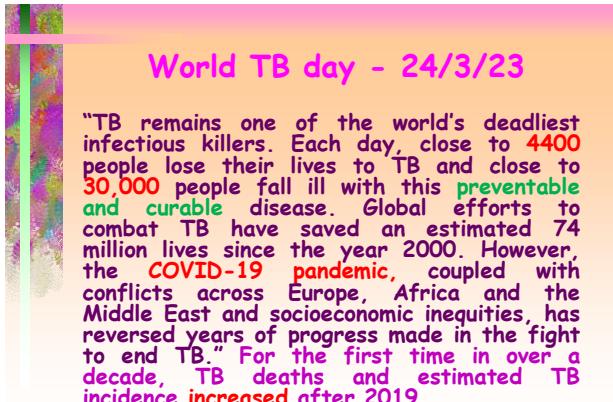


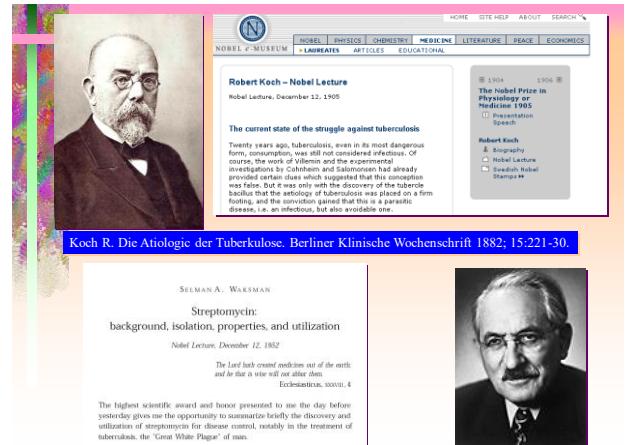
## Tubercolosi



**Il 10/4/1882 Robert Koch annuncia la scoperta dell'agente eziologico della tubercolosi**

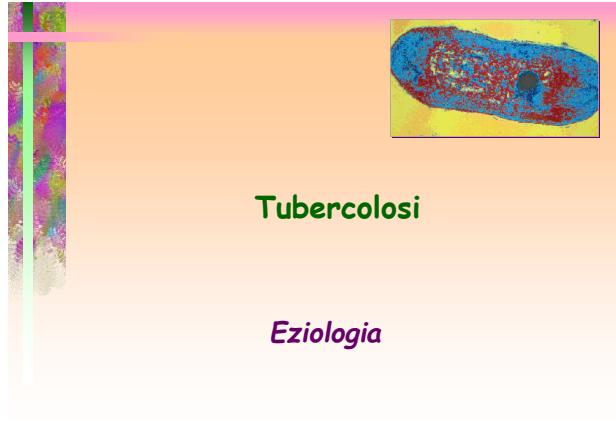


"TB remains one of the world's deadliest infectious killers. Each day, close to 4400 people lose their lives to TB and close to 30,000 people fall ill with this preventable and curable disease. Global efforts to combat TB have saved an estimated 74 million lives since the year 2000. However, the COVID-19 pandemic, coupled with conflicts across Europe, Africa and the Middle East and socioeconomic inequities, has reversed years of progress made in the fight to end TB." For the first time in over a decade, TB deaths and estimated TB incidence increased after 2019.

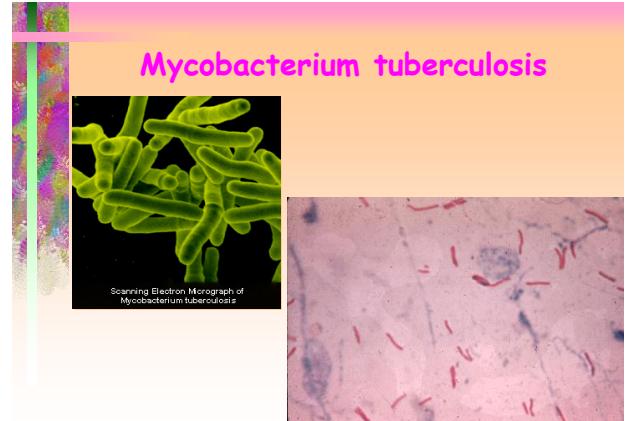


3

4



5



6



7



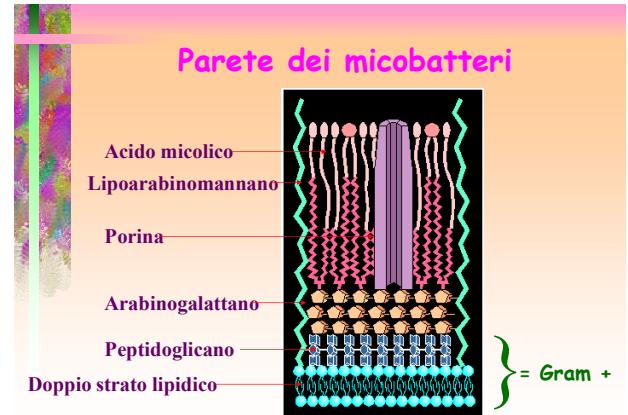
2

**Microbiologia dei micobatteri**



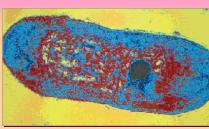
- Aerobio stretto
- Optimum di temperatura a 37°C
- Sensibile al calore, distrutto in autoclave in pochi minuti ma non dal freddo
- Notevole resistenza all'essiccamiento
- Discreta sensibilità ai comuni disinfettanti, soprattutto se inglobato in materiali organici
- Elevato contenuto in **lipidi** (grassi neutri, cere) cui si deve l'alcool acido resistenza
- Importanza della componente proteica che comprende l'antigene (**tubercolina**) responsabile dell'ipersensibilità di tipo ritardato dimostrabile nei soggetti infetti

9



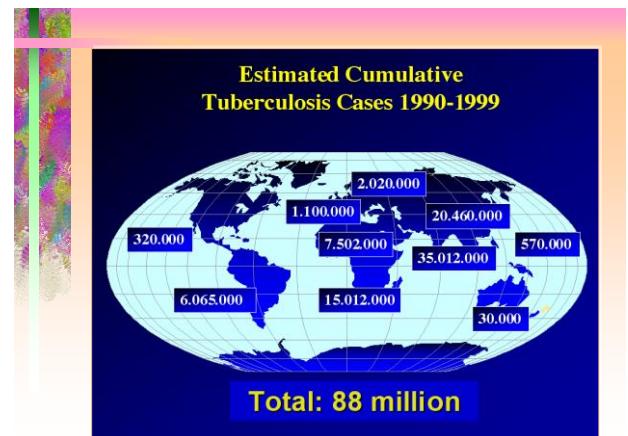
10

**Tuberculosis**

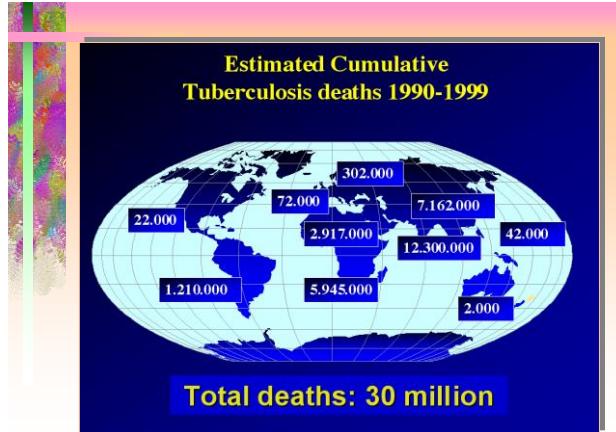


**Epidemiologia**

11



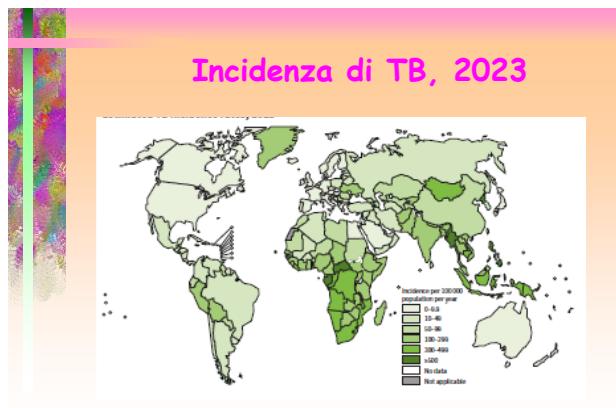
12



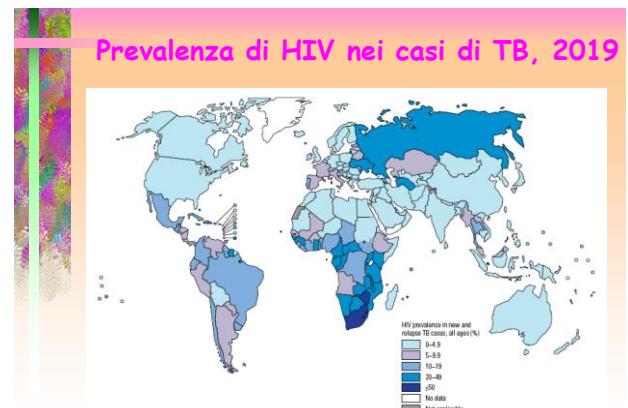
13



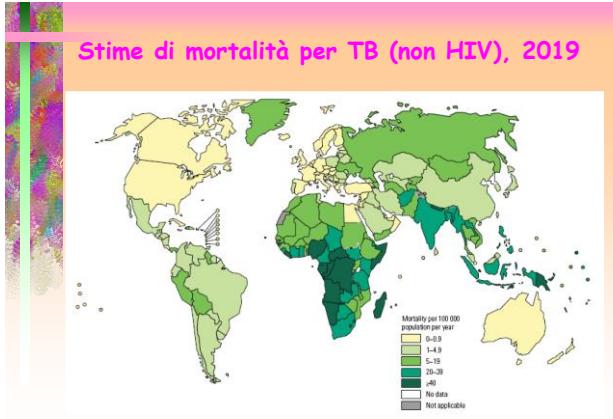
14



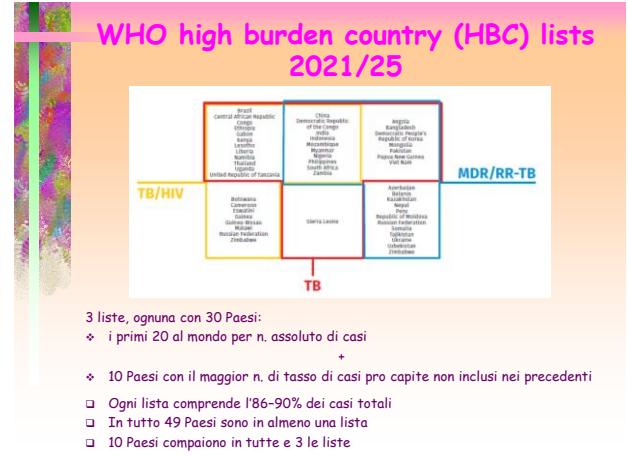
15



16



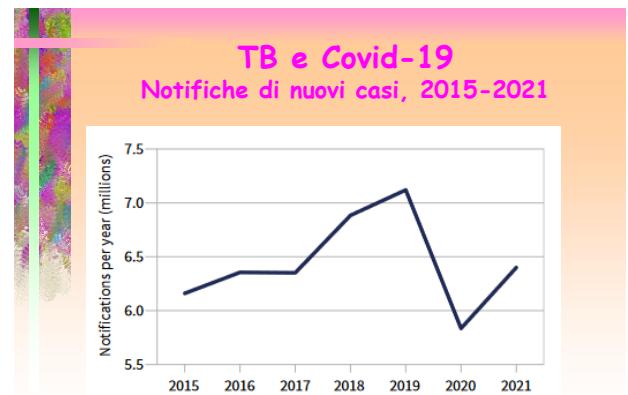
17



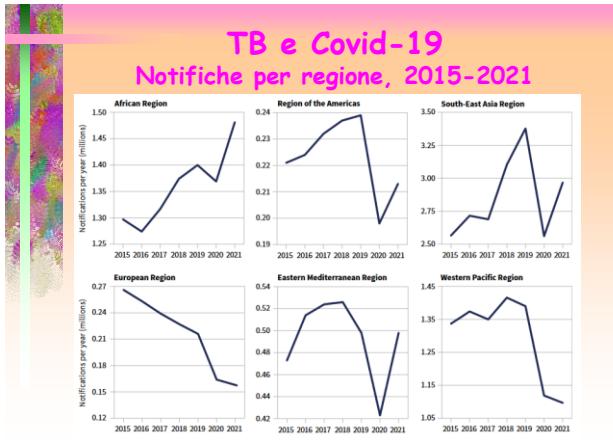
18

- La TB nel mondo della pandemia 2020**
- 5,8 milioni di nuovi casi, l'86-90% dei quali nei 30 paesi ad elevata incidenza ("High burden countries")
  - 1,5 milioni di morti, 0,24 milioni tra pazienti HIV-positivi (nel 2019 si era scesi a 1,4 in totale)
  - Pazienti in trattamento nel 2019 e nel 2020: riduzione del 15% (da 177.000 a 150.000)
  - Trattamento TB latente nel 2019 e nel 2020: riduzione del 21% (da 3,6 a 2,8 milioni)

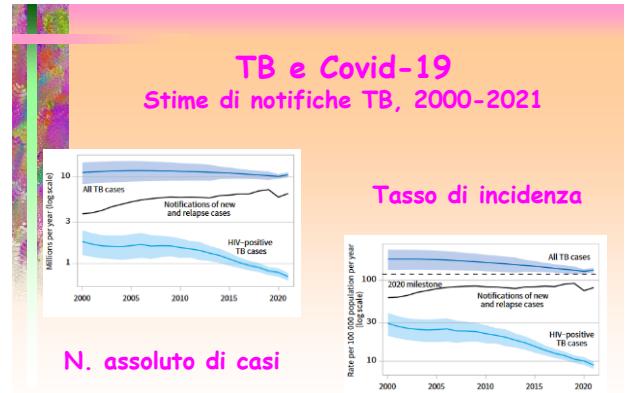
19



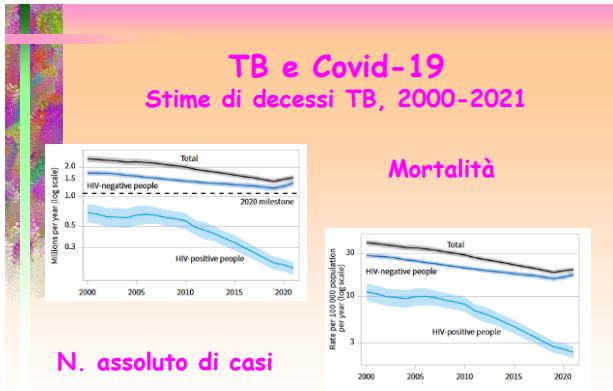
20



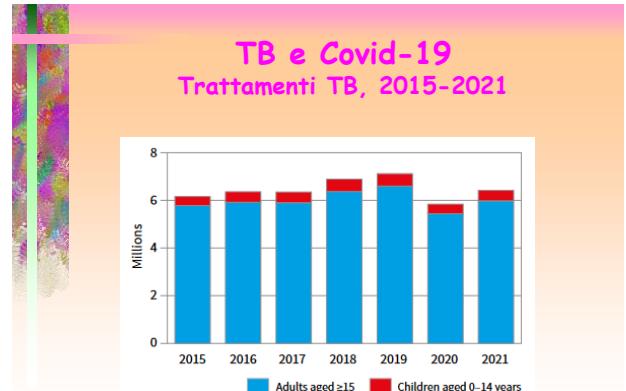
21



22



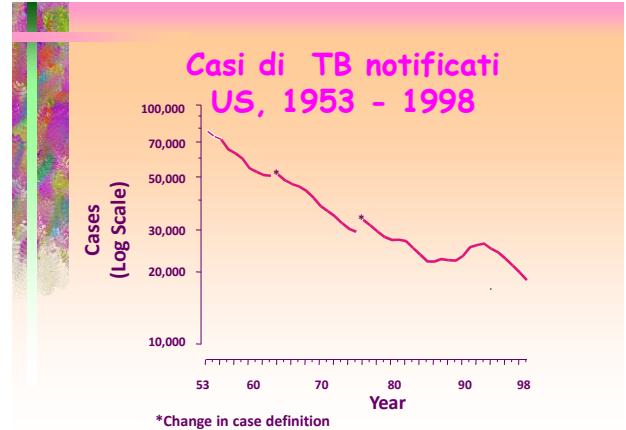
23



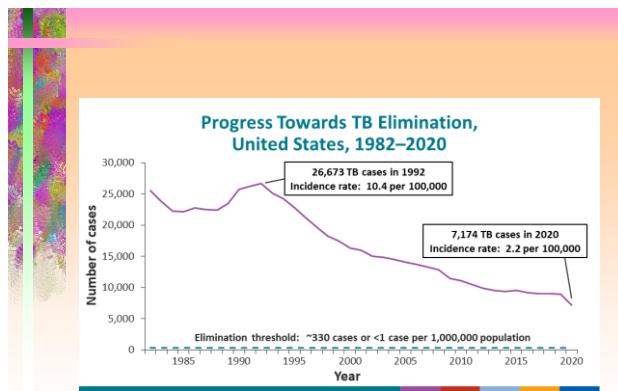
24



25



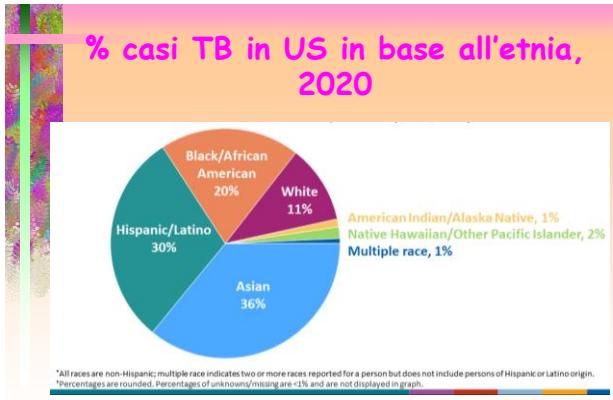
26



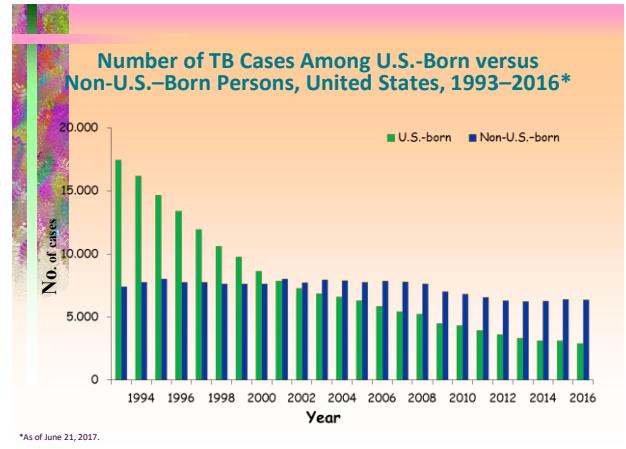
27



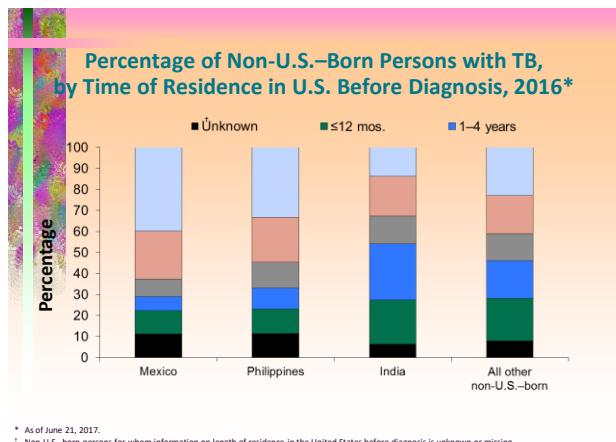
28



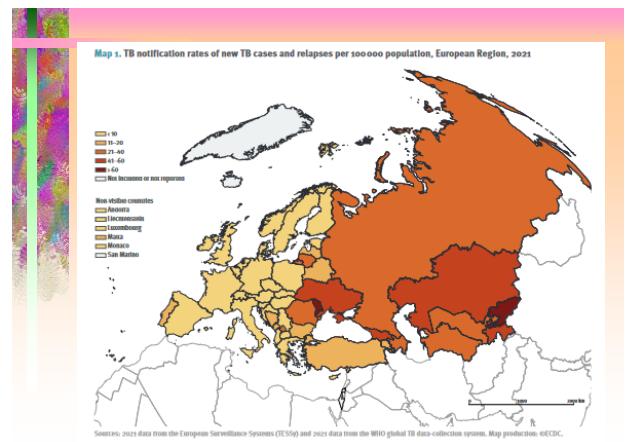
29



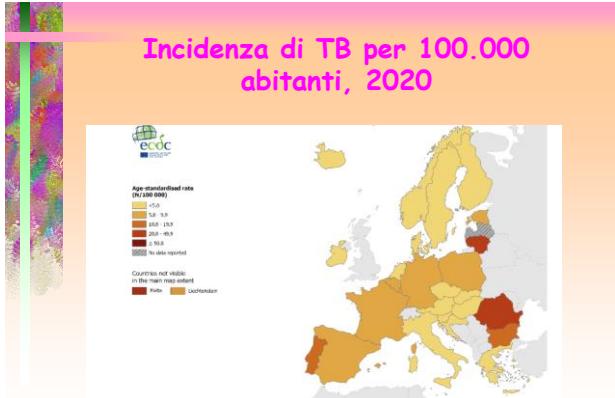
30



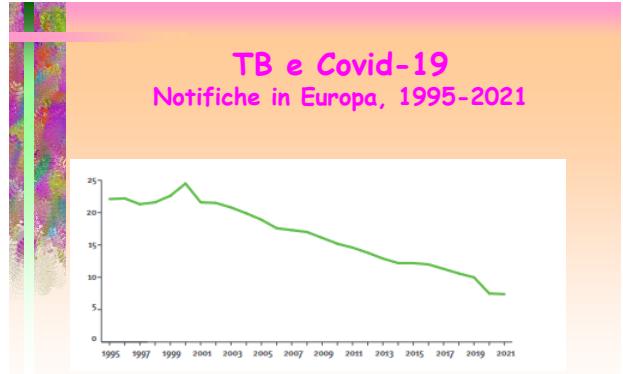
31



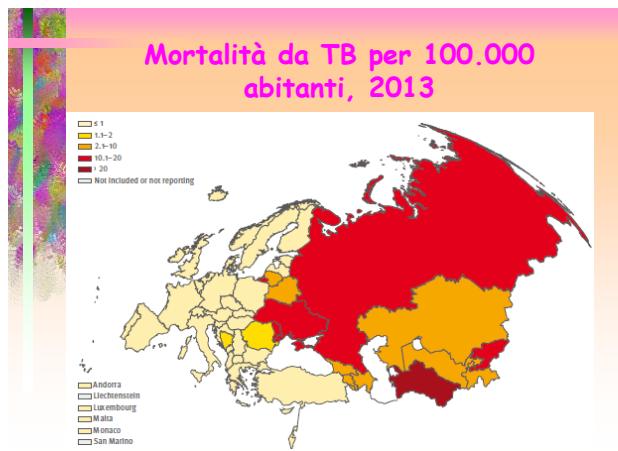
32



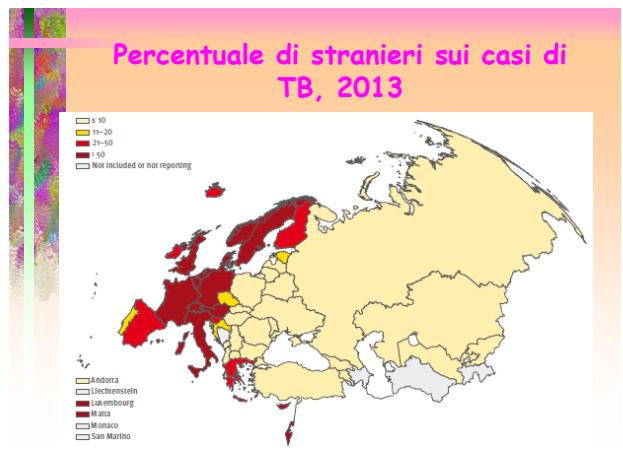
33



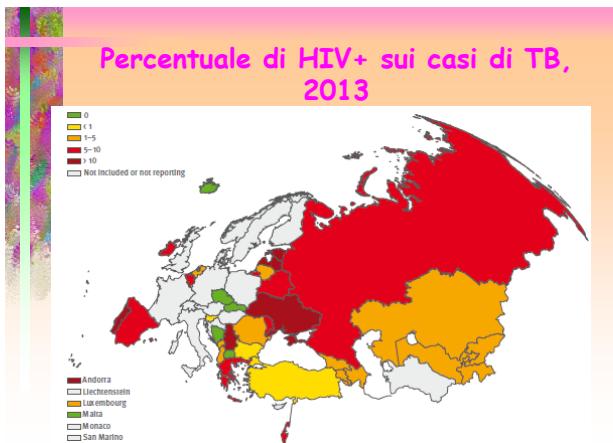
34



35



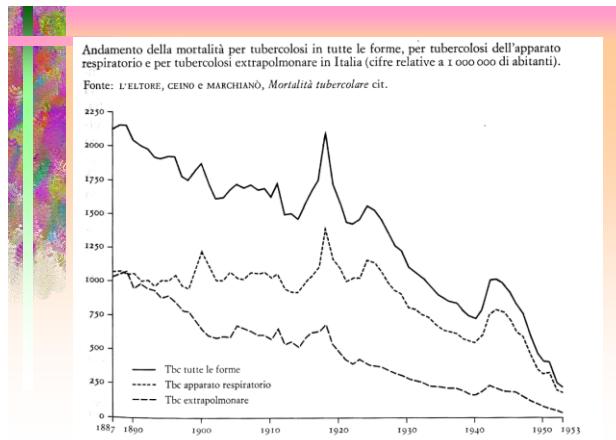
36



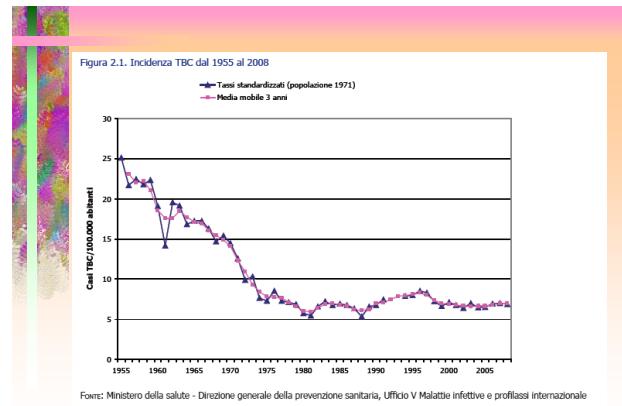
37



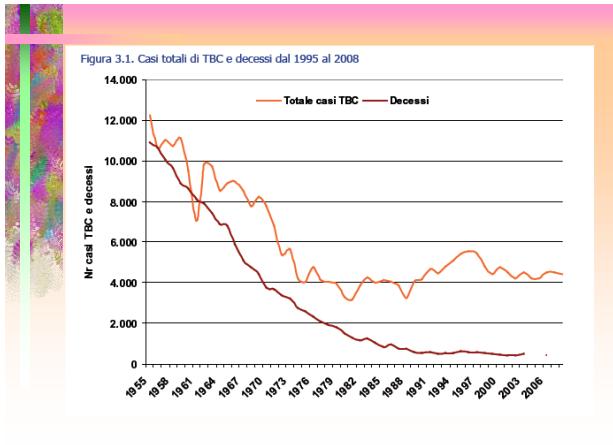
38



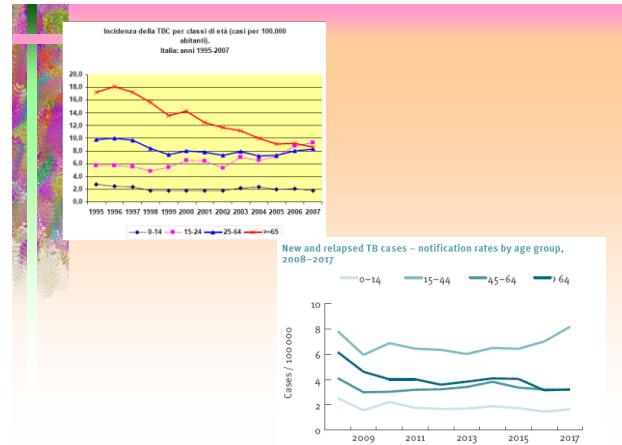
39



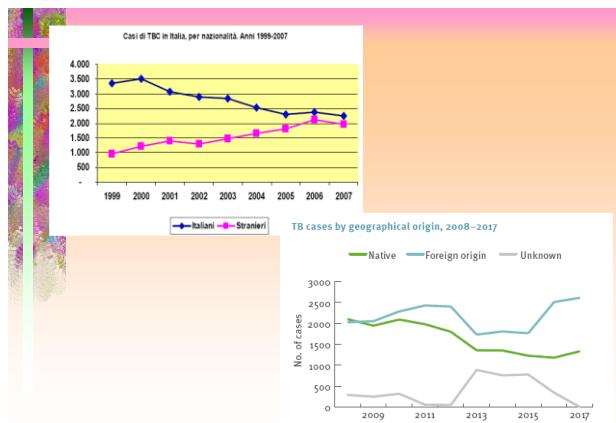
40



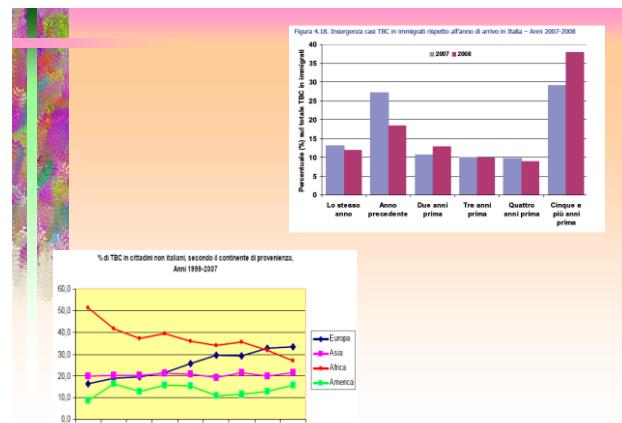
41



42



43



44

**Italia dati 2022**

- 2700 nuovi casi, tasso di incidenza 4,6/100,000
- 332 morti

Why did people fall ill with TB in 2022?

Causa	Numero di casi (stima)
Inhalation of droplets containing M. tuberculosis	~350
Direct contact with an infected person	~250
Indirect contact with an infected person	~150
Unknown	~50

45

**Tubercolosi**

**Modalità di trasmissione**

46

**Le particelle infettanti**

Goccioline di Flügge → Sospensione nell'aria → Evaporazione e riduzione a dimensioni di 1-5 μ con bacilli vivi e vitali

Possibilità di essere inalati fino a livello alveolare

47

**MODALITA' DI TRASMISSIONE**

- **CONTAGIO INTERUMANO**
  - » via più comune: VIA AEROGENA
- **SORGENTE D'INFEZIONE:**
  - » Espettorato di soggetti affetti da forme aperte
  - » Eliminazione nell'ambiente di DROPLETS che evaporando danno origine a particelle residue (DROPLETS NUCLEI) che rimangono nell'aria per un lungo periodo, in modo particolare nei luoghi confinati o senza ventilazione
  - » Un colpo di tosse di un paziente bK positivo dà origine a 3000 droplet nuclei carichi di germi
- **VIA GASTROINTESTINALE:** bacillo bovino
- **VIA CUTANEA:** rara

48

## Contagiosità

- I pazienti sono certamente contagiosi se viene dimostrata la presenza del microrganismo nell'esame diretto dell'espettorato
- In tal caso siamo in presenza di una "forma aperta" o "bacillifera" di tubercolosi polmonare e il paziente deve essere sottoposto a misure di isolamento respiratorio
- Negli altri casi la tubercolosi, pur essendo una malattia infettiva, non è contagiosa

49

## Contagiosità

- In attesa di conferma, i pazienti dovrebbero essere considerati potenzialmente infettivi se:
  - » Tossiscono
  - » Vengono sottoposti a procedure che inducono la tosse o provocano la formazione di aerosol
  - » Non sono in terapia o l'hanno iniziata da poco o hanno una scarsa risposta clinica alla terapia

50

## È pericoloso il contagio?

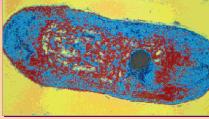
- Ogni paziente contagioso infetta 7-10 contatti
- Il 40-50% dei contatti stretti si infetta
- Nei contagiati il 5-10% si ammala di TB
  - » 3-5% malati nei primi 2 anni
  - » 2-5% cumulativo per il resto della vita

51

## Fine contagiosità

- I pazienti possono essere considerati non più infettivi se rispondono a tutti i seguenti criteri:
  - » Sono in trattamento adeguato
  - » Hanno avuto una risposta clinica significativa alla terapia
  - » Hanno 3 risultati consecutivi negativi di ricerca diretta del bK nell'espettorato

52



**Tubercolosi**

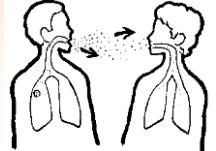
*Patogenesi*

53

## Patogenesi

**Fase prodromica**

- Inalazione di aerosoli infetti
- Ingestione da parte dei macrofagi alveolari inattivi
- Blocco fusione lisosoma-fagosoma
- Moltiplicazione (**patogeni intracellulari**)



54

## Patogenesi

- La replicazione nei macrofagi alveolari inattivi genera nuovi bacilli, detriti cellulari e batterici
- Induzione di fattori chemiotattici dell'ospite e richiamo di macrofagi e linfociti circolanti
- Infiltrazione di
  - » macrofagi
  - » T linfociti
- I primi a migrare entro 4 ore sono i neutrofili che vengono sostituiti entro 12 ore dai monociti-macrofagi e linfociti T (linfociti CD4+ e CD8+)

55

## Patogenesi

- Attivazione dei linfociti T helper → produzione di anticorpi, risposta inefficace nel controllo della malattia
- Linfociti T citotossici → lisi cellule fagocitiche contenenti micobatteri in replicazione → fagocitosi e uccisione dei micobatteri

56

## Formazione del granuloma = tubercolo

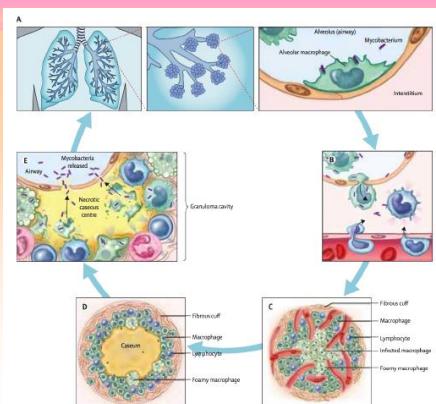
- Delimitazione dei batteri da parte di:
  - » Cellule giganti multinucleate derivanti dalla fusione di più macrofagi (cellule di Langhans)
  - » Cellule epiteliodi (macrofagi stipati a raggiera)
  - » Strato di fibroblasti che producono grosse quantità di collagene

57

## Evoluzione del granuloma

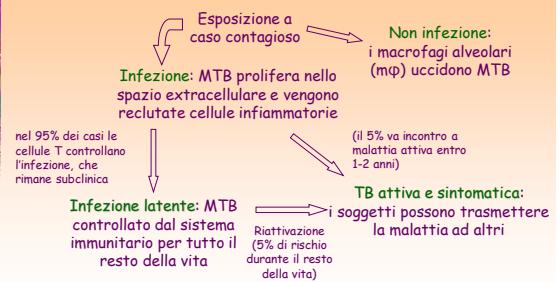
- Nella zona centrale si instaura una **necrosi caseosa** (come formaggio fuso, dovuta all'elevato contenuto in lipidi dei detriti micobatterici)
- I tubercoli vanno poi incontro a **fibrosi o calcificazione**
- Nel granuloma possono persistere per lunghi periodi, anche decenni, micobatteri vitali → **infezione latente**
- Il contenimento dell'infezione richiede una continua sorveglianza immunologica ad opera di macrofagi attivati e linfociti specifici

58

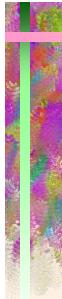


59

## Dall'esposizione alla malattia



60



## Patogenesi

- Il 10% dei soggetti immunocompetenti che vengono a contatto con il bK svilupperanno la malattia
- L'infezione da HIV è il principale fattore di rischio per lo sviluppo della TB
  - » Rischio del 7-10% per anno
- Esistono alcune condizioni che aumentano il rischio di progressione della malattia

61



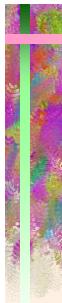
Table 15. Risk factors associated with tuberculosis.

Risk factor	Fold risk of active TB compared to those without the risk factor	Risk of progression to active TB in those with presumed LTBI (relative to those without the same risk factor)
HIV	20 to 40 <sup>10</sup>	50 to 110 <sup>10,11</sup>
Silicosis	2 to 40 <sup>12</sup>	2 to 10 <sup>12</sup>
CRF requiring dialysis	7 to 50 <sup>13</sup>	10 to 25 <sup>13,14</sup>
TNF-α inhibitors	1.5 <sup>15</sup>	1.7 to 30 <sup>15</sup>
Treatment with glucocorticoids	2 <sup>16</sup>	4.9 <sup>16</sup>
Diabetes mellitus	3 <sup>17</sup>	2 to 3.0 <sup>18,19</sup>
Under nutrition or underweight	12 <sup>20</sup>	2 to 3 <sup>21</sup>
Smoking	2 <sup>22</sup>	2 to 8 <sup>22</sup>
Biomass fuel exposure	2 <sup>23</sup>	Insufficient data
Alcohol abuse	3 <sup>24</sup>	1.5 <sup>24</sup>
Sex	2 <sup>25,26</sup> (after adolescence)	Limited and discordant data <sup>25,26</sup>
Age	1.5 to 2.0 times older than those under 20 years of age <sup>27</sup>	4 to 10 <sup>27</sup>
Malignancy	4 to 5 <sup>28</sup>	16.0 (Carcinoma of head and neck) <sup>28</sup>
Genetic polymorphisms	Many genes associated with increased risk (summarized in <sup>29</sup> )	Genes may be associated with increased risk of infection but not disease <sup>29,30</sup>
Transplantation-related IS therapy	15 to 20 <sup>31</sup>	20 to 74 <sup>31,32</sup>
COPD	2 (in those using inhaled corticosteroids) <sup>33</sup>	Insufficient data
Overcrowding and poverty	Increased risk <sup>34</sup>	Increased risk <sup>34</sup>
Recent TB infection (<2 years)	N/A	15.0 <sup>35,36</sup>
Apical fibroosicular changes on CXR	N/A	6 to 19 <sup>37</sup>
Adapted from		

A comprehensively referenced table is available in the online supplement

<sup>1</sup> TB incidence 5 fold higher even in HIV co-infected persons on ART<sup>37</sup>.

62



## Riattivazione di infezione tubercolare latente

- Elevati tassi di prevalenza dell'infezione tubercolare latente in immigrati
- Fattori scatenanti la riattivazione:
  - » emarginazione sociale
  - » stress emotivo
  - » alcolismo
  - » droga
  - » variazioni dietetiche
  - » infezione da HIV

63



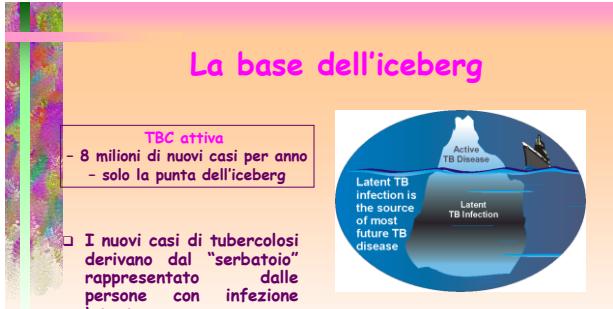
### Infezione latente

- bassa replicazione di M. tuberculosis
- non ci sono lesioni d'organo
- prevede l'uso di 1 solo farmaco per 6-9 mesi
- costituisce il serbatoio della fase di infezione attiva
- 1/3 della popolazione mondiale ne è affetta

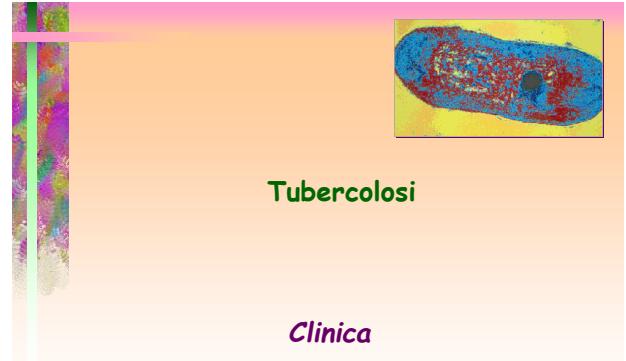
### Fase attiva

- replicazione attiva di M. tuberculosis che si manifesta con lesioni d'organo caratteristiche
- necessita di una terapia anti-TBC efficace per almeno 6 mesi con almeno 4 farmaci

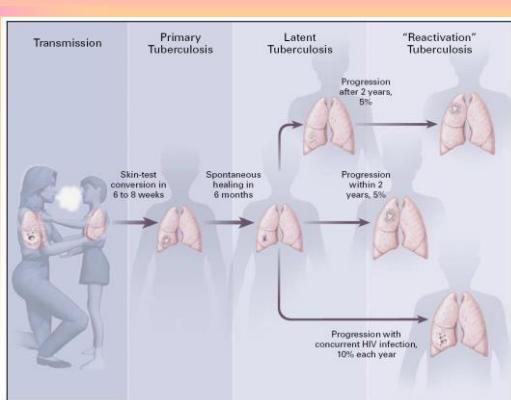
64



65



66



67



68

## Tubercolosi primaria: anatomia patologica

### □ Focolaio viscerale

- » Volume: grano di pepe, pisello, nocciola
- » In genere unico nodulo nettamente demarcato
- » Superficie giallo-chiara o bianca
- » Consistenza pastosa dovuta al nucleo caseoso
- » Va incontro a trasformazione calcifica totale
  - fenomeni successivi flogistici su base fibrinosa e leucocitaria
  - nucleo centrale di calcificazione
  - successive calcificazioni attorno al nucleo

## Tubercolosi primaria: anatomia patologica

### □ Focolaio ghiandolare

- » fenomeni istopatologici simili a quelli del focolaio viscerale
- » linfonodi nell'immediata tributarietà ed i successivi su 2-4 centri, fino a quelli parailari e talora tracheo-bronchiali
- » evoluzione necrotico-caseosa o calcifica

### □ Linfoangioite intermedia

- » si interpone tra la componente viscerale e quella adenopatica
- » esprime l'interessamento delle vie linfatiche indotto dai batteri

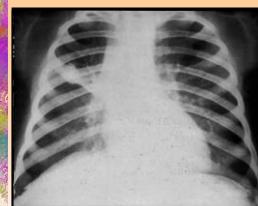
69

70

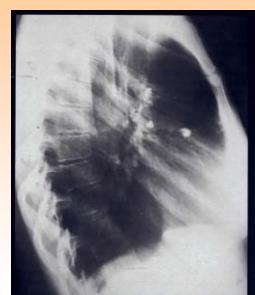
## Tubercolosi primaria: sintomatologia

- In genere il complesso primario decorre in modo del tutto **silente** senza dare alcun avvertimento clinico sia di carattere generale che locale, producendo solo segni di ordine radiologico e biologico
- L'evoluzione è in genere verso la fibrosi e la calcificazione, ma si possono avere anche casi complicati
  - » complesso primario a decorso protratto
  - » complesso primario a grande componente infiammatoria
  - » complesso primario caseoso gigante

Esi calcifici di complesso primario  
del polmone destro



Complesso primario in atto nel  
polmone destro



71

72



## Tuberculosis post-primaria

- In soggetti immuni
- Reinfestazione o riattivazione endogena
- Apici o parte superiore dei lobi inferiori
- Caseificazione, cavitazione
  - » con la formazione di caverne, il contenuto necrotico viene eliminato nelle vie aeree e dà luogo a lesioni satelliti
  - » l'interessamento massivo di segmenti o di lobi polmonari causa la polmonite tubercolare
- Rare adenopatie
- Diffusione locale o sistemica
  - » miliare
  - » tubercolosi extra-polmonare



73



## TB post-primaria

- Forma essudativa e forma produttiva: risposte diverse dell'organismo allo stesso stimolo batterico
- Forma essudativa: infiltrato precoce di Assmann-Redeker, lobite TBC, broncopolmonite a localizzazioni multiple, caverna TBC
- Forma produttiva: opacità nodulari dei lobi superiori
- Forme essudative e produttive spesso coesistono rendendo più complessi i quadri radiologici

74



## Tuberculosis post-primaria

- Infiltrato precoce di Assman
  - » Processo circoscritto, in sede retroclavare o sottoclavare
  - » Esordio: manifestazione nodulare con tendenza alla colligazione
  - » Spesso il primo segno è l'emottisi, in quanto i disturbi compaiono solo dopo la formazione della caverna
  - » Talora sono presenti sintomi simil-influenziali (astenia, febbre, sudorazione, anorexia)
- Polmonite caseosa
  - » Si caratterizza per la presenza di lesioni caseose a carico dell'intero polmone
  - » Andamento francamente pneumonitico
  - » Inizio brusco: febbre elevata e stato tossiemico
  - » I segni obiettivi e radiologici possono far pensare ad una forma non tubercolare, ma la presenza del bk nell'espettorato e delle caverne permette la diagnosi

75



## Tuberculosis post-primaria

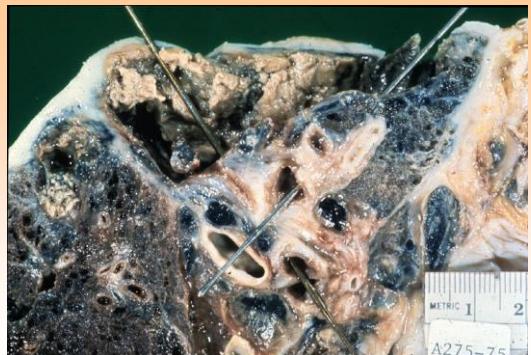
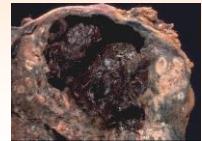
- Broncopolmonite tubercolare a focolai disseminati
  - » Broncoalveolite caseosa a focolai multipli che tendono a confluire ed escavarsi (tisi galoppante)
  - » Esordio iperacuto, febbre elevatissima, compromissione dello stato generale, tosse, dispnea, frequente emottisi ed espettorato positivo per bk
  - » RX torace: differenziazione da broncopolmoniti batteriche e metastasi
- Tubercolosi cavitaria cronica (tisi)
  - » Evoluzione dei processi colligativi del polmone
  - » ELEMENTO PATOGNOMICO: la caverna
  - » Positiva la ricerca del bacillo di Koch

76



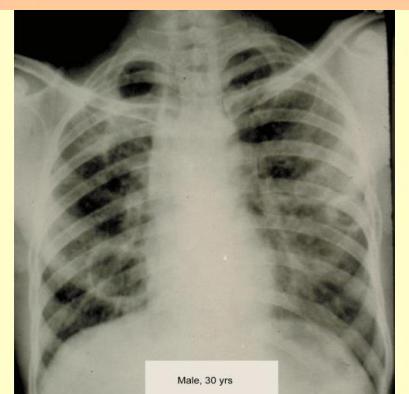
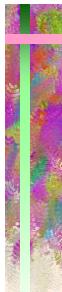
### Caverne

- perdita di tessuto polmonare
- disseminazione dei bacilli al polmone, ad altri organi quali trachea, laringe, ed in seguito a degluttizione all'apparato digerente
- erosione dei vasi ematici con emottisi
- emissione dei bacilli all'esterno con saliva (fonte di contagio)



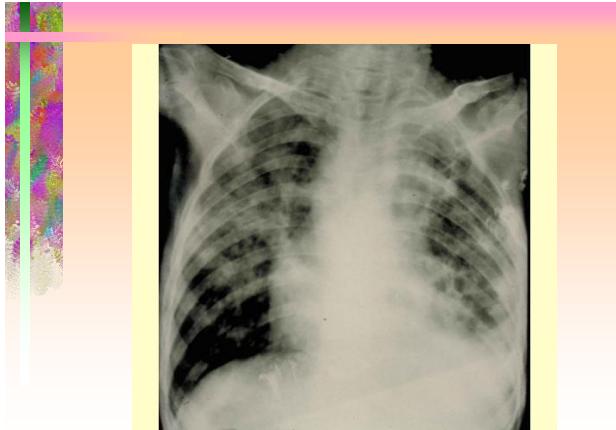
77

78



79

80



81

**Sintomi di TB**

- Sintomi generali
  - » Febbre
  - » Brividi
  - » Sudorazione notturna
  - » Inappetenza
  - » Perdita di peso
  - » Astenia
- +
  - Sintomi tipici dell'organo interessato

82

**Sintomi di TB polmonare**

- Tosse produttiva (durata >3 settimane)
- Dolore toracico
- Emoftoe o emottisi

83

**Diffusione per via broncogena: broncopolmonite**

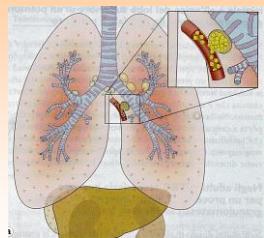
The diagram illustrates the progression of tuberculosis via the bronchial route. It shows a primary complex in the upper lobe of one lung, with a cavity containing a tubercle bacillus. An arrow indicates the spread of the infection through the bronchi to the lower lobe, where a secondary lesion is shown developing in the lung tissue. An inset provides a detailed view of the cellular and bacterial components within the lung tissue.

A photomicrograph of a lung biopsy specimen showing multiple tubercles (tuberculomas) characterized by caseating necrosis. White arrows point to specific areas of interest within the tissue.

84



### Invasione per via ematica: TB miliare o extrapolmonare



### Tubercolosi miliare

- Tipica manifestazione del periodo post-primario
- Si tratta di una vera e propria **sepsi tubercolare** a partenza da un focolaio colliquato che si rompe in un vaso sanguigno o linfatico

85

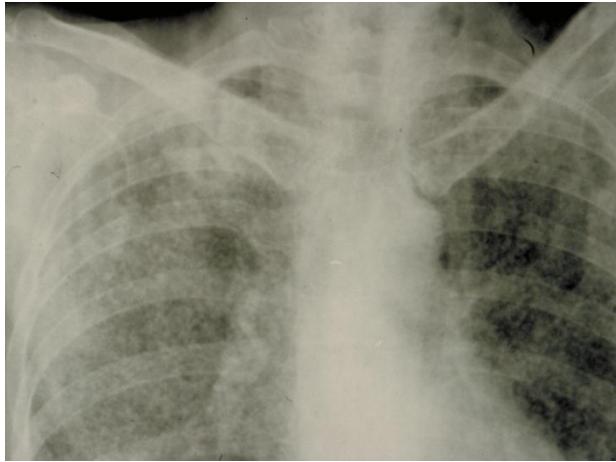
86



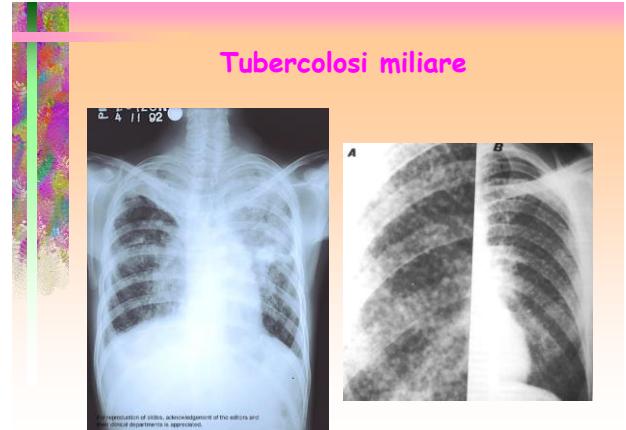
87



88



89



90

**TB miliare**

- Esordio aspecifico e insidioso: febbre anche elevata, malestere, anoressia, calo ponderale
- **Miliari acute:** abbondanza di segni e sintomi generali, scarsità di quelli respiratori. Ipertensione endocranica (cefalea, vomito, deviazione oculare, scosse tonico-cloniche), epato-splenomegalia, turbe gastrointestinali
- **Miliari a decorso lento:** colpiscono soprattutto soggetti provenienti da zone ad elevata endemia o soggetti autoctoni di età avanzata. Segni e sintomi di ordine generale presenti ma sfumati, rara una focalità evidente
- Considerazioni: discrasie ematiche → aspirato midollare spesso bK+, epatosplenomegalia → biopsia epatica + per granulomi
- Febbre ad andamento non tipico: è possibile febbricola

91

**Invasione per via ematica: TB miliare o extrapolmonare**

92

### TB extrapolmonare: principali localizzazioni

- Pleura
- Sistema nervoso centrale (meningite)
- Linfonodi
- Apparato genitourinario
- Ossa ed articolazioni
- ...

Qualunque organo può essere colpito!

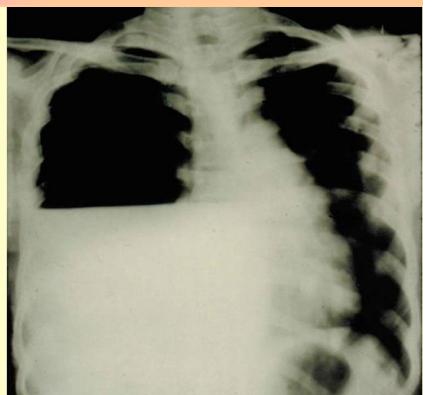
93

### Pleurite tubercolare

- più frequente causa di pleurite
- TB primaria o post-primaria
- diffusione per contiguità dai polmoni
- forma secca o essudativa

sintomi: febbre, dolore toracico, tosse non produttiva

94



95



96



### Meningite tubercolare

- diffusione linfoematogena
- periodo prodromico: febbre, astenia, sonnolenza
- insorgenza subdola dei segni meningei
- frequente compromissione dei nervi cranici (meningite della base)
- liquor limpido, iperteso, ipoglicorrachia ed ipoclorurorrachia, iperprotidorrachia, cellule di tipo linfocitario

97



### TB renale

- diffusione ematogena
  - spiccata tendenza all'escavazione
  - eliminazione di bK con urine
  - interessamento secondario di vie urinarie e genitali
- 
- sintomi: disuria, piuria acida ed ematuria

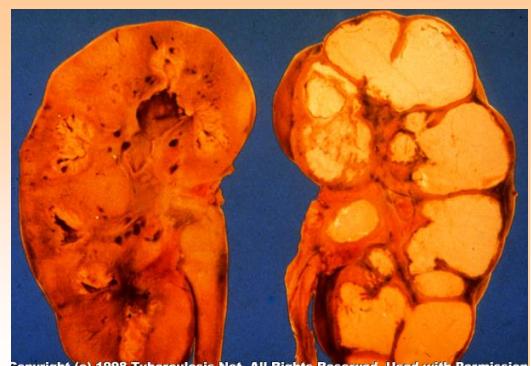
98



### Lesioni specifiche a carico del rene destro



99



100



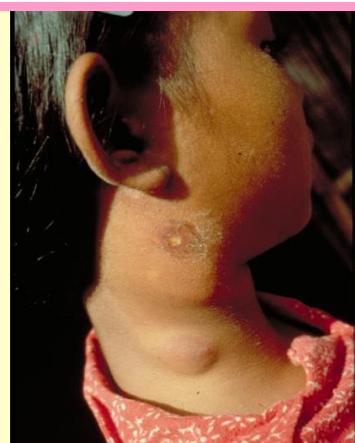
### TB linfoghiandolare superficiale (scrofola)

- stazioni laterocervicali e sottomandibolari
- istologia: formazioni granulomatose e caseificazione
- obiettività: linfonodi dapprima parenchimatosi e mobili, poi zone di rammollimento (caseificazione), formazione di pacchetti fissi alla cute, fistolizzazione

101



102



103



104



## TB ossea

- Modalità di infezione
  - » per via ematogena
  - » per contiguità
  - » per via linfatica
- quadro clinico più tipico: spondilite (morbo di Pott)
- Sede
  - » coinvolte soprattutto le ultime vertebre toraciche e le prime lombari
  - » è interessato il corpo vertebrale, in particolare la faccia anteriore
  - » in genere sono interessati più corpi contigui con distruzione del disco che esita nei tipici crolli "a cuneo"

105



107



## Clinica

- Dolore lombare (100%)
- Deficit neurologici (40%)
- Spesso mancano i segni di coinvolgimento sistemico (febbre assente, emocromo nella norma, mancanza dei segni di una TBC pregressa)
- nel morbo di Pott la distruzione dei corpi e dei dischi intervertebrali può provocare deformazione della colonna (gibbo) ed ascessi ossifluenti
- Trattandosi di segni e sintomi aspecifici, la diagnosi è spesso posta con ritardo

106



## Diagnosi

- Radiografia:
  - » fasi precoci: scarse alterazioni
  - » fasi tardive: spondilodiscite anteriore spesso associata alla presenza di ascessi paravertebrali (ascesso ossifluente dello psoas)
  - » quadri aspecifici: manca il coinvolgimento discale e/o è interessato un solo corpo vertebrale

108

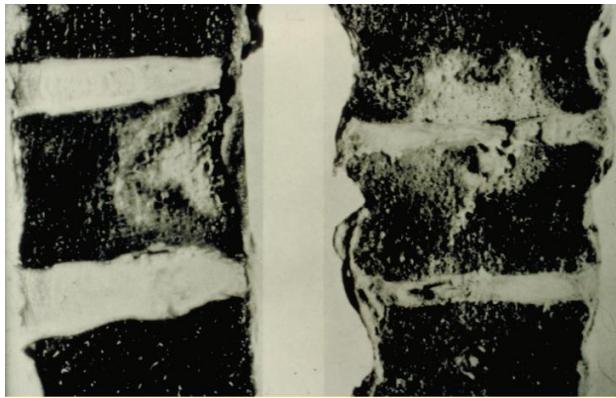


109

**Diagnosi**

- RMN
- Biopsia TC-guidata: è il "gold standard"
- Quadro istologico
  - » granuloma e necrosi caseosa (70%)
  - » solo granuloma (13%)
  - » solo necrosi (6%)
- Esame culturale
- Diagnosi differenziale
  - » forme neoplastiche (mieloma multiplo, metastasi)
  - » altre forme infettive (germi comuni, Brucella)

110



Kastert J, Uehlinger E. Handbuch der Tuberkulose. Vol 4, p. 455  
Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E (eds). Thieme, Stuttgart, 1964  
Reproduced with permission

111

**Tuberculosi vertebrali**



112



## Coinfezione tubercolosi-HIV

- Maggiore rischio di sviluppo di malattia tubercolare
- Causa principale di decessi AIDS-correlati nel mondo
  - » 1/3 di tutti i decessi AIDS-correlati
- TB accelera il decorso dell'infezione da HIV
  - » Aumento HIV-RNA
  - » Maggiore incidenza di infezioni opportunistiche
  - » Aumento della mortalità

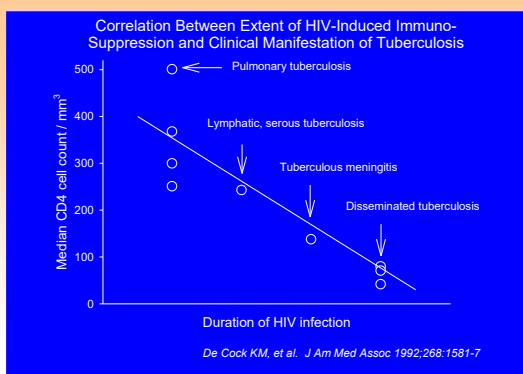
113



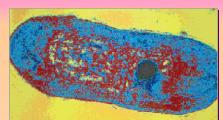
## Coinfezione tubercolosi-HIV

- Meno frequente la positività dell'esame diretto dell'espettorato (45% vs 67%)
- Le colture dell'espettorato risultano positive in percentuale simile a quanto si riscontra in soggetti non-HIV
- 26-42% dei soggetti con AIDS e TB hanno positività delle emocolture per TB

114



115



## Tubercolosi

### Diagnosi

116



### Il controllo della diffusione della TB verte su due principali fronti d'intervento

- Cura dei pazienti con malattia attiva
- Diagnosi e trattamento nei pazienti con inffezione tubercolare latente (LTBI)

Punto debole di un programma di controllo  
è il ritardo diagnostico

117



### Diagnosi

- Diagnosi di malattia attiva
  - » dimostrazione di *M. tuberculosis* in campioni biologici
- Diagnosi di infezione latente
  - » risposta immunitaria ad antigeni micobatterici in assenza di malattia in atto

118



### Diagnosi

- Clinica
- Radiologica
- Batteriologica
  - » esame diretto + in pochi casi
  - » coltura
  - » metodo radiometrico (BACTEC)
  - » PCR
- Immunologica

119



### Diagnosi clinica

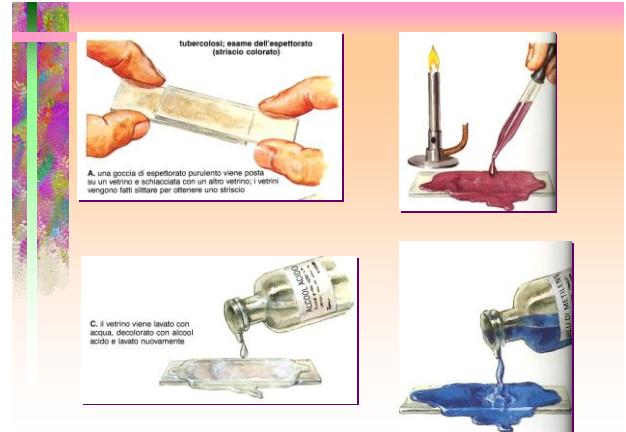
- Fattori di rischio demografico per TB
- Storia di esposizione, infezione o malattia TB
  - » Pregresso trattamento anti-TB
- Situazioni cliniche che aumentano il rischio di malattia tubercolare
- Sintomi

120

## Diagnosi batteriologica Esame diretto

- Raccogliere almeno 3 campioni di espettorato da inviare per esame diretto e culturale
- Se il paziente non è in grado di espettorare il bK può essere ricercato su espettorato indotto, broncoscopia o aspirato gastrico
- Seguire sempre le precauzioni per la prevenzione delle infezioni durante la raccolta dei campioni

121



122



123

## Diagnosi batteriologica Esame culturale

- Usato per confermare la diagnosi di TB
- Coltivare tutti i campioni, anche se negativi all'esame diretto
- Tempi di crescita:
  - » terreni solidi: 40-60 giorni
  - » terreni liquidi:
    - BACTEC radiometrico: 20 giorni
    - MGIT (fluorimetrico): 10 giorni



124



## Diagnosi immunologica



125



## Test cutaneo alla tubercolina (TST)

- Il più vecchio test diagnostico ancora in uso (100 anni)



126



Iniezione **intradermica** di 5 U.T. di tubercolina (PPD) proteina purificata derivata da bacilli tubercolari; dopo 48-72 h comparsa di una **reazione indurativa** locale (reazione di Mantoux) di cui va misurato il diametro

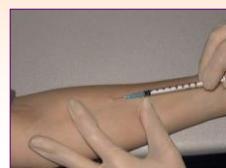


127

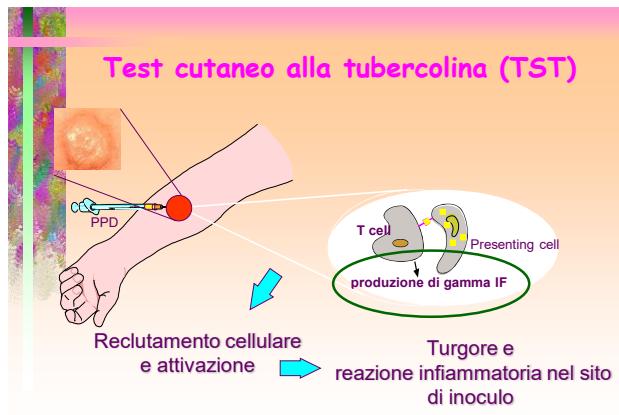


## Come effettuare la reazione di Mantoux

- Iniettare per via intradermica 0.1 ml di 5 UT di PPD
- Deve prodursi un pombo di 6-10 mm
- Seguire attentamente le precauzioni universali per il controllo delle infezioni



128



129



130

- ### TST: limiti
- Bassa specificità: cross-reactività con micobatteri atipici e BCG (falsi positivi in 5-60% vaccinati)
  - Sensibilità: 75-90% in forme attive, bassa in soggetti immunodepressi
  - Possibile effetto "booster" in test ripetuti

131

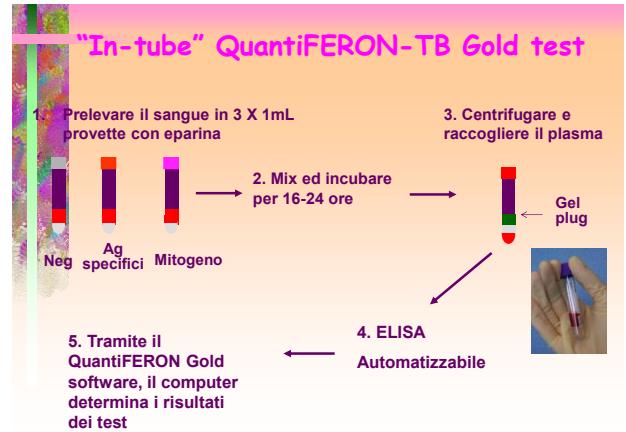
- ### La novità: ESAT-6 e CFP-10
- Proteine codificate da un gene localizzato nella regione RD1 del genoma di *M. tuberculosis*
  - sono altamente specifiche perché tale regione è assente:
    - » nel ceppo BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
    - » in tutti i ceppi di micobatteri non tubercolari

132

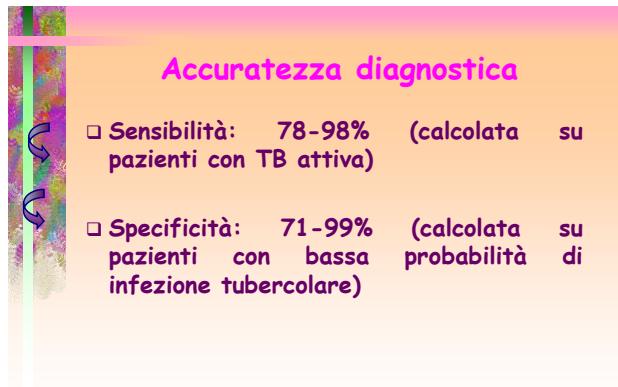


- Rilevano l'immunità celulo-mediata attraverso la misura del rilascio di IFN-gamma dalle cellule T in risposta alla stimolazione antigenica
- Possibili dopo l'identificazione di proteine di *M. tuberculosis* altamente specifiche perché assenti:
  - » nel ceppo BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
  - » in tutti i ceppi di micobatteri non tubercolari

133



134



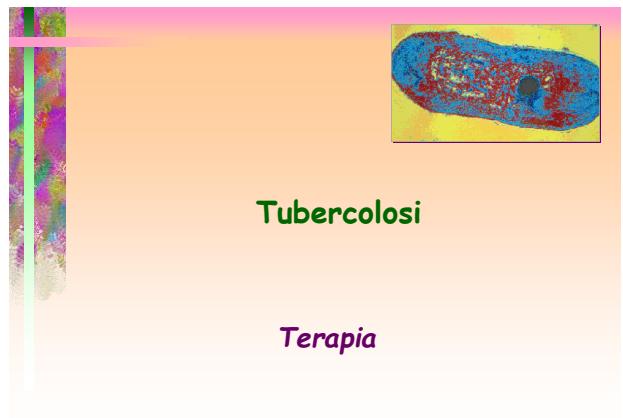
135



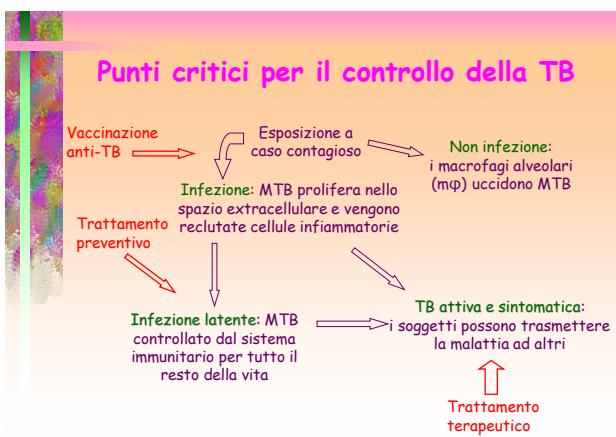
136

Indicazioni per l'uso del TB-Gold			
Sospetto	Microscopia	Diagnosi TB	Utilità test
Alto	+	Agevole	Limitata
Alto	-	Presuntiva	Alta
Basso	+	Problematica	Alta
Basso	-	Improbabile	Bassa

137



138



139

- ### Terapia
- TB non trattata:
    - » morte entro poche settimane o mesi
    - » remissione spontanea
    - » malattia a decorso cronico, progressivamente debilitante
  - Dopo meno di 2 settimane di trattamento efficace e ben condotto, la contagiosità si annulla
  - Punti cardine della terapia antitubercolare:
    - » almeno due farmaci (per evitare resistenze)
    - » lunghi periodi di trattamento (per evitare ricadute)

140

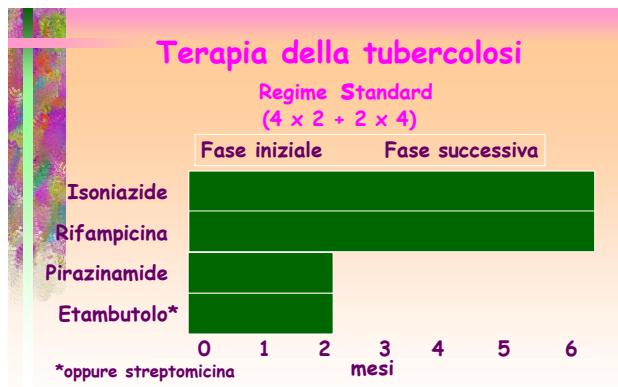
## Principi di trattamento

- Fornire la terapia più sicura ed efficace nel più breve tempo possibile
- Utilizzare farmaci battericidi
- Utilizzare più farmaci ai quali il microrganismo sia sensibile
- Non aggiungere mai un singolo farmaco ad un regime in fallimento
- Assicurare l'aderenza alla terapia

141

Farmaci anti-tubercolari	
Farmaci maggiori	Altri farmaci
Isoniazide	Altri aminoglicosidi
Rifampicina	Polipeptidi
Pirazinamide	Tioamidi
Etambutolo	Cicloserina
Streptomicina	Acido para-amino salicilico
Tiacetazone	Chinoloni
	Linezolid
	Macrolidi
	Bedaquilina
	Delamanid

142



143

Farmaco	Principali effetti collaterali
Isoniazide (INH)	Epatotossicità, neuropatia periferica
Rifampicina (RFP)	Epatotossicità, piastrinopenia
Pirazinamide (PZA)	Iperuricemia
Streptomicina (SM)	Sordità, disturbi vestibolari, insufficienza renale
Etambutolo (ETB)	Neurite ottica

144

## Monitoraggio degli effetti avversi

- Misurazioni al baseline
- Monitorizzare almeno mensilmente:
  - » AST
  - » ALT
  - » Bilirubina
  - » Fosfatasi alcalina
  - » Creatinina
  - » Piastrine
- Acuità visiva se in trattamento con etambutolo

145

## Monitoraggio della risposta al trattamento

- Monitoraggio batteriologico mensile dei pazienti fino a negativizzazione delle colture
- Al 3° mese di terapia, in caso di persistenza di colture positive o dei sintomi clinici, rivalutare:
  - » Farmacoresistenza
  - » Non aderenza

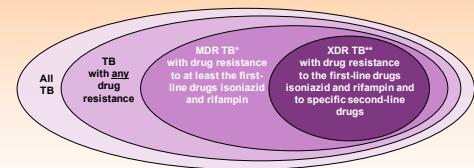
146

## Multiresistenza

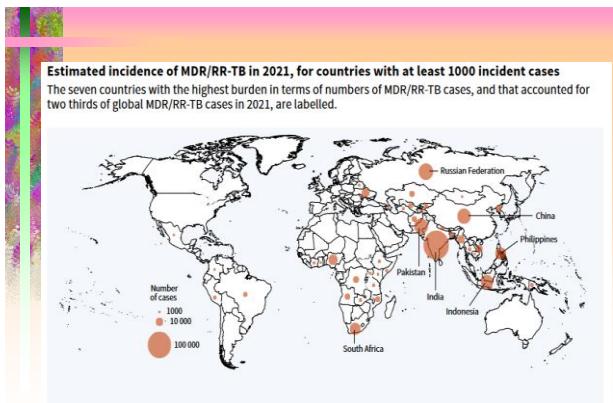
- I bacilli multiresistenti (MDR) sono quelli che presentano resistenza almeno a isoniazide e rifampicina
- Il riscontro di una multiresistenza primaria è un evento del tutto infrequente (1%) nel soggetto immunocompetente
- La stragrande maggioranza dei casi di TB-MDR sono rilevati in soggetti già sottoposti a uno o più trattamenti: MDR secondaria

147

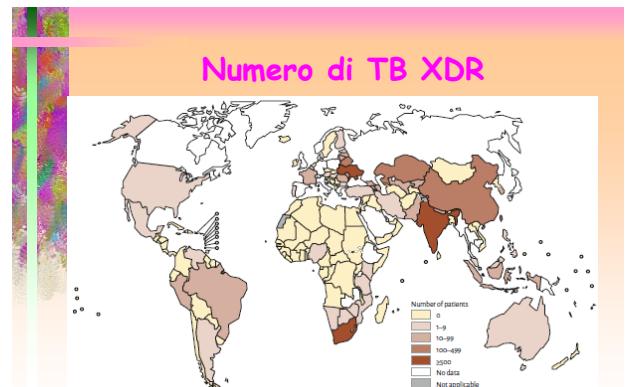
## Farmacoresistenza, MDR, XDR



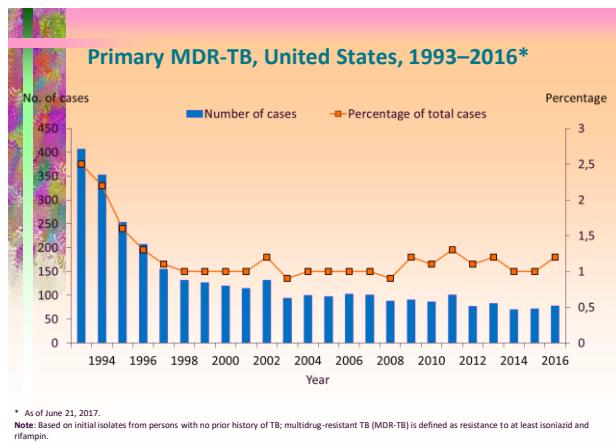
148



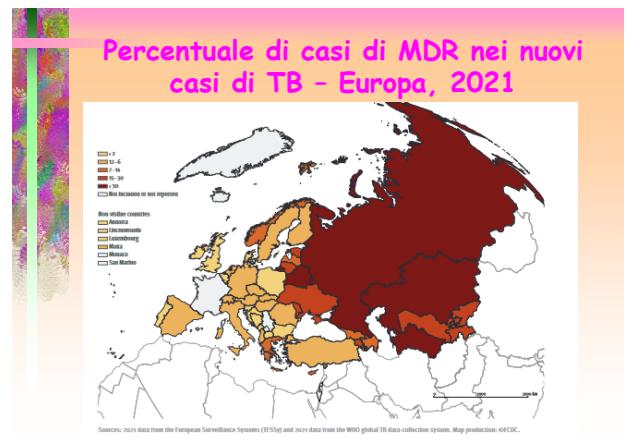
149



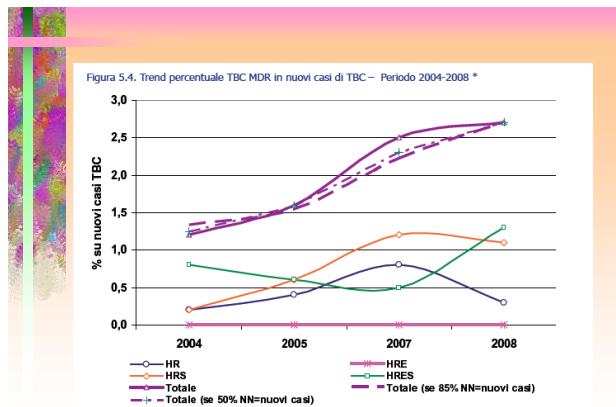
150



151



152



153

- ## Fattori clinici correlati alla MDR
- **Compliance terapeutica**
    - » La terapia medica dovrebbe associarsi ad una sorta di "educazione" del paziente riguardo la malattia ed i rischi connessi a comportamenti arbitrari
  - **Congruità terapeutica**
    - » L'errore medico più comune risulta essere l'aggiunta di un singolo farmaco ad uno schema che abbia comportato un fallimento o in caso di "recidiva"
  - L'insorgenza della TB MDR è comunque il risultato di una cattiva gestione del caso clinico

154

- ## Quando sospettare la farmacoresistenza
- Storia di trattamento anti-TB
  - Contatto con persone con TB farmacoresistente
  - Immigrati da paesi ad elevata prevalenza
  - Persistenza di positività dell'espettorato dopo almeno 2 mesi di trattamento
  - Pazienti che hanno effettuato trattamenti inadeguati per >2 settimane

155

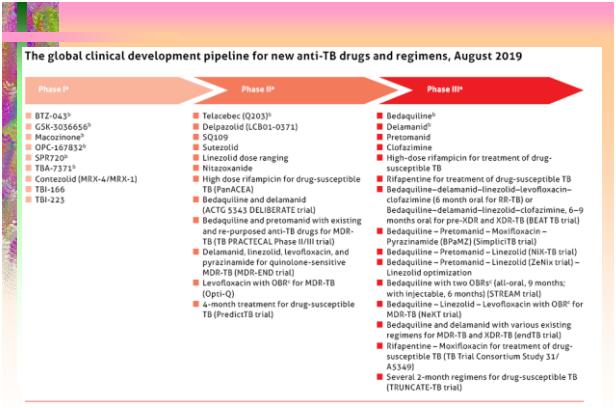
- ## TB multiresistente
- Scarso successo terapeutico
  - Utilizzo di farmaci di seconda linea per lunghi periodi (maggiori effetti collaterali)
  - La gestione dovrebbe essere affidata a centri specializzati
  - Utile l'impiego della directly observed therapy (DOT) per migliorare l'aderenza

156

## Directly Observed Therapy (DOT)

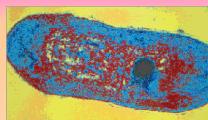
- ❑ L'operatore sanitario assiste il paziente mentre assume il farmaco
- ❑ Considerarne l'impiego in tutti i pazienti
- ❑ Obbligatoria nei regimi intermittenti
- ❑ Riduce le recidive e la comparsa di farmacoresistenza

157



158

## Tuberculosis



## Prevenzione

159

## Prevenire la TB

- ❑ Identificazione dei casi di malattia
- ❑ Notifica
- ❑ Isolamento respiratorio
- ❑ Ricerca e trattamento dei contatti
- ❑ Ricerca e trattamento dei soggetti con infezione latente che presentino fattori di rischio per la riattivazione della malattia

160

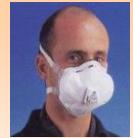
## Mascherina chirurgica

- Viene utilizzata in:
  - » Sala operatoria
  - » Sala medicazione
  - » Camere d'isolamento
  - » Sul paziente in isolamento respiratorio



## Maschere facciali filtranti

- Si adottano per proteggere le vie aeree dell'operatore sanitario da goccioline presenti in sospensione o da microrganismi presenti nell'aria, che per le piccole dimensioni potrebbero raggiungere gli alveoli



161

162

## Chemioprofilassi

- Primaria
  - » somministrazione di isoniazide in individui sani, Mantoux negativi, a contatto con soggetti ammalati di TB, a rischio di infezione tubercolare
- Secondaria
  - » somministrazione di isoniazide in individui senza segni di tubercolosi in atto, Mantoux positivi

## Trattamento dell'infezione latente

- Deve essere mirata a specifici gruppi a rischio di TB
  - » soggetti con infezione tubercolare recente
  - » soggetti ad alto rischio di progressione verso la malattia
- Escludere la presenza di malattia attiva

TST $\geq$ 5 mm	TST $\geq$ 10 mm	TST $\geq$ 15 mm
- HIV positivi - contatti recenti di TB - rx compatibile con TB - trapiantati e immunosoppressi	- immigrati di recente da aree ad alta prevalenza - tossicodipendenti ev - residenti e operatori di ambienti a rischio - silicosi, diabete mellito, IRC, leucemie, carcinomi...	- soggetti senza fattori di rischio

163

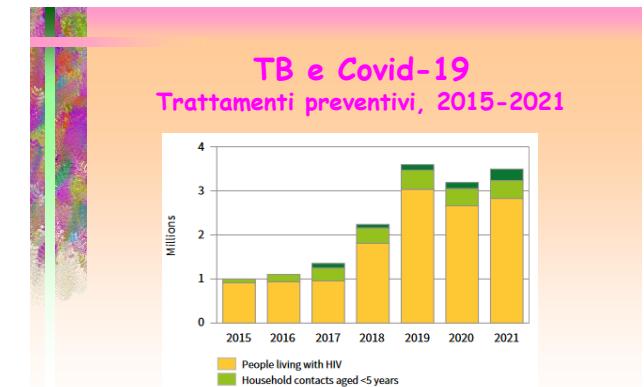
164

## Regimi terapeutici impiegati

Farmaco	Durata
Isoniazide	9 mesi
Isoniazide	6 mesi
Rifampicina - Pirazinamide	2 mesi
Rifampicina	4 mesi
Rifapentina - Isoniazide	1/sett per 3 mesi

- Bassa incidenza di effetti collaterali
- Alta percentuale di pazienti che abbandonano il trattamento prima del suo completamento

165



166

## Vaccino BCG



Bacillo di Calmette e Guerin  
Vaccino con *Mycobacterium bovis*  
vivo attenuato coltivato per 273  
volte su patata biliata

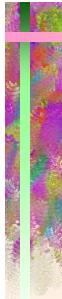


## Normale reazione alla vaccinazione con BCG



167

168



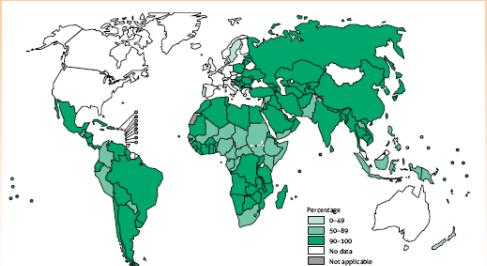
## Vaccinazione con BCG

- ❑ Bassa efficacia: 0-40%
- ❑ Riduce il rischio di forme gravi (meningiti e miliari) e di morte nei bambini <5 anni
- ❑ La vaccinazione è raccomandata alla nascita nei paesi ad alta prevalenza di TB
- ❑ Determina positività alla Mantoux, che diminuisce col passare degli anni

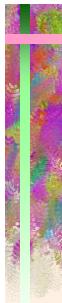
169



## Copertura della vaccinazione con BCG, 2018



170



## Controindicazioni

- ❑ Deficit immunitario per:
  - » Infezione da HIV
  - » Immunodeficienza congenita
  - » Leucemia
  - » Linfoma
  - » Neoplasie metastatizzate
  - » Terapia steroidea ad alte dosi
  - » Chemioterapia
  - » Terapia radiante

171



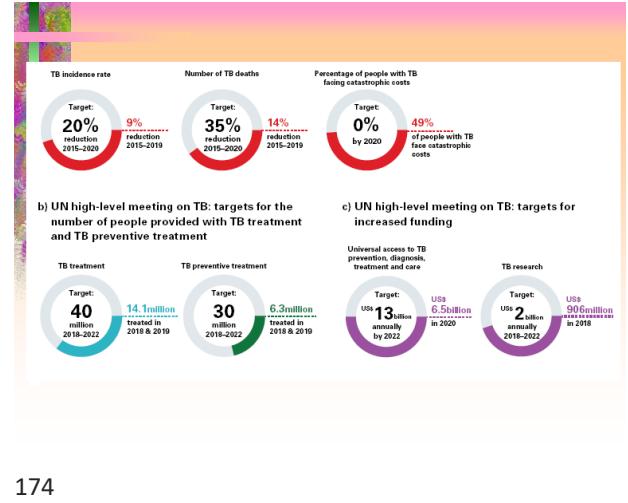
	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG*	END TB
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20%	50%	80%	90%
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	0%	0%	0%	0%

\* The United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) include ending the TB epidemic by 2030 under Goal 3.

172

WHO End TB Strategy					
VISION	A world free of tuberculosis – zero deaths, disease and suffering due to tuberculosis				
GOAL	End the global tuberculosis epidemic				
INDICATORS	MILESTONES		TARGETS		
	2020	2025	SDG 2030*	END TB 2035	
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%	
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20% (+65/100 000)	50% (+45/100 000)	80% (+20/100 000)	90% (+10/100 000)	
TB affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	Zero	Zero	Zero	Zero	
PRINCIPLES	<ol style="list-style-type: none"> <li>Government stewardship and accountability, with monitoring and evaluation</li> <li>Strong coalition with civil society organizations and communities</li> <li>Protection and promotion of human rights, ethics and equity</li> <li>Adaptation of the strategy and targets at country level, with global collaboration</li> </ol>				
PILLARS AND COMPONENTS	<ol style="list-style-type: none"> <li>INTEGRATED, PATIENT-CENTRED CARE AND PREVENTION           <ol style="list-style-type: none"> <li>Early diagnosis of tuberculosis including universal drug-susceptibility testing, and systematic screening of contacts of high-risk groups</li> <li>Treatment of people with tuberculosis including drug-resistant tuberculosis, and patient support</li> <li>Collaborative tuberculosis/HIV activities, and management of co-morbidities</li> <li>Preventive treatment of persons at high risk, and vaccination against tuberculosis</li> </ol> </li> <li>BOLD POLICIES AND SUPPORTIVE SYSTEMS           <ol style="list-style-type: none"> <li>Political commitment with adequate resources for tuberculosis care and prevention</li> <li>Engagement of communities, civil society organizations, and public and private care providers</li> <li>Universal health coverage policy, and regulatory frameworks for case notification, vital registration, quality and outcome of services</li> <li>Social protection, poverty alleviation and actions on other determinants of tuberculosis</li> </ol> </li> <li>INTENSIFIED RESEARCH AND INNOVATION           <ol style="list-style-type: none"> <li>Discovery, development and rapid uptake of new tools, interventions and strategies</li> <li>Research to optimize implementation and impact, and promote innovations</li> </ol> </li> </ol>				

173



174



175

Micobattore	Patogenicità per l'uomo	Contaminazione ambientale	Serotipo
2. <i>M. tuberculosis</i>	Sì	No	Uomo, bovini, altri mammiferi
3. <i>M. bovis</i>	Sì	No	Uomo
4. <i>M. canetti</i>	Sì	No	Uomo, aqua, rumi, bovini, uccelli
5. <i>M. leprae</i>	Sì	No	Uomo
6. <i>M. avium</i>	Sì	Raramente	Primati, rumi, bovini, altri mammiferi
7. <i>M. marinum</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
8. <i>M. ulcerans</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
9. <i>M. scrofulaceum</i>	Sì	No	Sciacquoacqua
10. <i>M. cheloneum</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
11. <i>M. mephisto</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
12. <i>M. malmoense</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
13. <i>M. chelonae</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
14. <i>M. fortuitum</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
15. <i>M. ulcerans</i>	Sì	No	Sciacquoacqua
16. <i>M. avium</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
17. <i>M. genavense</i>	Sì	No	Sciacquoacqua
18. <i>M. kansasii</i>	Sì	Si	Sciacquoacqua
19. <i>M. aspratum</i>	Raramente	Raramente	Primati non umani
20. <i>M. smegmatis</i>	Raramente	Raramente	Primati non umani, vegetali
21. <i>M. gordonae</i>	Raramente	Si	Aquae, testicolo
22. <i>M. szulgai</i>	Raramente	Si	Aquae, testicolo
23. <i>M. xenoplax</i>	Raramente	Si	Bovini, rumi, altri mammiferi
24. <i>M. marinum</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
25. <i>M. thermophilum</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
26. <i>M. avium</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
27. <i>M. vaccae</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
28. <i>M. canetti</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua, rumi, bovini, altri mammiferi
29. <i>M. phlei</i>	Raramente	Si	Sciacquoacqua

□ 1-3 tubercolari  
□ 4 responsabile della lebbra  
□ 5-29 micobatteri non tubercolari  
» di cui 5-17 potenzialmente patogeni e 18-29 saprofitti  
» vengono anche distinti in base alla velocità di crescita: 18-23 lenta, 24 intermedia, 25-29 rapida

176

44



## Sindromi cliniche causate dai micobatteri non tubercolari

- Broncopneumopatie croniche (generalmente negli adulti)
- Linfoadenopatie (generalmente nei bambini)
- Infezioni della cute e dei tessuti molli
  - » granulomi delle piscine
  - » sporotricoide
  - » ascessi
  - » ulcera cronica (o del Buruli)
  - » eritema nodoso
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Infezioni urogenitali
- Infezioni disseminate o invasive

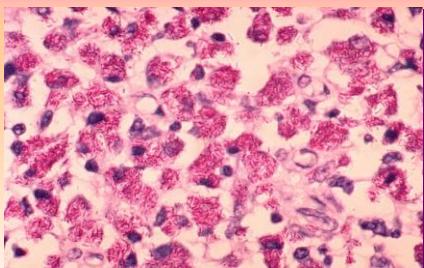
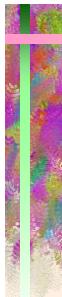
177



## Principali micobatteri non tubercolari

- **Mycobacterium avium**
  - » specie non cromogene, a crescita lenta, oggi comprese in un unico complesso
  - » causano broncopneumopatie, linfoadenopatie, infezioni genitourinarie, cutanee, mucose, osteoarticolari, sistemiche
- **Mycobacterium kansasii**
  - » fotocromogene, a crescita lenta, colonie con aspetto rugoso, dopo esposizione al sole compaiono caratteristici cristalli di  $\beta$ -carotene
  - » causano broncopneumopatie croniche
- **Mycobacterium marinum**
  - » fotocromogene, serbatoi naturali sono i pesci
  - » causano lesioni cutanee specie se sottoposte a traumi e poi esposte ad acque contaminate
- **Mycobacterium scrofulaceum**
  - » forma colonie scotocromogene, provoca in genere linfoadenopatie cervicali nei bambini

178



Mycobacterium avium-intracellulare infection of lymph node in patient with AIDS. Ziehl-Neelsen stain. Histopathology of lymph node shows tremendous numbers of acid-fast bacilli within plump histiocytes

179



## Mycobacterium marinum



180

## Infezioni disseminate o invasive

- Una volte rare, oggi frequenti in soggetti affetti da infezione da HIV
- Diagnosticate in vita nell'ordine del 18-27%; post mortem dal 30 al 50%
- Agenti responsabili: *M. avium* e *M. kansasii*
- Sintomatologia:
  - » febbre elevata, sudorazioni notturne, astenia, dolori addominali, progressivo e rapido deterioramento clinico
- Diagnosi:
  - » riscontro istologico di granulomi nell'aspirato midollare o nella biopsia epatica, emocoltura e mielocoltura
- La coltura può essere effettuata su terreni tradizionali o con metodo radiometrico

181

## Terapia

- *M. kansasii*
  - » classici schemi di terapia antitubercolare
- *M. marinum*
  - » doxiciclina o minociclina o trimetroprimsulfametossazolo o associazione rifampicina-etambutolo
- *M. avium*
  - » in HIV-: claritromicina + etambutolo + rifampicina da proseguire per 6 mesi dopo la negativizzazione dell'escreto
  - » in HIV+: claritromicina + rifabutina o rifampicina o ciprofloxacin o azitromicina (risultati spesso deludenti)
- Profilassi primaria: claritromicina (2 volte al giorno) o azitromicina (una volta a settimana)

182