

Identificazione e trattamento dell'infezione tubercolare latente

FERN R. HAUCK, University of Virginia BRIAN H. NEESE, U.S. Air Force
AMIESHA S. PANCHAL, WENDI EL-AMIN, University of Virginia

L'infezione tubercolare latente è una condizione in cui un soggetto risulta infetto con il *Mycobacterium tuberculosis* ma non presenta una malattia tubercolare attiva. Secondo alcune stime l'infezione tubercolare latente interesserebbe, negli Stati Uniti, tra 10 e 15 milioni di persone. Dal momento che il 5-10% di questi pazienti è a rischio di progressione verso una malattia attiva, l'identificazione ed il trattamento dell'infezione tubercolare latente sono essenziali per l'eliminazione della tubercolosi. Lo *screening* è indicato nei soggetti a rischio, compresi gli immigrati, in coloro che vivono o lavorano in ambienti segregati, nonché nei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana. Il metodo di *screening* più diffusamente accettato continua ad essere il test cutaneo alla tubercolina. Nuovi esami sono in fase di sviluppo, i più promettenti dei quali sono i test basati sul rilascio *in vitro* dell'interferone gamma. Tutti i pazienti in cui si riscontra un'infezione tubercolare latente andrebbero trattati, indipendentemente dalla loro età. Prima di iniziare il trattamento occorre escludere la presenza di una tubercolosi attiva, mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo e la radiografia del torace. Il trattamento di scelta è costituito dall'isoniazide, somministrata per 9 mesi; l'effetto collaterale più grave del farmaco è l'epatotossicità. Il trattamento con isoniazide va interrotto, nei pazienti sintomatici, in presenza di livelli di transaminasi 3 volte superiori alla norma, oppure nei pazienti asintomatici in presenza di livelli 5 volte superiori alla norma. (*Am Fam Physician*. 2009; 79 (10): 879-886. Copyright© 2009 American Academy of Family Physicians).

Secundo alcune stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità i decessi attribuibili alla tubercolosi sarebbero, nel mondo, quasi 2 milioni l'anno; tra le cause di morte di natura infettiva la tubercolosi è seconda solo all'infezione con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*).¹ Quasi un terzo della popolazione mondiale presenta un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*,² e questa percentuale continua ad aumentare.³ Negli Stati Uniti fattori come l'epidemia da HIV, la presenza di tubercolosi resistente a più farmaci e l'incremento dei fenomeni di immigrazione hanno contribuito, verso la fine degli anni '80 del secolo scorso, ad una "rinascita" del problema tubercolosi. Questo fenomeno è stato affrontato in larga parte con interventi volti a migliorare il controllo dell'infezione e dei tassi di completamento del trattamento, condotto mediante terapie "con osservazione diretta".^{4,5} Nel corso del 2006 negli Stati Uniti sono stati denunciati 13.799 casi di tubercolosi (4,6 ogni 100.000 soggetti). Tale tasso è il più basso dal 1953. Più della metà dei nuovi casi ha riguardato pazienti provenienti da altri paesi.⁶ L'infezione tubercolare latente è una condizione in cui una persona risulta infetta dal *M. tuberculosis* ma non presenta un'infezione tubercolare attiva. Pertanto, i 10-15 milioni di pazienti che negli Stati Uniti sono affetti da un'infezione tubercolare latente sono asintomatici e non infettivi, ma presentano un rischio di progressione verso la tubercolosi attiva.⁷ In conseguenza di tale rischio l'identi-

ficazione ed il trattamento dell'infezione tubercolare latente assumono un'importanza essenziale nell'eradicazione della tubercolosi.

Fattori di rischio per l'infezione e per la progressione a tubercolosi attiva

La diminuzione dei casi di tubercolosi ha determinato, nei medici, una minore consapevolezza della presenza di pazienti ad alto rischio, ed ha fatto sì che la tubercolosi venga meno frequentemente presa in considerazione nella diagnosi differenziale.⁸ I gruppi esposti ad un rischio elevato di infezione comprendono coloro che lavorano presso strutture di assistenza cronica, ospedali, cliniche, laboratori medici; soggetti provenienti da paesi con un'elevata prevalenza di tubercolosi; soggetti appartenenti a minoranze etniche; soggetti a stretto contatto con persone con sospetta o nota tubercolosi attiva; i residenti e coloro che lavorano in ambienti segregati (es. prigionieri, ricoveri per senzatetto).⁸ Il rischio di progressione da infezione tubercolare latente a tubercolosi attiva è più elevato nel corso dei primi 2 anni dopo l'infezione; tale periodo è infatti responsabile circa della metà del rischio riguardante tutta la vita restante del paziente (5-10%).⁷ Il rischio risulta più elevato nei seguenti gruppi: bambini di età inferiore a 7 anni; pazienti con infezione da HIV, diabete ed altre condizioni patologiche croniche; pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori; pazienti con alterazioni fibronodulari apicali alla radiografia del torace. Un aumento del rischio di progres-

Sistema SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*, Tassonomia della forza delle evidenze): Indicazioni per la pratica clinica

Indicazione clinica	Livello di evidenza	Referenza bibliografica
Le popolazioni ad alto rischio vanno sottoposte a <i>screening</i> e trattamento della tubercolosi	C	14
I test cutanei con tubercolina vanno condotti in soggetti ad alto rischio di infezione tubercolare latente o di progressione a tubercolosi attiva, anche se sottoposti ad una precedente vaccinazione con BCG	C	14
Il test <i>QuantiFeron-TB Gold</i> può essere condotto in tutti i pazienti che vengono attualmente sottoposti a test cutanei con tubercolina	C	19
Il trattamento di scelta della tubercolosi latente prevede la somministrazione di isoniazide per 9 mesi	A	14, 21, 22
In pazienti con infezione tubercolare latente un trattamento breve (3 mesi) con rifampicina e isoniazide è equivalente alla terapia standard con isoniazide, e può migliorare la <i>compliance</i> del paziente al trattamento	B	25

A = Evidenza coerente, di buona qualità ed orientata sul paziente; B = evidenza orientata sul paziente, scarsamente coerente o di qualità limitata; C = opinione generale, evidenza orientata sulla malattia, pratica clinica usuale, opinione di esperti, serie di casi clinici.
Per informazioni sul sistema SORT di valutazione delle evidenze, si veda al sito <http://www.aaffp.org/afpsort.xml>

sione è stato descritto anche in pazienti trattati con farmaci che antagonizzano gli effetti della citochina fattore di necrosi tumorale, come infliximab, etanercept e adalimumab.^{9,10} La Tabella 1 riporta un elenco dei pazienti ad alto rischio di infezione e di progressione a malattia attiva.^{7,11,12}

Mentre l'infezione tubercolare latente è asintomatica, i sintomi tipici della tubercolosi polmonare attiva comprendono febbre o sudorazioni notturne, calo ponderale, tosse e dolore toracico. Le condizioni generali del paziente possono apparire buone, oppure possono essere presenti segni generali di malat-

tia cronica. L'esame obiettivo può evidenziare rantoli crepitanti, sibili respiratori, ronchi o segni di versamento pleurico. In aggiunta all'osservazione dei segni, dei sintomi e dei fattori di rischio, un sospetto di tubercolosi attiva può derivare dal riscontro, alla radiografia del torace, di infiltrati polmonari a livello dei lobi superiori del polmone, in presenza o meno di cavità o di un *pattern* di tubercolosi miliare.¹³

Lo screening dell'infezione tubercolare latente

La decisione di intraprendere lo *screening* della tubercolosi presuppone una decisione di procedere al

Tabella 1. Gruppi esposti ad un aumento del rischio di infezione tubercolare latente e di progressione a tubercolosi attiva

Aumento del rischio di infezione tubercolare latente Neonati, bambini e adolescenti a stretto contatto con adulti ad alto rischio Soggetti che lavorano presso istituti di ricovero e cura per pazienti cronici, ospedali, cliniche, laboratori medici Soggetti provenienti da paesi con un'elevata prevalenza di tubercolosi, in particolare nei primi 5 anni dopo l'arrivo negli Stati Uniti Minoranze etniche e razziali ad alto rischio Soggetti a stretto contatto con soggetti con tubercolosi attiva nota o sospettata Residenti e coloro che lavorano in ambienti segregati, come carceri, case di riposo, ospedali, ricoveri per senzatetto Popolazioni a basso reddito con scarso accesso all'assistenza sanitaria	Aumento del rischio di progressione da infezione tubercolare latente a tubercolosi attiva (segue) Pazienti con infezione da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> contratta nel corso degli ultimi 2 anni Soggetti che si iniettano stupefacenti o assumono altre sostanze a rischio (es. cocaina crack) I pazienti che assumono alcool o utilizzano tabacco sono probabilmente esposti ad un aumento del rischio di infezione e di malattia attiva Soggetti con una storia di tubercolosi non trattata o inadeguatamente trattata, compresi quelli con radiografie del torace compatibili con una precedente tubercolosi (es. alterazioni fibronodulari apicali) Pazienti affetti dalle seguenti condizioni, o da altre patologie che possono causare immunodepressione: - patologie che richiedono la somministrazione cronica di corticosteroidi o di altri farmaci immunosoppressori (compresi gli antagonisti del fattore alfa di necrosi tumorale); - peso almeno del 10% inferiore rispetto al peso corporeo ideale; - insufficienza renale cronica o nefropatia terminale; - diabete mellito; gastrectomia o <i>bypass</i> intestinale; - neoplasie maligne; - silicosi
--	---

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 7, 11 e 12

trattamento nei casi in cui gli esami evidenzino la presenza dell'infezione.¹⁴ Lo *screening* dell'infezione tubercolare latente è efficace in due gruppi di soggetti: i soggetti a rischio di contrarre un'infezione da *M. tuberculosis* ed i pazienti a rischio di progressione da infezione tubercolare latente ad infezione attiva.¹⁵ L'esecuzione di *routine* di esami di *screening* al di fuori di questi due gruppi rappresenta uno spreco di risorse, ed è responsabile di tassi elevati di risultati falso-positivi.^{12,14}

Il test cutaneo alla tubercolina, noto anche come test di Mantoux, rappresenta il metodo di *screening* più diffusamente accettato.¹⁴ L'esame prevede l'iniezione per via intradermica, a livello dell'avambraccio (più frequentemente a livello della superficie volare) di 0,5 mL (5 unità tubercoliniche) di derivato proteico purificato. L'iniezione determina un'area di indurimento cutaneo iniziale di diametro compreso tra 6 e 10 mm. Le dimensioni della reazione vengono valutate dopo 48/72 ore, anche se le reazioni positive possono mantenersi per un periodo pari fino ad una settimana.¹⁴ Se il paziente viene visto dopo 72 ore dall'iniezione eventuali risultati negativi devono essere considerati inaffidabili. In casi del genere il paziente deve essere sottoposto ad un nuovo esame, prendendo in considerazione un possibile "effetto booster" del test cutaneo, come discusso più avanti.

L'interpretazione di un test cutaneo alla tubercolina prevede la misurazione, in millimetri, del diametro trasverso dell'indurimento cutaneo, escludendo l'area di eritema (Figura 1).¹¹ La determinazione dei margini dell'indurimento viene condotta mediante palpazione, oppure utilizzando una penna a sfera. Il diametro massimo dell'area di indurimento viene segnato sulla cute e viene misurato lungo un piano perpendicolare all'asse maggiore dell'avambraccio.¹¹ I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno pubblicato dettagliati protocolli riguardanti l'iniezione e la lettura del test.¹¹

L'esame induce una reazione di ipersensibilità ritardata individuabile 2-12 settimane dopo l'infezione con il *M. tuberculosis*. I criteri per la definizione di una risposta positiva dipendono dalle condizioni generali di salute del paziente e dal rischio di tubercolosi (Tabella 2^{12,14,16}). Nei pazienti appartenenti a gruppi ad alto rischio la sensibilità del test è più elevata anche in presenza di reazioni di dimensioni relativamente minori.¹⁵

In pazienti con infezione da *M. tuberculosis* dimostrata e apparentemente indenni da condizioni potenzialmente responsabili di immunodepressione i tassi di risultati falso-negativi al test cutaneo alla tubercolina possono raggiungere il 10-20%.^{12,15} In



Figura 1. Risultati del test cutaneo alla tubercolina. Nell'interpretazione dei risultati del test cutaneo alla tubercolina viene misurato (in millimetri) il diametro trasverso dell'area di indurimento cutaneo, non dell'eritema. L'area di indurimento va misurata trasversalmente a livello dell'avambraccio, perpendicolarmente al suo asse maggiore. Nell'esempio riportato nella figura il diametro risulta pari a 16 mm. La linea corrispondente a zero del righello è posta appena all'interno del punto segnato sulla cute che identifica il margine sinistro della lesione.

pazienti con infezione da HIV i test di anergia sono sconsigliati, per la possibilità di variazioni della risposta in funzione del tempo.¹⁵ Numerosi fattori di confondimento possono causare risultati falso-positivi o falso-negativi al test cutaneo alla tubercolina (Tabella 3).^{16,17} La vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), utilizzata in tutto il mondo in aree altamente endemiche per la prevenzione di forme di tubercolosi disseminata in neonati e in bambini piccoli, rappresenta un'importante causa di risultati falso-positivi.¹¹ La positività al test cutaneo alla tubercolina causata dalla vaccinazione con BCG svanisce con il passare del tempo, ma esami seriati possono causare un effetto *booster* della risposta immunitaria. Non esiste un test cutaneo affidabile per distinguere tra un test cutaneo alla tubercolina positivo a causa di una vaccinazione con BCG oppure per un'infezione micobatterica naturale.¹⁴ La storia del paziente riguardante la vaccinazione con BCG non dovrebbe pertanto influenzare i risultati del test cutaneo alla tubercolina.¹⁴

La reattività al test alla tubercolina può svanire anche in seguito ad un'infezione micobatterica naturale. In casi del genere un primo test può non causare alcuna reazione cutanea, ma può causare un effetto *booster* del sistema immunitario per cui la successiva somministrazione di tubercolina può dare una reazione. In operatori sanitari e altri soggetti che vengono sottoposti al test con frequenza annuale gli esami di *follow-up* potrebbero essere interpretati

Tabella 2. Criteri per stabilire la positività al test cutaneo alla tubercolina in base al gruppo di rischio

Reazione con indurimento ≥ 5 mm

Alterazioni fibrotiche alla radiografia del torace compatibili con una precedente tubercolosi
Pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana
Pazienti con trapianti d'organo, o con immunodepressione da altre cause (compresi i pazienti che assumono 15 mg o più di prednisione al giorno [o un dosaggio equivalente di altri farmaci] per un mese o più, o che assumono altri farmaci immunosoppressori)
Contatti recenti con pazienti con tubercolosi attiva

Reazioni con indurimento ≥ 10 mm

Bambini di età inferiore a 4 anni, oppure neonati, bambini e adolescenti in contatto con soggetti adulti ad alto rischio
Minoranze etniche o razziali ad alto rischio
Immigrati giunti da meno di 5 anni da paesi con elevata prevalenza della tubercolosi*
Pazienti che si iniettano stupefacenti o che utilizzano altre sostanze illecite (es. cocaina, crack)
Personale che opera in laboratori di micobatteriologia

* *Tutti i paesi in via di sviluppo*

Modificata da: Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm. Rep.* 1995; 44 (RR-11): 24, con ulteriori informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 12 e 14

Reazioni con indurimento ≥ 10 mm (segue)

Pazienti affetti dalle seguenti condizioni cliniche:

- Peso corporeo inferiore almeno del 10% rispetto al peso corporeo ideale
- Insufficienza renale cronica o nefropatia terminale
- Diabete mellito
- Gastrectomia o *bypass* intestinale
- Neoplasie maligne
- Silicosi

Residenti o lavoratori nei seguenti ambienti segregati:

- Prigioni
- Case di riposo per anziani o per pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita
- Ospedali
- Ricoveri per senzatetto

Alcune popolazioni di basso livello economico e con accesso difficoltoso all'assistenza sanitaria

Reazione con indurimento ≥ 15 mm

Soggetti senza fattori di rischio identificabili per la tubercolosi

Tabella 3. Cause di risultati falso-negativi e falso-positivi al test cutaneo alla tubercolina

Cause di risultati falso-negativi

Sindrome da immunodeficienza acquisita
Alcolismo
Gastrectomia o *bypass* intestinale
Alterazioni ematologiche o linforeticolari
Valutazioni errate dell'area di indurimento cutaneo
Vaccinazioni con virus vivi (es. morbillo, parotite, rosolia; poliovirus)*
Malnutrizione
Età superiore a 45 anni
Insufficienza renale
Sarcoidosi
Infezioni sistemiche virali, batteriche o fungine
Assunzione di corticosteroidi o di altri farmaci con azione di immunodepressione
Deficit di zinco

Cause di risultati falso-positivi

Effetto "booster"[§]
Reazioni crociate con antigeni micobatterici non-tubercolari
Errori nella somministrazione del test
Precedente vaccinazione con bacillo di Calmette-Guérin

* *Quando vaccini con virus vivi vengono somministrati assieme al test cutaneo alla tubercolina i risultati del test non vengono influenzati; quando tali vaccini vengono somministrati prima del test alla tubercolina si possono invece verificare risultati falso-negativi per un periodo pari fino a 2 mesi.*

§ *Si può utilizzare un approccio in "due tappe" (test iniziale e ripetuto dopo 1-3 settimane), allo scopo di identificare i soggetti con effetto booster, evitando di classificare erroneamente tali pazienti come soggetti con conversione.*

Informazioni tratte dalle referenze bibliografiche 16 e 17

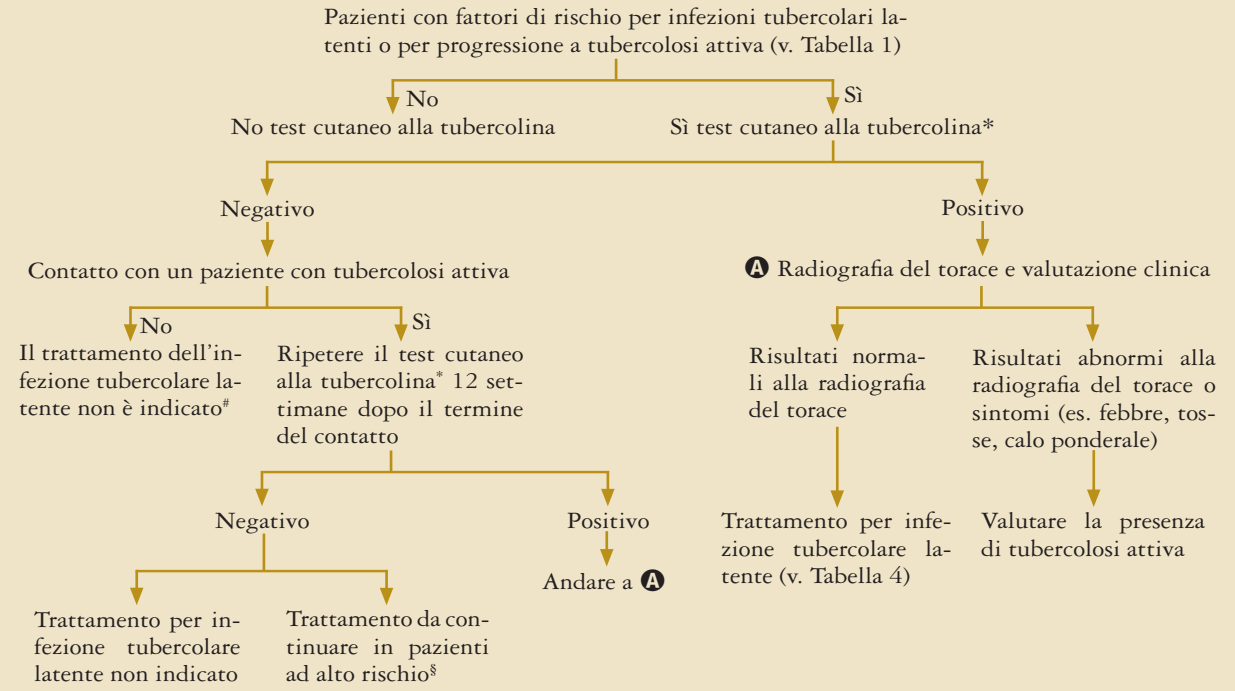
come positivi, inducendo nell'errore di diagnosticare una recente infezione tubercolare. In casi del genere, per definire una "linea di base" accurata i soggetti andrebbero sottoposti ad esami sequenziali in "due tappe", in cui un secondo test alla tubercolina viene condotto entro 1-3 settimane dopo un test iniziale che aveva dato un risultato negativo.¹⁶

Questo protocollo consente di stabilire la presenza di un'infezione "distante" nel tempo.¹¹

Per lo *screening* dell'infezione tubercolare latente sono in fase di sviluppo nuovi esami; i più promettenti dei quali sono basati sul rilascio *in vitro* dell'interferone gamma. Questi esami valutano le risposte dei linfociti T ad antigeni specifici del *M. tuberculosis*. Nei ceppi di vaccino BCG e nei più comuni micobatteri non-tubercolari queste proteine sono assenti. Pur in assenza di standard diagnostici specifici, i test basati sul rilascio *in vitro* dell'interferone gamma sembrano essere altrettanto efficaci del test cutaneo alla tubercolina nell'identificare le infezioni tubercolari latenti.¹⁸

L'unico esame basato sul rilascio dell'interferone gamma che è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti, e che è disponibile in commercio in tale paese, è il test denominato *Quantiferon-TB Gold*. Secondo le linee-guida del 2005 di CDC questo esame può essere utilizzato in tutti i casi in cui viene attualmente utilizzato il test cutaneo alla tubercolina.¹⁹ I medici di famiglia dovrebbero contattare i laboratori di analisi presso i quali indirizzano abitualmente i propri pazienti in

Screening e trattamento delle infezioni tubercolari latenti



* Quando è disponibile, il test QuantiFeron-TB Gold andrebbe utilizzato al posto del test cutaneo alla tubercolina.

Durante tale periodo i seguenti pazienti dovrebbero ricevere un trattamento per un'infezione tubercolare latente (dopo aver escluso la presenza di una tubercolosi attiva): bambini di età inferiore a 4 anni, pazienti con infezione da HIV o immunodepressione da altre cause.

§ Nei pazienti immunodepressi, compresi quelli con infezione da HIV, il trattamento viene continuato per un ciclo completo

modo da accertare la disponibilità del test. Nei casi in cui i nuovi esami non fossero disponibili è consigliabile continuare con il test cutaneo alla tubercolina.

Rispetto al test cutaneo alla tubercolina, i nuovi esami basati sul rilascio dell'interferone gamma non presentano problemi legati alla soggettività della scelta della sede di somministrazione ed all'interpretazione dei risultati, e sono meno influenzati da precedenti vaccinazioni con BCG.^{18,20} I nuovi esami sono inoltre in grado di differenziare le reazioni non-tubercolotiche, ed ovviano alla necessità di eseguire i test con la tubercolina in due tappe a causa dell'effetto *booster*.^{18,19} Gli esami basati sul rilascio dell'interferone gamma sono tuttavia più impegnativi in termini di tempo per gli operatori, ed esiste inoltre un tempo limite massimo di 12 ore tra il prelievo di sangue, la consegna del campione ad un laboratorio qualificato e l'incubazione del campione con gli antigeni specifici. Secondo uno studio condotto su soggetti che vivevano o lavoravano in case di riposo o di cura, ospedali, carceri, centri di accoglienza per senzatetto, l'analisi del rapporto costi-benefici tra i test basati sul rilascio dell'interferone gamma ed il test cutaneo alla tubercolina risulta in favore dei primi.¹⁹

Il principale fattore limitante l'utilizzazione dei

nuovi test riguarda la mancanza di una valutazione epidemiologica completa della sensibilità e della specificità degli esami, in particolare nei gruppi ad alto rischio, come bambini, pazienti immunodepressi, soggetti recentemente esposti a tubercolosi attiva.¹⁹ Mancano inoltre valori limite stratificati in base al rischio per la determinazione della positività dei risultati ottenuti, nonché studi clinici di valutazione dell'efficacia incentrati sul paziente. Eventuali risultati negativi impongono comunque un'accurata valutazione clinica e, come per il test cutaneo alla tubercolina, non possono di per sé escludere un'infezione da *M. tuberculosis*. Risultati non conclusivi devono indurre all'esecuzione di esami di *follow-up*, condotti di nuovo con test basati sul rilascio di interferone gamma oppure con un test cutaneo alla tubercolina; questa indicazione vale tuttavia solamente nei pazienti esposti ad un rischio più elevato di infezione.¹⁹

Trattamento

Tutti i pazienti sottoposti a *screening* in cui si identifica un'infezione tubercolare latente andrebbero trattati, indipendentemente dall'età e dalla situazione riguardante la vaccinazione con BCG. Prima di iniziare il trattamento va esclusa la presenza di una tubercolosi attiva, in base all'anamnesi, al-

l'esame obiettivo e ad una radiografia del torace. La Figura 2 riporta un algoritmo per lo *screening* ed il trattamento dell'infezione tubercolare latente.^{8,14,15,19} Nel caso di un soggetto con un recente contatto stretto con un paziente con tubercolosi attiva, ma che si trovi ancora nella finestra di 12 settimane in cui il test cutaneo alla tubercolina potrebbe essere comunque negativo, indipendentemente dall'avvenuta infezione, occorre prendere in considerazione un trattamento immediato; questa indicazione vale solamente per i casi in cui il soggetto è ad alto rischio di progressione a tubercolosi attiva, oppure presenta un rischio elevato di sviluppo della malattia.¹⁴ In casi del genere il test cutaneo alla tubercolina va ripetuto 12 settimane dopo l'interruzione del contatto; se i risultati sono positivi il trattamento va continuato, mentre in presenza di risultati negativi il trattamento va interrotto. A queste indicazioni fanno eccezione i pazienti immunodepressi, compresi quelli con infezione da HIV. Quando tali pazienti hanno un contatto con un paziente con tubercolosi attiva il trattamento per l'infezione tubercolare latente va continuato anche in presenza di un risultato negativo alla ripetizione del test con la tubercolina.

Il trattamento di scelta dell'infezione tubercolare latente prevede la somministrazione di isoniazide. Nei pazienti adulti il trattamento va continuato per almeno 6 mesi, e preferibilmente per 9 mesi.^{14,21,22} I pazienti di età inferiore a 18 anni ed i pazienti con infezione da HIV vanno trattati per 9 mesi.¹⁴ Nelle donne in gravidanza il trattamento per 6-9 mesi con isoniazide può essere rimandato fino a dopo il parto,

ma non in presenza di un rischio aumentato di infezione placentare o di progressione a tubercolosi attiva (ad esempio condizioni che determinano immunodepressione, o un'infezione recente con *M. tuberculosis*). In questi casi il trattamento va iniziato durante la gravidanza, con un attento monitoraggio di eventuali segni di tossicità del farmaco.¹⁴ La Tabella 4 riporta i diversi regimi terapeutici disponibili per il trattamento dell'infezione tubercolare latente.

L'isoniazide interferisce con il metabolismo della piridossina. La neuropatia periferica è pertanto un frequente effetto collaterale di un trattamento con questo farmaco. Una supplementazione con piridossina, ad un dosaggio di 10-50 mg al giorno, è consigliabile in pazienti sintomatici, donne in gravidanza, pazienti con disturbi convulsivi, nonché pazienti in cui la neuropatia è frequente (ad esempio pazienti con diabete, malnutrizione, alcolismo, infezione da HIV). Nei bambini in trattamento con isoniazide una supplementazione di *routine* con piridossina non è consigliabile, se non nei casi in cui il bambino è sintomatico, viene allattato al seno, o assume una dieta presumibilmente carente di piridossina.¹⁴

Il più grave effetto collaterale dell'isoniazide è costituito dall'epatotossicità, che presenta un'incidenza pari all'incirca ad un caso ogni 1.000 pazienti trattati.²³ Il rischio di epatotossicità aumenta con l'età e con il consumo associato di alcool; in tutti i pazienti in trattamento con isoniazide va pertanto consigliata l'astensione dall'alcool. L'isoniazide è controindicata in pazienti con epatite attiva o epatopa-

Tabella 4. Regimi terapeutici dell'infezione tubercolare latente

Farmaco	Frequenza di somministrazione	Durata del trattamento	Dosaggio per via orale (dosaggio massimo)				Costo economico (dollari USA)*
			Pazienti adulti		Pazienti pediatrici		
Isoniazide	Ogni giorno [§]	Nove mesi (270 dosi in 12 mesi)	5 mg/kg (300 mg)	300	10-20 mg/kg (300 mg)		19-56
	Due volte la settimana [#]	Nove mesi (76 dosi in 12 mesi)	15 mg/kg (900 mg)	900	20-40 mg/kg (900 mg)		16-47
	Ogni giorno	Sei mesi (180 dosi in 9 mesi)	5 mg/kg (300 mg)	300	10-20 mg/kg (300 mg)		12-35
Rifampicina [^]	Due volte la settimana [#]	Sei mesi (52 dosi in 9 mesi)	15 mg/kg (900 mg)	900	20-40 mg/kg (900 mg)		11-32
	Ogni giorno	Quattro mesi (120 dosi entro 6 mesi)	10 mg/kg (600 mg)	600	10-20 mg/kg (600 mg)		377-453 (farmaco generico); 684 (farmaco brand)

* Costo stimato al farmacista in base ai costi medi all'ingrosso (arrotondati a un dollaro), secondo Red Book. Montvale, N.J.: Medical Economics Data; 2008. Il costo per il paziente è più elevato, in base al ricarico effettuato dal farmacista.

[§] Trattamento di prima scelta; gli altri trattamenti rappresentano accettabili alternative.

[#] Con la somministrazione 2 volte a settimana è necessaria una terapia "con osservazione diretta".

[^] La rifampicina è in genere controindicata in pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana in trattamento con inibitori delle proteasi o con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa. Come alternativa si può prendere in considerazione la rifabutina. Informazioni tratte dalla referenza bibliografica 14

tia terminale. In tutti i pazienti in trattamento con il farmaco è indicato un monitoraggio clinico condotto con frequenza mensile.¹⁴ In occasione di ciascuna visita il medico deve indagare circa l'adesione alla terapia e la presenza di sintomi di neuropatia periferica o di danno epatico (es. nausea, vomito, ittero, urine scure, dolore addominale). Per l'individuazione di eventuali segni di danno epatico il paziente va sottoposto ad un breve esame obiettivo. In presenza di segni o di sintomi il paziente va sottoposto ad esami di funzionalità epatica.

L'esecuzione, prima di iniziare il trattamento, di esami come aspartato transaminasi, alanina transaminasi e bilirubina è consigliabile solo nei pazienti ad alto rischio di epatotossicità, come i pazienti con epatite virale o alcolica, cirrosi, infezione da HIV, assunzione regolare di alcool, nonché nelle donne in gravidanza e fino a 3 mesi dopo il parto. Nei pazienti con esami iniziali alterati di funzionalità epatica, affetti da condizioni associate ad un aumento del rischio di patologie epatiche, o con segni o sintomi di epatotossicità la valutazione di laboratorio va ripetuta nel corso del trattamento. Il 10-20% dei pazienti in trattamento con isoniazide presenta un innalzamento asintomatico dei livelli degli enzimi epatici. La maggior parte degli esperti consiglia di interrompere il trattamento con isoniazide in presenza di un aumento dei livelli di transaminasi pari a 3 volte il limite superiore della norma nei pazienti sintomatici, e a 5 volte nei pazienti asintomatici.¹⁴ L'isoniazide può interagire con la fenitoina, con rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci. Nei pazienti in trattamento con isoniazide e fenitoina occorre pertanto monitorare i livelli sierici di fenitoina.¹⁴

Un'accettabile alternativa all'isoniazide, nel trattamento dell'infezione tubercolare latente, è costituita da un ciclo di 4 mesi con rifampicina.^{14,24} Questo farmaco può essere somministrato a pazienti di età pediatrica in cui l'isoniazide non risulta tollerata, oppure nei casi in cui il paziente è stato in contatto con un microorganismo resistente all'isoniazide ma sensibile alla rifampicina. Su questo tipo di pazienti non sono stati tuttavia finora condotti studi clinici.¹⁴ Gli effetti collaterali più frequenti della rifampicina sono i disturbi gastrointestinali; meno frequenti sono le reazioni cutanee e la trombocitopenia. I pazienti vanno informati del fatto che la rifampicina determina una colorazione arancio di urine, lacrime, sudore ed altri liquidi corporei, e può determinare discolorazioni permanenti di lenti a contatto. La rifampicina può inoltre stimolare il metabolismo di farmaci che vengono eliminati per via epatica, come ad esempio i contraccettivi orali,

interferendo in tal modo con la loro efficacia. La rifampicina interagisce con gli inibitori delle proteasi e con gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa; il farmaco è pertanto in genere controindicato nei pazienti con infezione da HIV ed in trattamento con questi farmaci. Una possibile alternativa alla rifampicina è costituita dalla rifabutina. Nei casi complessi il trattamento va condotto in collaborazione con uno specialista in malattie infettive.

Sono stati studiati anche dei regimi terapeutici più brevi, che in teoria presenterebbero il vantaggio di tassi più elevati di completamento del trattamento. Rispetto al trattamento di 6-12 mesi con isoniazide, la somministrazione per 3 mesi di rifampicina più isoniazide non ha determinato effetti diversi dal punto di vista dei tassi di sviluppo di tubercolosi attiva, dei tassi di mortalità o di gravi effetti collaterali.²⁵ Questo regime terapeutico breve non era incluso nelle precedenti linee-guida messe a punto dalla *American Thoracic Society* (ATS) e da CDC.

In tali linee guida, come possibile alternativa al trattamento con isoniazide veniva consigliata un'associazione di rifampicina e pirazinamide, somministrata per 2 mesi. Alcune descrizioni di casi clinici di danno epatico, tale da causare il ricovero in ospedale o il decesso del paziente, hanno tuttavia indotto ATS e CDC a rivedere le linee-guida.²⁶ Secondo una meta-analisi il trattamento con rifampicina e pirazinamide sarebbe equivalente alla terapia con isoniazide dal punto di vista dell'efficacia e dei tassi di mortalità, ma determinerebbe un aumento del rischio di gravi effetti collaterali nei pazienti indenni da infezione da HIV.²⁷ Le nuove linee-guida non consigliano questo trattamento in qualsiasi paziente con infezione tubercolare latente.²⁶

Il completamento di un trattamento di un'infezione tubercolare latente dipende dal numero totale di dosi somministrate, e non semplicemente dalla sua durata; ciò consente brevi interruzioni del trattamento.¹⁴ Nei casi in cui il trattamento venga interrotto, il medico può decidere, dopo l'interruzione, di continuare il trattamento fino al completamento del numero stabilito di dosi da somministrare; in presenza di un'interruzione prolungata il medico può invece decidere di far ripartire il trattamento dall'inizio. In entrambe le situazioni, quando l'interruzione del trattamento è di durata superiore a 2 mesi il paziente deve essere sottoposto ad esami volti ad escludere la presenza di una tubercolosi attiva.¹⁴

L'emergenza e la diffusione della tubercolosi resistente a più farmaci rappresenta, a livello mondiale, un serio pericolo dal punto di vista di un efficace

controllo della malattia. Nessuno studio randomizzato e controllato ha valutato l'efficacia del trattamento dell'infezione tubercolare latente nei pazienti esposti a tubercolosi resistente a più farmaci; il rapporto rischio/beneficio associato a tale trattamento non è pertanto noto.

Gli Autori

La Dr.ssa Fern R. Hauck è *Associate Professor of Family Medicine and Public Health Sciences* presso il Department of Family Medicine, University of Virginia School of Medicine, di Charlottesville, Virginia (Stati Uniti). Il Dr. Brian H. Neese è un capitano della U.S. Air Force, presso la Lackland Air Force Base, Texas. La Dr.ssa Amiesha S. Panchal ed la Dr.ssa Wendi El-Amin sono, rispettivamente, *Family Medicine Fellow e Assistant Professor of Family Medicine* presso la University of Virginia School of Medicine.

Note bibliografiche

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999;282(7):677-686.
2. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ*. 1994;72(2):213-220.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 2001. Geneva, Switzerland: WHO; 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_TB_2001.287.pdf. Accessed April 22, 2009.
4. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City—turning the tide. *N Engl J Med*. 1995;333(4):229-233.
5. McKenna MT, McCray E, Jones JL, Onorato IM, Castro KG. The fall after the rise: tuberculosis in the United States, 1991 through 1994. *Am J Public Health*. 1998;88(7):1059-1063.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2006. Atlanta, Ga.: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; September 2007. <http://www.cdc.gov/tb/surv/surv2006/pdf/FullReport.pdf>. Accessed April 22, 2009.
7. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM, for the American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; and Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(45):1161]. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-12):1-81.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Forging partnerships to eliminate tuberculosis, 2007. <http://www.cdc.gov/tb/pubs/forge/default.htm>. Accessed April 22, 2009.
9. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(3):148-155.
10. Ellerlin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor ne-

11. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, for the Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17):1-141.
12. Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S. Identification and management of tuberculosis. *Am Fam Physician*. 2000;61(9):2667-2678.
13. Bernardo J. Tuberculosis. In: Walker PE, Barnett ED. *Immigrant Medicine*. St. Louis, Mo.: Elsevier Mosby; 2007:255-271.
14. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 pt 2):S221-S247.
15. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1860-1866.
16. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 1995;44(RR-11):19-34.
17. McColloster P, Neff NE. Outpatient management of tuberculosis. *Am Fam Physician*. 1996;53(5):1579-1594.
18. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA*. 2001;286(14):1740-1747.
19. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A, for the Division of Tuberculosis Elimination; National Center for HIV, STD, and TB Prevention; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(50):1288]. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-15):49-55.
20. Porsa E, Cheng L, Seale MM, et al. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):53-58.
21. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(10):847-850.
22. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363.
23. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999;281(11):1014-1018.
24. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):36-41.
25. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):670-676.
26. Centers for Disease Control and Prevention; American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(31):735-739.
27. Gao XF, Wang L, Liu GJ, et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1080-1090.