

Titolo

Sospetto di contagio di tubercolosi da una infermiera a una neonata, in un reparto maternità di un ospedale universitario di Roma, 2011: descrizione dei casi, identificazione della coorte degli esposti, azioni intraprese

Autori:

Piero Borgia (1), Andrea Cambieri (2), Francesco Chini (1), Luana Coltella (6), Giovanni Delogu (2), Enrico Di Rosa (3), Giovanni Fadda (2), Paolo Giorgi Rossi (1), Enrico Girardi (4), Delia Goletti (4), Gabriella Guasticchi (1), Aldo Morrone (5), Patrizio Pezzotti (1), Costantino Romagnoli (2), Cristina Russo (6), Maria Teresa Sacerdote (3), Alberto Villani (6), Lindo Zarelli (4)

Affiliazioni:

(1) Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio, Roma.

(2) Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

(3) Azienda Sanitaria Locale Roma E, Roma.

(4) Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “L. Spallanzani” (INMI), Roma.

(5) Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma.

(6) Ospedale pediatrico “Bambino Gesù”, Roma.

Corresponding Author: Piero Borgia, Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio, via di S. Costanza 53, 00198 – Roma.

Tel +390683060481; +390683060463; e-mail: borgia@asplazio.it

Premessa

Dal 1955 al 1981, la frequenza di TBC nella popolazione italiana si è ridotta progressivamente e drasticamente fino a raggiungere nel 1974 un tasso di incidenza di tubercolosi al di sotto di 10 casi per 100.000 abitanti. Negli ultimi venticinque anni il trend è stato sostanzialmente stabile, oscillando sempre intorno ai 7 casi per 100.000 abitanti [1,2]. Nel Lazio l'incidenza stimata è di meno di 11/100.000, se si tiene conto della sottotifica [3].

I bambini nel primo anno di vita hanno un rischio simile alla popolazione generale, 12/100.000 (30 casi notificati al SIMI dal 2006 al 2010 nel Lazio), ciò fa della TB nel bambino di questa età un evento piuttosto raro. È noto inoltre che neonati e lattanti hanno una più alta probabilità di ammalarsi, rispetto agli adulti immunocompetenti, una volta entrati in contatto con il micobatterio. Per questi motivi, un caso di TB in un neonato o lattante per il quale non venga individuata una possibile fonte di contagio fra i familiari desta sempre un notevole allarme di sanità pubblica, in quanto potrebbe essere il segno di una infezione avvenuta in una comunità dove sono presenti altri bambini, come un asilo nido o addirittura il reparto maternità.

I casi di trasmissione in reparti maternità descritti in letteratura sono pochi [4-12]. Nella maggior parte di questi episodi la trasmissione è avvenuta in una cerchia di contatti piuttosto stretta: neonati e adulti che hanno condiviso la stanza con una madre infetta. Mentre sono ancora più rari i casi di contagio da infermiere a neonato [9,11].

Descrizione dei casi

Il 18 luglio 2011, all'Ospedale Bambino Gesù di Roma, viene diagnosticato un caso di TB polmonare e extra-polmonare (infiltrazione splenica) in una bambina nata il 22 marzo 2011. La diagnosi viene confermata dall'esame diretto e colturale dell'espettorato. Subito viene attivata l'indagine sui contatti stretti da parte del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica della ASL Roma D, competente territorialmente. Tutti i componenti del nucleo familiare della bambina (genitori, fratelli e due zie che avevano prestato cure alla bambina in modo assiduo, tale da essere considerate contatti stretti) vengono screenati per TB. Nessun caso di TB attiva è stato trovato fra i contatti familiari e solo la madre è risultata positiva al test intradermico Mantoux (TST) mentre era negativa al test QuantiFERON TB gold in-tube (QFT-IT); questo risultato poteva essere ricondotto alla vaccinazione con Bacille Calmette et Guérin (BCG) effettuata nell'infanzia. I due fratellini sono stati avviati comunque alla profilassi.

Il 26 di luglio viene diagnosticato, prima al Policlinico Universitario "Gemelli" di Roma poi confermato all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Spallanzani", un caso di TB polmonare positivo al diretto e al colturale in un'infermiere del nido della divisione di neonatologia del reparto maternità del "Gemelli" stesso. L'infermiere riporta l'insorgenza dei sintomi ai primi di Aprile 2011 con una tosse insistente ed astenia; inoltre riferisce di aver sofferto di una sinusite in giugno per la quale le era stato prescritto beclometasone aerosol. All'anamnesi è emerso anche un forte calo ponderale avvenuto in quel periodo in coincidenza con una dieta ipocalorica iniziata dalla paziente in febbraio. L'indagine sui contatti familiari ha trovato positivi al TST sia il marito che il figlio. Il marito riporta una pleurite essudativa nel 2004, con espettorato e liquido pleurico negativi per *M.*

tuberculosis all'esame colturale, ma che ha risposto al trattamento con isoniazide. In quella occasione non c'è stata indagine sui contatti, dato che il caso non era bacillifero. Contemporaneamente si erano avviate le indagini sui contatti fra i colleghi dell'infermiera e su possibili rischi per i bambini ricoverati al nido. Un nesso epidemiologico fra i due casi è stato subito ipotizzato visto che la bambina era nata proprio nell'ospedale dove lavorava l'infermiera. In seguito l'analisi del DNA "finger print" dei due isolati colturali confermerà questo nesso.

Indagini epidemiologiche e misure di controllo del contagio

Per coordinare le indagini è stata costituita una unità di coordinamento dalla ASL Roma E (sul cui territorio insiste il Policlinico Universitario in cui si è verificato il caso), a cui partecipano l'Agenzia di Sanità Pubblica della regione, L'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", l'ospedale Pediatrico Bambino Gesù e il Policlinico Gemelli stesso.

Nella conduzione dell'indagine l'unità di coordinamento ha dovuto affrontare scelte nodali: 1) come definire la popolazione esposta; 2) quale test utilizzare per "screenare" gli esposti; 3) chi avviare alla profilassi.

Nella scelta della popolazione esposta non si è potuto procedere a una definizione restrittiva come quella usata nelle due indagini più recenti in reparti maternità [5,6], cioè i soli bambini che avessero avuto contatto con l'infermiera durante il periodo francamente sintomatico (luglio) o sintomatico (da aprile a luglio), in quanto questo criterio avrebbe escluso dalla corte degli esposti l'unico caso accertato (nato in marzo). L'unità di coordinamento ha quindi adottato una definizione che generalmente si applica ai contatti stretti e conviventi, cioè fino a tre mesi prima dell'inizio sintomi. Sono stati così inclusi tutti i bambini nati nell'ospedale dal 1° gennaio fino al 28 luglio (48 ore dopo l'ultimo turno lavorativo dell'infermiera). Sono stati esclusi i bambini che per condizioni patologiche sono stati trasferiti immediatamente dopo il parto alla terapia intensiva neonatale o quei bambini che sono stati ricoverati esclusivamente nei periodi in cui l'infermiera non ha prestato servizio. Anche in questi casi però, precauzionalmente, sono stati inclusi fra gli esposti i bambini che sono passati dal reparto fino a 48 ore dopo che l'infermiera era stata in servizio. Sono stati definiti esposti così 1738 bambini. Questa definizione di corte degli esposti include una popolazione che ha una probabilità di infezione molto bassa, ma è stata motivata dall'elevato rischio di progressione verso forme cliniche ad alta gravità di una eventuale infezione contratta in epoca neonatale.

Per lo screening l'unità di coordinamento si è orientata su di un test basato sul rilascio di gamma-interferone (IGRA). L'obiettivo dello screening era di individuare i soggetti con infezione tubercolare latente, e soprattutto selezionare i bambini che andavano sottoposti a profilassi.

Il test è stato scelto in considerazione di alcuni recenti dati di letteratura e sulla base di considerazioni logistiche:

- a) Dai pochi studi su indagini in reparti maternità sono emersi alcuni dubbi sulla validità del TST nei neonati, in particolare i test risultavano tutti o quasi negativi anche in contesti dove molti indizi facevano sospettare un contagio piuttosto ampio [4-6];

- b) Alcuni studi hanno mostrato una maggiore specificità dei test IGRA rispetto al TST negli adulti [13] e non inferiore in adolescenti e bambini [14,15], anche se il guadagno in specificità è in molti contesti legato alla mancanza di cross-reattività con l'immunità indotta dal vaccino BCG [13,15] e alla negatività del test in corso di linfadenopatie da altri Micobatteri [16];
- c) Infine il fattore logistico: il numero dei soggetti da testare con il TST avrebbe reso complesso il doppio accesso previsto dalle procedure per questo test.

Per i bambini con l'esposizione ospedaliera l'unità di coordinamento ha deciso di indirizzare alla profilassi, i positivi al test in accordo con le linee guida internazionali [17]. Per i bambini nati a giugno e luglio, e risultati negativi al test a meno di tre mesi dall'esposizione, si è deciso di non iniziare comunque la profilassi ma di ripetere il test ad almeno tre mesi dalla nascita e di iniziare la profilassi in caso di positività di questo secondo test. Questa decisione è stata basata sui dati relativi a precedenti epidemie che suggerivano una probabilità a priori dell'infezione molto bassa.

Operate le scelte più critiche, tutti i genitori dei bambini sono stati invitati per lo screening, che prevedeva, oltre al test QFT-IT, anche una visita clinica e un'anamnesi allo scopo di individuare bambini con sintomi o segni di TB attiva. Lo screening è stato effettuato in tre ospedali cittadini: il Policlinico Gemelli, l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù, e l'Ospedale S. Camillo-Forlanini. Il cut off per la selezione dei soggetti positivi è stato stabilito al valore 0.35 sulla base di quanto definito dal produttore. Per i casi con risposte al test vicine al cut-off, fra 0.25 e 0.35, si è decisa la ripetizione a un mese del QFT-IT e l'esecuzione di un TST. I bambini positivi sono stati richiamati per effettuare una radiografia del torace, altri esami diagnostici e un'ulteriore visita clinica.

I bambini esposti saranno sottoposti a una sorveglianza attiva dei sintomi per i prossimi anni da parte di genitori e pediatri di libera scelta, per i quali è stata programmata una specifica formazione.

Sono altresì in corso accertamenti diagnostici sul personale che ha frequentato il reparto nel periodo considerato con il duplice scopo di indagare se fra essi esistano casi secondari o se siano ipotizzabili altre fonti di contagio

Risultati

Tutti i genitori dei 1738 bambini sono stati invitati a presentare il loro bambino per visita e test diagnostico. Vengono qui riportati i risultati preliminari relativi a 1343 bambini per i quali le visite cliniche ed i test sono stati effettuati fra il 18 agosto e il 10 settembre 2011. Tra i 1343 bambini testati, 118 sono risultati positivi al QFT-ITs (8.8%) e solo tre indeterminati (bassa risposta al mitogeno, <0.5 IU/mL). Non si osserva un chiaro trend con il mese di nascita: i mesi di gennaio, febbraio, marzo e luglio hanno più del 10% di positivi (12.3%, 11.8%, 10.0% e 10.8%, rispettivamente) e i mesi centrali, aprile, maggio e giugno intorno al 6% (6.1%, 6.7% e 6.7%, rispettivamente). La quasi totalità dei bambini positivi al QFT-IT sono stati successivamente testati con il TST. Ad eccezione del caso di TB attiva, nessun altro bambino è risultato positivo al TST e ad oggi non sono stati identificati altri casi di TB attiva.

Elementi di riflessione sulle scelte fatte

Si riportano alcuni punti, basati in parte sulle conoscenze precedenti, ma soprattutto su quella in corso (che non ha precedenti quanto a numero di soggetti testati), su cui è necessaria una riflessione per la corretta interpretazione dei risultati dei controlli fatti e per meglio utilizzare questa esperienza e le informazioni che può darci. Un paio di osservazioni inducono a rivolgere l'attenzione sulla specificità e sul valore predittivo del test.

- Il test mostra positività in bambini in tutto l'arco dei 7 mesi per cui è stata definita possibile l'esposizione. Non ci sono particolari concentrazioni di positivi in periodi specifici e c'è una discreta frequenza di positivi a gennaio, periodo ritenuto a rischio estremamente basso. Se si ammette come unica fonte di contagio l'infermiera, e ad oggi non vi sono indicazioni contrarie a questa ipotesi, appare improbabile che sia stata cospicuamente bacillifera così a lungo.
- Nei bambini che contraggono l'infezione tubercolare (diversamente dagli adulti) la malattia tende a svilupparsi frequentemente e con una certa rapidità [18], sorprende quindi che anche fra i bambini esposti da 6-7 mesi e positivi al test nessuno abbia sviluppato la malattia.

Non si conosce la specificità dei test IGRA nei bambini di questa classe di età per l'infezione latente da tubercolosi, ovvero non sappiamo quale sia la probabilità che un bambino che non ha contratto l'infezione risulti positivo. La specificità del QFT-IT è stata stimata per l'adulto intorno al 98% [13] ma è molto probabile che un test basato sulla risposta del sistema immunitario abbia caratteristiche di accuratezza differenti nei soggetti nel primo anno di vita rispetto agli adulti. I dati osservati potrebbero essere compatibili con una ridotta specificità di questo test nei bambini di età inferiore ad un anno.

Nel corso dell'indagine è stato più volte proposto di estendere lo screening a bambini nati nel 2010, anche sulla base di notizie di sporadiche positività in bambini nati prima di gennaio che avevano effettuato il test spontaneamente.

Le stime di specificità del test nell'adulto, unitamente all'incertezza sulla specificità nel bambino, hanno portato ad alcune considerazioni in merito. Anche assumendo una specificità del test in neonati o bambini molto piccoli pari a quella dell'adulto, se testiamo una popolazione di bambini che ha una probabilità molto bassa di essere stata infettata, la proporzione di non infetti fra quelli positivi al test sarà molto alta e dunque inizieremo la profilassi in una quota significativa di bambini che non ne hanno bisogno. Nel caso attuale, man mano che si estende a ritroso nel tempo la coorte dei bambini da testare i risultati del test diventano sempre meno affidabili, cioè la positività al test diviene molto poco indicativa dell'avvenuta infezione.

Un test, dunque, per avere un buon valore predittivo positivo, deve essere fatto in una popolazione dove è ragionevole che ci siano dei casi, altrimenti il risultato di positività al test non ha nessun significato clinico. Sottoporre i bambini a profilassi sulla base di un risultato di test che ha un basso valore predittivo positivo comporta pesanti problemi etici.

La necessità di un gruppo di controllo

A causa delle molte incertezze sulla accuratezza del test QFT-ITs nei soggetti in questa fascia di età [14,15], per una corretta interpretazione dei risultati dei test e soprattutto per le decisioni che ne derivano, si ritiene indispensabile testare un gruppo di controllo di neonati sani nati in altri ospedali della stessa fascia di età e con anamnesi negativa di esposizione a casi di tubercolosi polmonare. Pur nella consapevolezza delle difficoltà di reperire tale gruppo, si è convinti che l'interpretazione delle positività, le certezze sui periodi di esposizione, l'interpretazione di casi sporadici di positività al test fuori dai termini di osservazione e le azioni di sorveglianza e di controllo, possano essere guidate dalla stima della specificità del test nei bambini di questa età, ricostruibile unicamente attraverso l'effettuazione del test ad un gruppo di bambini di pari età, sicuramente non esposti.

Follow-up di tutti i bambini

Oltre ai problemi di specificità succitati, anche la sensibilità dei test IGRA e TST, in particolare nelle prime settimane dopo il contagio, è vicina ma non è uguale al 100% [13-15]; non si può perciò escludere che ci possa essere stato qualche bambino che si è infettato e che sia risultato negativo al test QFT-IT. Inoltre, l'insorgenza di TB attiva può verificarsi fino a molti anni dopo l'infezione anche, sebbene molto raramente, in chi ha effettuato profilassi. Rimane dunque un punto fondamentale la sorveglianza attiva dei sintomi di questo gruppo di bambini, sia quelli che sono risultati positivi sia quelli che sono risultati negativi al test, coinvolgendo sia i genitori che i pediatri di base. A tale scopo si sta pianificando un intervento di formazione specifico.

Le sfide per la sanità pubblica

L'intervento che abbiamo descritto ha comportato uno sforzo enorme per le strutture del servizio sanitario, cliniche, laboratoristiche e di igiene pubblica, coinvolte. In sole tre settimane sono stati richiamati 1738 genitori, ottenendo una compliance altissima (95%) tenuto conto anche del periodo (era agosto e molte famiglie erano in ferie), della quota di non residenti (il Gemelli attrae partorienti da tutto il centro sud Italia) e dell'invasività di un prelievo sanguigno di 3 ml nel neonato. La fuga verso laboratori diversi da quelli individuati come di riferimento per l'indagine è stata molto modesta, per quanto abbiamo potuto constatare. Ciò ha messo in evidenza un capitale di fiducia del Servizio Sanitario inatteso.

Durante le indagini, che non sono ancora concluse, vi è stata una enorme pressione da parte dei media. La comunicazione del rischio è stato uno dei punti su cui i messaggi dei media e quelli dei professionisti impegnati nell'intervento divergevano. Mentre per i genitori dei bambini esposti, il contatto diretto con gli operatori, che capillarmente hanno portato avanti le misure di controllo, ha potuto veicolare un messaggio chiaro che correttamente distingueva i concetti di positivo al test, infetto e malato, tutti i genitori di bambini non inclusi nella coorte, ma nati recentemente in quel reparto in questione hanno ricevuto le informazioni solo dai media, che hanno spesso fatto confusione fra positivi al test e malati creando disorientamento e ansia.

Bibliografia

1. La tubercolosi in Italia. Rapporto 2008
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1472_allegato.pdf
2. Moro M L, Malfait P, Salamina G, D'Amato S. Tuberculosis in Italy: available data and open questions. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 27–36. *Farchi Int J Tuberc Lung Dis*. 2008
3. Farchi S, Mantovani J, Borgia P, Giorgi Rossi P. Tuberculosis incidence, hospitalisation prevalence and mortality in Lazio, Italy, 1997-2003. *Int J Tuberc* 2008 Feb;12(2):193-8
4. Nivin B, Nicholas P, Gayer M, Frieden TR, Fujiwara PI. A continuing outbreak of multidrug-resistant tuberculosis, with transmission in a hospital nursery. *Clin Infect Dis* 1998 Feb;26(2):303-7
5. Sen M, Gregson D, Lewis J. Neonatal exposure to active pulmonary tuberculosis in a health care professional. *CMAJ* 2005; 172:1453-56
6. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM, Roversi P, Deeks J, Fabbri LM, Lalvani A. T Cell–Based Tracking of Multidrug Resistant Tuberculosis Infection after Brief Exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:288–295
7. Lee LH, LeVeae CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998;27:474-7
8. Mihăilescu P, Calciu B, Ionescu J. [Epidemic of tuberculosis in a maternity hospital triggered by congenital tuberculosis in a newborn infant]. *Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Pneumoftiziol* 1979; 28(2):85-93.
9. Burk JR, Bahar D, Wolf FS, Green, J, Bailey WC. Nursery exposure of 528 newborns to a nurse with pulmonary tuberculosis. *South Med J* 1978;71(1):7-10.
10. Light IJ, Saidleman M, Sutherland JM. Management of newborns after nursery exposure to tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109(4):415-9.
11. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Rudolph N, Buynoski G. Miliary tuberculosis in two infants after nursery exposure: epidemiologic, clinical, and laboratory findings. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:267-71.
12. Laartz BW, Narvarte HJ, Holt D, Larkin JA, Pomputius WF III. Congenital tuberculosis and management of exposures in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:573–579.
13. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):88-99.
14. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; e-publication ahead of print 8 June 2011 doi:10.5588/ijtld.10.0631
15. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, Mahomed H. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Aug;30(8):694-700.
16. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon- γ Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous *Mycobacterial* Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; Aug 1;45(3):322-8.

17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. London: Royal college of Physicians; 2006. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes
18. Marais B J, Gie R P, Schaaf H S, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392–402.