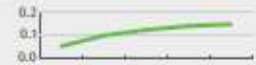
*(Descritto per la prima volta nel 2006)*

# Farmacoresistenza in Europa



# Farmacoresistenza in Italia

**Table 18:** Multidrug-resistant TB notification among all culture positive TB cases with available drug susceptibility testing, European Region, 2006–2010

Country	Trend in rates 2006–2010	2006			2007			2008			2009			2010			Mean annual % change in rate, 2006–2010
		N	(%)	Rate*	N	(%)	Rate*	N	(%)	Rate*	N	(%)	Rate*	N	(%)	Rate*	
Italy		28	3.3	0.0	56	3.3	0.1	71	3.7	0.1	82	3.3	0.1	87	3.4	0.1	36.2%

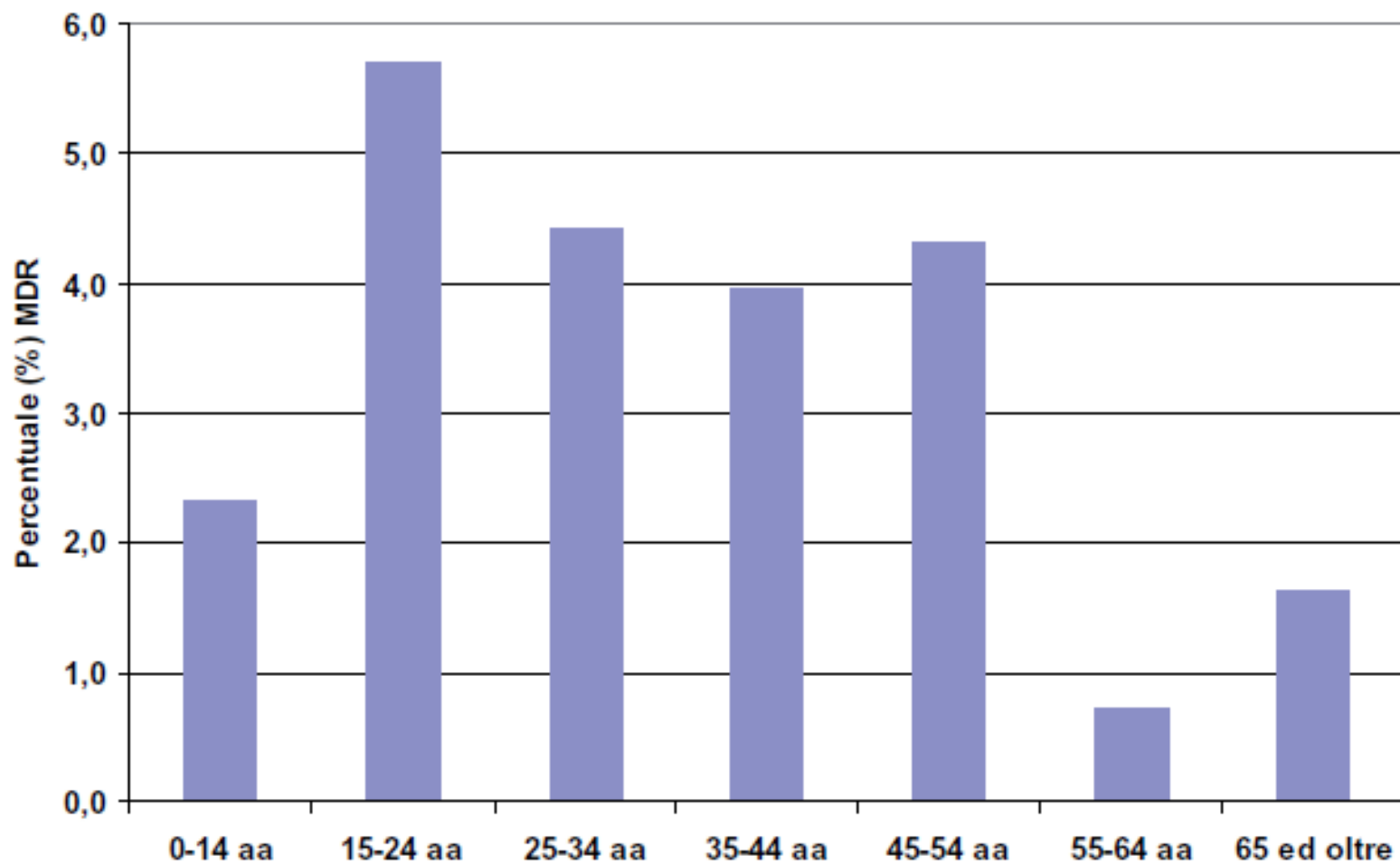
## Drug resistance surveillance & TB-HIV co-infection, 2010

Completeness of DRS data*	Yes
Completeness of TB-HIV data**	-
Case-linked data reporting	No
Cases with DST results	2597 (99.2%)
Cases resistant to isoniazid	280 (10.8%)
Cases resistant to rifampicin	111 (4.3%)
MDR cases	87 (3.4%)
of which XDR cases	0 (0.0%)
Cases resistant to ethambutol	76 (2.9%)
Cases resistant to streptomycin	234 (9.0%)
TB cases tested for HIV	-
HIV-positive TB cases	-

- Nel 2008, i ceppi MDR si distribuiscono in maggior percentuale nella classe 15-34 anni.
- La popolazione immigrata è a maggior rischio di avere un'infezione da *M. tuberculosis* multi-resistente e una maggior frequenza di esiti sfavorevoli del trattamento.

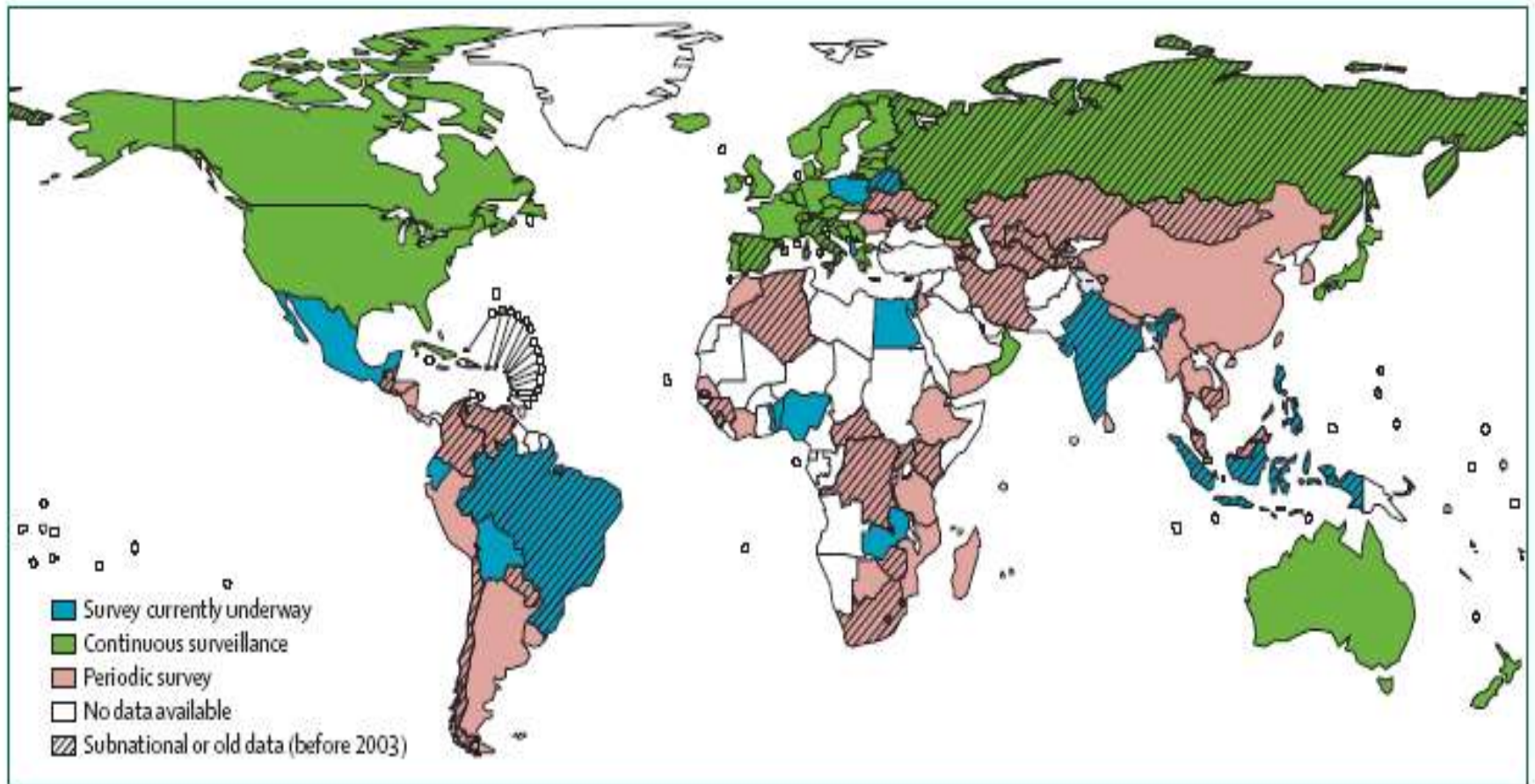
Dati ISS 2008

Figura 5.7. Percentuale (%) casi di TBC MDR per classi di età nel 2008

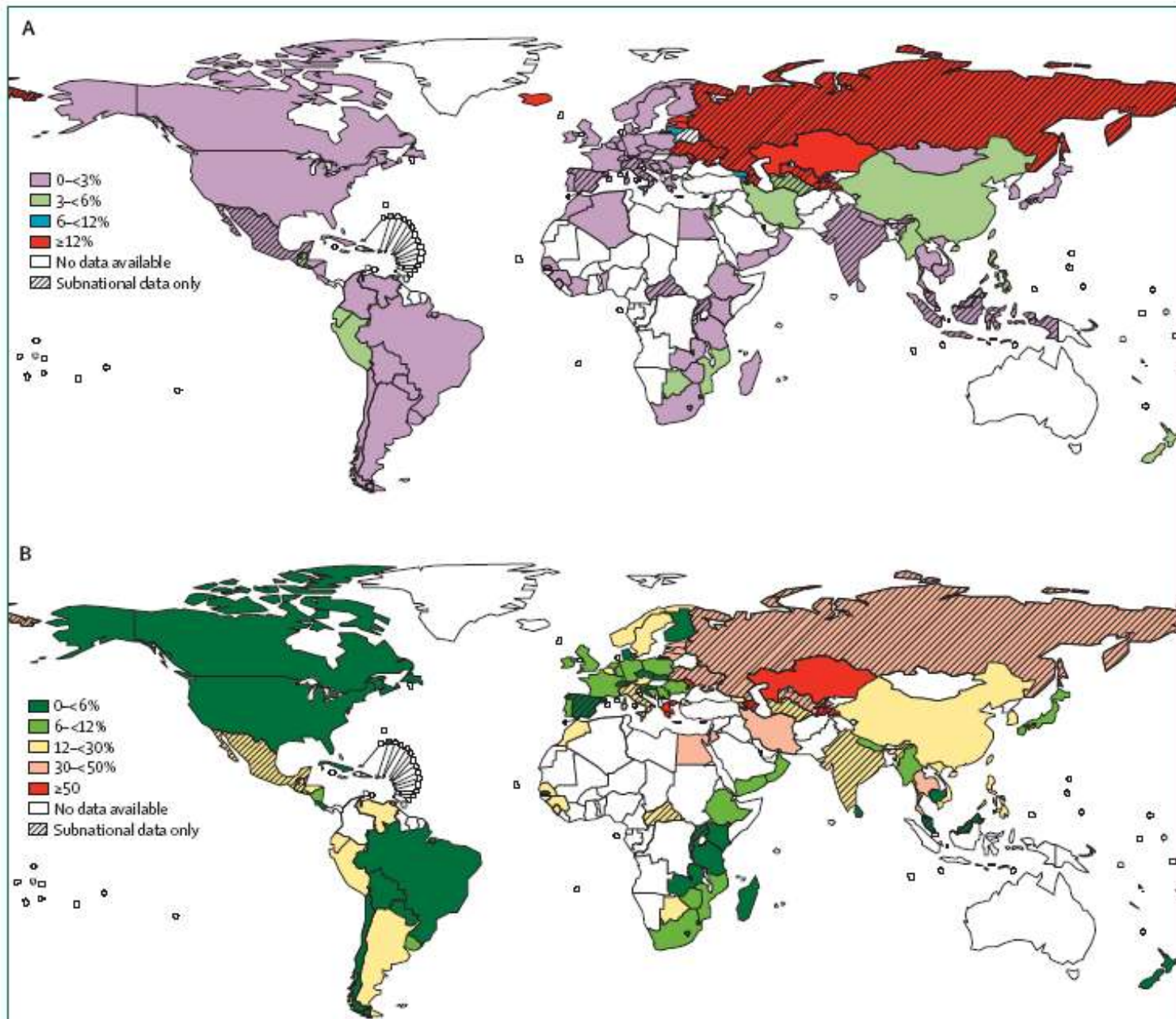


Fonte: Istituto superiore di sanità

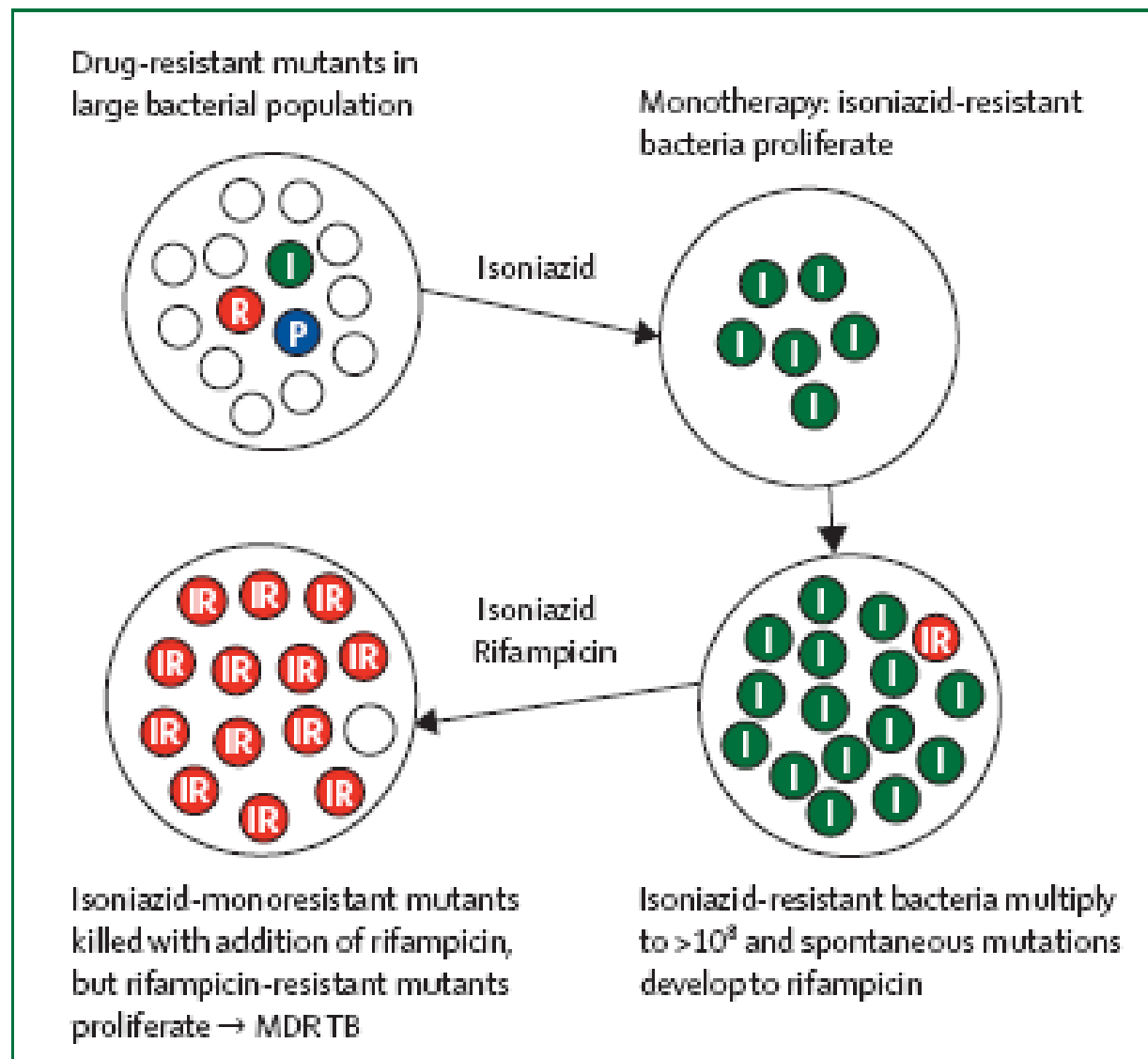




**Figure 1: Global coverage of surveillance for antituberculosis drug resistance**  
 Based on Global Drug Resistance Surveillance Project data.<sup>18,37</sup>



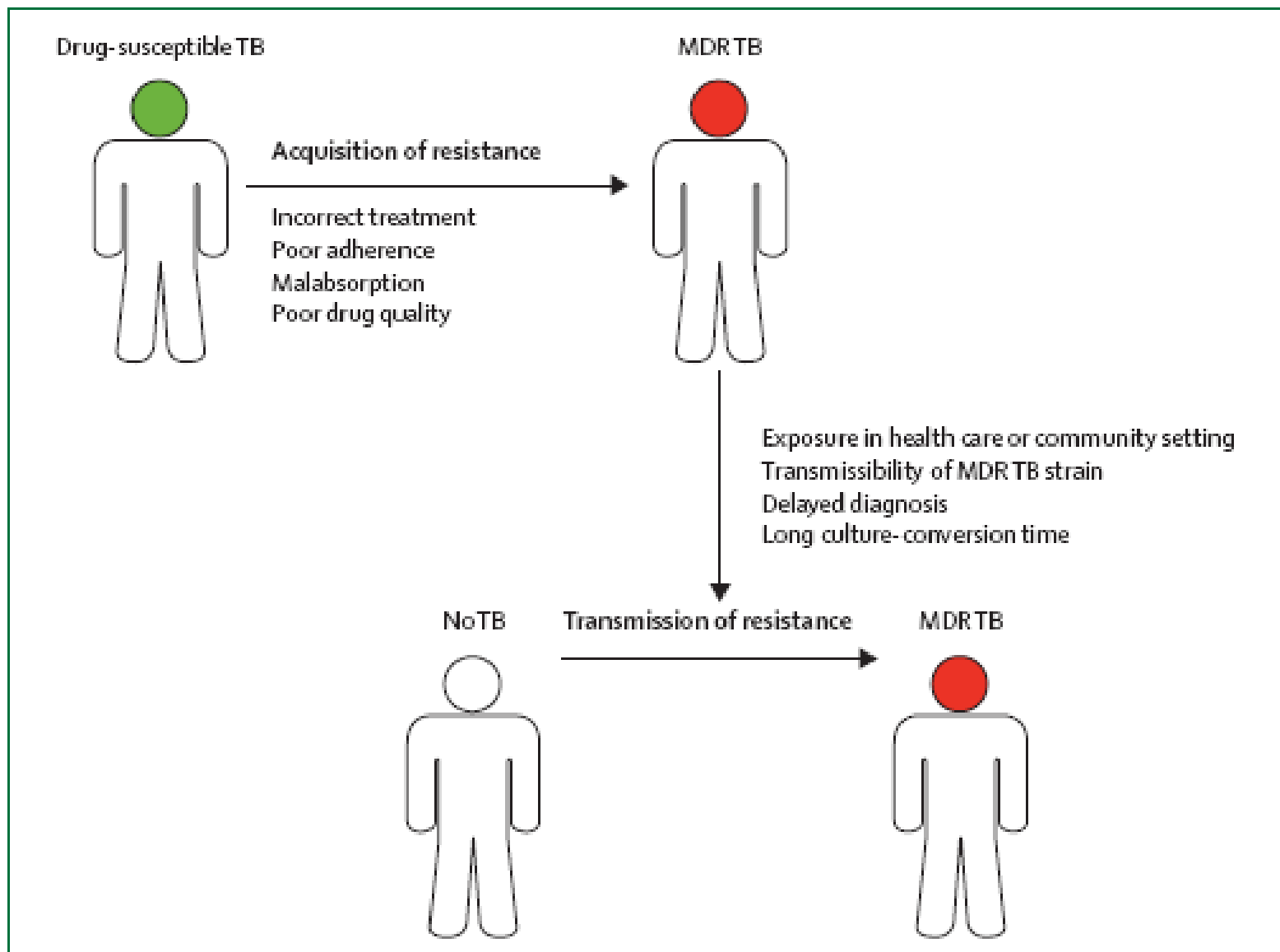
**Figure 2: Proportion of multidrug-resistant disease among (A) new cases and (B) previously treated cases of tuberculosis**  
 Based on Global Drug Resistance Surveillance Project data.<sup>18,27</sup> Australia, Democratic Republic of the Congo, Fiji, Guam, New Caledonia, Solomon Islands, and Qatar reported data for combined new and previously treated cases.



**Figure 3: Acquisition of resistance**

I=isoniazid. R=rifampicin. P=pyrazinamide. MDR=multidrug resistant.

TB=tuberculosis. Adapted from Albino JA, Reichman LB. The treatment of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65: 237-55, by permission of S Karger AG, Basel, Switzerland.



**Figure 4: Mechanisms in the development of resistance**

TB=tuberculosis. MDR=multidrug resistant. Adapted from Cohen T, Colijn C, Murray M. Mathematical modeling of tuberculosis transmission dynamics. In: Kaufman SH, van Helden P, eds. Handbook of tuberculosis: clinics, diagnostics, therapy, and epidemiology. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2007: 227-43, by permission of Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.

# Il punto sulla terapia della TBC

- Nell'infezione latente la terapia deve essere effettuata con **Isoniazide** alla dose di **10 mg/kg/die (max 300 mg) per 6 mesi.**
- In Italia i farmaci di I scelta sono affidabili ed efficaci nella quasi totalità dei casi.
- E' doveroso considerare la possibilità di **resistenza ai farmaci antitubercolari** di I scelta e conoscere le opzioni terapeutiche praticabili.

# TBC: prevenibile con un vaccino?

- BCG vaccino vivo attenuato derivato dal *Mycobacterium bovis*
- Efficacia variabile dallo 0 all'80% contro la TBC polmonare (in media 50%)
  - protezione variabile (età, ceppo BCG, genetica, stato nutrizionale dell'ospite, prevalenza di micobatteri ambientali e di infestazioni elmintiche)
  - Dopo 10 – 15 anni dalla vaccinazione il test cutaneo è negativo

# TBC: prevenibile con un vaccino?

- Effetti collaterali (1-10%):  
ulcerazione locale e linfadenite
- La vaccinazione routinaria è raccomandata alla nascita nei paesi ad alta prevalenza di TBC ma controindicata in HIV + (WHO)
- Determina positività al TST, che diminuisce col passare degli anni.



# Quali bambini vaccinare

- Bambini che vivono in paesi ad alta endemia
- Neonati e bambini di età < 5 anni con TST negativo conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da TBC in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio.
- Bambini di età < 5 anni che devono soggiornare per più di 6 mesi in aree ad elevata endemia



# ANAMNESI

**Anna, 11 anni**

Anamnesi fisiologica: nella norma.

Anamnesi patologica remota:

Dal 2004 seguita presso la UOC di Reumatologia per AIG oligoarticolare ad evoluzione extended, ANA + e uveiti recidivanti in terapia con Methotrexate e anti-TNF (Humira).

# Anamnesi patologica prossima (1):

Dal 30 marzo 2011 → febbre elevata

A domicilio ha eseguito un ciclo di terapia antibiotica con Amoxicillina Clavulanato, senza beneficio

Su consiglio del medico curante esegue una radiografia del torace: “Presenza di micronoduli a margini sfumati bilateralmente. Addensamento in regione ilare destra”.

# A cosa pensare? Cosa fare?

- **Infezione respiratoria di tipo influenzale (virale) e quindi non rispondente alla terapia antibiotica.**
- **Infezione respiratoria da germi atipici (Mycoplasma) – sostituire/aggiungere un macrolide.**
- **Riattivazione della malattia reumatologica**
- **Se se ne parla in questo contesto dovrebbe trattarsi di TBC.**

## **Anamnesi patologica prossima (2):**

Riferisce al medico curante di essere entrata in contatto a dicembre 2011 con un prozio materno deceduto il 20 gennaio 2012 per TBC e che una cugina è ricoverata per meningite tubercolare.

Contatta quindi i Colleghi della UOC di Reumatologia presso la quale è seguita (OPBG) e viene inviata a ricovero il 10 aprile 2012 presso la UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive per sospetta TBC.



# All'ingresso in reparto...

Condizioni generali buone. Febbrile (TC 38,5 C). Attività cardiaca ritmica, toni netti e validi, pause libere. **Al torace buona penetrazione d'aria, non rumori patologici.** Addome nella norma. Sistema osteoarticolare indenne. Restante obiettività nella norma.

Peso 30 kg (50 centile) - Altezza 137 cm (75 centile)



# A cosa pensare? Cosa fare?

- Intradermoreazione secondo Mantoux?
- Test Quantiferon?
- Rx torace o TAC polmonare?
- Valutazione reumatologica?
- Aspirati gastrici?
- Altro?

# All'ingresso in reparto...

Condizioni generali buone. Febbrile (TC 38,5 C). Attività cardiaca ritmica, toni netti e validi, pause libere. **Al torace buona penetrazione d'aria, non rumori patologici.** Addome nella norma. Sistema osteoarticolare indenne. Restante obiettività nella norma.

Peso 30 kg (50 centile) - Altezza 137 cm (75 centile)

**Sospende la terapia immunosoppressiva e inizia gli accertamenti per TBC ...**

# Indagini infettivologiche

Test di linfo-stimolazione agli antigeni tubercolari → **POSITIVO**

Intradermoreazione secondo Mantoux:  
positiva → cm 2 x 2 flitlenulare

Aspirato gastrico per ricerca Micobatteri su 3 campioni --> **batterioscopico positivo per presenza di BAAR, DNA-PCR POSITIVA.**

(BAAR: batteri alcool-acido resistenti)

# Rx torace



Si documenta la presenza di multipli micronoduli a margini sfumati bilateralmente a distribuzione ubiquitaria.

Addensamento parenchimale in sede parailare destra.

I reperti descritti appaiono riferibili a patologia flogistica delle vie aeree distali.

Discreta falda di versamento pleurico destro, in parte intrascissurale.

# Inizia terapia antitubercolare...

Etambutolo: 20 mg/kg/die

Rifampicina: 15 m/kg/die

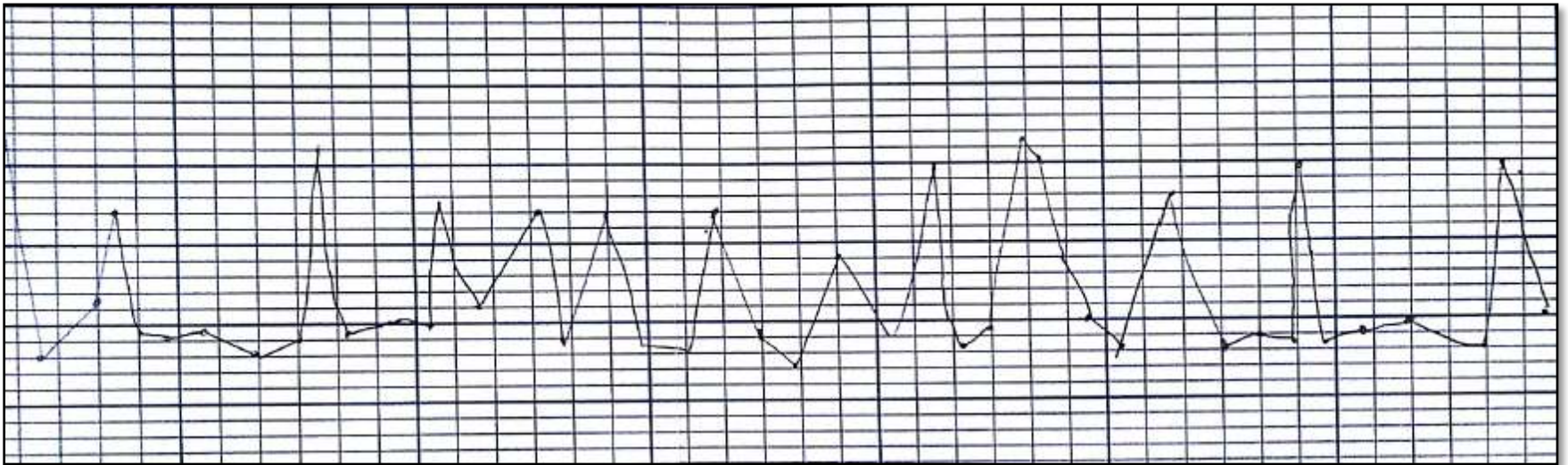
Isoniazide: 10 mg/kg/die

Pirazinamide: 30 mg/kg/die

Piridossina: 75 mg/die

# Decorso clinico

**Angela** assume la terapia senza problemi,  
ma continua a presentare febbre elevata ...





# A cosa pensare? Cosa fare?

- Riattivazione reumatologica in corso di TBC.
- Aggiungere terapia reumatologica.
- Episodio intercorrente virale.
- Altro?

# Dalla microbiologia:



Risultato coltura: *Mycobacterium tuberculosis*

Antibiogramma: in corso

Dall'Ospedale di Siena, dove è ricoverata la cugina, ci comunicano il risultato dell'antibiogramma:

**RESISTENTE** a Streptomicina, Isoniazide, Etambutolo.

# Classificazione farmaci antitubercolari



Linea	Classe	Categoria	Farmaci
<b>PRIMA</b>	1	Farmaci Essenziali	Rifampicina, Isoniazide, Pirazinamide, Etambutolo
<b>S E C O N D A</b>	2	Iniettabili	Capreomicina, Kanamicina, Amikacina, Streptomicina
	3	Fluorchinoloni	Moxifloxacina, Levofloxacina, Ofloxacina
	4	Farmaci batteriostatici di II linea	Etionamide, Protionamide, Cicloserina, Terizidone, PAS
	5	Farmaci di incerta efficacia	Clofazimina, Linezolid, Amoxicillina/clavulanato, Imipenem/cilastatina

# Decorso clinico

Si decide quindi di sospendere l'Isoniazide e l'Etambutolo e di aggiungere:

- **Moxifloxacina**
- **Amikacina**

Angela è ancora ricoverata ... sembra che vada meglio.

Angela era in terapia immunosoppressiva ed è infetta, verosimilmente, con ceppo resistente di *Mycobacterium tuberculosis* (Streptomycin, Isoniazide e Etambutolo).

# ANAMNESI

Sonia, età 4 mesi

Terzogenita, nata a termine da parto spontaneo. PN 3.100 gr. Periodo neonatale nella norma. Allattamento materno per un mese, poi LA.

Precedente ricovero presso la UOC di Pediatria della sede di Palidoro dal 26 al 29 aprile 2011 ( 1 mese di età) per **varicella** senza complicazioni.

# Anamnesi patologica prossima

14 luglio 2011 → controllo Ambulatorio Pediatria OPBG Palidoro per scarso accrescimento e inappetenza da giugno 2011.

Durante la visita pediatrica, per il riscontro di epatomegalia e di un reperto ascultatorio di broncospasmo, **viene ricoverata** per le cure e gli accertamenti del caso.

# A cosa pensare? Cosa fare?

- **E' appropriato un ricovero per scarso accrescimento, epatomegalia e broncospasmo a 4 mesi?**
- **Quali accertamenti fare? Esame urine nel sospetto di una IVU? Ecografia addominale per valutare il fegato? Ha senso un Rx torace per il broncospasmo?**



# In prima giornata di degenza

Condizioni generali buone. Pannicolo adiposo ben rappresentato. Fontanella normotesa. Attività cardiaca ritmica, toni netti e validi pause libere. **Al torace sibili limitati all'emitorace di sinistra, senza rientramenti intercostali e al giugulo. Fegato e milza a 2 cm dall'arco.** Restante obiettività nella norma.

Peso	4700 gr (<5 centile)
Lunghezza	59 cm (10 -25 centile)
CC	39 cm (10 centile)
FC:	142 bpm
FR:	47 atti/min
PA:	100/60 mmHg

# Rx torace 15 luglio 2011



[..] presenza di **micronoduli diffusi di entrambi gli emitoraci** compatibili con infiltrati alveolo-interstiziali di natura flogistica da determinare ... . Non versamenti pleurici.

Presenza di **opacità della densità dei tessuti molli di 3 cm di diametro massimo in sede paramediastica destra**, a localizzazione retrosternale, con margine laterale netto appena polilobulato in assenza di effetti compressivi sulla trachea; il reperto è verosimilmente **referibile in prima ipotesi a lobo timico destro ipertrofico**.

# Ecografia addome

- Milza ai limiti dimensionali superiori della norma con diametro bipolare di 6.4 cm con evidenza di alcune **minute focalità iperecogene intraparenchimali** (quella di maggiori dimensioni, di 2 mm, provvista di cono d'ombra posteriore) riferibili a **calcificazioni intraspleniche**.
- **Nella norma fegato**, reni, pancreas e vescica.

# A cosa pensare? Cosa fare?

- **Corpo estraneo?** “sibili limitati all’emitorace di sinistra”. **Broncoscopia?**
- **Bartonellosi?** “minute focalità iperecogene intraparenchimali ... riferibili a calcificazioni intraspleniche”. **Ricerca Bartonella?**
- **Massa mediastinica?** “Presenza di opacità della densità dei tessuti molli di 3 cm di diametro massimo in sede paramediastica destra, a localizzazione retrosternale”. **TAC torace?**
- Se se ne parla in questo contesto dovrebbe trattarsi di TBC. **Indagini specifiche x TBC?**

# Indagini infettivologiche

16 luglio 2011

Urinocoltura → nessuno sviluppo di colonie

**Test di linfostimolazione agli antigeni tubercolari → POSITIVO**

**Intradermoreazione secondo Mantoux positiva → 1.2 cm x 1 cm lievemente rilevata**

16-17-18 luglio 2011

Aspirato gastrico per ricerca Micobatteri --> **batterioscopico ASSENTI, PCR POSITIVA**

# **Inizia terapia specifica antitubercolare...**

**Etambutolo: 20 mg/kg/die**

**Rifampicina: 15 m/kg/die**

**Isoniazide: 10 mg/kg/die**

**Pirazinamide: 30 mg/kg/die**

**Terapia di supporto (polivitaminico, ferro,  
acido folico, vitamina B6)**

# Decorso clinico (1)

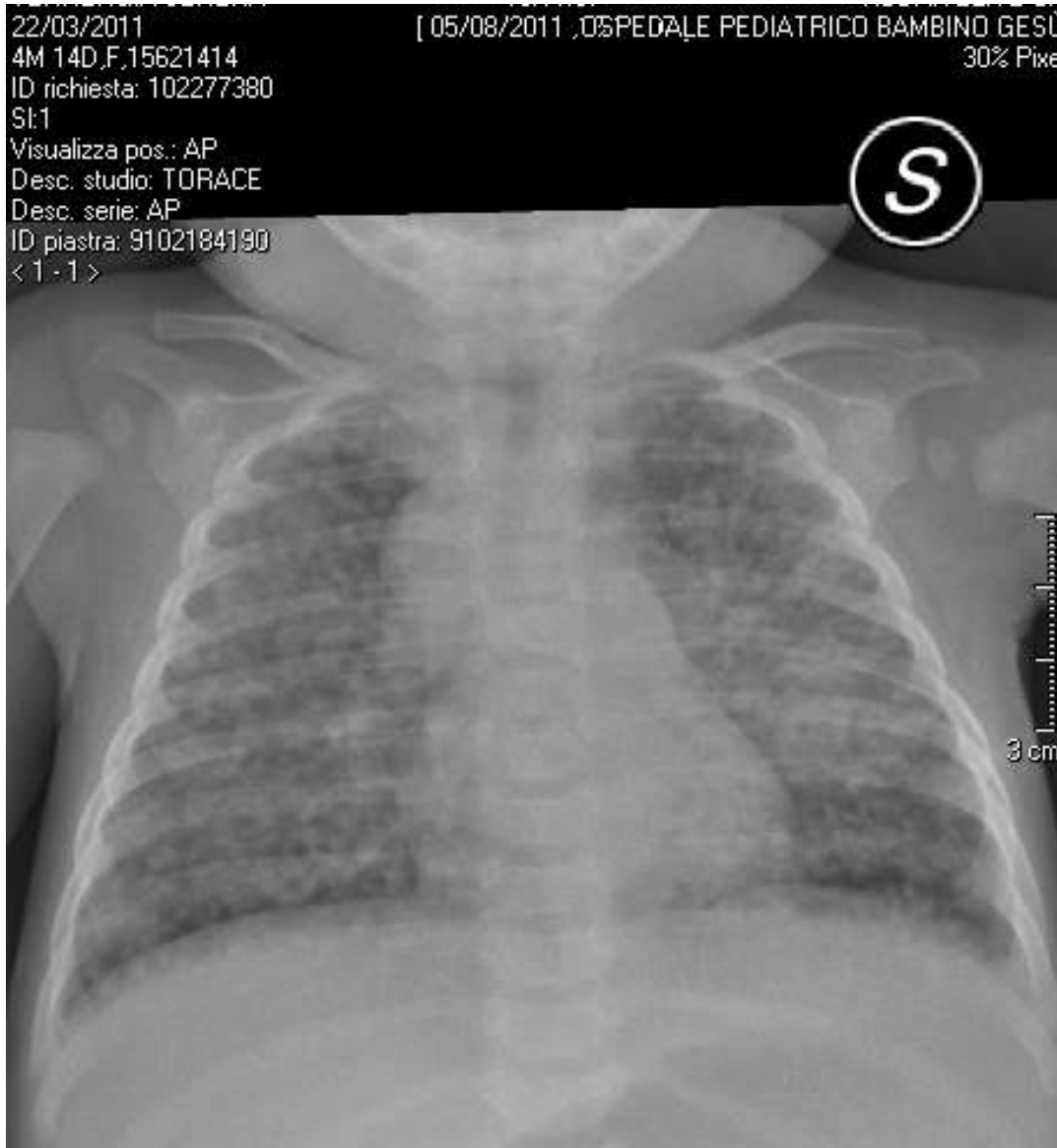
Persistono difficoltà nell'alimentazione e vomito, per cui inizia nutrizione enterale con sondino naso-gastrico.

Dopo una settimana riprende alimentazione per os, ben tollerata, con miglioramento progressivo dell'appetito.

**Il 5 agosto peggioramento clinico con comparsa di dispnea e reperto auscultatorio di broncospasmo.**



# Rx torace 5 agosto 2011



Si conferma il quadro di micronodulia diffusa parenchimale; attualmente appare maggiormente impegnata la regione perilare a sinistra. A destra lo **slargamento mediastinico superiore (di verosimile natura linfonodale)** appare nettamente ridotto in estensione. Non versamenti.

# **Decorso clinico (2)**

Inizia terapia cortisonica per os e aerosolica con broncodilatatore

**LINFOADENITE MEDIASTINICA?**

Viene richiesta TAC torace

# TAC torace 29 agosto 2011



Presenza di **noduli miliarici diffusi bilateralmente** del diametro massimo di mm 1.6.

Area di consolidamento parenchimale a livello del segmento apicale del lobo inferiore di sinistra con broncogramma aereo all'interno.

**Multiple formazioni linfonodali con enhancement periferico e parte centrale ipodensa da colliquazione in sede**

**paratracheale bilateralmente, adiacenti al bronco principale di sinistra che ne risulta**

**assottigliato e improntato**, in sede interbronchiale sinistra e in sede sottocarenale con diametro massimo di mm 11.

# Decorso clinico (3)

Viene sottoposta a fibrobroncoscopia:

Si evidenziano zone molteplici di compressione bronchiale estrinseca nell'emisistema di sinistra (bronco principale ed inferiore) senza segni evidenti endoscopicamente di fistolizzazione endoluminale.

# Alla dimissione

Le condizioni cliniche di Sonia sono progressivamente migliorate.

Dopo 45 giorni **COLTURA aspirato POSITIVA per Mycobacterium Tuberculosis**

Il 25 agosto inizia lo svezzamento.

Peso alla dimissione 5.240 kg (< 5°centile, + **540 gr** dall'ingresso in reparto 53 giorni prima).

# Tubercolosi pediatrica

bambino affetto da tubercolosi  
**raramente causa infezioni** in altri  
bambini

bambino malato = **evento sentinella**

# Indagini epidemiologiche

L'indagine sui familiari ha messo in evidenza solo mamma con infezione tubercolare.

A fine luglio diagnosi di TBC attiva in un'Infermiera del Nido dell'Ospedale in cui è nata Sonia.

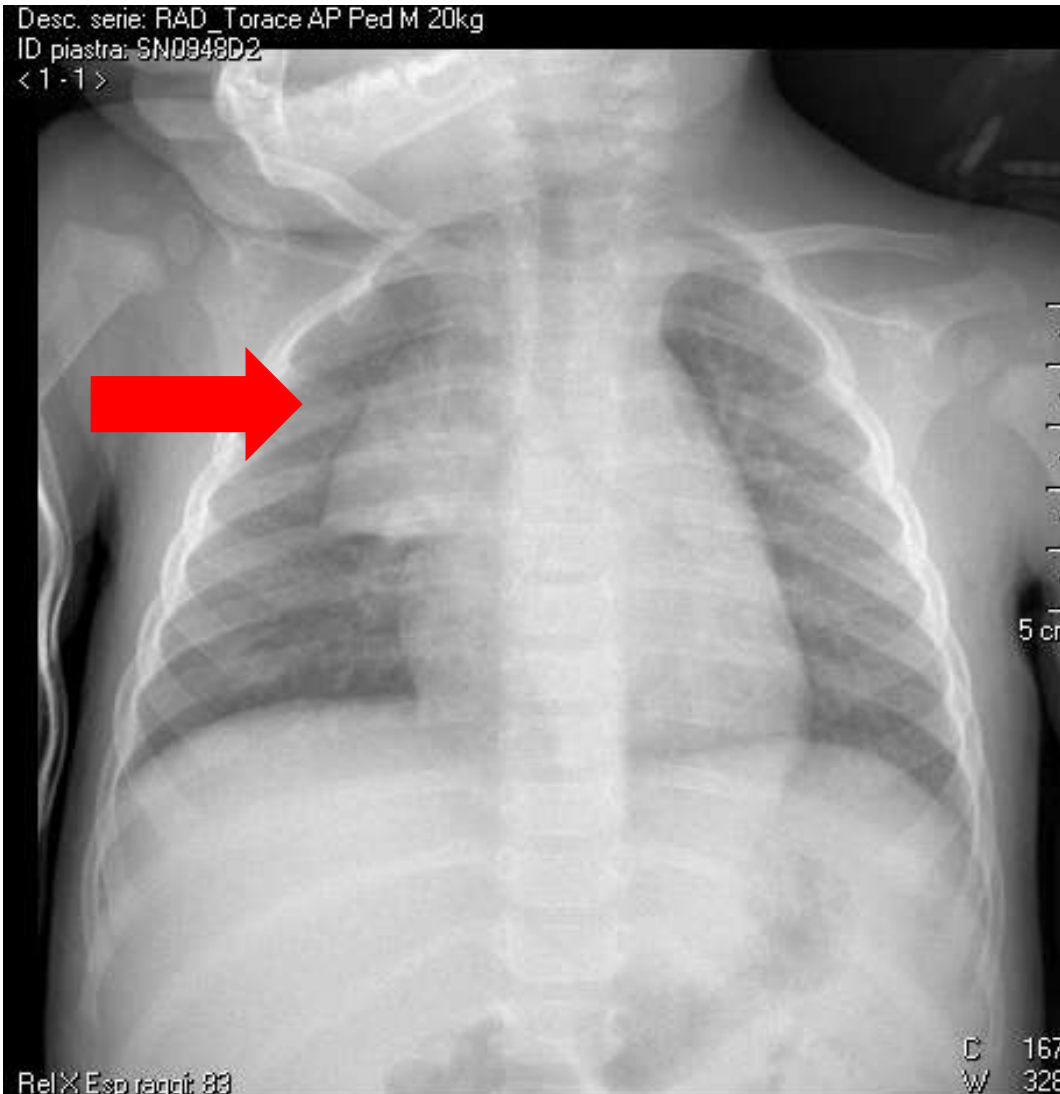


# Follow up

Torna a ricovero dopo 3 mesi per ripetere broncoscopia al controllo odierno non si apprezzano lesioni endoluminali occupanti spazio; gli emisistemi bronchiali sono indenni.

# Follow up

Rx torace 16 dicembre 2011



Sostanzialmente normalizzato l'aspetto di entrambi i polmoni senza più evidente la micro nodulazione diffusa.

Non apprezzabili linfonodi patologici. Siargamento del mediastino superiore verso destra da ➔ tessuto timico più esuberante rispetto al precedente controllo.

# **A febbraio 2012 torna in Day Hospital...**

Migliorato lo stato nutrizionale:

Peso: Kg 8.100 (3- 25° C)

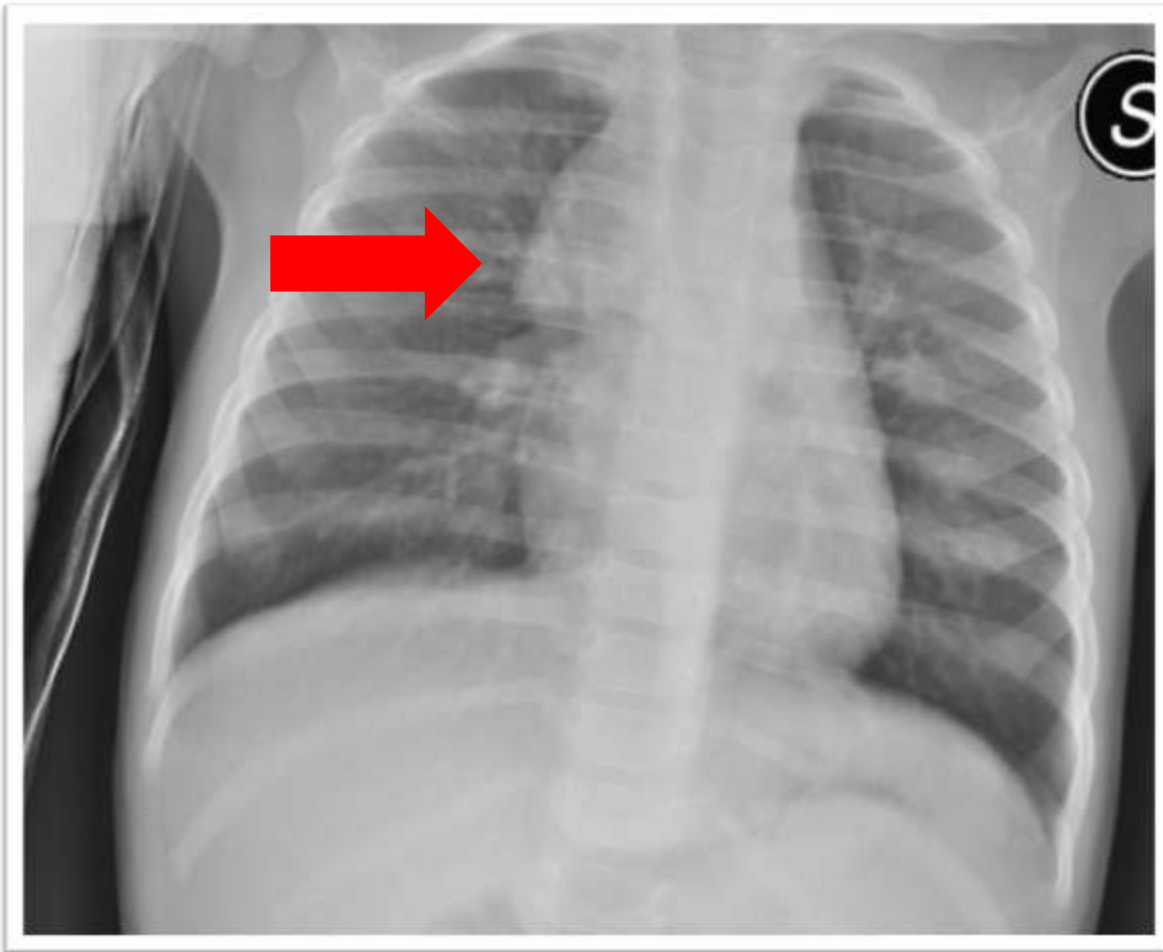
Statura: cm 71 (3- 25° C)

In terapia ancora con Isoniazide e Rifampicina.

Riferisce saltuari episodi di flogosi delle alte vie aeree.

**Esegue Rx torace di controllo...**

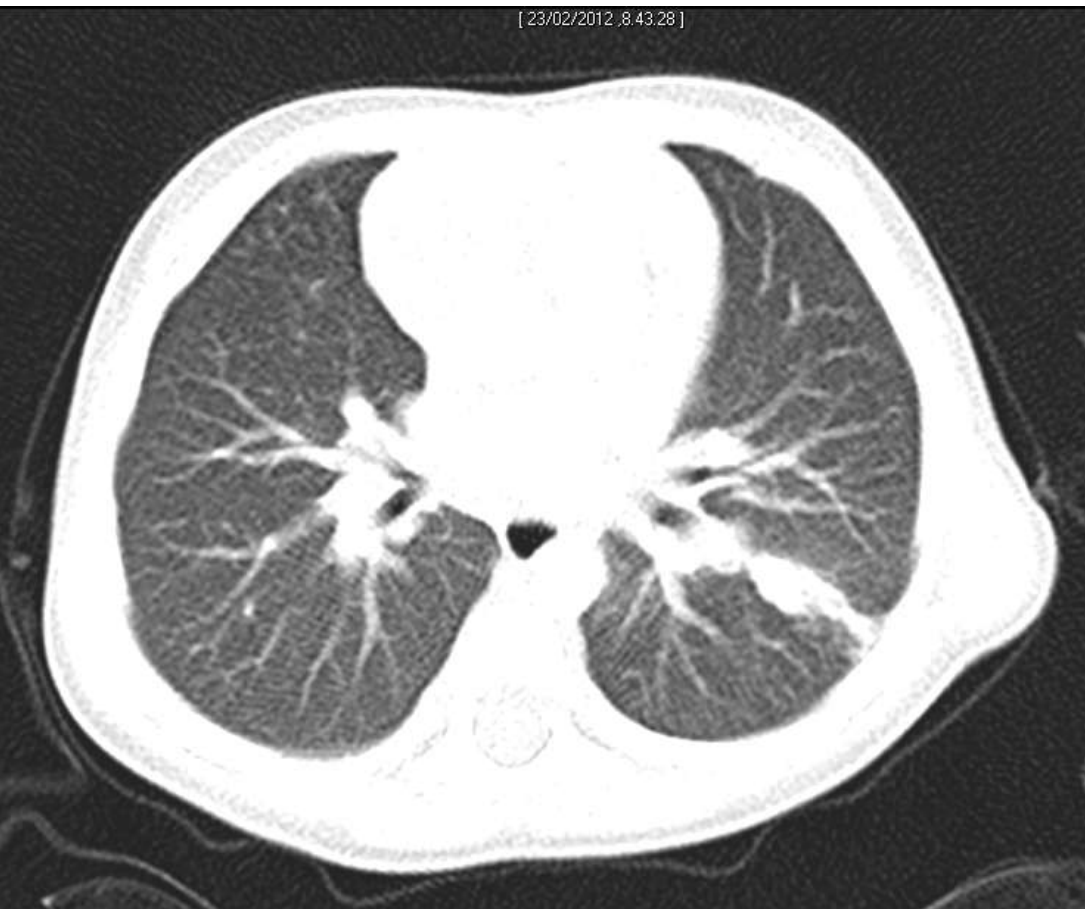
# Rx torace 22 febbraio 2012



- Rispetto al precedente controllo comparse delle aree di consolidazione parenchimale parailari bilateralmente, con probabile componente linfonodale.
- Alcune bande parenchimali in sede basale sinistra.
- ....
- Necessario completamento con esame TAC con mezzo di contrasto.

# Ma era solo un falso allarme...

TAC torace 23 febbraio 2012



- Area di consolidazione del lobo inferiore di sinistra che interessa prevalentemente il segmento apicale e basale anteriore, contattata ed in parte attrae la scissura, e che perifericamente si raccorda alla pleura parietale.
- Tale consolidazione presenta una calcificazione nel suo contesto ed è compatibile con l'evoluzione/esiti dell'alterazione più voluminosa evidenziata in tale sede nel precedente esame del 29.8.2011.
- Pressochè risolto il diffuso impegno micronodulare.
- Ridotti i linfonodi mediastinici, con persistenza di alcuni, ipodensi, in sede ilare...

# DH aprile 2012



- Pressochè completamente risolte le aree di consolidazione parenchimale precedentemente
- documentate con residuo diffuso ispessimento delle pareti bronchiali in sede peri-ilare.

# Alcune considerazioni

- Sonia ha avuto la varicella a 1 mese di vita ed era quindi in una condizione di estrema fragilità che l'ha resa particolarmente vulnerabile al *Mycobacterium tuberculosis*.
- Il principale sintomo di esordio è stato l'inappetenza.
- A 4 mesi Sonia è risultata positiva alla intradermoreazione secondo Mantoux e positiva al test Quantiferon.
- Completata la terapia è attualmente in buone condizioni di salute e con un buon accrescimento.



## Consiglio Direttivo SITIP

Presidente: Susanna Esposito

Past President: Pier Angelo Tovo | Vice Presidente: Luisa Galli

Consiglieri: Elisabetta Di Cosimo | Silvia Garazzino | Vania Giacommet

Laura Lancella | Andrea Lo Vecchio

Tesoriere: Giovanni Nigro

## Presidenti del Congresso

Guido Castelli Gatti

Giovanni Corsello

Alberto G. Ugazio

# PROGRAMMA

## Relatori e Moderatori invitati

Venerdì, 27 settembre - mattino: **Corsi interattivi intensivi**

- 1) **IMMUNITA'** - nozioni base
- 2) **INFETTIVOLOGIA NELL' AMBULATORIO DEL PEDIATRA** - casi clinici
- 3) **MICOBATTERIOSI** - nuovi aspetti clinici
- 4) **ANTIBIOTICOTERAPIA** - aggiornamenti
- 5) **SEMEIOTICA CLINICA IN INFETTIVOLOGIA E DIAGNOSTICA STRUMENTALE**

I corsi, a numero chiuso, avranno durata di 2 ore e verranno ripetuti 2 volte (ore 09.00-11.00 / ore 11.30-13.30). Ogni partecipante potrà iscriversi a 2 corsi.

Venerdì, 27 settembre - pomeriggio: **Apertura del Congresso**

- Ore 14.30 - 15.00 **Letture Magistrali: Novità in Infettivologia Pediatrica**  
Susanna Esposito (MI) - Presidente SITIP
- Ore 15.00 - 17.00 **I SESSIONE: NUOVI ASPETTI DI VECCHIE INFEZIONI**
- Ore 17.30 - 19.30 **II SESSIONE: LA VERITA' SULLE VACCINAZIONI**

Sabato, 28 settembre

- Ore 09.00 - 10.30 **III SESSIONE: INFEZIONI BANALI?**
- Ore 11.00 - 12.30 **IV SESSIONE: NOVITA' INFETTIVOLOGICHE**
- Ore 12.30 - 13.00 **Letture Magistrali: L'immunità innata**  
Alberto G. Ugazio (Roma)
- Ore 14.00 - 14.30 **Letture Magistrali: Immunità e infezioni nel neonato**  
Giovanni Corsello (PA)
- Ore 14.30 - 15.40 **V SESSIONE: AGGIORNAMENTI IN INFETTIVOLOGIA**
- Ore 15.40 - 17.00 **VI SESSIONE: AGGIORNAMENTI IN PROFILASSI**
- Ore 17.00 **Proclamazione vincitori premi**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Via Ambrogio Binda, 34 | 20143 Milano  
Tel: +39 02 34934404 | Fax: +39 02 34934397  
mcascientificevents.eu | mca-group.eu  
info@mcascientificevents.eu

COORDINAMENTO  
SEGRETERIA SCIENTIFICA

**D.ssa Laura Lancella**  
Ospedale Pediatrico Bambin Gesù  
P.zza S. Onofrio 4, Roma  
laura.lancella@opbg.net



# Roma

# Congresso Nazionale

# 2013

## 27-28 Settembre

NH HOTEL VILLA CARPEGNA

ROMA | Via Pio IV, 6



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

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

A. Aiuti  
C. Azzari  
R. Badolato  
E. Baraldi  
R. Barbon Galluppi  
A. Bartuli  
V. Bembo  
R. Bernardini  
E. Bozzola  
G. Bracaglia  
E. Bruzzese  
A. Campa  
A. Campana  
G. Caoci  
F. Cardinale  
E. Castagnola  
G. Castelli Gattinara  
M.A. Castello  
E. Cataldi  
E. Chiappini  
M.L. Ciofi Degli Atti  
G. Claps  
L. Codecasa  
G. Corsello  
A. Cristaldi  
L. Cursi  
R. Cusmai  
R. Cutrera  
M. De Martino  
M. E. Di Cosimo  
G. Di Mauro  
A. Di Paolo  
L. Di Ruzza  
L. Di Isanto  
I. Dodi  
P. Dones  
M. Duse  
S. Esposito  
G. Faldella  
A. Ferro  
C. Gabiano  
L. Galli  
S. Garazzino  
V. Giacommet  
R. Giampaolo  
C. Giacinto  
A. Guarino  
L. Indinnimeo  
A. Krzysztofiak  
L. Lancella  
S. Livadotti  
A. Lo Vecchio  
R. Lubrano  
F. Marabotto  
P. Marchisio  
L. Martemucci  
M. Mercuri  
G. Nigro  
P. Palma  
M. Palumbo  
A. Pascali  
N. Principi  
O. Rampon  
A. Reale  
C. Romagnoli  
P. Rossi  
C. Russo  
M. Stronati  
L. Tarallo  
P. Toma  
R. Toniolo  
P. Tovo  
A. E. Tozzi  
A. G. Ugazio  
P. Valentini  
P. Veronelli  
A. Villani  
G. Zavarise  
G. V. Zuccotti





20  
AD





**Elettra Vignati, Elena Bozzola, Annalisa Grandin, Lelia Rotondi Aufiero,  
Alberto Villani, Pietro Stella, Andrzej Krzysztofiak, Luciana Nicolosi, Maria Iannelli,  
Laura Lancella, Maria Rosaria Marchili, Ippolita Rana, Alessandra Marchesi,  
Anna Quondamcarlo, Isabella Tarissi De Jacobis, Diletta Valentini, Valeria Pansini**



**UOC Pediatria Generale e Malattie Infettive**