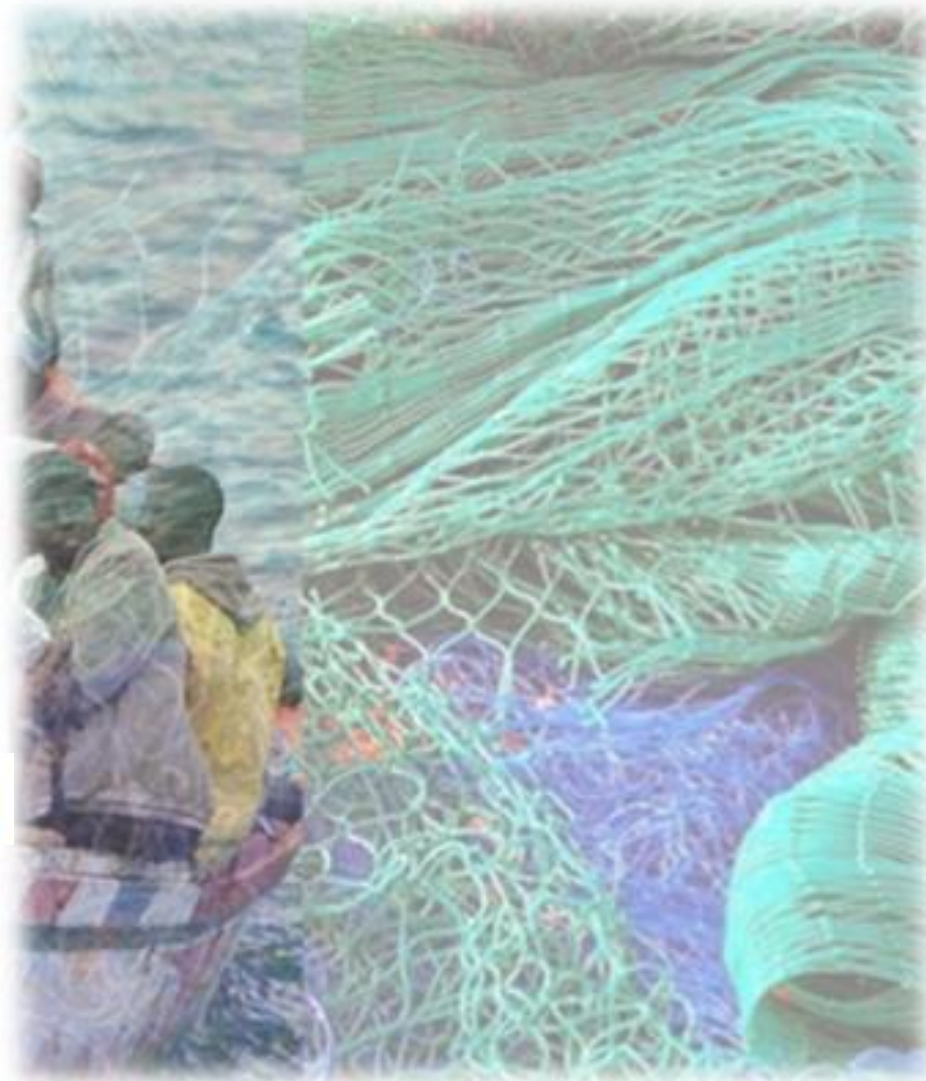


# *Gestione sanitaria dei richiedenti asilo: tubercolosi e le altre Lo screening clinico*

Venezia,  
25 maggio 2017



Enzo  
Faccini



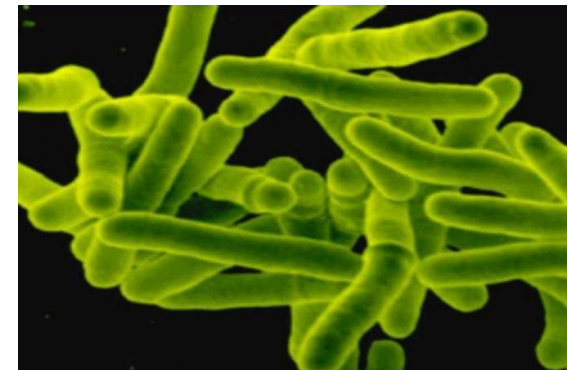
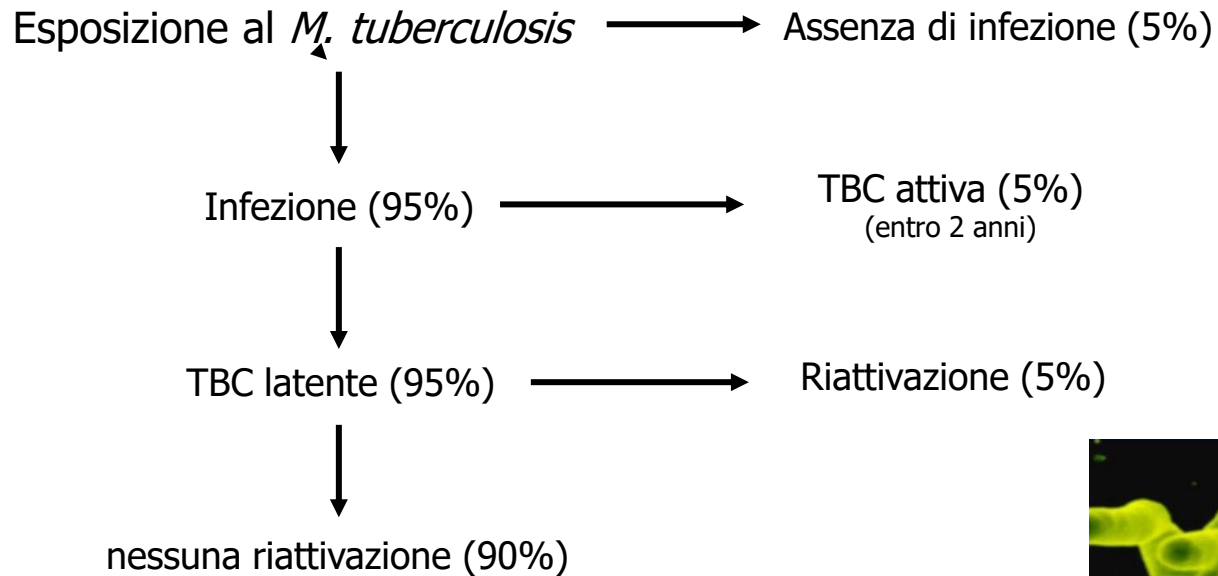
REGIONE DEL VENETO



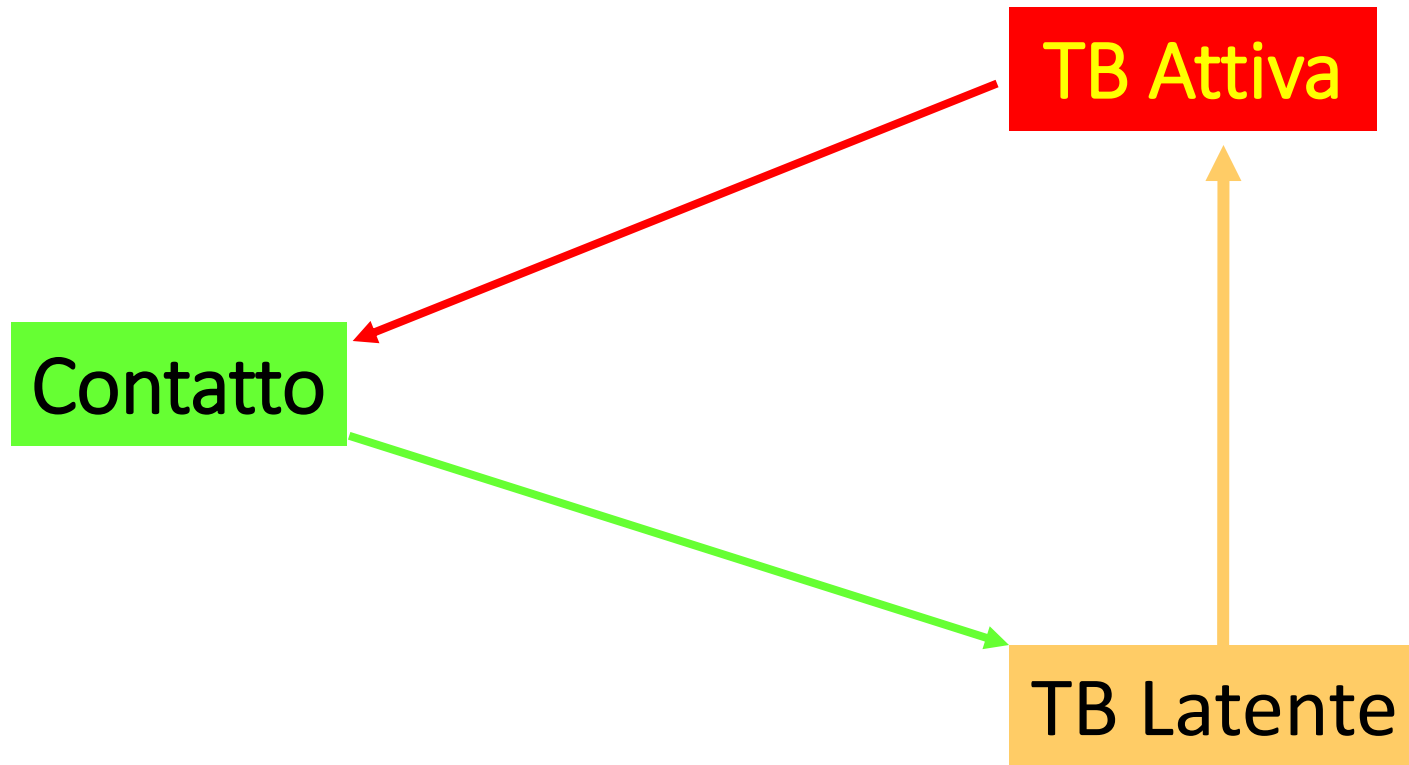
# *M. tuberculosis*

- **Malattia tubercolare**
  - se il sistema immunitario non riesce a controllare l'infezione
- **Infezione latente** (assenza di malattia)
  - se l'infezione rimane sotto il controllo del sistema immunitario

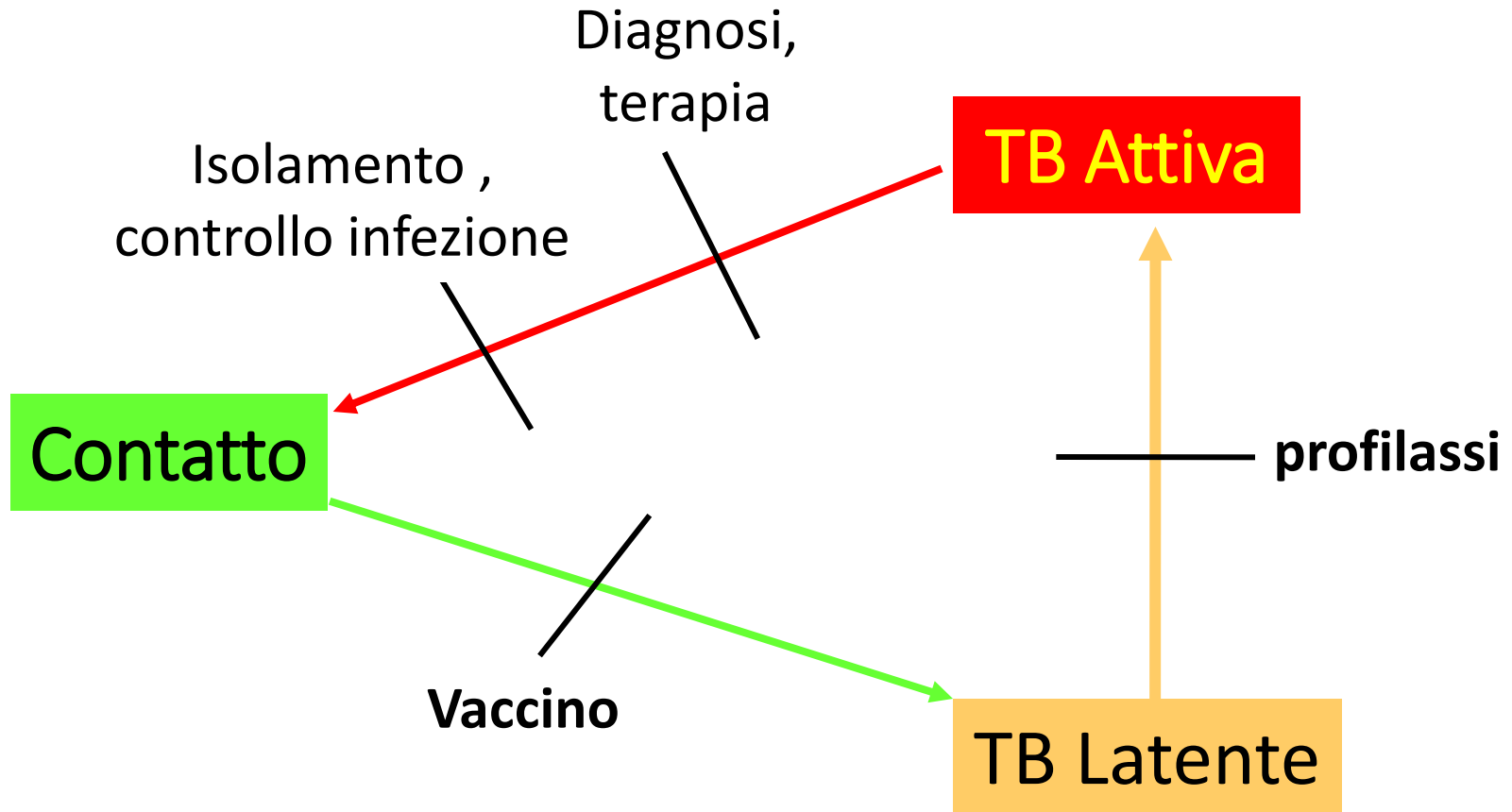
# *M. tuberculosis*



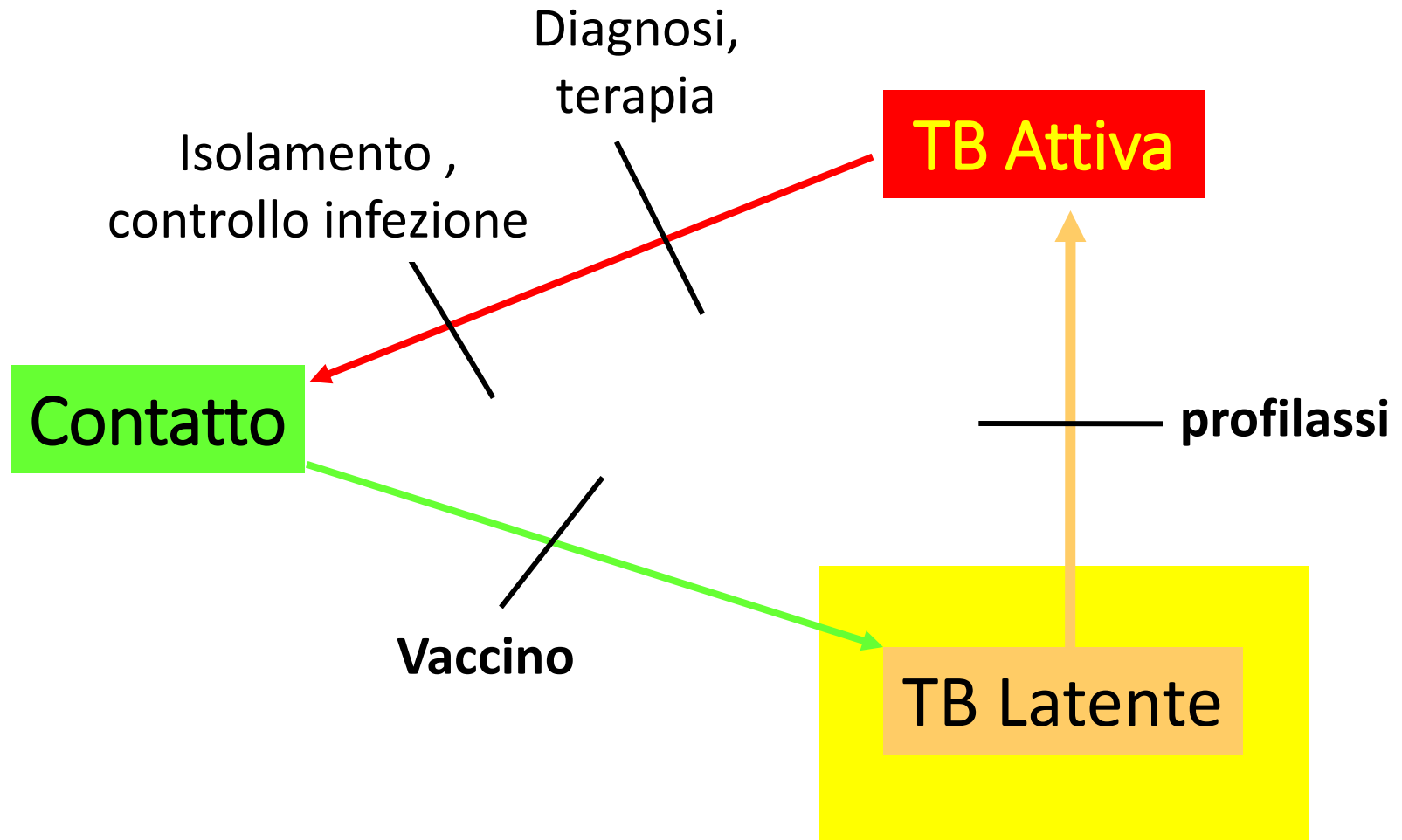
# Come bloccare la diffusione della TB



# Come bloccare la diffusione della TB



# Come bloccare la diffusione della TB



# INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

**Nel mondo:**

**2 miliardi di persone infette**, da cui deriveranno  
**8 milioni di nuovi casi all'anno**



# INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

---

**I nuovi casi di tubercolosi derivano dal “serbatoio” rappresentato dalle persone con infezione latente.**





# INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

---

Condizione per la quale il *Mycobacterium Tuberculosis (MT)* si è insediato nell'organismo

- senza sintomi clinici,
- senza anomalie radiografiche e
- con reperti batteriologici negativi.



# La diagnosi di Infezione Tuberculare Latente

**E' tanto più rilevante quanto più è bassa  
l'incidenza della tubercolosi attiva;**

**E' uno dei cardini della strategia per  
l'eliminazione della tubercolosi;**

**E' talora riscontro collaterale ad un  
procedimento diagnostico diverso.**



# ITBL, priorità nei paesi a bassa prevalenza

---

Le campagne di test tubercolinici *mirate su soggetti a rischio*, servono ad identificare soggetti con ITBL che possono trarre beneficio da un trattamento preventivo.



# Quali soggetti indagare per l'ITBL?

---

**Contatti di caso indice;**

**Immigrati recenti da Paesi ad elevata prevalenza;**

**Altri gruppi ad elevato rischio.**



# INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

---

**I soggetti infetti:**

- **Non sono malati.**
- **Non sono contagiosi.**
- **Possono sviluppare la malattia in futuro (se non assumono farmaci preventivi e se il sistema immunitario non controlla il microrganismo).**



# INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

La consapevolezza della presenza di *Mycobacterium tuberculosis* nell'organismo si basa sulla positività:

- a) della prova tuberculinica cutanea (Mantoux)  
oppure
- b) di un test immunologico in vitro che stimoli il rilascio di Interferon-Gamma specifico (avente significato analogo alla Mantoux).



# (CONSIDERAZIONE)

Se esistono controindicazioni al trattamento dell'ITBL, oppure **se è poco probabile che il paziente possa completare** il ciclo di cura proposto, è **inutile ricercare l'ITBL** (se non addirittura controproducente).



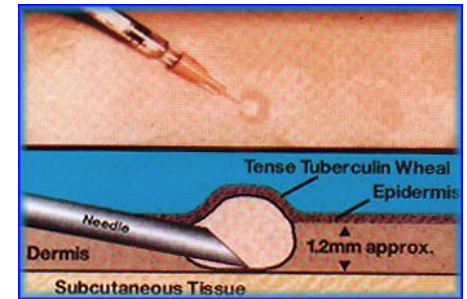
# Test cutaneo con PPD

Mantoux

Intradermoreazione secondo Mantoux

Test tubercolinico

TST





# Test cutaneo con PPD

- Introdotta nel 1890, è il più vecchio test diagnostico ancora in uso
- Si basa sull'inoculo intradermico del PPD, (miscela di antigeni del *M. tuberculosis*, alcuni dei quali sono presenti anche nel BCG e nei micobatteri non tubercolari)

# Test cutaneo con PPD

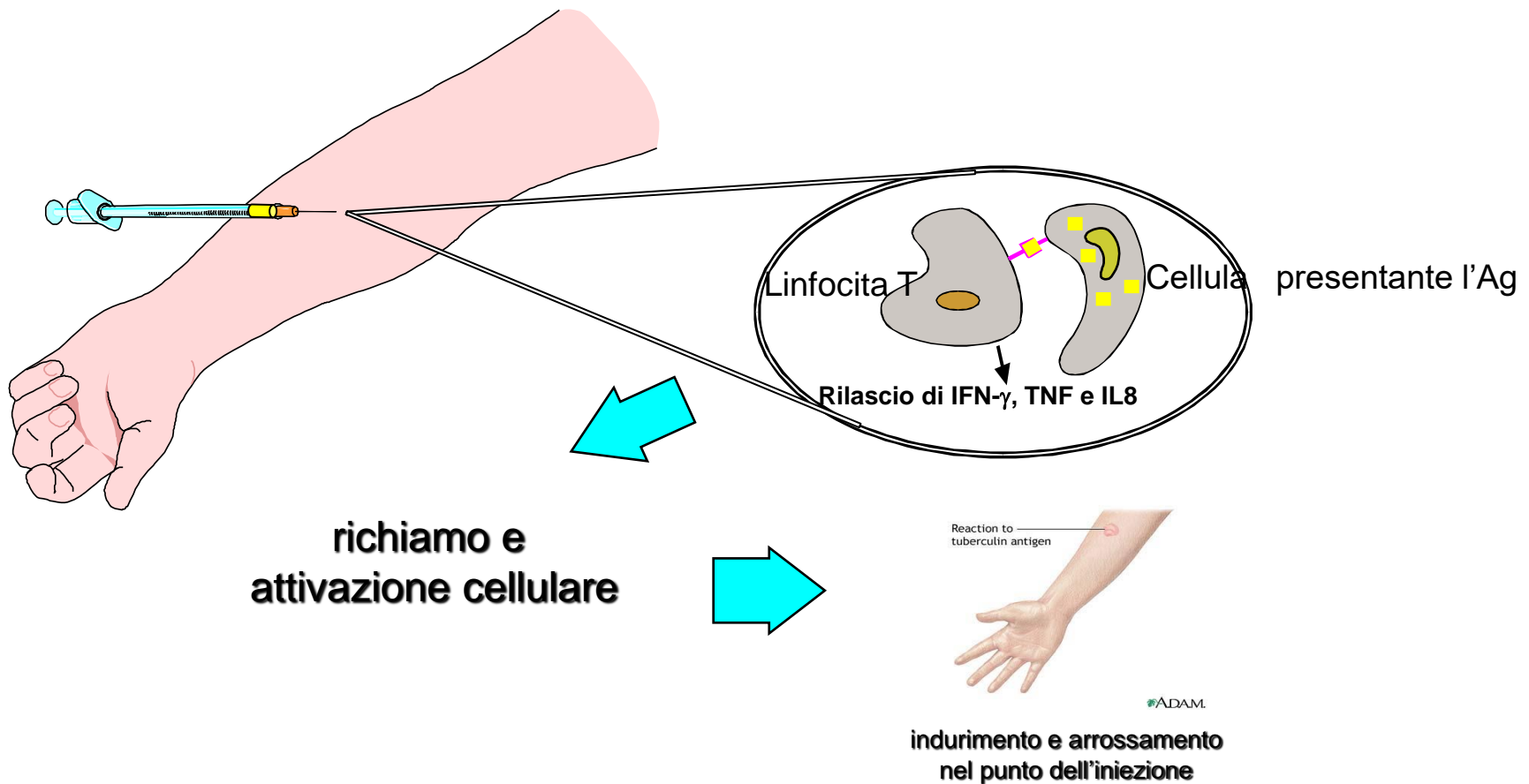
## FASE 1

5 UT di derivato proteico  
purificato (PPD)  
o di 2 UT di PPD RT23  
corrispondenti a 0,1 ml

Iniezione intradermica, nella  
faccia volare dell'avambraccio  
di con elevazione della pelle  
da 6 a 10 mm di diametro



# Test cutaneo con PPD



# Test cutaneo con PPD

FASE 2



**Lettura dopo 48-72 ore**

**Reazione misurata in mm di diametro trasverso di indurimento (area palpabile, rilevata o gonfia).**

**No misurazione dell'eritema**

# Limiti del Test cutaneo con PPD

## FALSI NEGATIVI

- Immunodepressione: anergia cutanea
- Infezioni virali o vaccinazioni virali recenti
- Infezione TB recente (periodo finestra 8 -10 settimane)
- Infezione tubercolare di vecchia data
- TBC severa
- Età < 6 mesi

# Limiti del Test cutaneo con PPD

## FALSI NEGATIVI

- Immunodepressione: anergia cutanea
- Infezioni virali o vaccinazioni virali recenti
- Infezione TB recente (periodo finestra 8 -10 settimane)
- Infezione tubercolare di vecchia data
- TBC severa
- Età < 6 mesi

## FALSI POSITIVI

- Vaccinazione con BCG
- Infezioni con alcuni micobatteri atipici

# Limiti del Test cutaneo con PPD

## ■ Falsi positivi

- 5-60% dei vaccinati
  - Tempo trascorso dalla vaccinazione
  - Numero di vaccinazioni
  - Età al momento della vaccinazione
- Esposizione a micobatteri non tubercolari (NTM)
- **Effetto *booster***

## ■ Falsi negativi

- Anergia (soggetti immunodepressi, malnutriti, con tubercolosi avanzata)
- **Errori di inoculo**
- **Errori di lettura** (soggettività, inaccuratezza della misurazione)

## ■ Problemi organizzativi

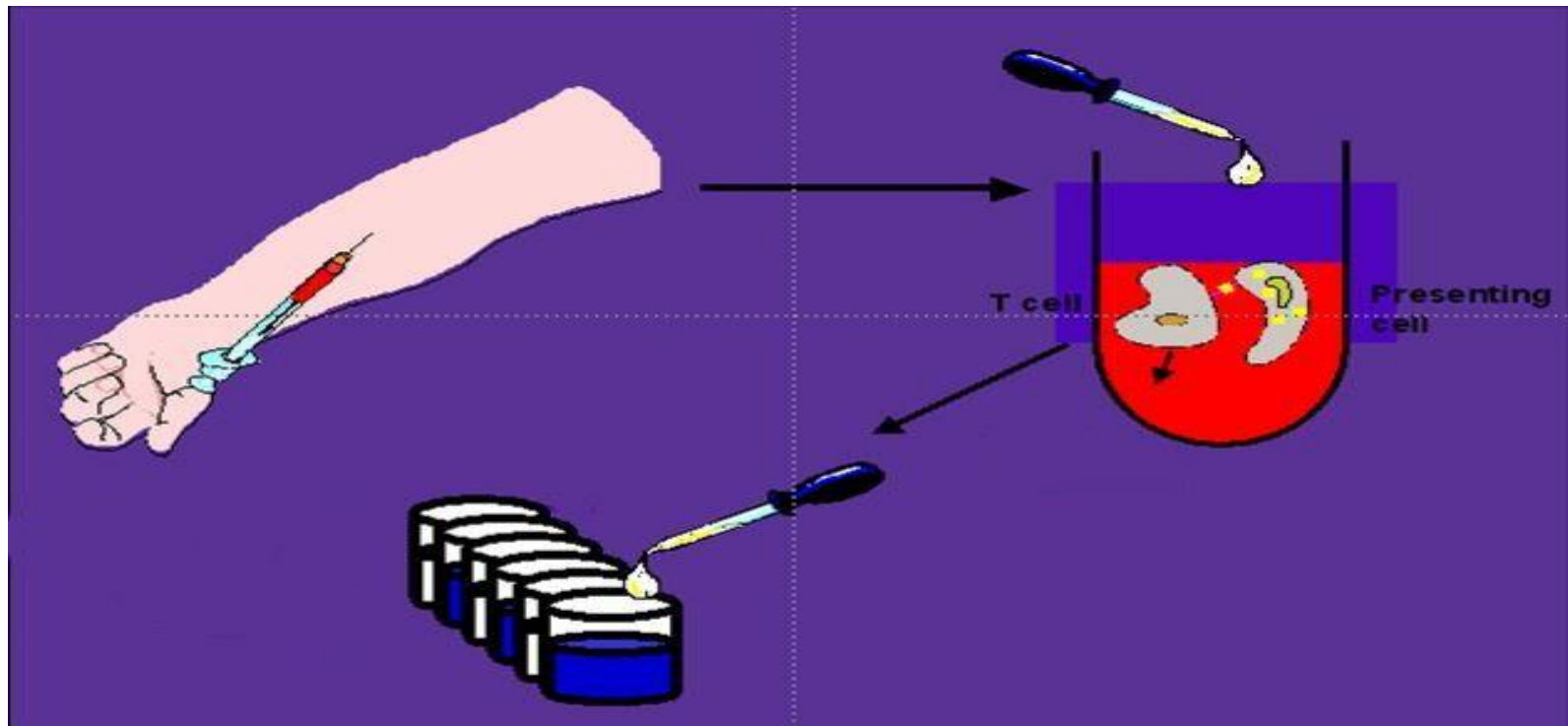
- **Doppia presentazione del paziente**
- **Mancata lettura nel 30% dei casi**

# **Punti di forza del Test cutaneo con PPD**

- **Basso costo**
- **Non richiede l'intervento del laboratorio**



# I test basati sull'interferone- $\gamma$



# La scelta degli antigeni

I linfociti T dei soggetti con infezione tubercolare producono interferone- $\gamma$  se vengono in contatto con uno o più antigeni del *M. tuberculosis*

# Produzione di interferone- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

- L'infezione tubercolare stimola la risposta della cellule T
- Le cellule-T attivate secernono citochine
  - IFN- $\gamma$
  - TNF
  - IL8
- **Le cellule-T effettrici producono IFN- $\gamma$  entro poche ore dalla stimolazione**
- Le cellule-T memoria devono prima proliferare trasformandosi in cellule effettrici, non sono quindi in grado di produrre IFN- $\gamma$  prima di 24h
- **L'IFN- $\gamma$  non è normalmente presente in circolo, è stabile e misurabile**

# La scelta degli antigeni

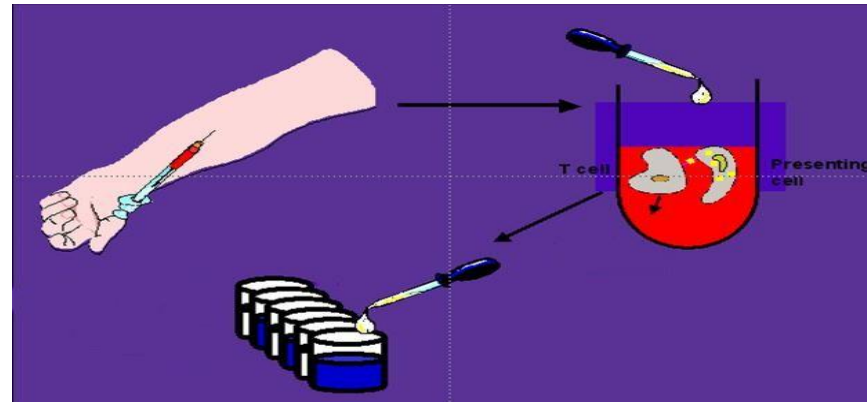
- PPD (*purified proteic derivative*)
- ESAT-6 (*early secretory antigenic target 6*)
- CFP-10 (*culture filtrate protein 10*)
- **ESAT-6 e CFP-10** sono codificati in una regione genica (RD1) che **manca nel BCG e in quasi tutti i MNT**

# Specificità di ESAT-6 and CFP-10

	Antigeni		NTM	Antigeni	
	ESAT-6	CFP-10		EAST-6	CFP-10
<i>M tuberculosis</i>	+	+	<i>M abscessus</i>	-	-
			<i>M avium</i>	-	-
			<i>M branderi</i>	-	-
			<i>M celatum</i>	-	-
			<i>M chelonae</i>	-	-
Ceppi BCG			<i>M fortuitum</i>	-	-
gothenburg	-	-	<i>M gordonae</i>	-	-
moreau	-	-	<i>M intracellulare</i>	-	-
tice	-	-	<i>M kansasii</i>	+	+
tokyo	-	-	<i>M malmoense</i>	-	-
danish	-	-	<i>M marinum</i>	+	+
glaxo	-	-	<i>M genavense</i>	-	-
montreal	-	-	<i>M scrofulaceum</i>	-	-
pasteur	-	-	<i>M smegmatis</i>	-	-
			<i>M szulgai</i>	+	+
			<i>M terrae</i>	-	-
			<i>M vaccae</i>	-	-
			<i>M xenopi</i>	-	-

# I test basati sull'interferone- $\gamma$

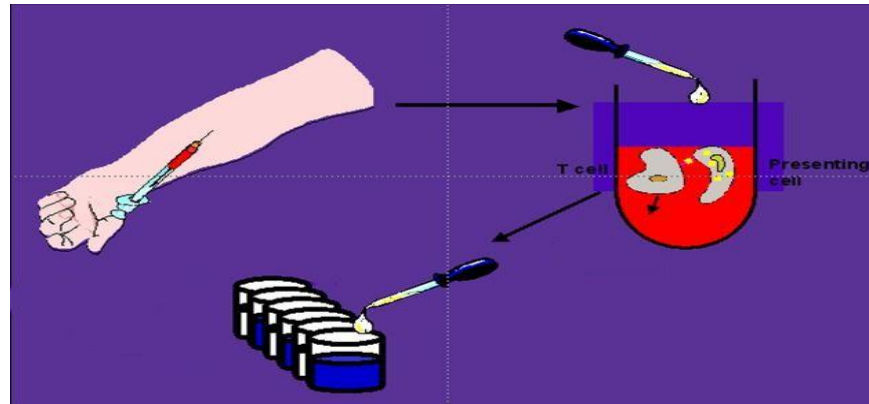
I linfociti del soggetto in esame vengono posti in contatto con l'antigene, con un **controllo negativo** privo di antigene e con un **controllo positivo** contiene fitoemoagglutinina.



# I test basati sull'interferone- $\gamma$

Ricerca dell'IFN- $\gamma$  dopo opportuna incubazione

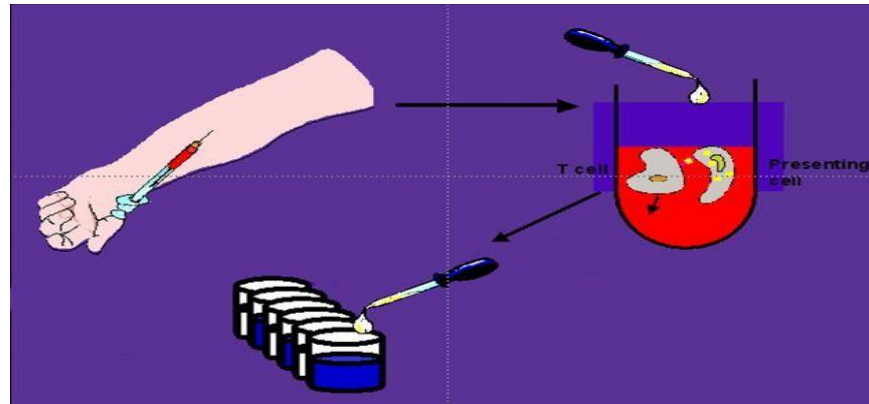
assenza di IFN- $\gamma$  = **ASSENZA DI INFEZIONE**  
**VERO NEGATIVO**



# I test basati sull'interferone- $\gamma$

Ricerca dell'IFN- $\gamma$  dopo opportuna incubazione

presenza di IFN- $\gamma$  = **INFEZIONE**  
**VERO POSITIVO**



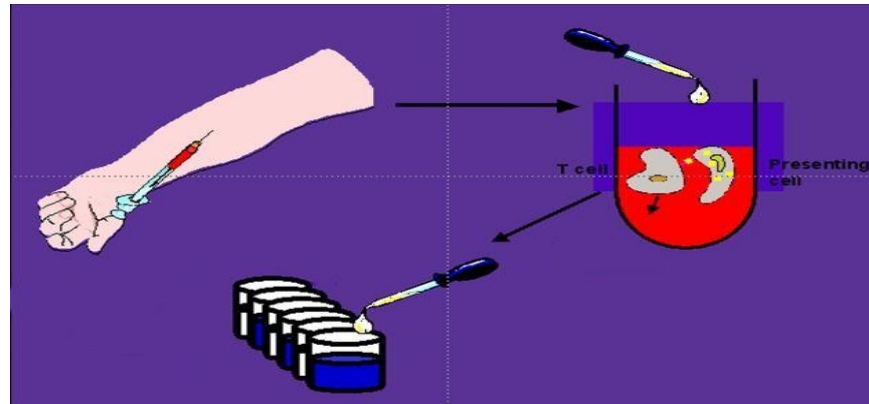


# I test basati sull'interferone- $\gamma$

Ricerca dell'IFN- $\gamma$  dopo opportuna incubazione

presenza di IFN- $\gamma$  nel controllo NEG = **TEST NON VALIDO**

**FALSO POSITIVO**

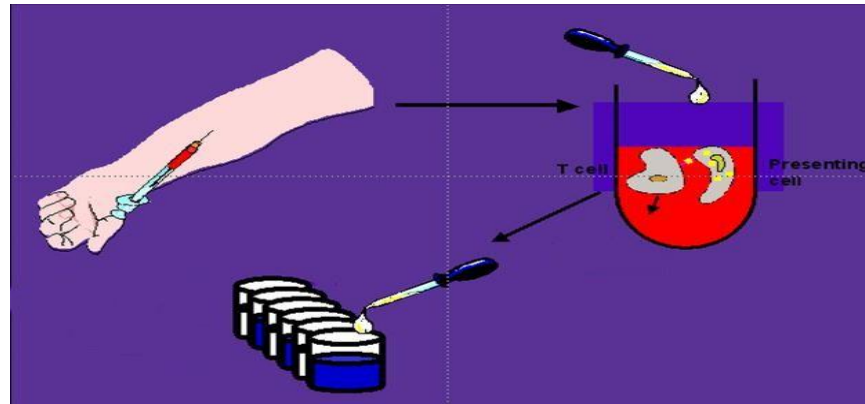


# I test basati sull'interferone- $\gamma$

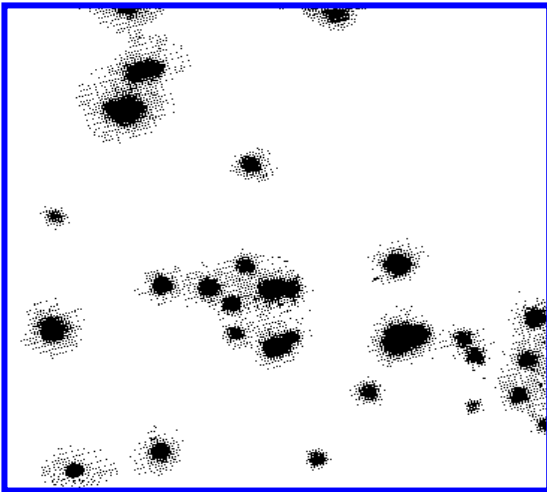
Ricerca dell'IFN- $\gamma$  dopo opportuna incubazione

assenza di IFN- $\gamma$  nel controllo POS = **DEFICIT IMMUNITARIO**

**FALSO NEGATIVO**



# Metodo ELISpot: lettura



- Man mano che una cellula secerne IFN- $\gamma$  questo viene legato dagli Ab sottostanti, si forma quindi uno spot
- **POSITIVO:** quando si hanno spot con almeno uno degli antigeni
  - se il K- ha 0-4 spot ed il pozzetto dell'Ag ha più di 5 spot
  - se il K- ha >5 e <10 spot ed il pozzetto con l'antigene ha un numero di spot almeno doppio
- **NON VALIDO** se K- >10 spot e/o K+ <20 spot

# Vantaggi dei metodi basati su IFN- $\gamma$

- Test in vitro
- Interpretazione oggettiva
- Non influenzati dalla vaccinazione con BCG
- Nessun effetto *booster*
- Specificità elevata
- occorre solo un prelievo di sangue e
- non è richiesta la collaborazione del paziente

# Limiti dei metodi basati su IFN- $\gamma$

Il prelievo in provetta può essere conservato a temperatura ambiente massimo 16 ore prima di essere processato (inizio termostatazione a 37°C).

Costo

# Valutazione clinica dei test basati su IFN- $\gamma$

## **Non esiste un gold standard per la tubercolosi latente**

- La sensibilità del test viene solitamente stimata in soggetti con tubercolosi attiva, usando la coltura come gold standard
- La specificità viene solitamente stimata in soggetti ad alto rischio

# Test IFN- $\gamma$ vs. Mantoux

- Sensibilità relativa ai casi di TBC attiva: SOVRAPPONIBILE
- Sensibilità nei casi di sospetta infezione latente: MAGGIORE per IFN- $\gamma$ .

# Da approfondire

- Sensibilità negli immunodepressi
- Sensibilità nei bambini
- Sensibilità nella tubercolosi extrapolmonare
- Specificità nei pazienti con micobatteriosi
- Utilità nel monitoraggio della terapia



# Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children

**David M. Lewinsohn,<sup>1,2</sup> Michael K. Leonard,<sup>2,3</sup> Philip A. LoBue,<sup>3,2</sup> David L. Cohn,<sup>4</sup> Charles L. Daley,<sup>5</sup> Ed Desmond,<sup>6</sup> Joseph Keane,<sup>7</sup> Deborah A. Lewinsohn,<sup>1</sup> Ann M. Loeffler,<sup>8</sup> Gerald H. Mazurek,<sup>3</sup> Richard J. O'Brien,<sup>9</sup> Madhukar Pai,<sup>10</sup> Luca Richeldi,<sup>11</sup> Max Salfinger,<sup>12</sup> Thomas M. Shinnick,<sup>3</sup> Timothy R. Sterling,<sup>13</sup> David M. Warshauer,<sup>14</sup> and Gail L. Woods<sup>15</sup>**

<sup>1</sup>Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, <sup>2</sup>Emory University School of Medicine and <sup>3</sup>Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, <sup>4</sup>Denver Public Health Department, Denver, Colorado, <sup>5</sup>National Jewish Health and the University of Colorado Denver, and <sup>6</sup>California Department of Public Health, Richmond; <sup>7</sup>St James's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>8</sup>Francis J. Curry International TB Center, San Francisco, California; <sup>9</sup>Foundation for Innovative New Diagnostics, Geneva, Switzerland; <sup>10</sup>McGill University and McGill International TB Centre, Montreal, Canada; <sup>11</sup>University of Southampton, United Kingdom; <sup>12</sup>National Jewish Health, Denver, Colorado, <sup>13</sup>Vanderbilt University School of Medicine, Vanderbilt Institute for Global Health, Nashville, Tennessee, <sup>14</sup>Wisconsin State Laboratory of Hygiene, Madison, and <sup>15</sup>University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock

1) Testing for LTBI

2) Testing for TB Disease

# 1) Testing for LTBI

**Groups with Increased Likelihood of Infection with Mtb**

**Benefit of Therapy**

**LTBI Testing Strategy**

**Risk of Infection**

Household contact or recent exposure of an active case	Yes	Likely to be Infected Low to Intermediate Risk of Progression (TST ≥ 10mM)	Likely to be Infected High Risk of Progression (TST ≥ 5mM)
Mycobacteriology laboratory personnel	Not demonstrated		
Immigrants from high burden countries (>20 / 100,000)	Not demonstrated		
Residents and employees of high risk congregate settings	Yes		
None	Not demonstrated	Unlikely to be Infected (TST > 15mM)	

**Risk of Developing Tuberculosis if Infected**



Low	Intermediate (RR 1.3 -3)	High (RR 3-10)
No risk factors	Clinical predisposition Diabetes Chronic renal failure Intravenous drug use	Children age less than 5 HIV infection Immunosuppressive therapy Abnormal CXR consistent with prior TB Silicosis

**Benefit of Therapy**

Not demonstrated	Yes
------------------	-----

Group	Testing Strategy	Considerations
<p><b>Likely</b> to be Infected  <b>High</b> Risk of Progression  (TST <math>\geq</math> 5mM)</p>	<p><b>Adults</b>  <b>Acceptable:</b> IGRA OR TST  Consider dual testing where a positive result from either result would be considered <b>positive</b></p> <p><b>Children <math>\leq</math> 5 years of age</b>  <b>Preferred:</b> TST  <b>Acceptable:</b> IGRA OR TST</p> <p>Consider dual testing where a positive result from either would be considered <b>positive</b><sup>1</sup></p>	<p>Prevalence of BCG vaccination  Expertise of staff and/or laboratory  Test availability  Patient perceptions  Staff perceptions  Programmatic concerns</p>
<p><b>Likely</b> to be Infected  <b>Low to Intermediate</b> Risk of Progression  (TST <math>\geq</math> 10mM)</p>	<p><b>Preferred:</b> IGRA where available  <b>Acceptable:</b> IGRA or TST</p>	
<p><b>Unlikely</b> to be Infected  (TST &gt; 15mM)</p>	<p><b>Testing for LTBI is not recommended</b>  <b>If necessary:</b>  <b>Preferred:</b> IGRA where available.  <b>Acceptable:</b> Either IGRA OR TST</p> <p><b>For serial testing:</b>  <b>Acceptable:</b> Either IGRA OR TST</p> <p>Consider repeat or dual testing where a negative result from either would be considered <b>negative</b><sup>2</sup></p>	

1. Performing a second diagnostic test when the initial test is negative is a strategy to increase sensitivity. This may reduce specificity, but the panel decided that this is an acceptable tradeoff in situations in which the consequences of missing LTBI (i.e., not treating individuals who may benefit from therapy) exceed the consequences of inappropriate therapy (i.e., hepatotoxicity).
2. Performing a confirmatory test following an initial positive result is based upon both the evidence that false-positive results are common among individuals who are unlikely to be infected with Mtb and the committee's presumption that performing a second test on those whose initial test was positive will help identify initial false-positive results.

# IGRA vs Mantoux

We recommend performing an interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) rather than a tuberculin skin test (TST) in individuals 5 years or older who meet the following criteria: (1) are likely to be infected with *Mtb*, (2) have a low or intermediate risk of disease progression, (3) it has been decided that testing for LTBI is warranted, and (4) either have a history of BCG vaccination or are unlikely to return to have their TST read (*strong recommendation, moderate-quality evidence*). Remarks: A TST is an acceptable alternative, especially in situations where an IGRA is not available, too costly, or too burdensome.

# IGRA vs Mantoux

We suggest performing an IGRA rather than a TST in all other individuals 5 years or older who are likely to be infected with *Mtb*, who have a low or intermediate risk of disease progression, and in whom it has been decided that testing for LTBI is warranted (*conditional recommendation, moderate-quality evidence*). Remarks: A TST is an acceptable alternative, especially in situations where an IGRA is not available, too costly, or too burdensome.

# IGRA vs Mantoux

There are insufficient data to recommend a preference for either a TST or an IGRA as the first-line diagnostic test in individuals 5 years or older who are likely to be infected with *Mtb*, who have a high risk of progression to disease, and in whom it has been determined that diagnostic testing for LTBI is warranted.



# No Test !!!

Guidelines recommend that persons at low risk for *Mtb* infection and disease progression NOT be tested for *Mtb* infection. We concur with this recommendation. However, we also recognize that such testing may be obliged by law or credentialing bodies. If diagnostic testing for LTBI is performed in individuals who are unlikely to be infected with *Mtb* despite guidelines to the contrary:

# Second Test

- We suggest performing an IGRA instead of a TST in individuals 5 years or older (*conditional recommendation, low-quality evidence*). Remarks: A TST is an acceptable alternative in settings where an IGRA is unavailable, too costly, or too burdensome.
- We suggest a second diagnostic test if the initial test is positive in individuals 5 years or older (*conditional recommendation, very low-quality evidence*). Remarks: The confirmatory test may be either an IGRA or a TST. When such testing is performed, the person is considered infected only if both tests are positive.

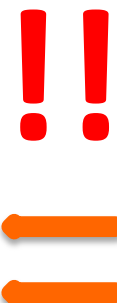
# Bambini piccoli

We suggest performing a TST rather than an IGRA in healthy children <5 years of age for whom it has been decided that diagnostic testing for LTBI is warranted (*conditional recommendation, very low-quality evidence*).

Remarks: In situations in which an IGRA is deemed the preferred diagnostic test, some experts are willing to use IGRAs in children over 3 years of age.

# Escludere la malattia nei positivi

The preceding recommendations are summarized in Figure 2. While both IGRA and TST testing provide evidence for infection with Mtb, they cannot distinguish active from latent TB. Therefore, the diagnosis of active TB must be excluded prior to embarking on treatment for LTBI. This is typically done by determining whether or not symptoms suggestive of TB disease are present, performing a chest radiograph and, if radiographic signs of active TB (eg, air-space opacities, pleural effusions, cavities, or changes on serial radiographs) are seen, then sampling is performed and the patient managed accordingly.



# Immigrati come gruppo a rischio

- Tra i fattori di rischio negli immigrati prevalgono quelli legati alle **condizioni sociali** (mancanza di fissa dimora, condizioni abitative precarie, deperimento organico, contatto con un altro caso) e la coinfezione da HIV
- La sorveglianza basata sull'epidemiologia molecolare ha confermato che **la maggior parte dei casi di TB negli immigrati è dovuta a riattivazione di una infezione latente (LTBI)**

# Immigrati come gruppo a rischio

- Non ci sono informazioni sicure che identificano **quali** tra gli immigrati sono i più a rischio. Il criterio più importante è la prevalenza della malattia tubercolare nel **Paese di origine**
- Si sa che il rischio è maggiore nei **primi anni di permanenza nel Paese ospitante** (5 anni).  
Con il tempo il rischio decresce e tende a diventare uguale a quello della popolazione autoctona.

# Immigrati come gruppo a rischio

Quando la TB occorre principalmente come una progressione di una infezione latente (LTBI), *la miglior strategia di prevenzione è un programma di screening mediante test tubercolinico e trattamento preventivo in quel gruppo a rischio .*

# Interventi che possono favorire la compliance al trattamento preventivo

- informazione ed educazione sanitaria
- mediatori culturali
- incentivi economici
- DOT



# Determinanti della compliance al trattamento preventivo

- tempi di attesa
- orari da apertura dell'ambulatorio
- distanza dell'ambulatorio dall'abitazione
- atteggiamento degli operatori sanitari
- durata della terapia
- complessità del regime terapeutico
- effetti collaterali della terapia

# Decision to tuberculin test is a decision to treat

Per questo è necessario che:

- 1) Sia definito un **protocollo completo** che comprenda di tutti gli steps:
  - a) proposta,
  - b) somministrazione e lettura del test,
  - c) valutazione clinica dei cutipositivi,
  - d) **valutazione e proposta** del trattamento e
  - e) certezza del completamento del trattamento.
- 2) Sia favorita una buona compliance al trattamento.

# Proposta

1) immigrati che si rivolgono all'ambulatorio preventivo per immigrati:

Modalità: ***proposta ed esecuzione immediata***

# Proposta

2) immigrati che si regolarizzano, al momento del rilascio della tessera sanitaria:

Modalità: **lettera all'interessato e al MMG** con la raccomandazione all'effettuazione del test presso il *Dispensario Funzionale*

# Proposta

3) minori immigrati al momento di iscrizione alla scuola (materna e dell'obbligo):

Modalità: **lettera ai Dirigenti Scolastici** con la raccomandazione dell'esecuzione del test, ma senza esclusione all'accesso scolastico in caso di rifiuto.

# Proposta

4) tutti gli immigrati regolari in Italia da meno di 5 anni:

Modalità: **lettera ai MMG** con raccomandazione all'invio degli assistiti per l'esecuzione del test presso il Dispensario Funzionale.

# Proposta

**Screening per la ricerca dei casi con infezione latente secondo protocollo:**

# Immigrati come gruppo a rischio

- controllo tubercolosi - protocollo **ex ULSS 9**

## Mantoux

< 10 mm	tra 10 e 15 mm	>15 mm
<b>stop</b>	RX torace	Rx torace
	visita pneumologica	visita pneumologica chemiopprofilassi



# Immigrati come gruppo a rischio

- controllo tubercolosi - protocollo **ex ULSS 13**

## Quantiferon

Negativo	Positivo
<b>stop</b>	Rx torace
	visita pneumologica chemiopprofilassi

# Personale sanitario come gruppo a rischio

- controllo tubercolosi - protocollo **ex ULSS 9**

## Quantiferon

Negativo	Positivo
<b>stop</b>	Rx torace
	visita pneumologica chemioprolassi

# Personale sanitario come gruppo a rischio

- controllo tubercolosi - protocollo **ex ULSS 13**

## Mantoux

< 10 mm	tra 10 e 15 mm	>15 mm
<b>stop</b>	RX torace	Rx torace
	visita pneumologica	visita pneumologica chemiopprofilassi