

## Tubercolosi

1



**BERLINER  
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT**  
Organ für praktische Aerzte.  
Mit Berücksichtigung der praktischen Medicinverehrung und Medicinverehrung  
nach amtlichen Mittheilungen.  
Herausgegeben von **Robert Koch** in Berlin.  
Montag, den 30. April 1882. **Nr. 15.** **Fünfte Jahrgang.**

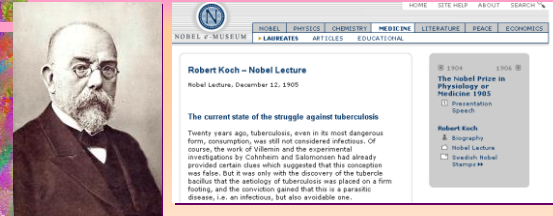
**Il 10/4/1882 Robert Koch  
annuncia la scoperta  
dell'agente eziologico  
della tubercolosi**

2

## World TB day - 24/3/23

"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

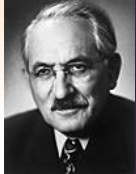


**Koch R. Die Aetiologie der Tuberkulose. Berliner Klinische Wochenschrift 1882; 15:221-30.**

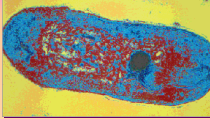
SELMAN A. WAKSMAN  
Streptomycin:  
background, isolation, properties, and utilization  
Nobel Lecture, December 12, 1952

The Lord hath raised medicine out of its earth  
and in her is now still no other than  
Ecclesiasticus, xxxvii, 4

The highest scientific award and honor presented to me the day before yesterday gives me the opportunity to summarize briefly the discovery and utilization of streptomycin for disease control, notably in the treatment of tuberculosis, the "Great White Plague" of man.



4


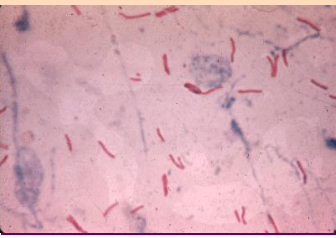


## Tubercolosi

### Eziologia

5

## Mycobacterium tuberculosis

Scanning Electron Micrograph of Mycobacterium tuberculosis

6

## Microbiologia dei micobatteri




**Crescita lenta**

- ❑ Bastoncello immobile, privo di ciglia e di capsula, **gram +**
- ❑ Caratteristica tintoriale:
  - » **Alcool-acido-resistenza** evidenziabile con la classica colorazione di Ziehl-Nielsen specifica per i micobatteri
- ❑ Terreni di coltura:
  - » Non cresce sui terreni di coltura comuni, ma arricchiti con tuorlo d'uovo e albumina

**Terreno di Lowenstein-Jensen** (uova, sali, glicerolo, patate e verde malachite)

**Terreno di Petreggani** (uova, latte, patate, glicerolo e verde malachite)

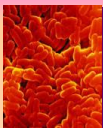
7



8

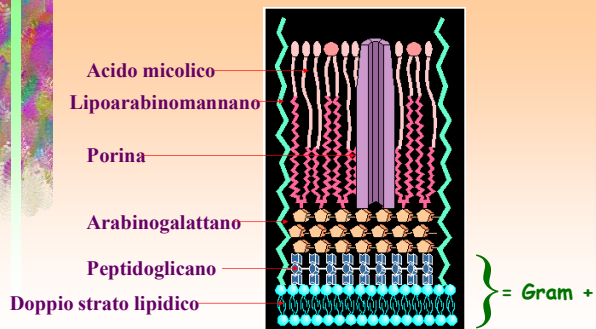
## Microbiologia dei micobatteri

- **Aerobio stretto**
- Optimum di temperatura a 37°C
- Sensibile al calore, distrutto in autoclave in pochi minuti ma non dal freddo
- Notevole **resistenza all'essiccamento**
- 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

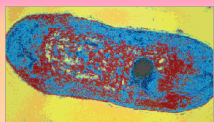
## Parete dei micobatteri



10

## Tubercolosi

### Epidemiologia

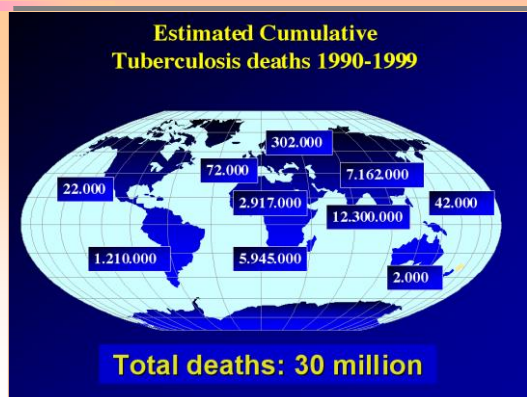


11

## Estimated Cumulative Tuberculosis Cases 1990-1999



12



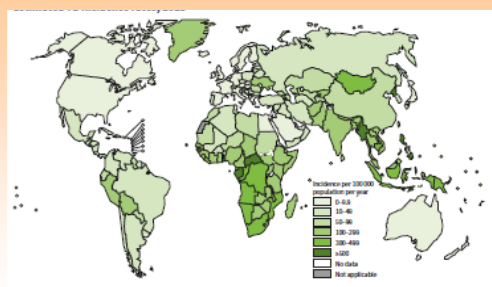
13

## La TB nel mondo - 2019

- **10 milioni** di nuovi casi, l'86% dei quali nei 30 paesi ad elevata incidenza ("High burden countries")
- Tra questi, in soli otto Paesi si sono verificati il 66% dei casi: India (26%), Indonesia, Cina, Filippine, Pakistan, Nigeria, Bangladesh e Sud Africa
- **1,4 milioni** di morti, 208.000 tra pazienti HIV-positivi
- Circa 1 milione di bambini (<15 anni) si sono infettati nel 2017 e 205.000 sono morti
- TB multiresistente (MDR-TB): 465.000 casi
- Oltre 50 milioni di vite salvate tra 2000 e 2016 tramite diagnosi e trattamento

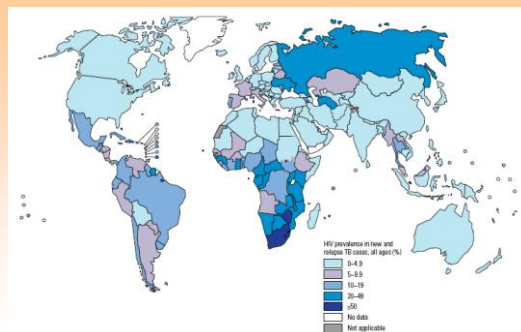
14

## Incidenza di TB, 2023



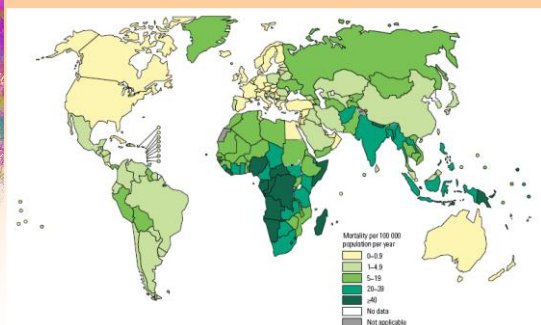
15

## Prevalenza di HIV nei casi di TB, 2019



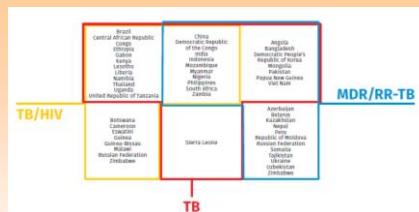
16

## Stime di mortalità per TB (non HIV), 2019



17

## WHO high burden country (HBC) lists 2021/25



3 liste, ognuna con 30 Paesi:

- ❖ i primi 20 al mondo per n. assoluto di casi
- +
- ❖ 10 Paesi con il maggior n. di tasso di casi pro capite non inclusi nei precedenti
- ❑ Ogni lista comprende l'86-90% dei casi totali
- ❑ In tutto 49 Paesi sono in almeno una lista
- ❑ 10 Paesi compaiono in tutte e 3 le liste

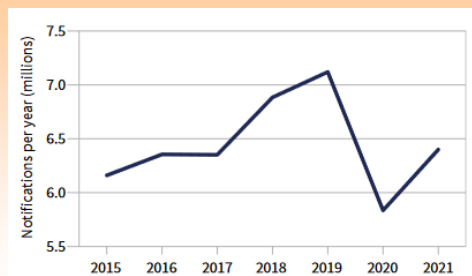
18

## 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

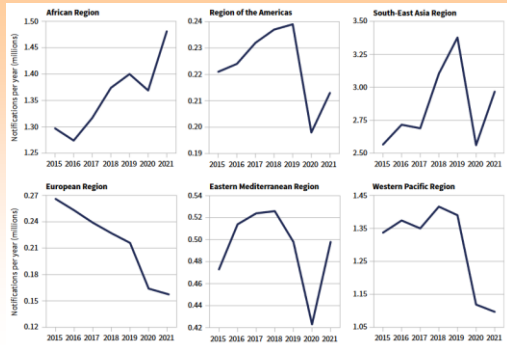
## TB e Covid-19 Notifiche di nuovi casi, 2015-2021



20

## TB e Covid-19

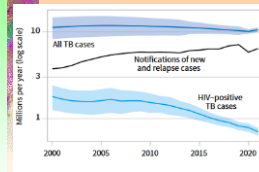
### Notifiche per regione, 2015-2021



21

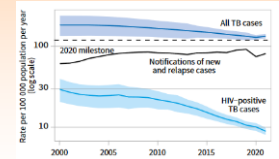
## TB e Covid-19

### Stime di notifiche TB, 2000-2021



N. assoluto di casi

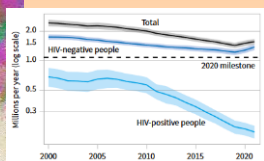
### Tasso di incidenza



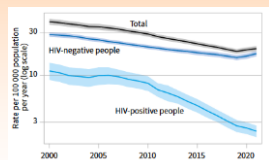
22

## TB e Covid-19

### Stime di decessi TB, 2000-2021



### Mortalità

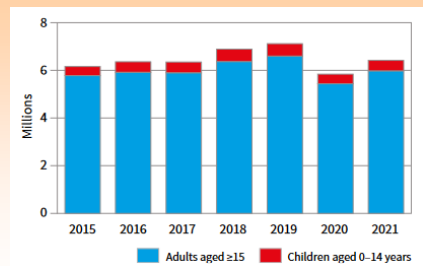


N. assoluto di casi

23

## TB e Covid-19

### Trattamenti TB, 2015-2021

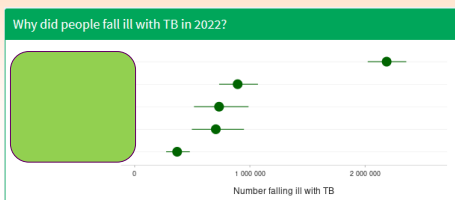


24



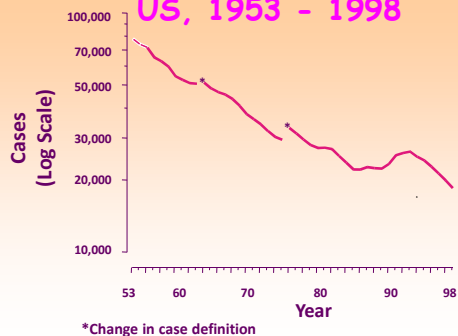
## 2022 si torna alla normalità

- ❑ 10,6 milioni di nuovi casi, 1,3 milioni sono bambini
- ❑ 1,3 milioni di morti
- ❑ Trattamento TB latente nel 2022: +32% rispetto al 2021



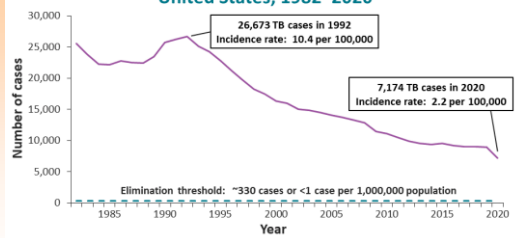
25

## Casi di TB notificati US, 1953 - 1998



26

## Progress Towards TB Elimination, United States, 1982–2020



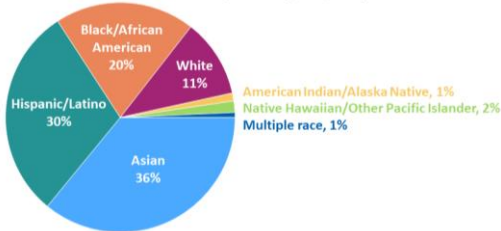
27

## Fattori che hanno contribuito all'aumento dei casi di TB dal 1985 al 1992

- ❑ Deterioramento delle infrastrutture di sanità pubblica dedicate alla TB
- ❑ Epidemia HIV/AIDS
- ❑ Immigrazione da paesi ad alta endemia tubercolare
- ❑ Trasmissione della TB in comunità

28

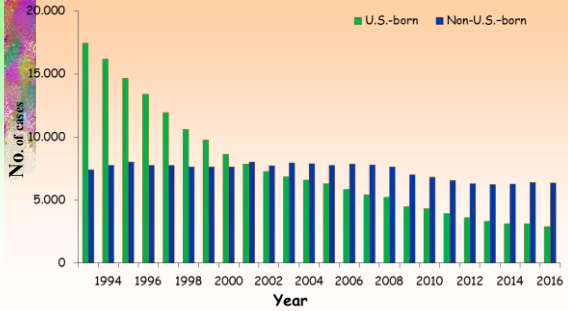
### % casi TB in US in base all'etnia, 2020



\*All races are non-Hispanic; multiple race indicates two or more races reported for a person but does not include persons of Hispanic or Latino origin.  
 \*Percentages are rounded. Percentages of unknown/missing are <1% and are not displayed in graph.

29

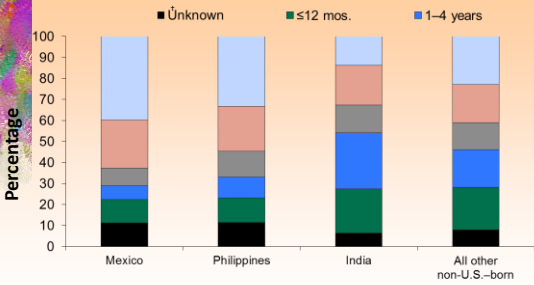
### Number of TB Cases Among U.S.-Born versus Non-U.S.-Born Persons, United States, 1993–2016\*



\*As of June 21, 2017.

30

### Percentage of Non-U.S.-Born Persons with TB, by Time of Residence in U.S. Before Diagnosis, 2016\*

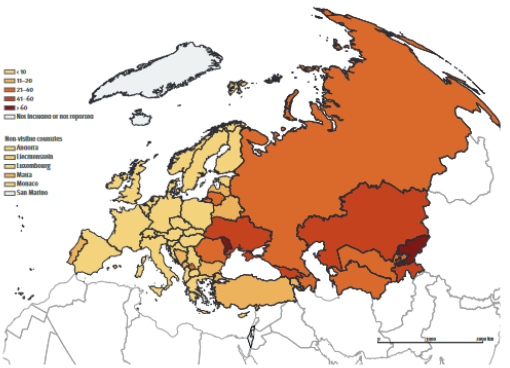


\* As of June 21, 2017.

\* Non-U.S.-born persons for whom information on length of residence in the United States before diagnosis is unknown or missing.

31

Map 1. TB notification rates of new TB cases and relapses per 100,000 population, European Region, 2021

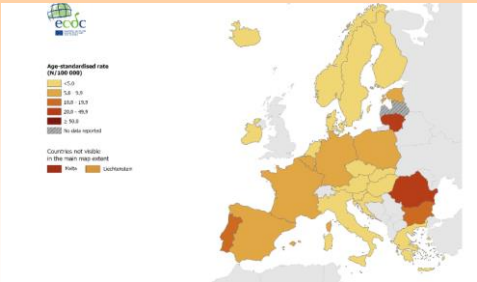


Sources: 2021 data from the European Surveillance System (TESSy) and 2021 data from the WHO global TB data-collection system. Map production: ©ECDC.

32



### Incidenza di TB per 100.000 abitanti, 2020

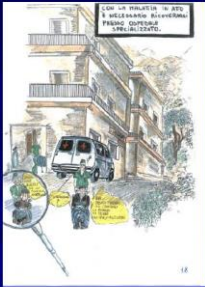


Percentuale di HIV+ sui casi di TB, 2013



37

La tubercolosi ieri ... in Italia  
primi del '900

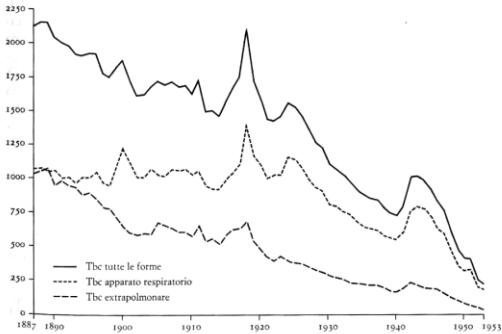


Dal 1928 nascono in Italia:

- i Consorzi Provli. AntiTB (CPA)
- i Dispensari
- i Sanatori
- l'Assicurazione per la TB

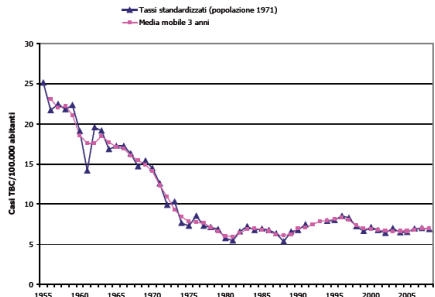
38

Andamento della mortalità per tubercolosi in tutte le forme, per tubercolosi dell'apparato respiratorio e per tubercolosi extrapulmonare in Italia (cifre relative a 1 000 000 di abitanti).  
Fonte: L'ELTORE, CEINO e MARCHIANÒ, *Mortalità tubercolare cit.*



39

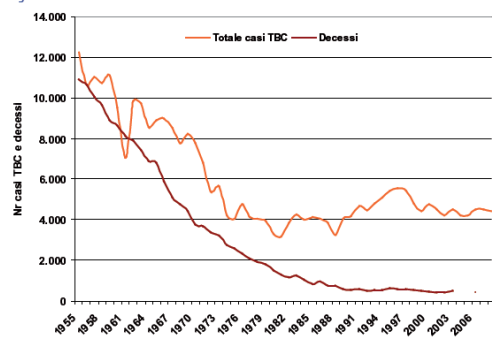
Figura 2.1. Incidenza TBC dal 1955 al 2008



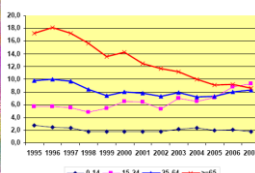
Fonte: Ministero della salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio V Malattie infettive e profilassi internazionale

40

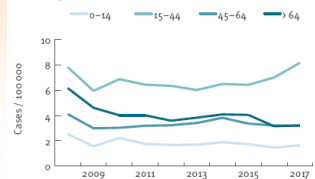
Figura 3.1. Casi totali di TBC e decessi dal 1995 al 2008



Incidenza della TBC per classi di età (casi per 100.000 abitanti)  
Italia: anni 1995-2007



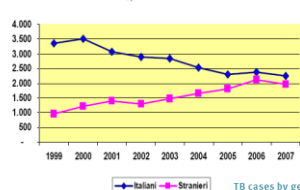
New and relapsed TB cases - notification rates by age group, 2008-2017



41

42

Casi di TBC in Italia, per nazionalità, Anni 1999-2007



TB cases by geographical origin, 2008-2017

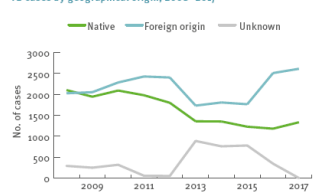
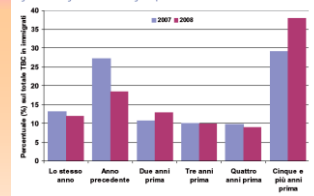
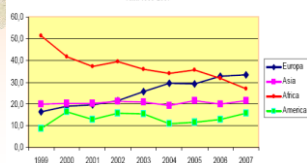


Figura 4.18. Inasprimento casi TBC in immigrati rispetto all'anno di arrivo in Italia - Anni 2007-2008



% di TBC in cittadini non italiani, secondo il continente di provenienza, Anni 1999-2007

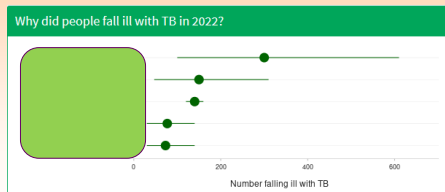


43

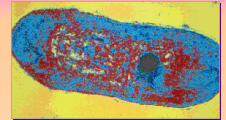
44

## Italia dati 2022

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



45



## Tubercolosi

### Modalità di trasmissione

46

## Le particelle infettanti



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?

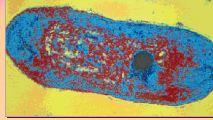
- Ogni paziente contagioso infetta 7-10 contatti
- Il 40-50% dei contatti stretti si infetta
- Nei contagiati il 5-10% si ammala di TB
  - » 3-5% malati nei primi 2 anni
  - » 2-5% cumulativo per il resto della vita

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

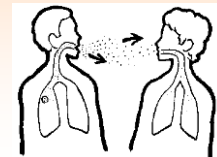
### Patogenesi

53

## Patogenesi

### Fase prodromica

- Inalazione di aerosol 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

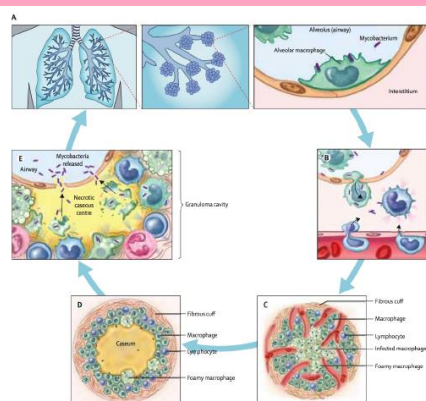
- Delimitazione dei batteri da parte di:
  - » Cellule giganti multinucleate derivanti dalla fusione di più macrofagi (cellule di Langhans)
  - » Cellule epitelioidi (macrofagi stipati a raggiera)
  - » Strato di fibroblasti che producono grosse quantità di collagene

57

## Evoluzione del granuloma

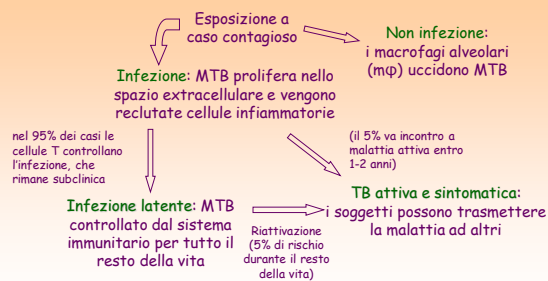
- Nella zona centrale si instaura una **necrosi caseosa** (come formaggio fuso, dovuta all'elevato contenuto in lipidi dei detriti micobatterici)
- I tubercoli vanno poi incontro a **fibrosi o calcificazione**
- Nel granuloma possono persistere per lunghi periodi, anche decenni, micobatteri vitali → **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

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>14</sup>	5.0 to 12.0 <sup>14</sup>
Silicosis	3 to 6 <sup>13,15</sup>	3.0 <sup>13,16</sup>
CRF requiring dialysis	7 to 50 <sup>17</sup>	1.0 to 2.0 <sup>18,19</sup>
TNF-α inhibitors	1.5 <sup>20</sup>	1.7 to 3.0 <sup>21,22</sup>
Treatment with glucocorticoids	2 <sup>23</sup>	4.0 <sup>24</sup>
Diabetes mellitus	1.8 <sup>25</sup>	2 to 3.0 <sup>26,27</sup>
Under nutrition or underweight	1.2 <sup>28</sup>	2 to 3 <sup>29</sup>
Smoking	2 <sup>30</sup>	2 to 3.0 <sup>31,32</sup>
Biomass fuel exposure	2 <sup>33</sup>	Insufficient data
Alcohol abuse	3 <sup>34</sup>	1.5 <sup>35</sup>
Sex	2.0 <sup>36</sup> (after adolescence)	Limited and discordant data <sup>37,38</sup>
Age	High incidence under 4 and over 20 years of age <sup>39</sup> 4 to 5 <sup>40</sup>	2.2 to 5 (young age when infected i.e. ≤ 4 years) <sup>41</sup>
Malignancy	Many genes associated with increased risk (summarized in <sup>42,43</sup> )	15.0 (Carcinoma of head and neck) <sup>44</sup>
Genetic polymorphisms	Many genes associated with increased risk (summarized in <sup>42,43</sup> )	Genes may be associated with risk of infection but not disease <sup>44,45</sup>
Transplantation-related IS therapy	15 to 20 <sup>46</sup>	20 to 74 <sup>47</sup>
COPD	2 (in those using inhaled corticosteroids) <sup>48</sup> Increased risk <sup>49</sup>	Insufficient data
Overcrowding and poverty	Increased risk <sup>50</sup>	Increased risk <sup>51</sup>
Recent TB infection (<2 years)	N/A	15.0 <sup>52</sup>
Apical Rhomodurular cluster in CDR	N/A	6 to 20 <sup>53,54</sup>

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>55</sup>.

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

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

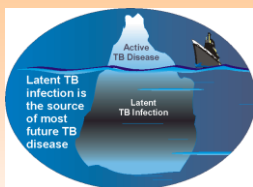
Fase attiva

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

## La base dell'iceberg

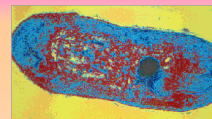
**TBC attiva**  
- 8 milioni di nuovi casi per anno  
- solo la punta dell'iceberg

- I nuovi casi di tubercolosi derivano dal "serbatoio" rappresentato dalle persone con infezione latente
- Se vogliamo ridurre i casi di tubercolosi attiva, dobbiamo eliminare il "serbatoio" di infezione



**TBC latente**  
- "epidemia nascosta"  
- 2 miliardi di persone infette

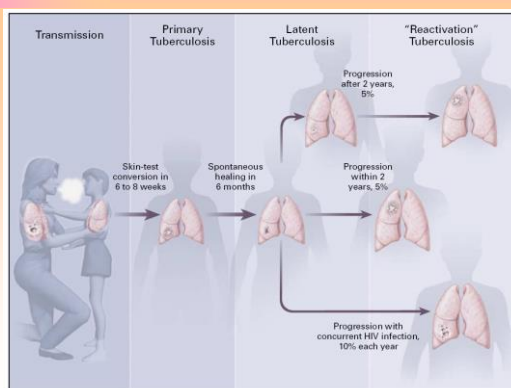
65



## Tubercolosi

### Clinica

66



67

## Tubercolosi primaria

- In soggetti non immuni
- Malattia asintomatica e autolimitata
- Caratterizzata dalla presenza del **complesso primario**, espressione del primo insediamento dei micobatteri nell'organismo
- Sede
  - » 85-95% polmone
- Prevalentemente nei campi medi ed inferiori, più spesso a destra
- Costituito da:
  - » focolaio viscerale
  - » focolaio adenopatico (adenopatia satellite)
  - » linfoangioite intermedia



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

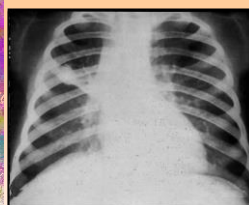
69

70

## Tubercolosi primaria: sintomatologia

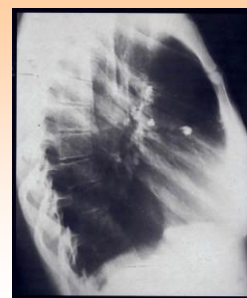
- In genere il complesso primario decorre in modo del tutto **silente** senza dare alcun avvertimento clinico sia di carattere generale che locale, producendo solo segni di ordine radiologico e biologico
- L'evoluzione è in genere verso la fibrosi e la calcificazione, ma si possono avere anche casi complicati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

71



Complesso primario in atto nel polmone destro

Esiti calcifici di complesso primario del polmone destro



72

## Tubercolosi post-primaria

- In soggetti immuni
- Reinfezione 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

## Tubercolosi post-primaria

- Infiltrato precoce di Assman
  - » Processo circoscritto, in sede retroclavare o sottoclavare
  - » Esordio: manifestazione nodulare con tendenza alla colliquazione
  - » Spesso il primo segno è l'emottisi, in quanto i disturbi compaiono solo dopo la formazione della caverna
  - » Talora sono presenti sintomi simil-influenzali (astenia, febbre, sudorazione, anoressia)
- 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

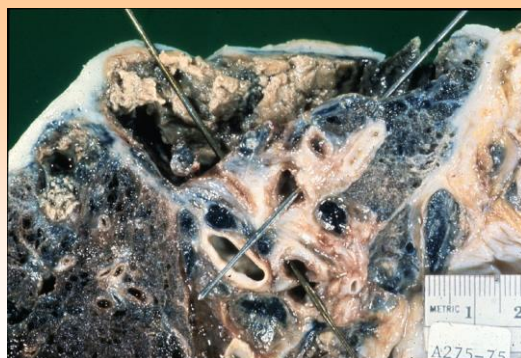
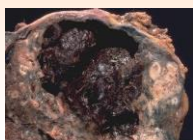
## Tubercolosi post-primaria

- 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 colliquativi del polmone
  - » ELEMENTO PATOGNOMICO: la caverna
  - » Positiva la ricerca del bacillo di Koch

76

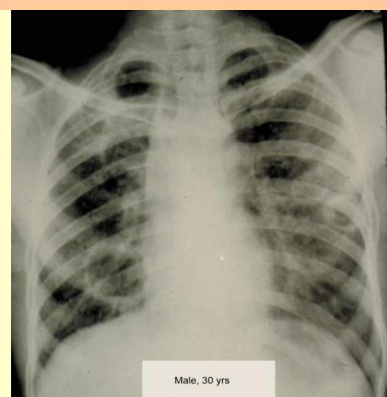
## Caverne

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



77

78



79

80



## Sintomi di TB

### □ Sintomi generali

- » Febbre
- » Brividi
- » Sudorazione notturna
- » Inappetenza
- » Perdita di peso
- » Astenia

+

### □ Sintomi tipici dell'organo interessato

81

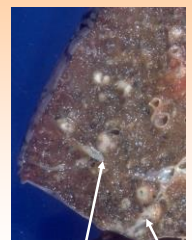
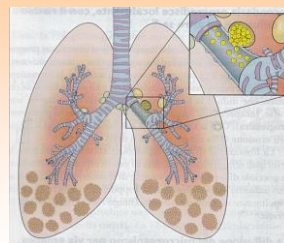
82

## Sintomi di TB polmonare

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

83

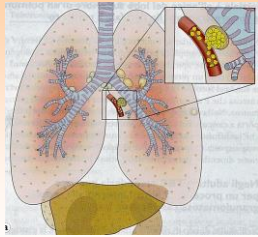
## Diffusione per via broncogenica: broncopolmonite



84



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



85

### 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

86

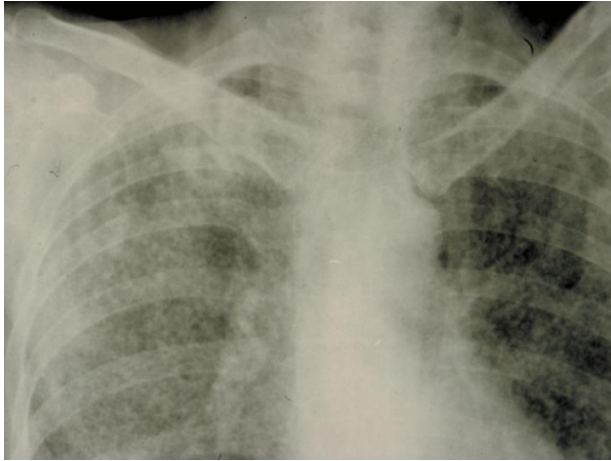


87



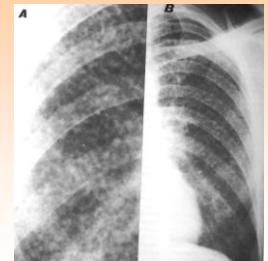
88





89

## Tubercolosi miliare



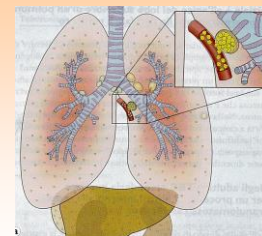
90

## TB miliare

- Esordio aspecifico e insidioso: febbre anche elevata, malessere, 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
- ...

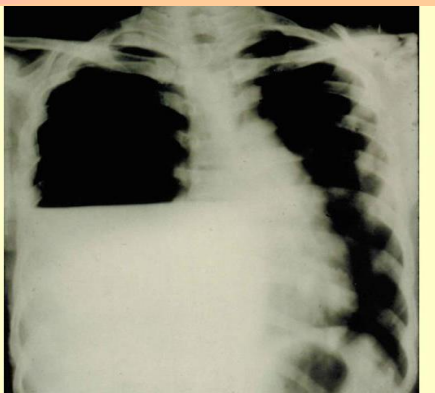
Qualunque organo può essere colpito!

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: febbricola, astenia, sonnolenza
- insorgenza subdola dei segni meningei
- frequente compromissione dei nervi cranici (meningite della base)
- liquor limpido, iperteso, ipoglicorrea ed ipoclororrea, iperproteinorrea, 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

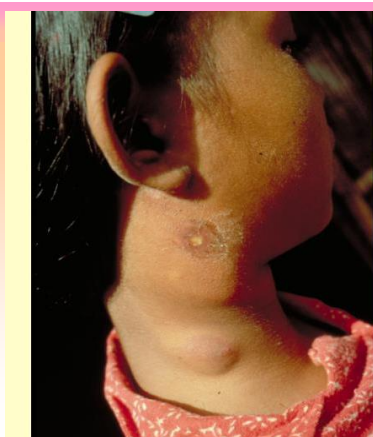
## TB linfoghiandolare superficiale (scrofola)

- 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

## 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



107

## 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



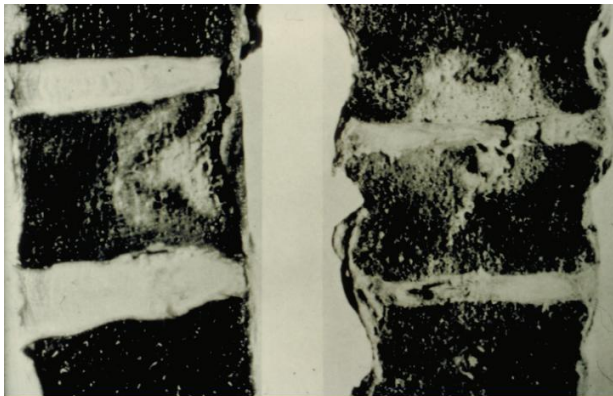


109

### Diagnosi

- ❑ RMN
- ❑ Biopsia TC-guidata: è il "gold standard"
- ❑ Quadro istologico
  - » granuloma e necrosi caseosa (70%)
  - » solo granuloma (13%)
  - » solo necrosi (6%)
- ❑ Esame colturale
- ❑ 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

### Tubercolosi vertebrale

112

## Coinfezione tubercolosi-HIV

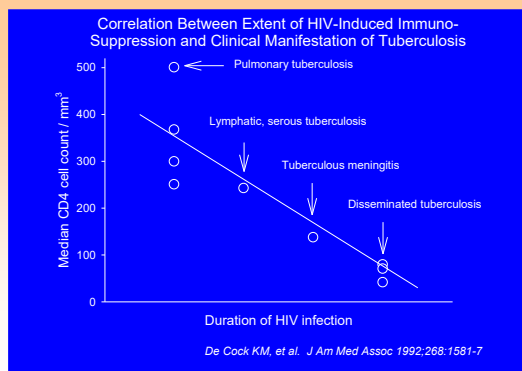
- Maggior rischio di sviluppo di malattia tubercolare
- Causa principale di decessi AIDS-correlati nel mondo
  - » 1/3 di tutti i decessi AIDS-correlati
- TB accelera il decorso dell'infezione da HIV
  - » Aumento HIV-RNA
  - » Maggiore incidenza di infezioni opportunistiche
  - » Aumento della mortalità

113

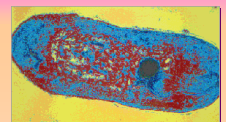
## Coinfezione tubercolosi-HIV

- 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 infezione 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 colturale
- 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 colturale

- 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



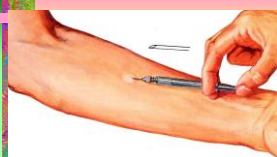
125

## Test cutaneo alla tubercolina (TST)

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



126



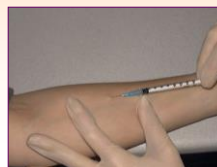
Iniezione **intradermica** di 5 U.T. di tubercolina (PPD) proteina purificata derivata da bacilli tubercolari; dopo 48-72 h comparsa di una **reazione indurativa** locale (reazione di Mantoux) di cui va misurato il diametro



127

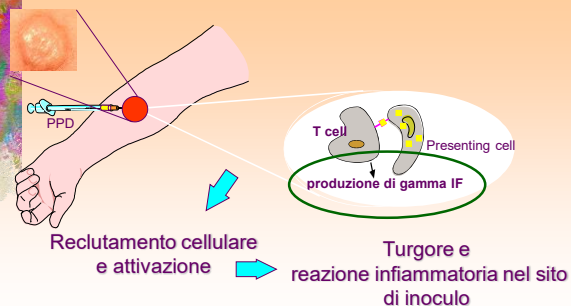
## Come effettuare la reazione di Mantoux

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



128

## Test cutaneo alla tubercolina (TST)



129

## Lettura della reazione alla tubercolina

- Leggere la reazione 48-72 ore dopo l'inoculazione
- Misurare solo l'indurimento
- Registrare la reazione in millimetri



130

## TST:limiti

- Bassa specificità: cross-reattività 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

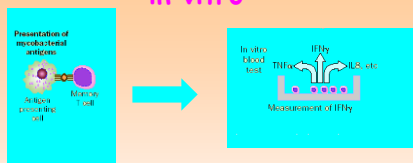
131

## 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

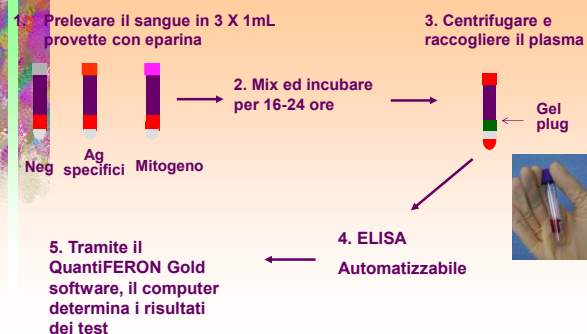
## L'alternativa: nuovi test immunologici "in vitro"



- Rilevano l'immunità cellulo-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

## "In-tube" QuantiFERON-TB Gold test



134

## Accuratezza diagnostica

- Sensibilità: 78-98% (calcolata su pazienti con TB attiva)
- Specificità: 71-99% (calcolata su pazienti con bassa probabilità di infezione tubercolare)

135

## Caratteristiche

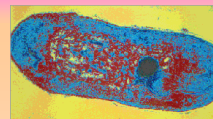
- E' un test eseguito su campione di sangue e quindi non necessita di una seconda visita del paziente
- Non induce "boosting"
- Non cross-reagisce con NTM e BCG
- Può essere automatizzato
- E' comunque molto più costoso del TST

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

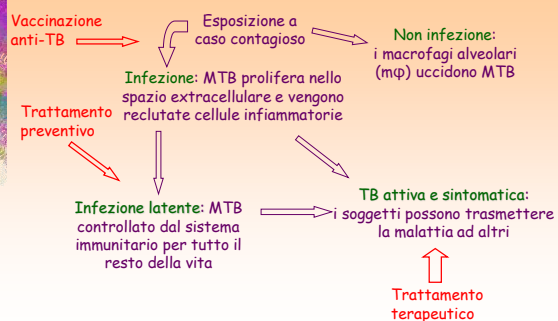


## Tubercolosi

### Terapia

138

## Punti critici per il controllo della TB



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

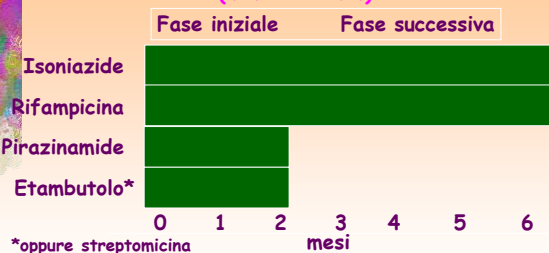
### Altri farmaci

Isoniazide	Altri aminoglicosidi
Rifampicina	Poliipeptidi
Pirazinamide	Tioamidi
Etambutolo	Cicloserina
Streptomicina	Acido para-amino salicilico
Tiacetazone	Chinoloni
	Linezolid
	Macrolidi
	Bedaquilina
	Delamanid

142

## Terapia della tubercolosi

Regime Standard  
(4 × 2 + 2 × 4)



Conversione batteriologica nel 98-100% dei casi e recidive al di sotto del 5% a 5 anni

143

## Tossicità dei farmaci anti-TB

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

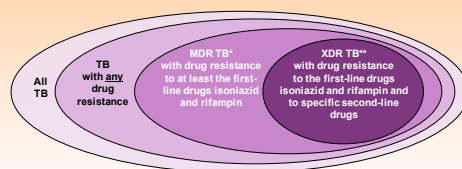
146

## Multiresistenza

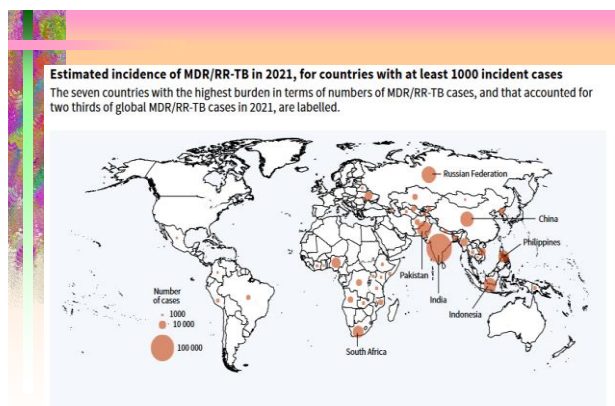
- I bacilli multiresistenti (MDR) sono quelli che presentano resistenza almeno a isoniazide e rifampicina
- Il riscontro di una multiresistenza primaria è un evento del tutto infrequente (1%) nel soggetto immunocompetente
- La stragrande maggioranza dei casi di TB-MDR sono rilevati in soggetti già sottoposti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

147

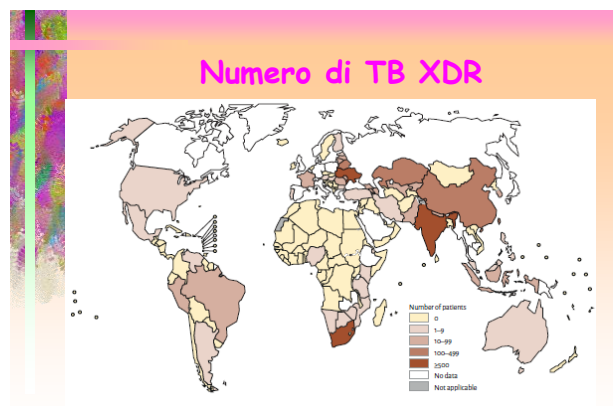
## Farmacoresistenza, MDR, XDR



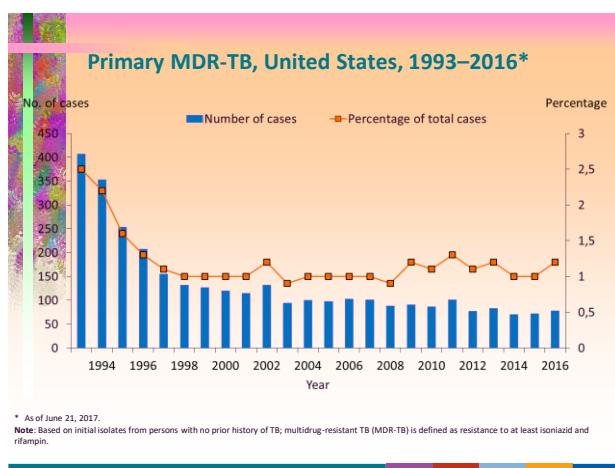
148



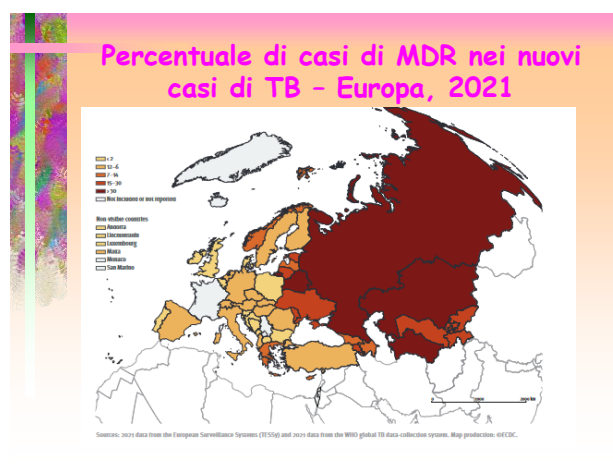
149



150

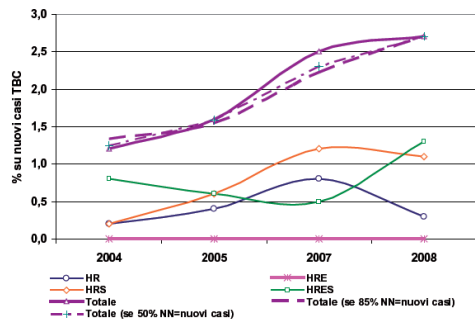


151



152

Figura 5.4. Trend percentuale TBC MDR in nuovi casi di TBC – Periodo 2004-2008 \*



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

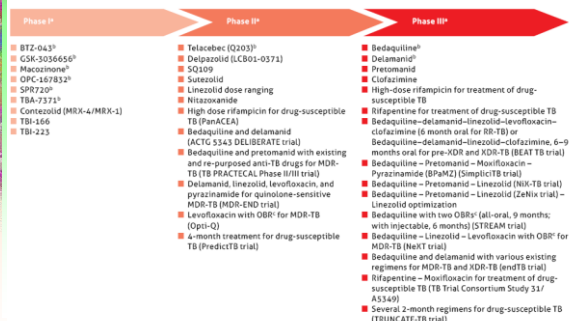
156

## 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

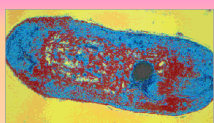
157

## The global clinical development pipeline for new anti-TB drugs and regimens, August 2019



\* New drug compounds are listed first, followed by repurposed drugs and then by regimens.  
 \* New chemical class.  
 \* Optimized background regimen.

158



## Tubercolosi

## 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



161

## 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



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

163

## 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV positivi</li> <li>- contatti recenti di TB</li> <li>- rx compatibile con TB</li> <li>- trapiantati e immunosoppressi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immigrati di recente da aree ad alta prevalenza</li> <li>- tossicodipendenti ev</li> <li>- residenti e operatori di ambienti a rischio</li> <li>- silicosi, diabete mellito, IRC, leucemie, carcinomi...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- soggetti senza fattori di rischio</li> </ul>

164

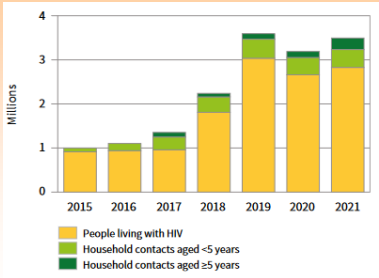
Regimi terapeutici impiegati

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

TB e Covid-19  
Trattamenti preventivi, 2015-2021

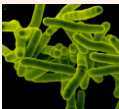


166

Vaccino BCG



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



167

Normale reazione alla  
vaccinazione con BCG

Vaccinazione



3 sett post-vacc

1 anno post-vacc

6 sett post-vacc

168

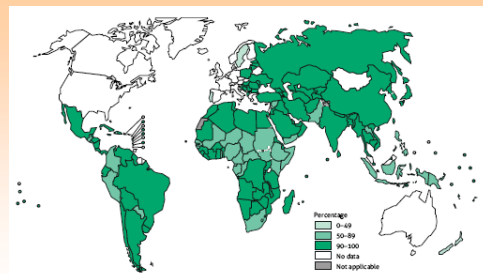


## Vaccinazione con BCG

- 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* 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%	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%	50%	80%	90%
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	Zero	Zero	Zero	Zero

PRINCIPLES

- 1. Government stewardship and accountability, with monitoring and evaluation
- 2. Strong coalition with civil society organizations and communities
- 3. Protection and promotion of human rights, ethics and equity
- 4. Adaptation of the strategy and targets at country level, with global collaboration

PILLARS AND COMPONENTS

- 1. INTEGRATED, PATIENT-CENTRED CARE AND PREVENTION
  - A. Early diagnosis of tuberculosis including universal drug-susceptibility testing, and systematic screening of contacts and high-risk groups
  - B. Treatment of all people with tuberculosis including drug-resistant tuberculosis, and patient support
  - C. Collaborative tuberculosis/HIV activities, and management of co-morbidities
  - D. Preventive treatment of persons at high risk, and vaccination against tuberculosis
- 2. BOLD POLICIES AND SUPPORTIVE SYSTEMS
  - A. Political commitment with adequate resources for tuberculosis care and prevention
  - B. Engagement of communities, civil society organizations, and public and private care providers
  - C. Universal health coverage policy, and regulatory frameworks for case notification, vital registration, quality and rational use of medicines, and infection control
  - D. Social protection, poverty alleviation and actions on other determinants of tuberculosis
- 3. INTENSIFIED RESEARCH AND INNOVATION
  - A. Discovery, development and rapid uptake of new tools, interventions and strategies
  - B. Research to optimize implementation and impact, and promote innovations

173

TB incidence rate

Target: 20% reduction 2015–2020

9% reduction 2015–2019

Number of TB deaths

Target: 35% reduction 2015–2020

14% reduction 2015–2019

Percentage of people with TB facing catastrophic costs

Target: 0% by 2020

49% of people with TB face catastrophic costs

b) UN high-level meeting on TB: targets for the number of people provided with TB treatment and TB preventive treatment

TB treatment

Target: 40 million 2018–2022

14.1 trillion treated in 2018 & 2019

TB preventive treatment

Target: 30 million 2018–2022

6.3 million treated in 2018 & 2019

c) UN high-level meeting on TB: targets for increased funding

Universal access to TB prevention, diagnosis, treatment and care

Target: US\$ 13 billion annually by 2022

US\$ 6.5 billion in 2020

TB research

Target: US\$ 2 billion annually 2018–2022

US\$ 906 million in 2018

174

Micobatteriosi non tubercolari

175

Micobatteriosi non tubercolari

Micobatterio	Patogenicità per l'uomo	Contaminazione ambientale	Serbatoio
1. M. tuberculosis	Sì	No	Uomo
2. M. goodii	Sì	No	Uomo, bovini, altri mammiferi
3. M. africanum	Sì	No	Uomo
4. M. neoaurum	Sì	No	Uomo
5. M. avium-M. intracellulare (complesso M. avium)	Sì	Sì	Suoi, acqua, suini, bovini, uccelli
6. M. magerit	Sì	Raramente	Acqua, bovini, suini
7. M. neoaurum	Sì	Raramente	Acqua, bovini, suini
8. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
9. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
10. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
11. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
12. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
13. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
14. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
15. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
16. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
17. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
18. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
19. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
20. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
21. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
22. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
23. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
24. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
25. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
26. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
27. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
28. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini
29. M. neoaurum	Sì	Sì	Acqua, bovini, suini

1-3 tubercolari

4 responsabile della lebbra

5-29 micobatteri non tubercolari

» di cui 5-17 potenzialmente patogeni e 18-29 saprofiti

» vengono anche distinti in base alla velocità di crescita: 18-23 lenta, 24 intermedia, 25-29 rapida

176

### Sindromi cliniche causate dai micobatteri non tubercolari

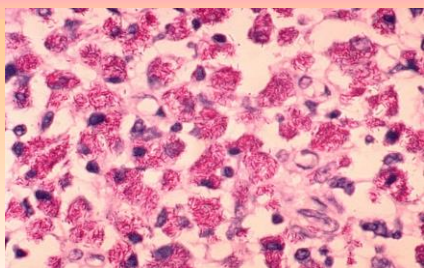
- ❑ Broncopneumopatie croniche (generalmente negli adulti)
- ❑ Linfadenopatie (generalmente nei bambini)
- ❑ Infezioni della cute e dei tessuti molli
  - » granulomi delle piscine
  - » sporotricoide
  - » ascessi
  - » ulcera cronica (o del Buruli)
  - » eritema nodoso
- ❑ Infezioni delle ossa e delle 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, linfadenopatie, 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 linfadenopatie 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 volta 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 trimetoprim-sulfametossazolo o associazione rifampicina-etambutolo
- *M. avium*
  - » in HIV-: claritromicina + etambutolo + rifampicina da proseguire per 6 mesi dopo la negativizzazione dell'escreato
  - » in HIV+: claritromicina + rifabutina o rifampicina o ciprofloxacina o azitromicina (risultati spesso deludenti)
- Profilassi primaria: claritromicina (2 volte al giorno) o azitromicina (una volta a settimana)

182