

# Tuberculosis

Die Berliner Klinische Wochenschrift erscheint jeden Montag in der Stärke von vierzig bis fünfzig Seiten zu einem Preis vierteljährlich 1 Mark, halbjährlich 2 Mark, jährlich 4 Mark. Bestellungen nehmen alle Buchhandlungen und Postämter an.

Einzelhefte will man postfrei an die Redaction (W. Knappsteinstrasse 13a) oder an die Verlagsbuchhandlung von August Hirschwald in Berlin (10 W. Unter den Linden 69) schreiben.

# BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Organ für practische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung  
nach amtlichen Mittheilungen.

Redacteur: Professor Dr. C. A. Ivall.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Montag, den 10. April 1882.

N. 15.

Neunzehnter Jahrgang.

Inhalt: I. Koch: Die Aetiologie der Tuberculose. — II. Müller: Ueber einen Fall von Wanderkieber. — III. Küster: Ueber antimiptische Pulverstäube (Schluss). — IV. Verhandlungen Ärztlicher Gesellschaften (Berliner medicinische Gesellschaft). — V. Feuilleton (Maximaldosentabelle der Pharmacopoea Germanica, ed. II — Tagesgeschichtliche Notizen). — VI. Amtliche Mittheilungen. — Inserate.

## I. Die Aetiologie der Tuberculose.

(Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März er. gehaltenen Vortrage.)

von  
Dr. Robert Koch,

Regierungsrath im Kaiserl. Gesundheitsamt.

Die von Villumin gemachte Entdeckung, dass die Tuberculose auf Thiere übertragbar ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohl begründeten Widerspruch gefunden, so dass es bis vor wenigen Jahren unentschieden bleiben musste, ob die Tuberculose eine Infektionskrankheit sei oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Cohnheim und Halimonsen, später von Baumgarten angeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappinier und Anderen die Übertragbarkeit der Tuberculose gegen jeden Zweifel sicher gestellt und es muss ihr in Zukunft ein Platz unter den Infektionskrankheiten angewiesen werden.

Wenn die Zahl der Opfer, welche eine Krankheit fordert, als Maassstab für ihre Bedeutung zu gelten hat, dann müssen alle Krankheiten, namentlich aber die gefürchtetsten Infektionskrankheiten, Pest, Cholera u. s. w. weit hinter der Tuberculose zurückstehen. Die Statistik lehrt, dass  $\frac{1}{2}$  aller Menschen an Tuberculose stirbt und dass, wenn nur die mittlern productiven Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberculose ein Drittel derselben und oft mehr dahinstraft. Die öffentliche Gesundheitspflege hat also Grund genug, ihre Aufmerksamkeit einer so gefährlichen Krankheit zu widmen, ganz abgesehen davon, dass noch andere Verhältnisse, von denen nur die Beziehungen der Tuberculose zur Verleucht erwähnt werden sollen, das Interesse der Gesundheitspflege in Anspruch nehmen.

Da es nun zu den Aufgaben des Gesundheitsamtes gehört, die Infektionskrankheiten vom Standpunkte der Gesundheitspflege aus, also in erster Linie in Bezug auf ihre Aetiologie, zum Gegenstand von Ermittlungsarbeiten zu machen, so erschien es als eine dringende Pflicht, vor Allem über die Tuberculose eingehende Untersuchungen anzustellen.

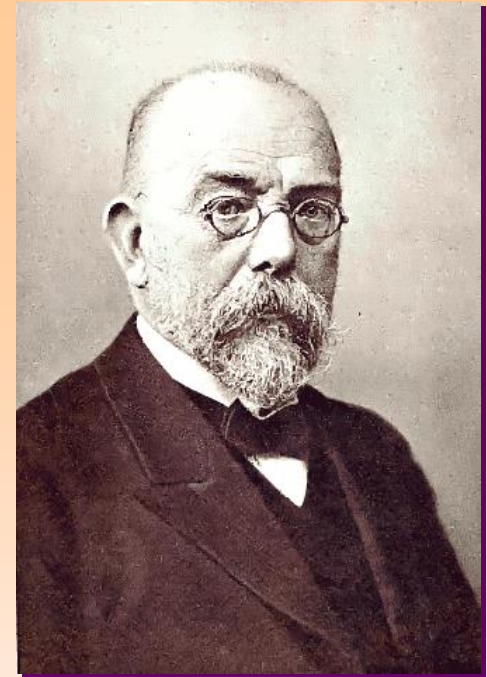
Das Wesen der Tuberculose zu ergründen, ist schon wiederholt versucht, aber bis jetzt ohne Erfolg. Die zum Nachweis der pathogenen Microorganismen so vielfach benutzten Färbungsmethoden haben dieser Krankheit gegenüber im Stich gelassen

und die zum Zwecke der Isolirung und Züchtung des Tuberkelvirus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so dass Cohnheim in der sechsten erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie „den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem“ bezeichnete.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberculose habe ich mich anfangs auch der bekannten Methoden bedient, ohne damit eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu erlangen. Aber durch einige gelegentliche Beobachtungen wurde ich dann veranlasst, diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schliesslich auch zu positiven Resultaten führten.

Das Ziel der Untersuchung musste zunächst auf den Nachweis von irgend welchen, dem Körper fremdartigen, parasitischen Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedankt werden konnten. Dieser Nachweis gelang auch in der That durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hilfe dessen in allen tuberculös veränderten Organen charakteristische, bis dahin nicht bekannte Bacterien zu finden waren. Es würde zu weit führen, den Weg, auf welchem ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.

Die Untersuchungsobjecte werden in der bekannten, für Untersuchungen auf pathogene Bacterien üblichen Weise, vorbereitet und entweder auf dem Deckglas ausgebreitet, getrocknet und erhitzt, oder nach Erhärtung in Alkohol in Schnitte verlegt. Die Deckgläschen oder Schnitte gelangen in eine Färbelösung von folgender Zusammensetzung: 200 Ccm. destillirten Wassers werden mit 1 Ccm. einer concentrirten alkoholischen Methyleneblaulösung vermischt, umgeschüttelt und erhalten dann unter wiederholtem Schütteln noch einen Zusatz von 0,2 Ccm. einer 10% Kalilauge. Diese Mischung darf selbst nach tagelangem Stehen keinen Niederschlag geben. Die zu färbenden Objecte bleiben in derselben 20 bis 24 Stunden. Durch Erwärmen der Färbelösung auf 40° C. im Wasserbade kann diese Zeit auf  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde abgekürzt werden. Die Deckgläschen werden hierauf mit einer concentrirten wässrigen Lösung von Vesuvin, welche vor jedesmaligem Gebrauche zu filtriren ist, übergoßen und nach ein bis zwei Minuten mit destillirtem Wasser abgespült. Wenn die Deckgläschen mit dem Methyleneblau kommen, sieht die ihnen anhaftende Schicht dunkelblau aus und ist stark



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

# 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.



HOME SITE HELP ABOUT SEARCH

NOBEL e-MUSEUM

NOBEL PHYSICS CHEMISTRY **MEDICINE** LITERATURE PEACE ECONOMICS

LAUREATES ARTICLES EDUCATIONAL

### Robert Koch – Nobel Lecture

Nobel Lecture, December 12, 1905

#### The current state of the struggle against tuberculosis

Twenty years ago, tuberculosis, even in its most dangerous form, consumption, was still not considered infectious. Of course, the work of Villemin and the experimental investigations by Cohnheim and Salomonsen had already provided certain clues which suggested that this conception was false. But it was only with the discovery of the tubercle bacillus that the aetiology of tuberculosis was placed on a firm footing, and the conviction gained that this is a parasitic disease, i.e. an infectious, but also avoidable one.

1904 1906

#### The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1905

- Presentation Speech

#### Robert Koch

- Biography
- Nobel Lecture
- Swedish Nobel Stamps

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

SELMAN A. WAKSMAN

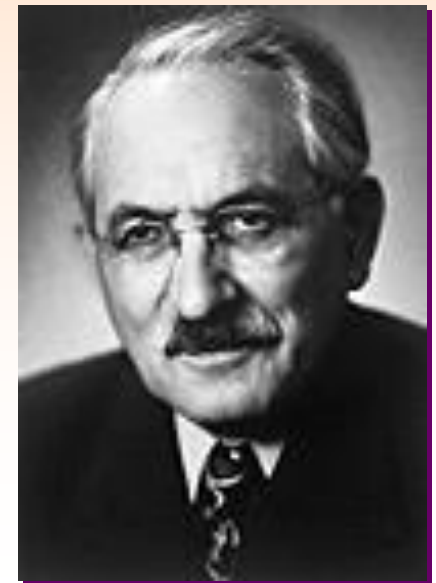
### Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization

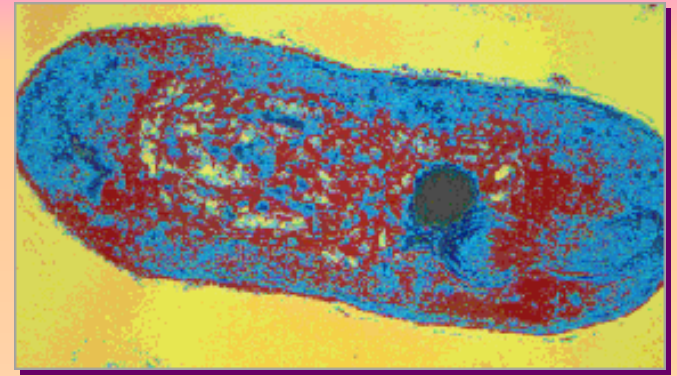
*Nobel Lecture, December 12, 1952*

*The Lord hath created medicines out of the earth;  
and he that is wise will not abhor them.*

Ecclesiasticus, xxxviii, 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.

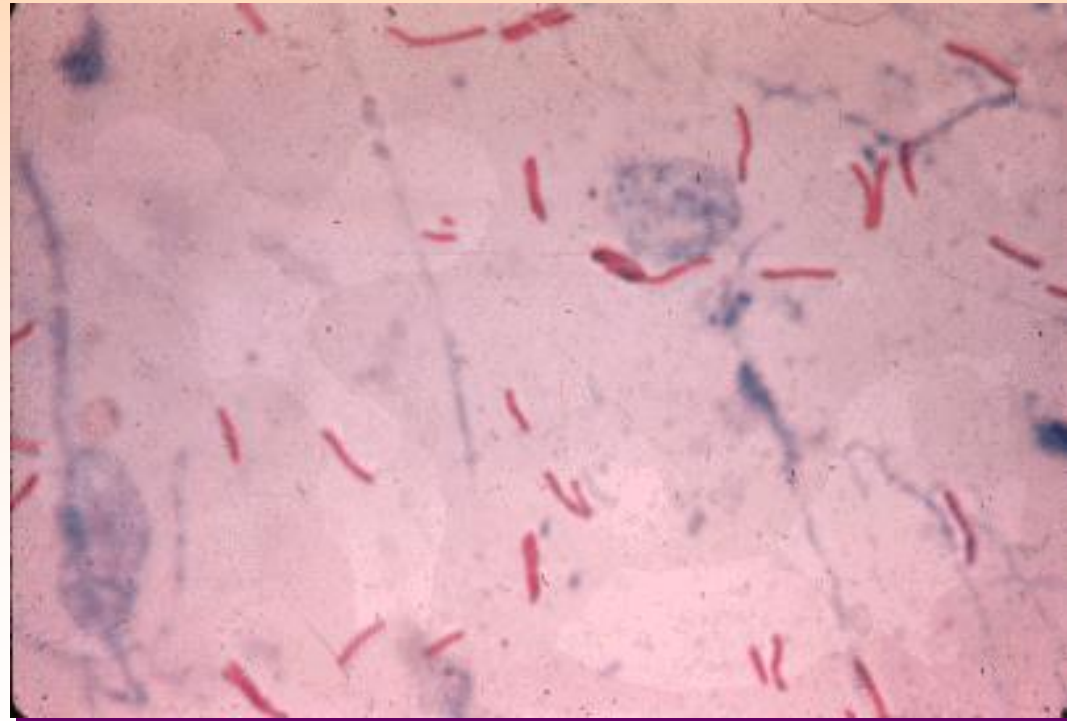




# Tuberculosis

## *Eziologia*

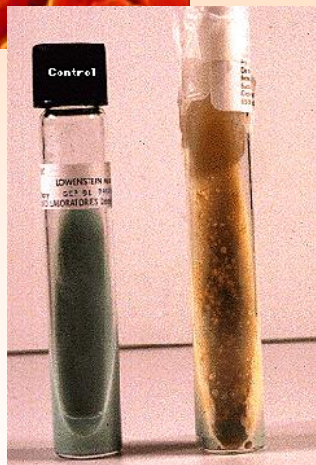
# Mycobacterium tuberculosis



# Microbiologia dei micobatteri



- ❑ 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

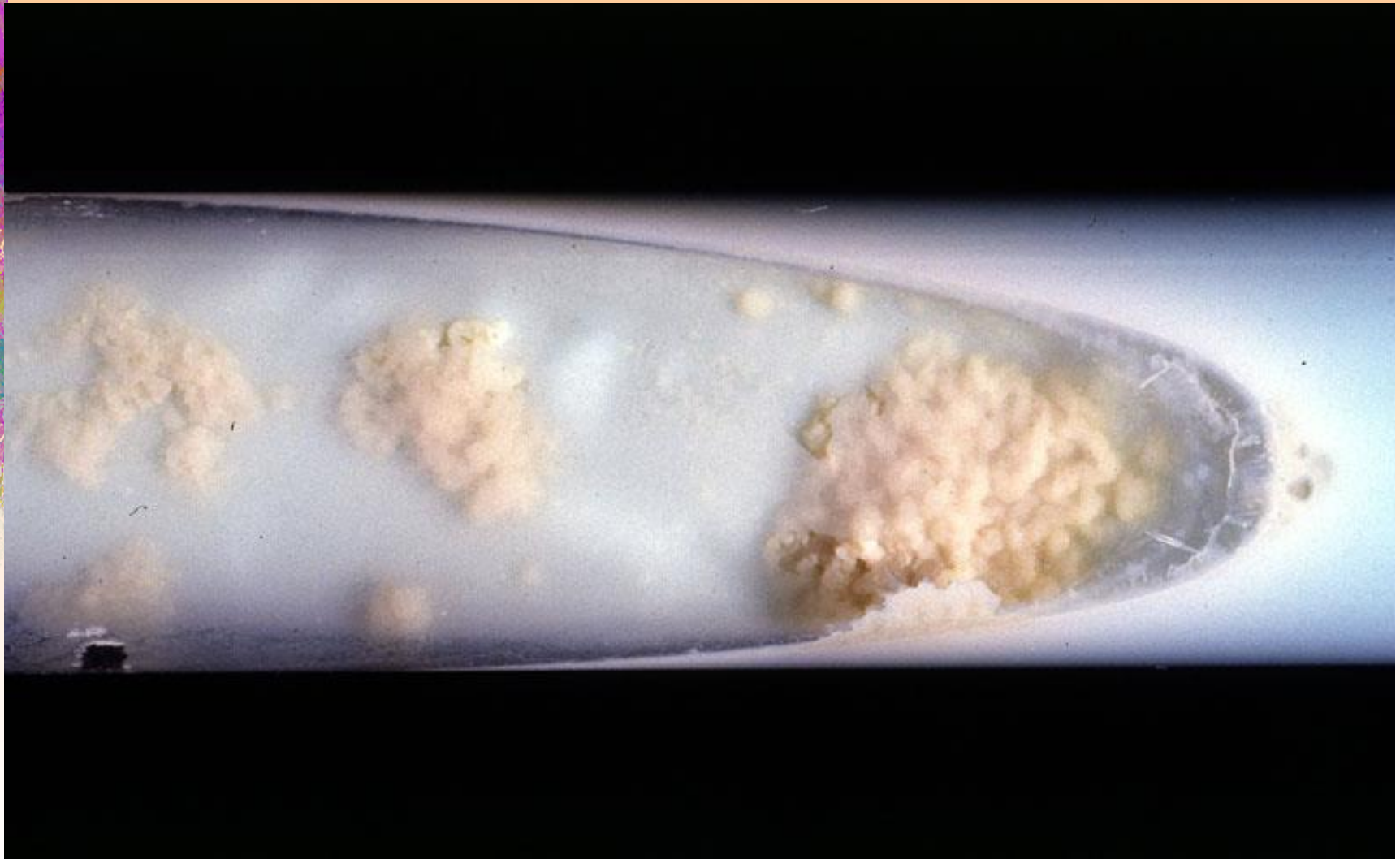
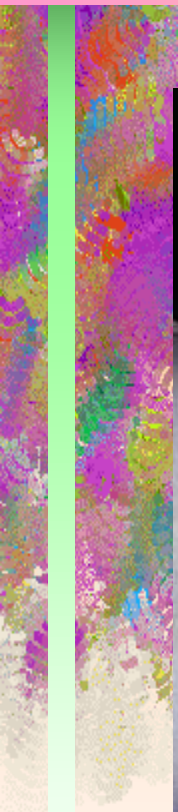
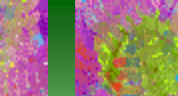


Mycobacterium tuberculosis  
Lowenstein-Jensen media

**Crescita lenta**

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

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



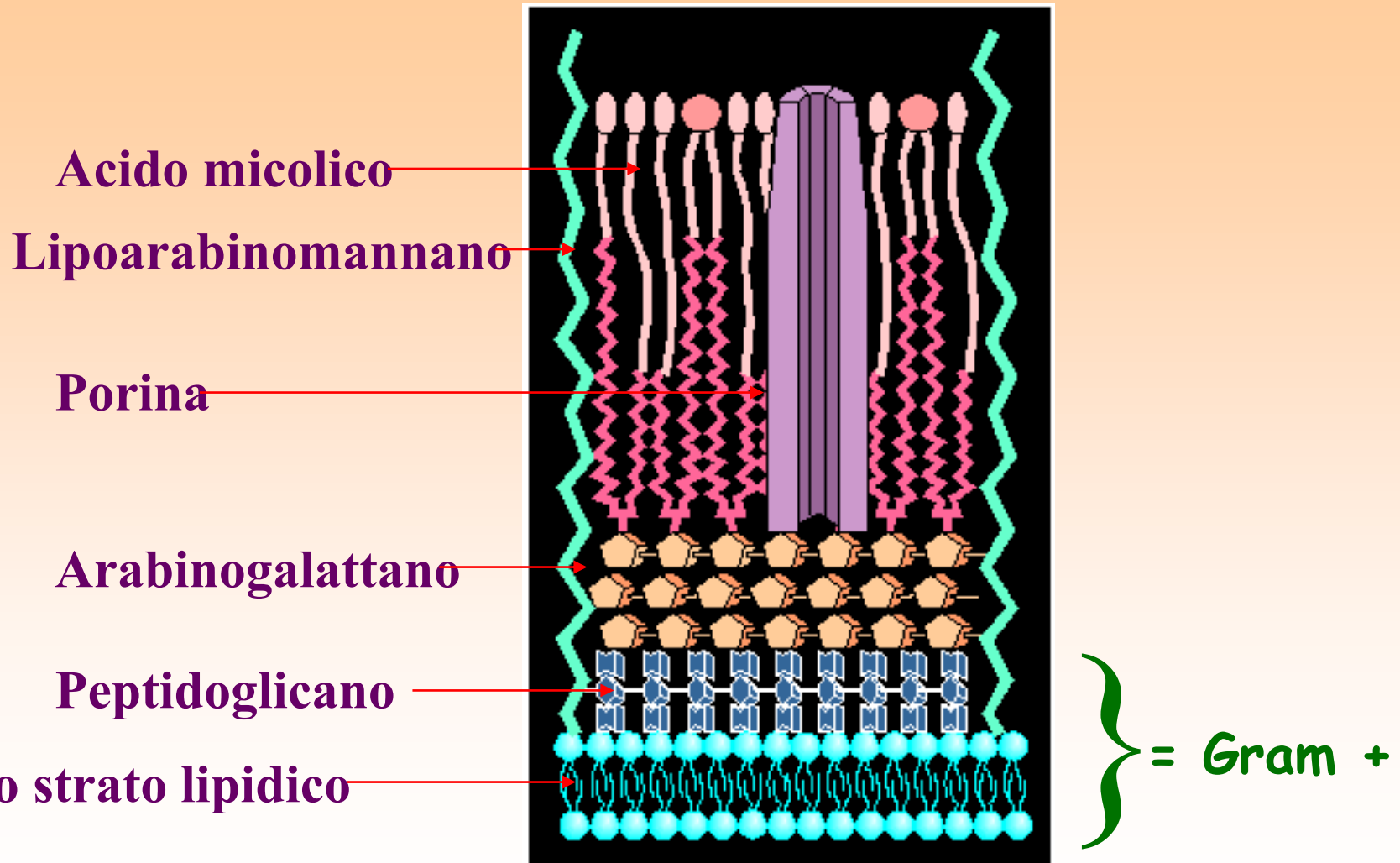


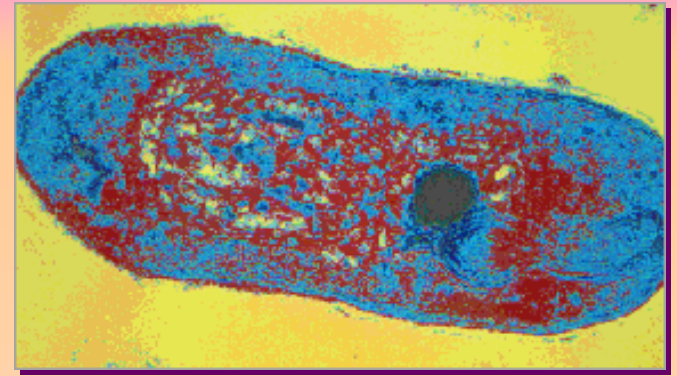
# Microbiologia dei micobatteri



- ❑ **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

# Parete dei micobatteri

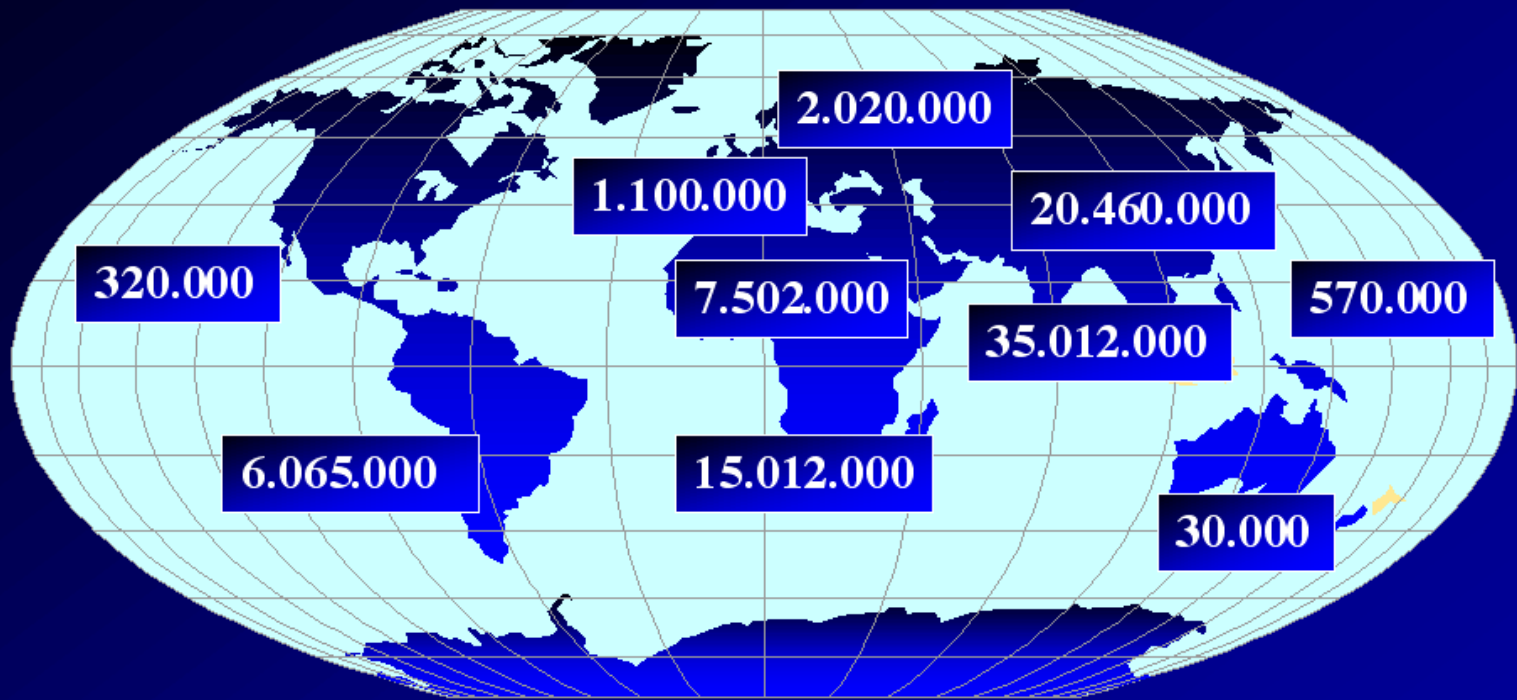




# Tuberculosis

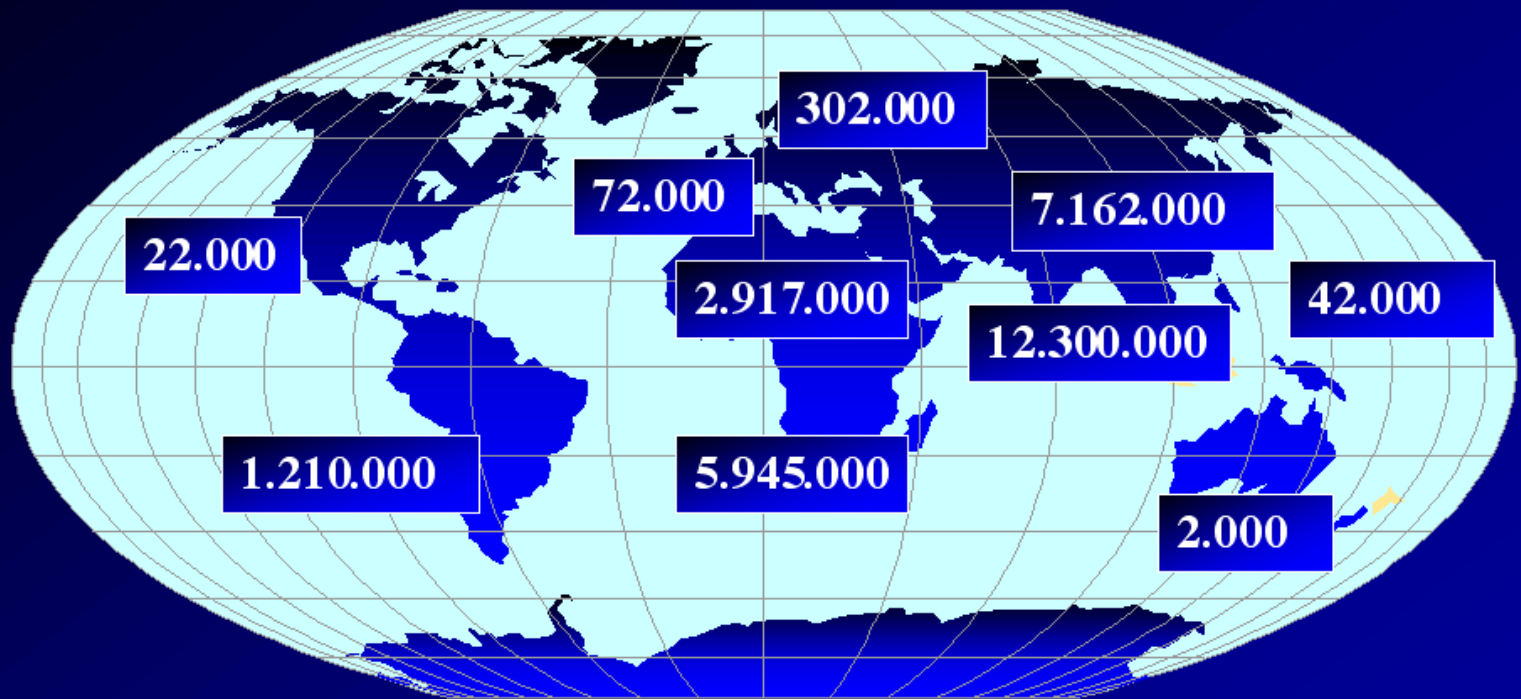
## *Epidemiologia*

## Estimated Cumulative Tuberculosis Cases 1990-1999



**Total: 88 million**

## Estimated Cumulative Tuberculosis deaths 1990-1999

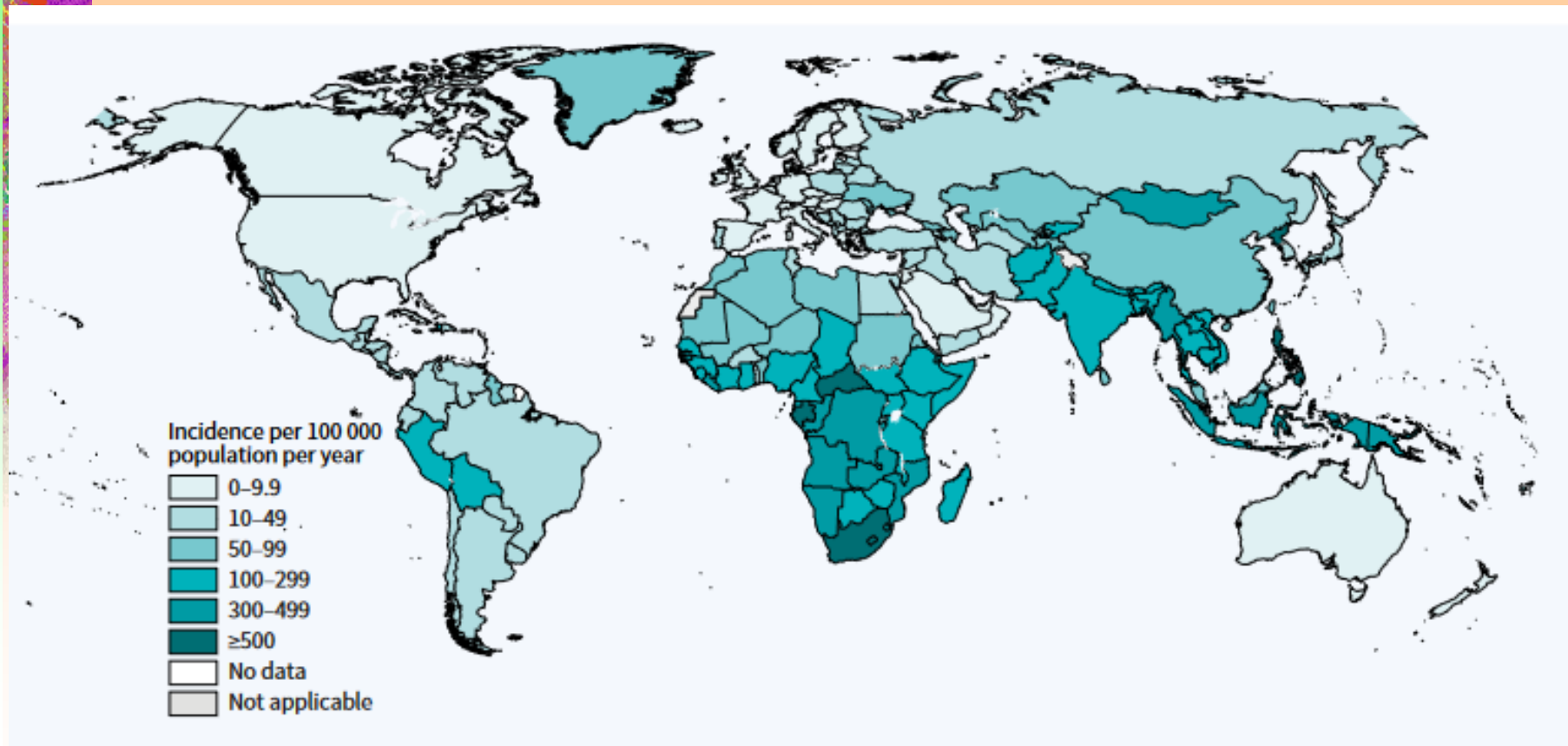


**Total deaths: 30 million**

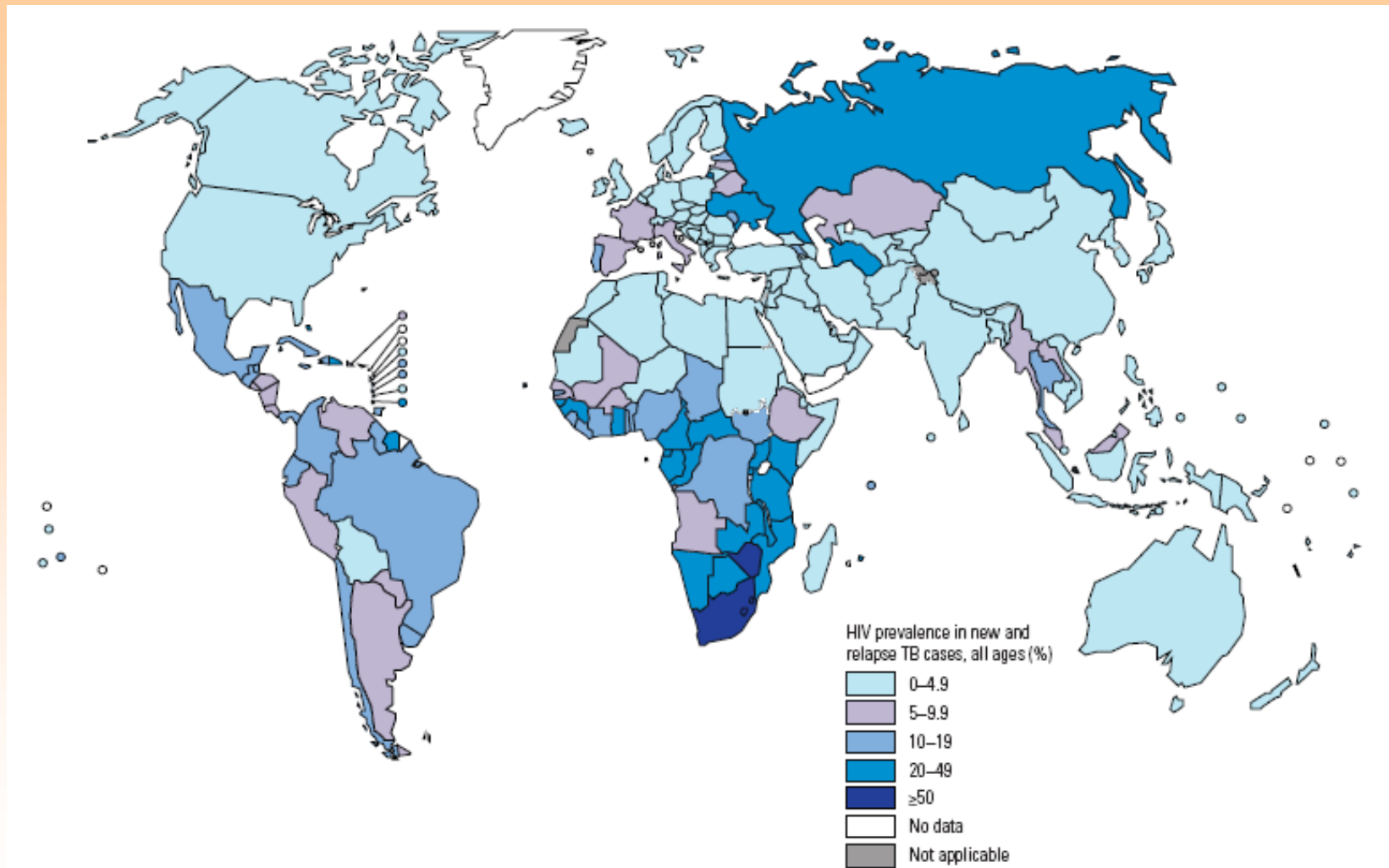
# La TB nel mondo - 2017

- ❑ 10 milioni di nuovi casi, l'87% dei quali nei 30 paesi ad elevata incidenza (*"High burden countries"*)
- ❑ Tra questi, in soli otto Paesi si sono verificati il 67% dei casi: India, Cina, Indonesia, Filippine, Pakistan, Nigeria, Bangladesh e Sud Africa
- ❑ 1,6 milioni di morti, 0.3 milioni tra pazienti HIV-positivi
- ❑ Circa 1 milione di bambini (<15 anni) si sono infettati nel 2017 e 230.000 sono morti
- ❑ TB multiresistente (MDR-TB): 450.000 casi
- ❑ Almeno 54 milioni di vite salvate tra 2000 e 2017 tramite diagnosi e trattamento

# Incidenza di TB, 2021

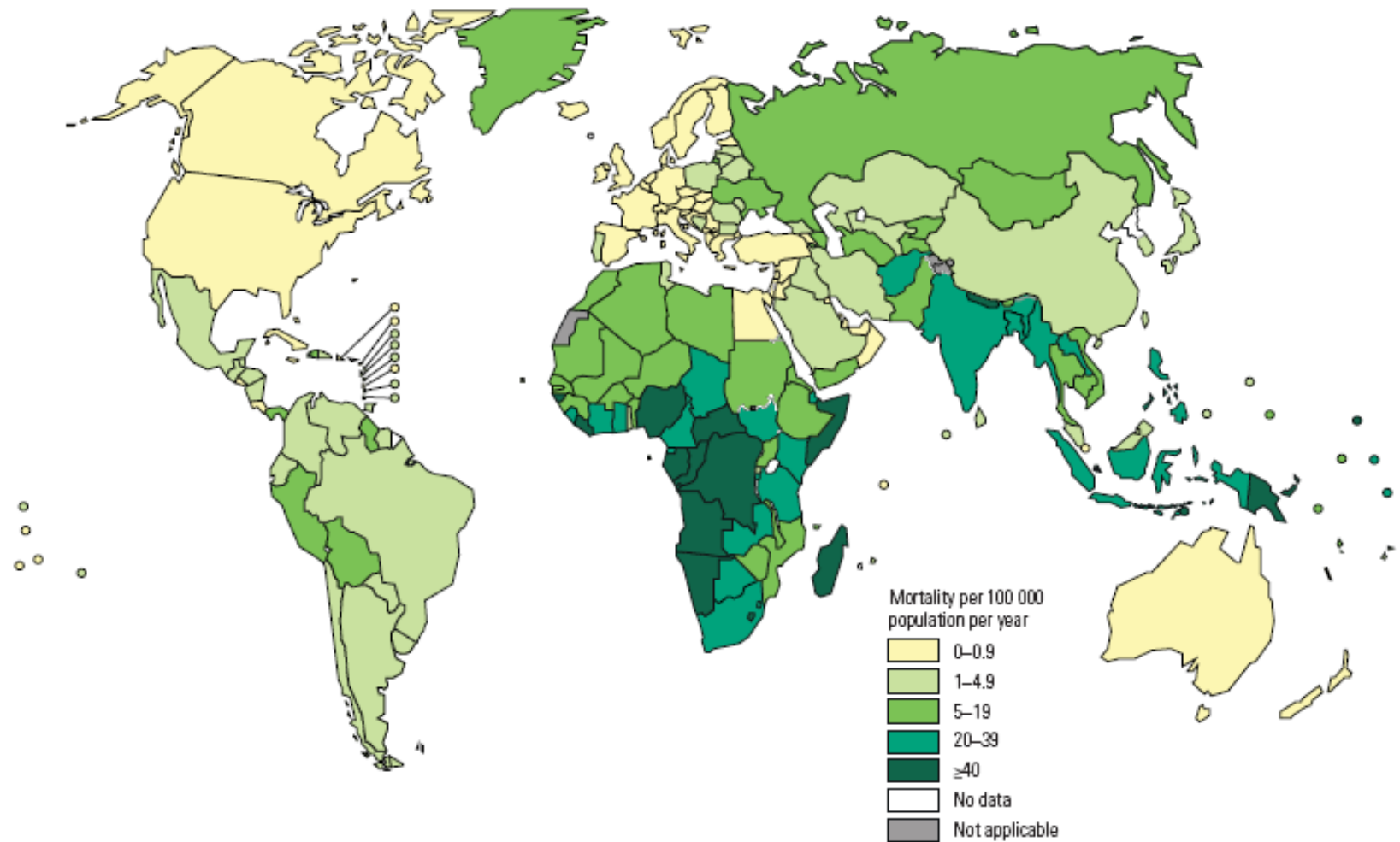


# Prevalenza di HIV nei casi di TB, 2019

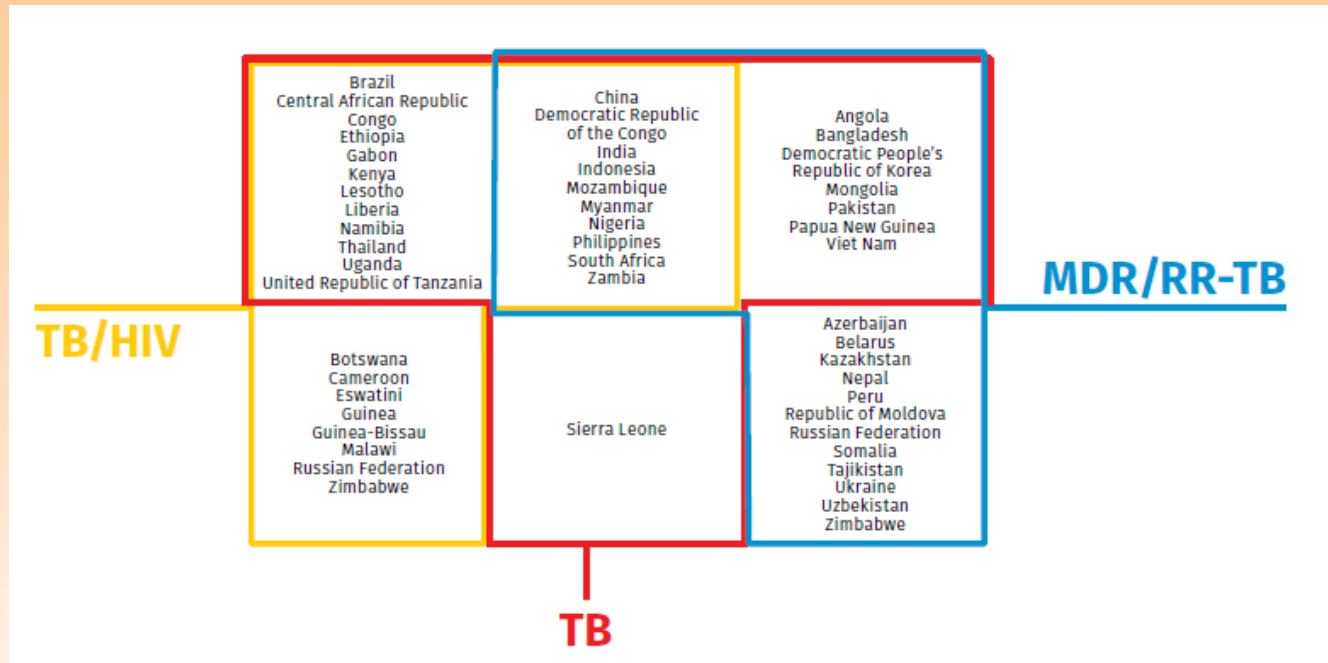




# Stime di mortalità per TB (non HIV), 2019



# 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

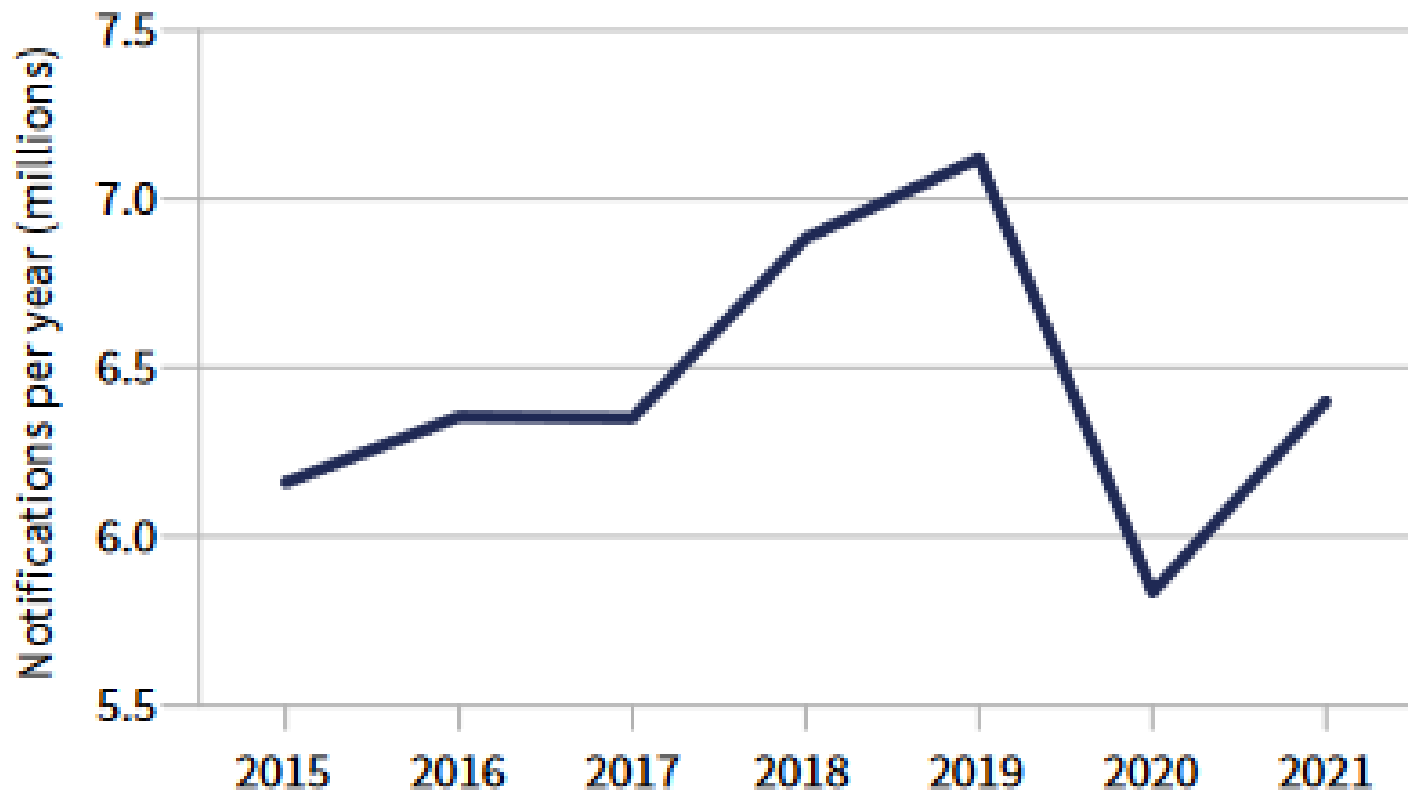
❑ 10 Paesi compaiono in tutte e 3 le liste

# 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)

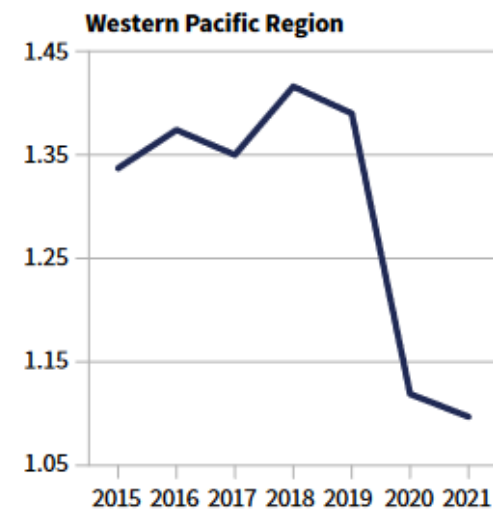
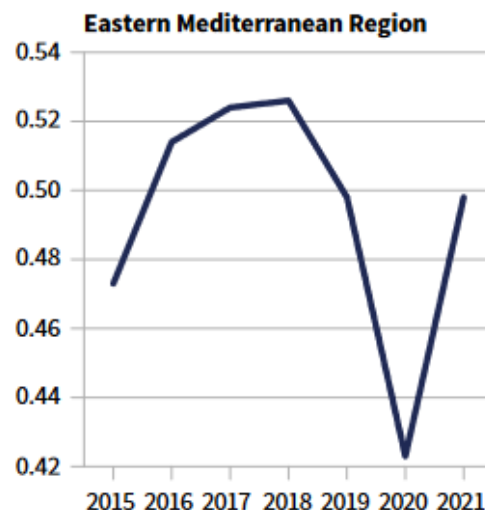
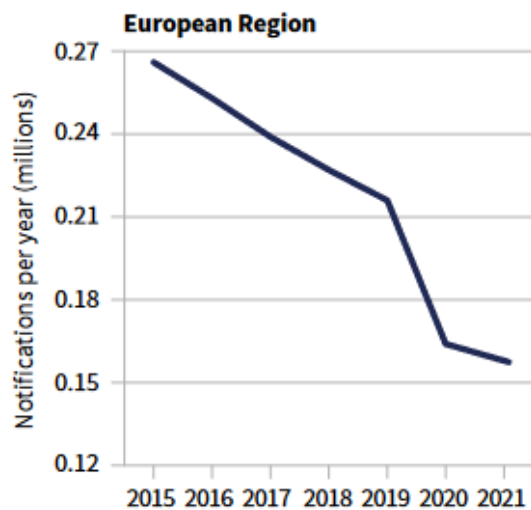
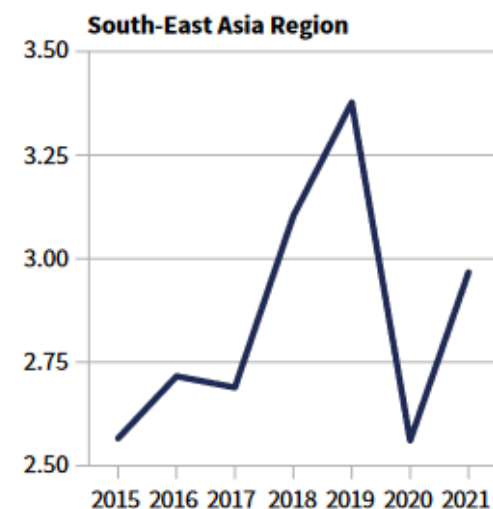
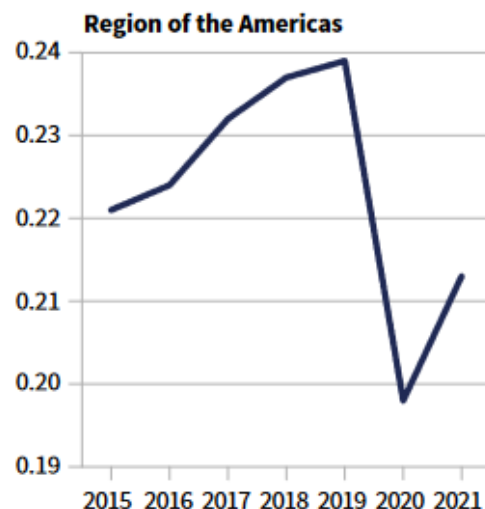
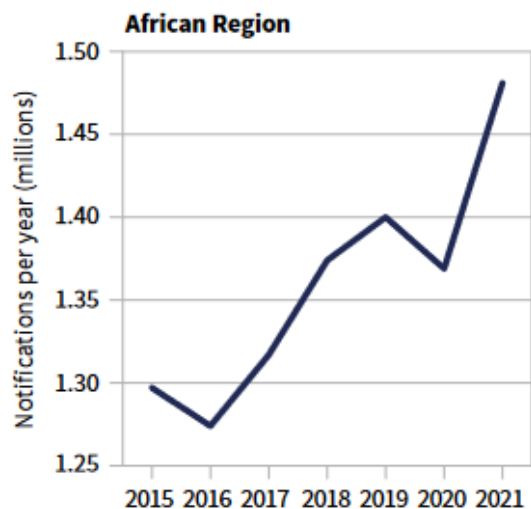
# TB e Covid-19

Notifiche di nuovi casi, 2015-2021



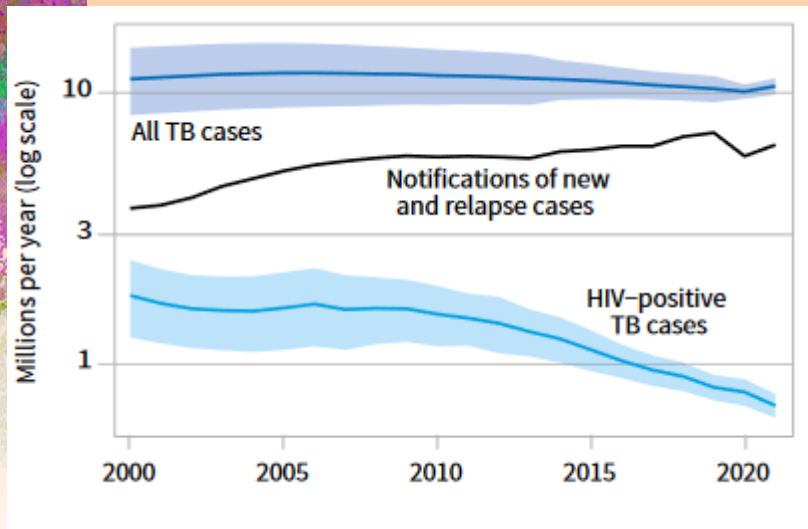
# TB e Covid-19

## Notifiche per regione, 2015-2021



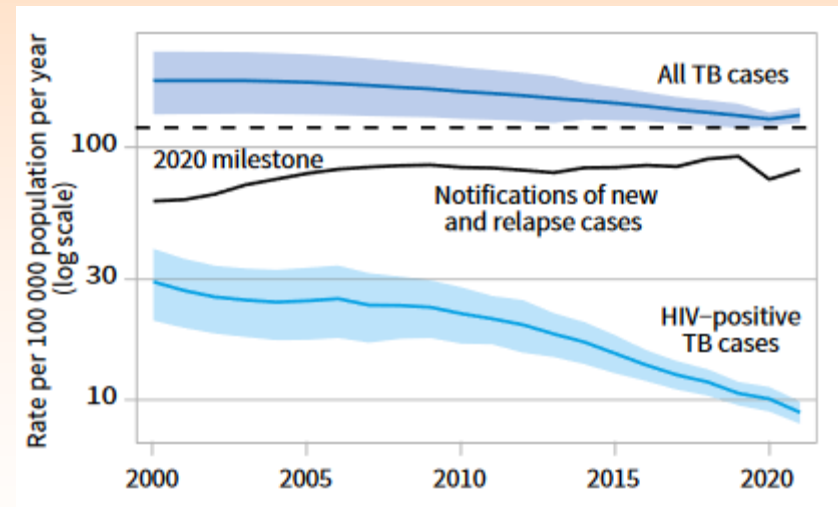
# TB e Covid-19

## Stime di notifiche TB, 2000-2021



N. assoluto di casi

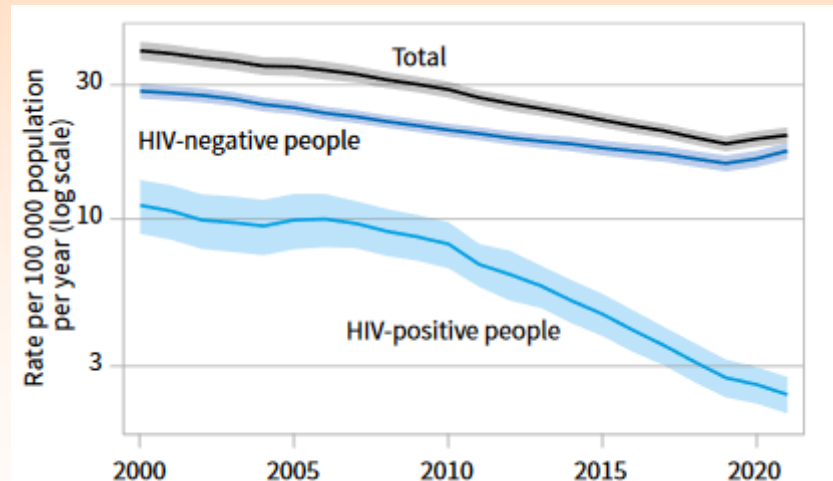
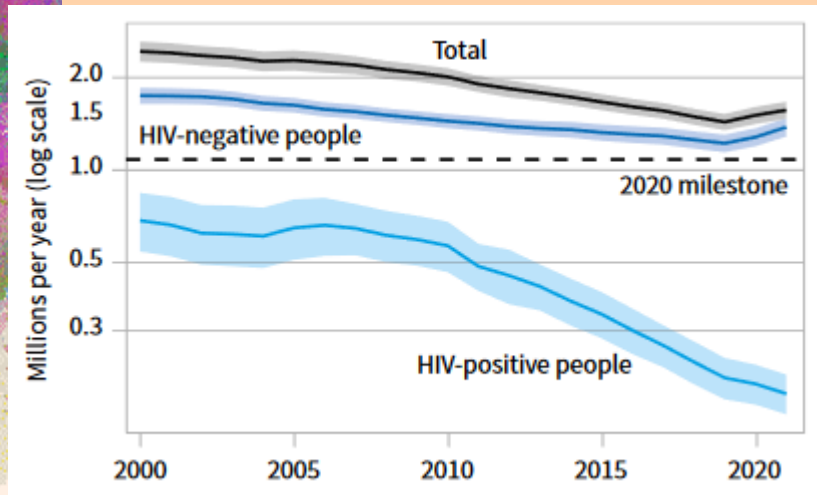
## Tasso di incidenza



# TB e Covid-19

## Stime di decessi TB, 2000-2021

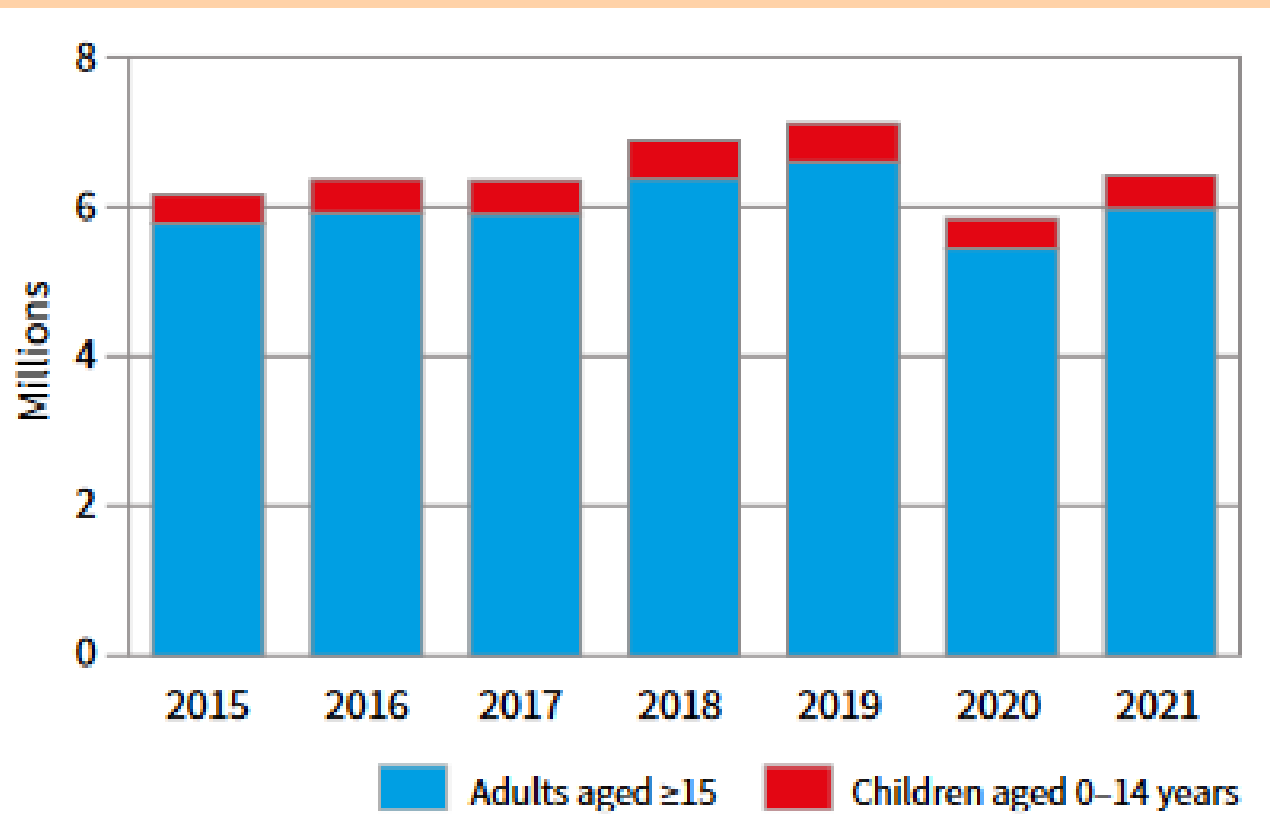
### Mortalità



N. assoluto di casi

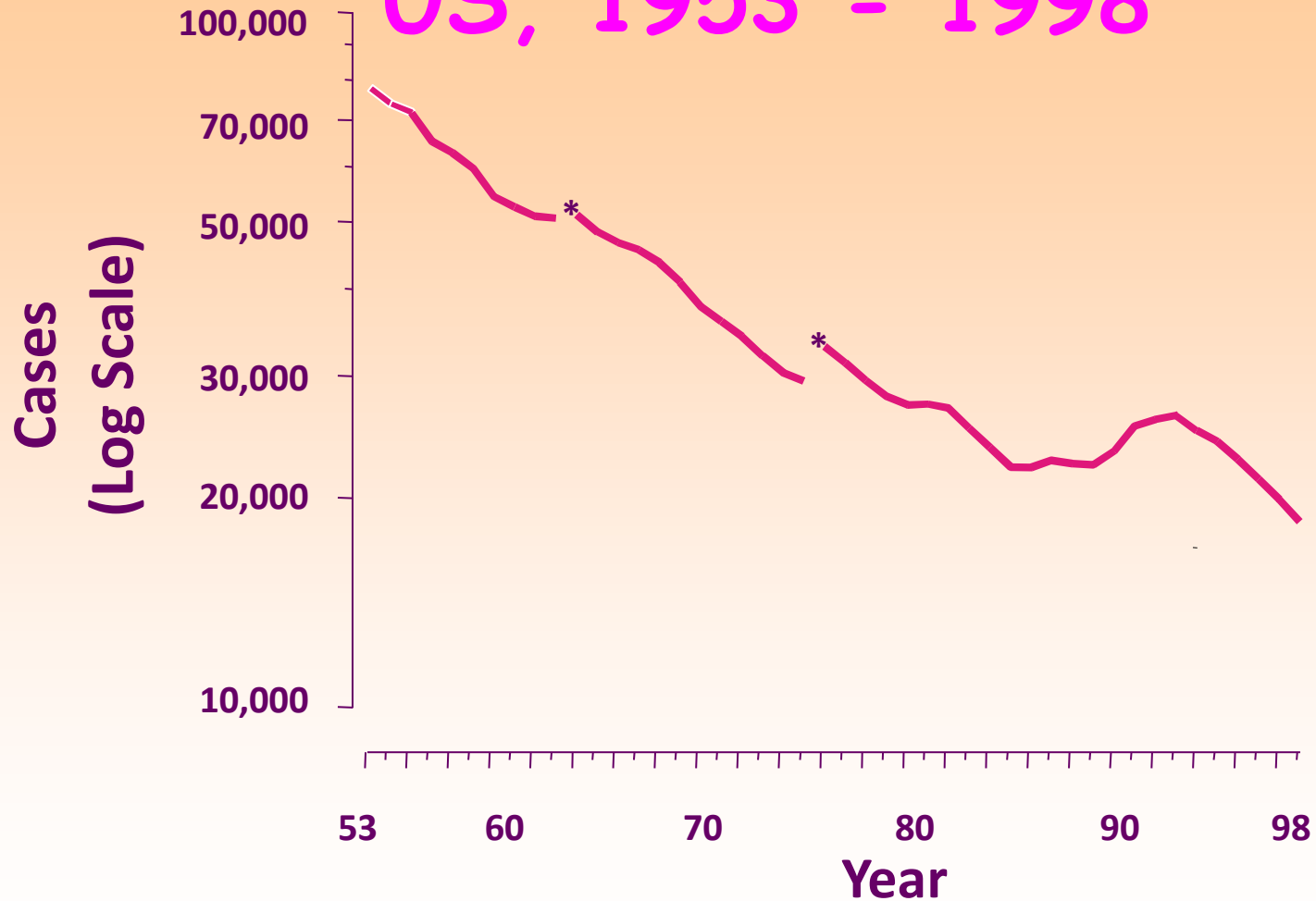
# TB e Covid-19

## Trattamenti TB, 2015-2021



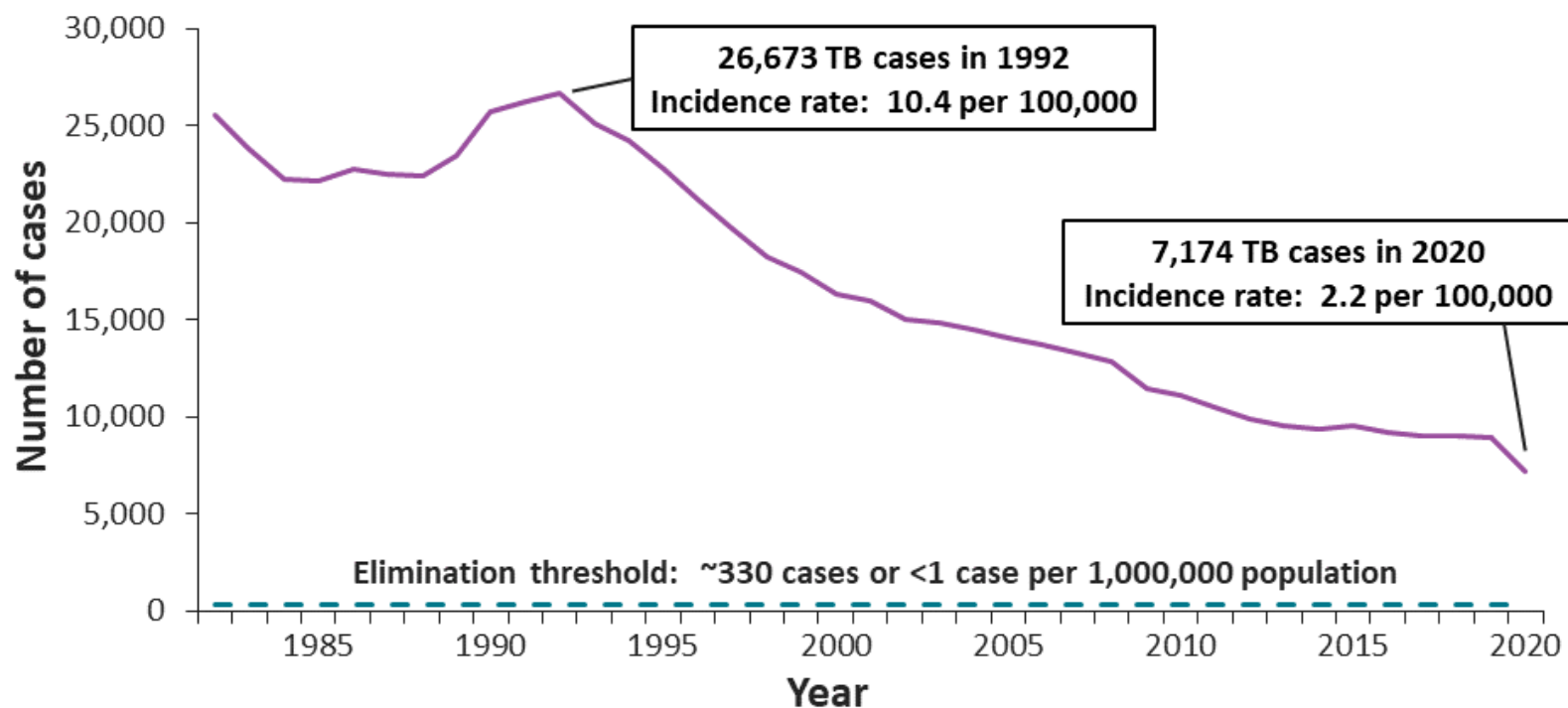


# Casi di TB notificati US, 1953 - 1998



\*Change in case definition

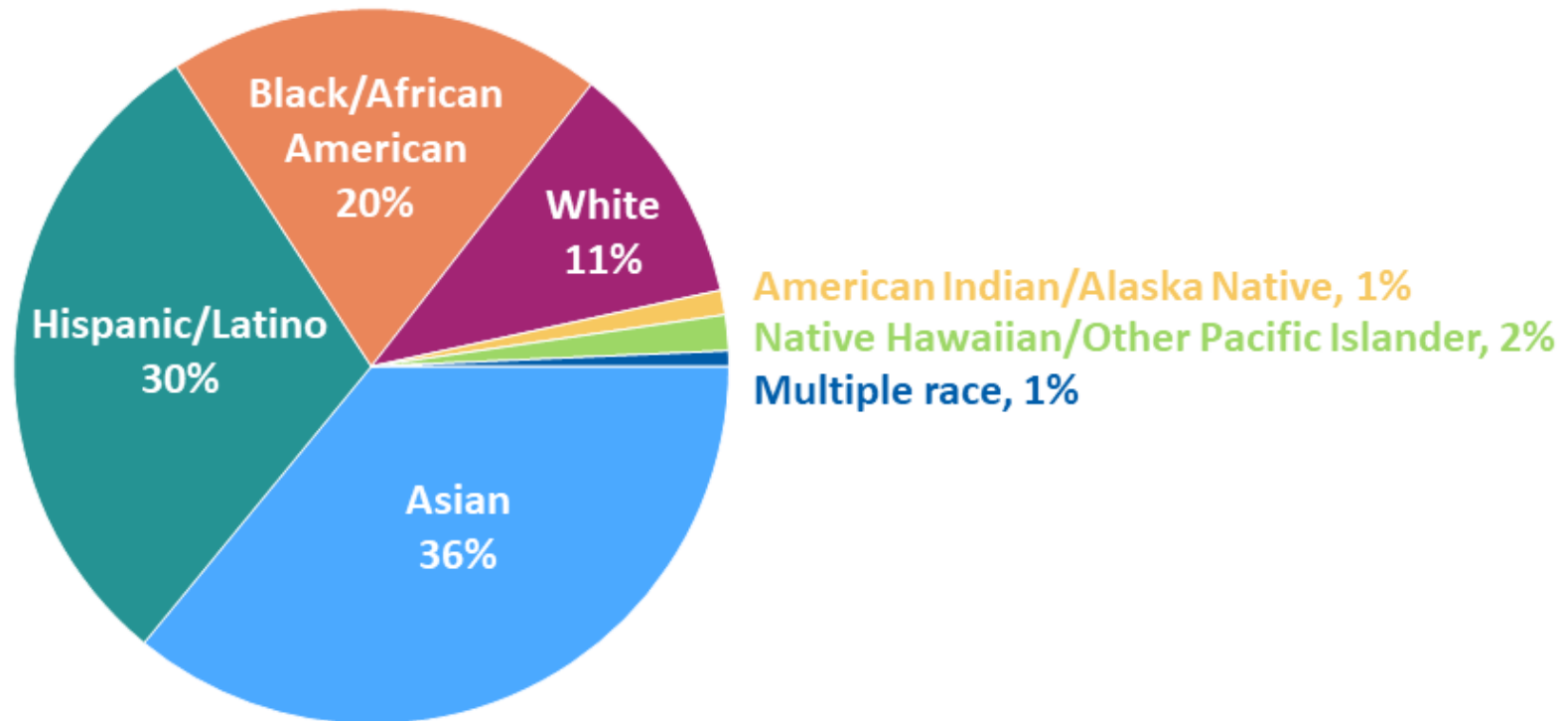
## Progress Towards TB Elimination, United States, 1982–2020



# 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

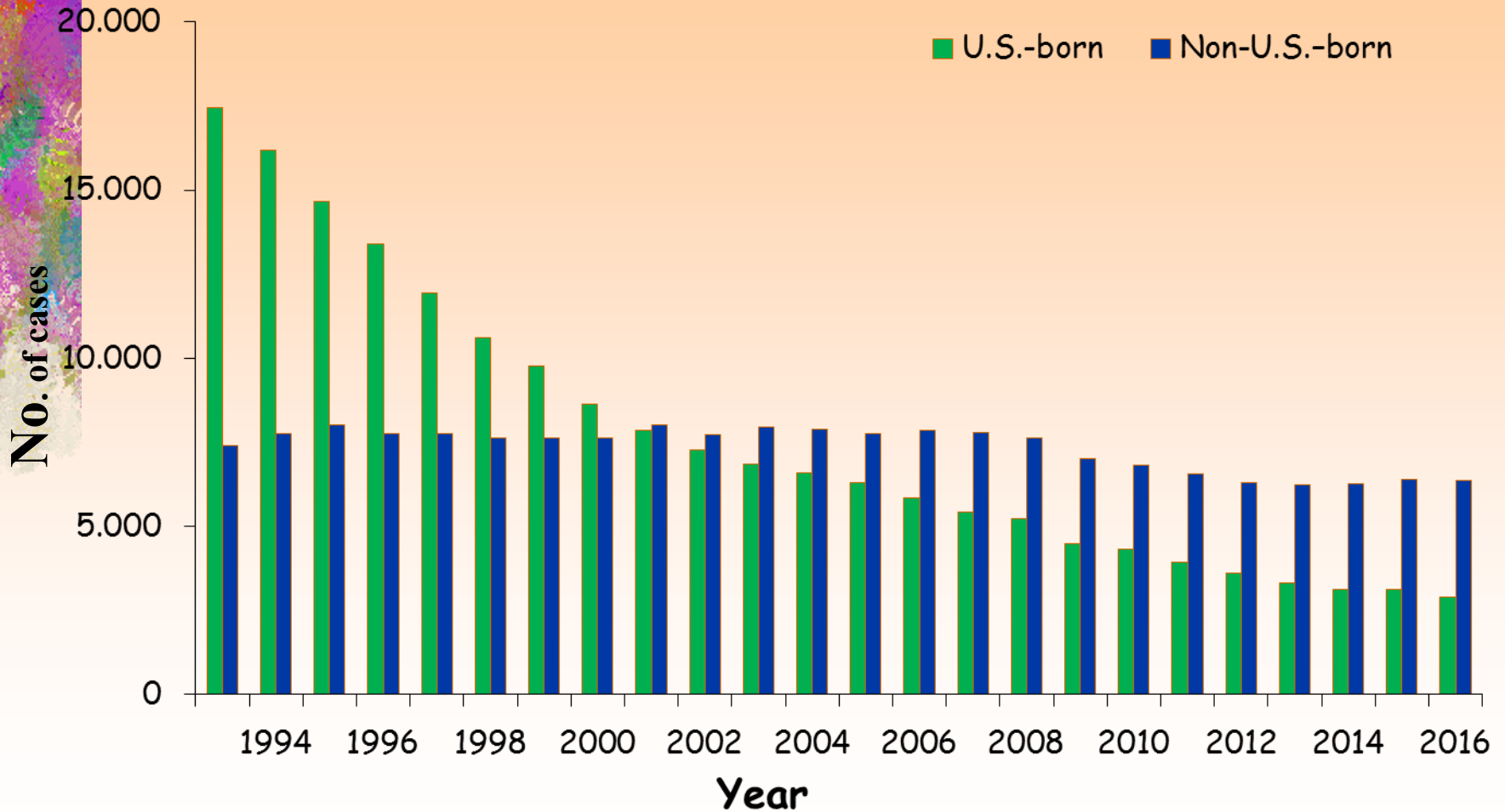
# % casi TB in US in base all'etnia, 2020



\*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.

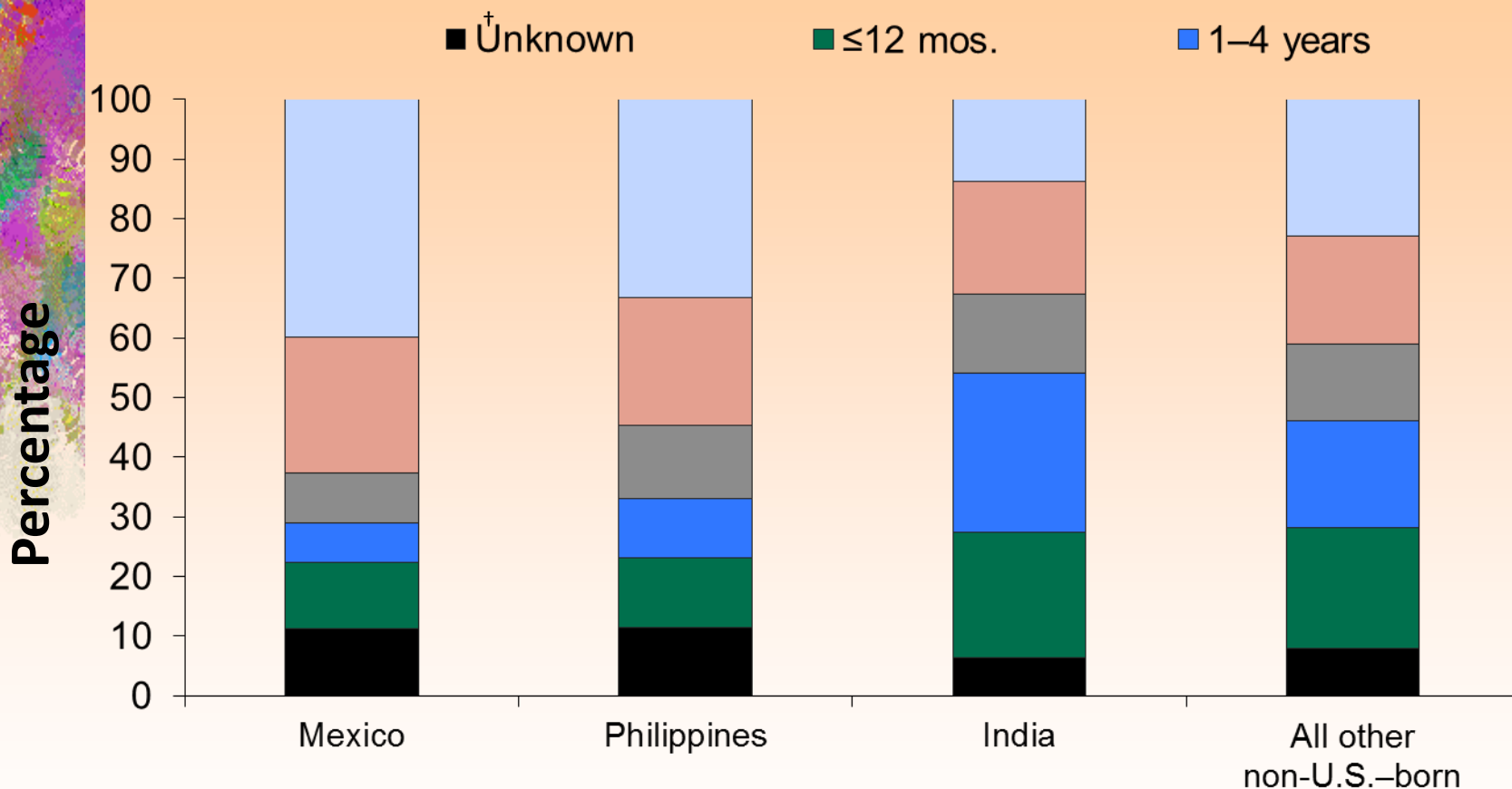
†Percentages are rounded. Percentages of unknowns/missing are <1% and are not displayed in graph.

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



\*As of June 21, 2017.

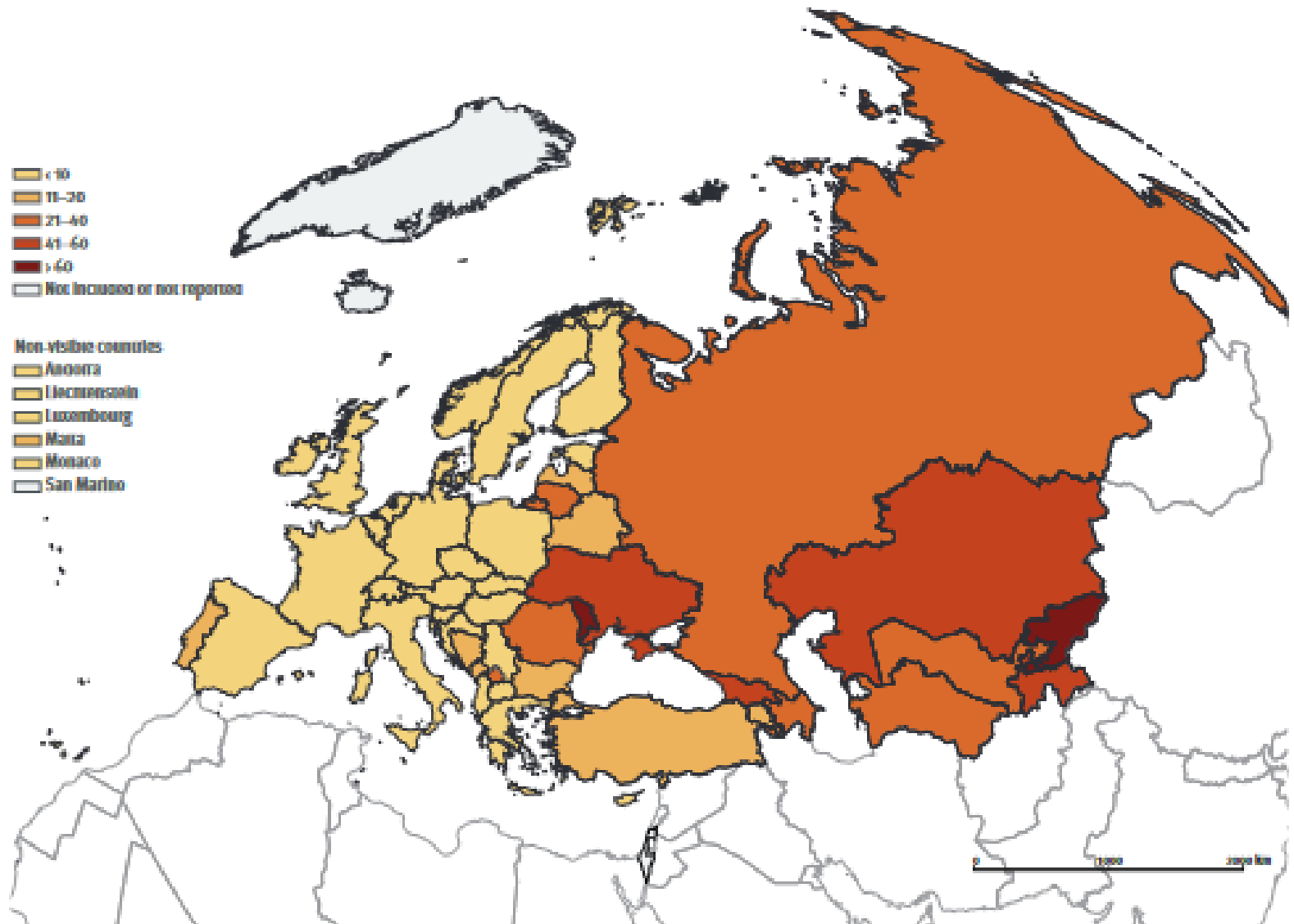
# Percentage of Non-U.S.–Born Persons with TB, by Time of Residence in U.S. Before Diagnosis, 2016\*



\* 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.

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

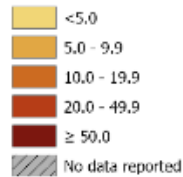


Sources: 2021 data from the European Surveillance Systems (TESSy) and 2021 data from the WHO global TB data-collection system. Map production: ©ECDC.

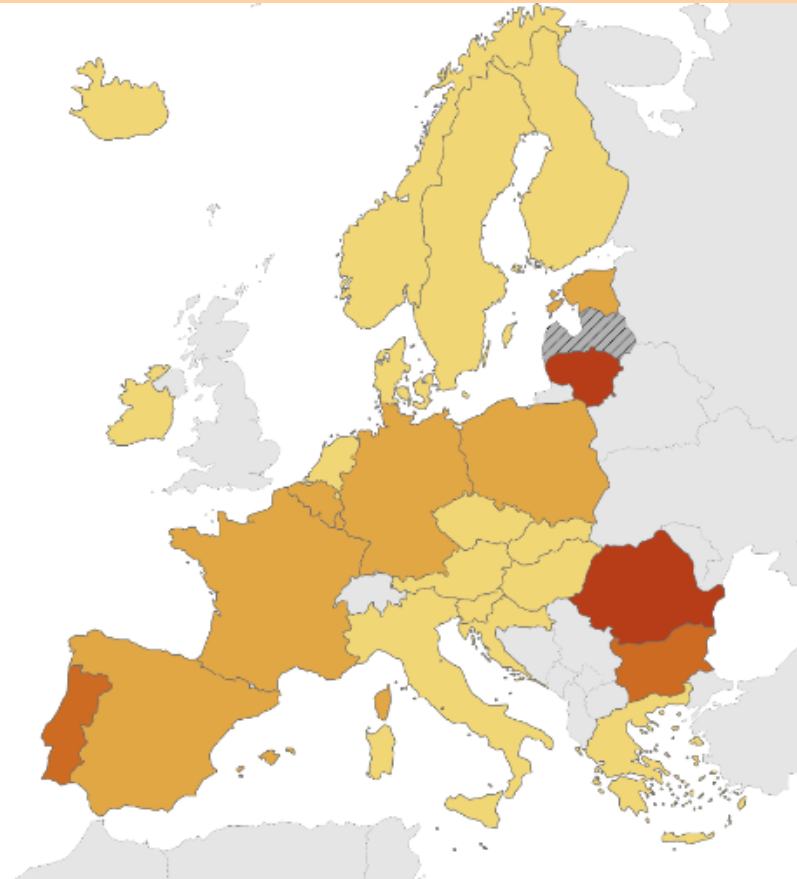
# Incidenza di TB per 100.000 abitanti, 2020



Age-standardised rate  
(N/100 000)



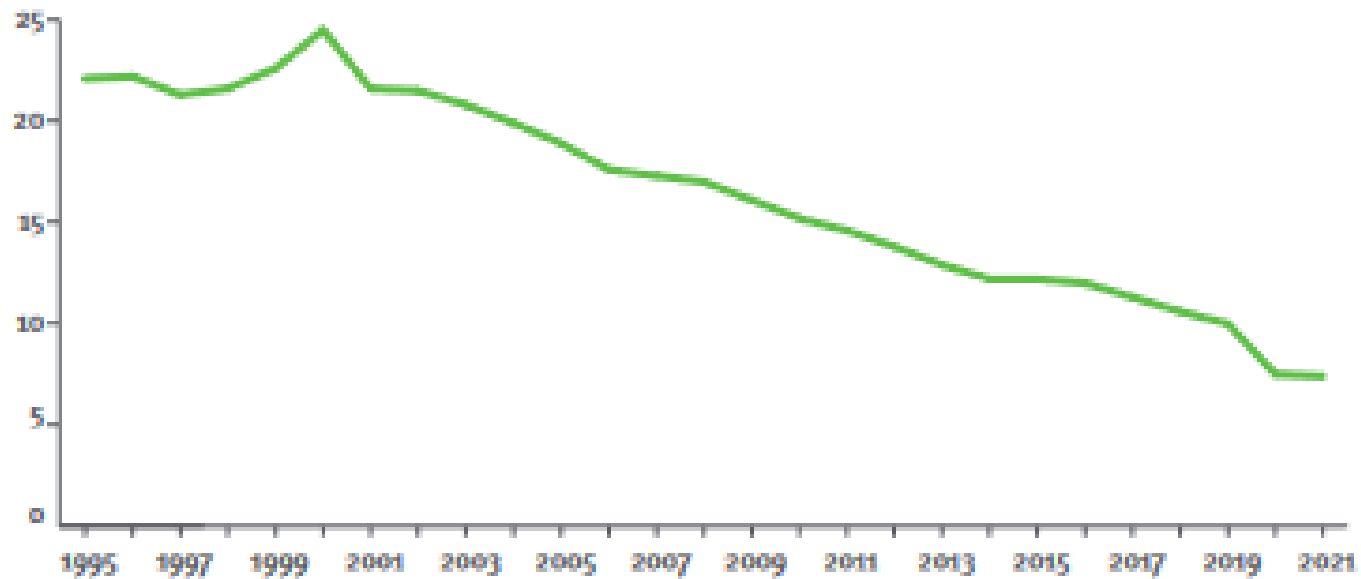
Countries not visible  
in the main map extent





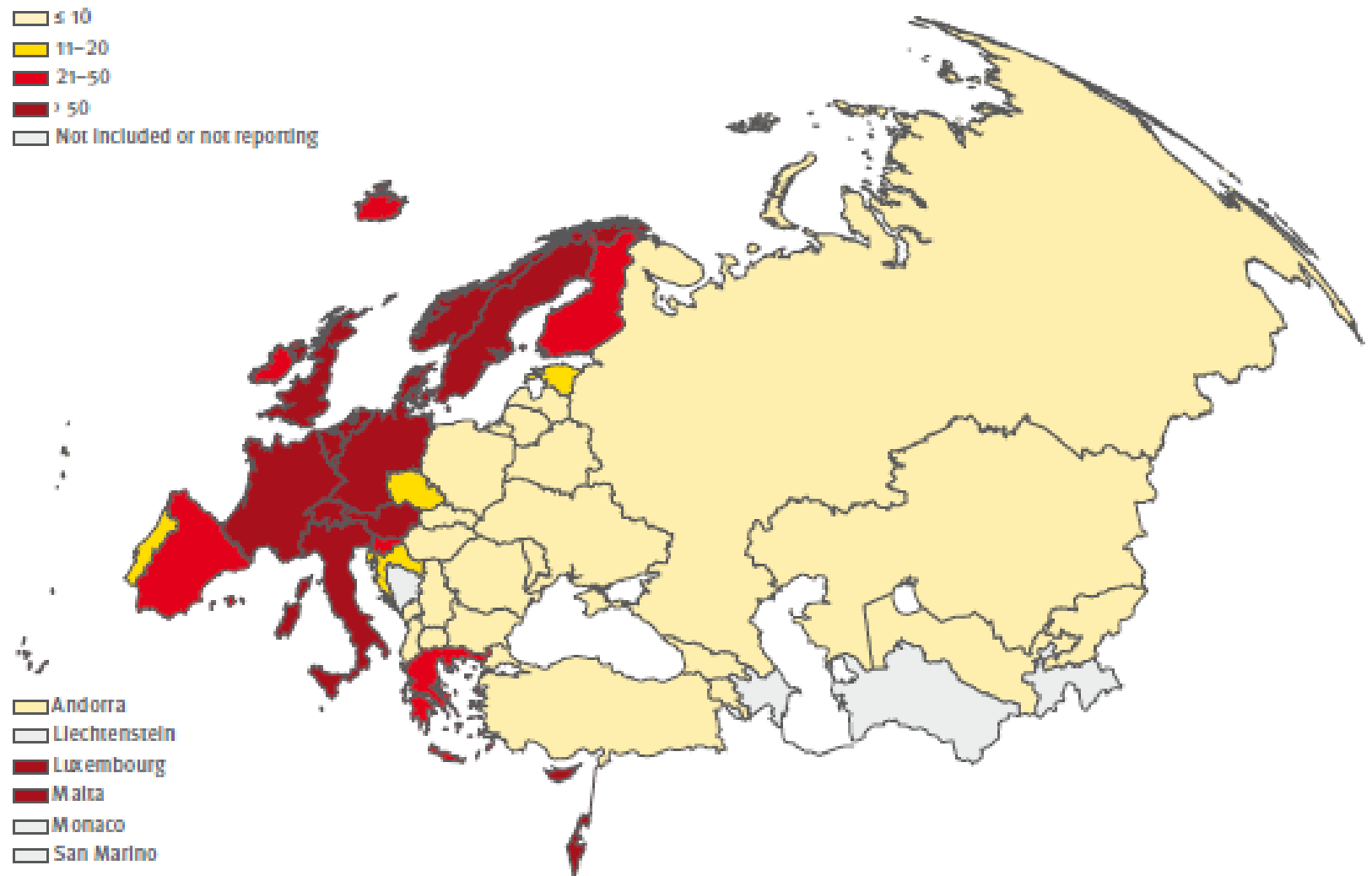
# TB e Covid-19

## Notifiche in Europa, 1995-2021

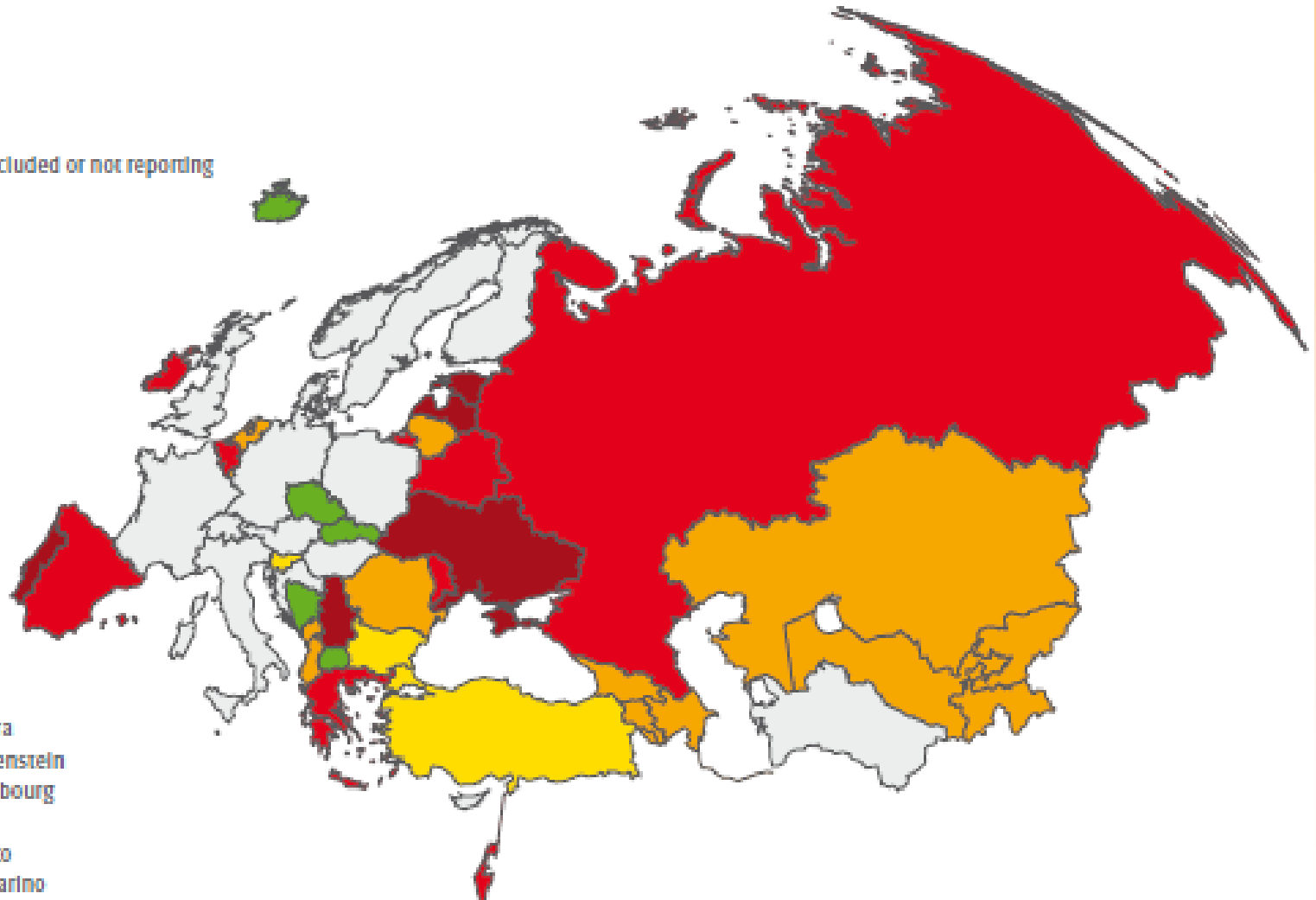
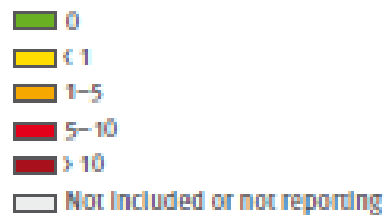




# Percentuale di stranieri sui casi di TB, 2013



# Percentuale di HIV+ sui casi di TB, 2013



Andamento della mortalità per tubercolosi in tutte le forme, per tubercolosi dell'apparato respiratorio e per tubercolosi extrapolmonare in Italia (cifre relative a 1 000 000 di abitanti).

Fonte: L'ELTORE, CEINO e MARCHIANÒ, *Mortalità tubercolare* cit.

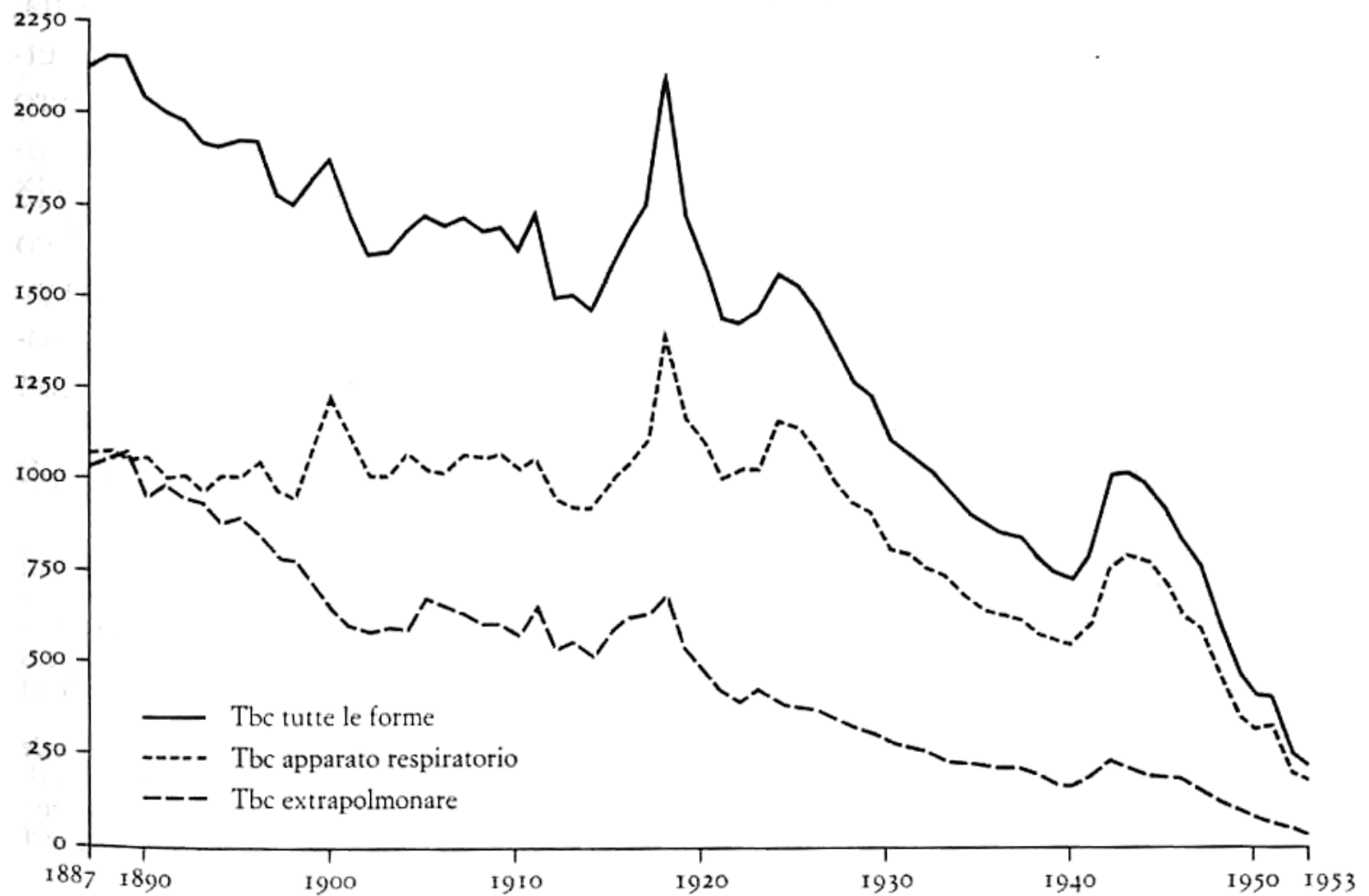
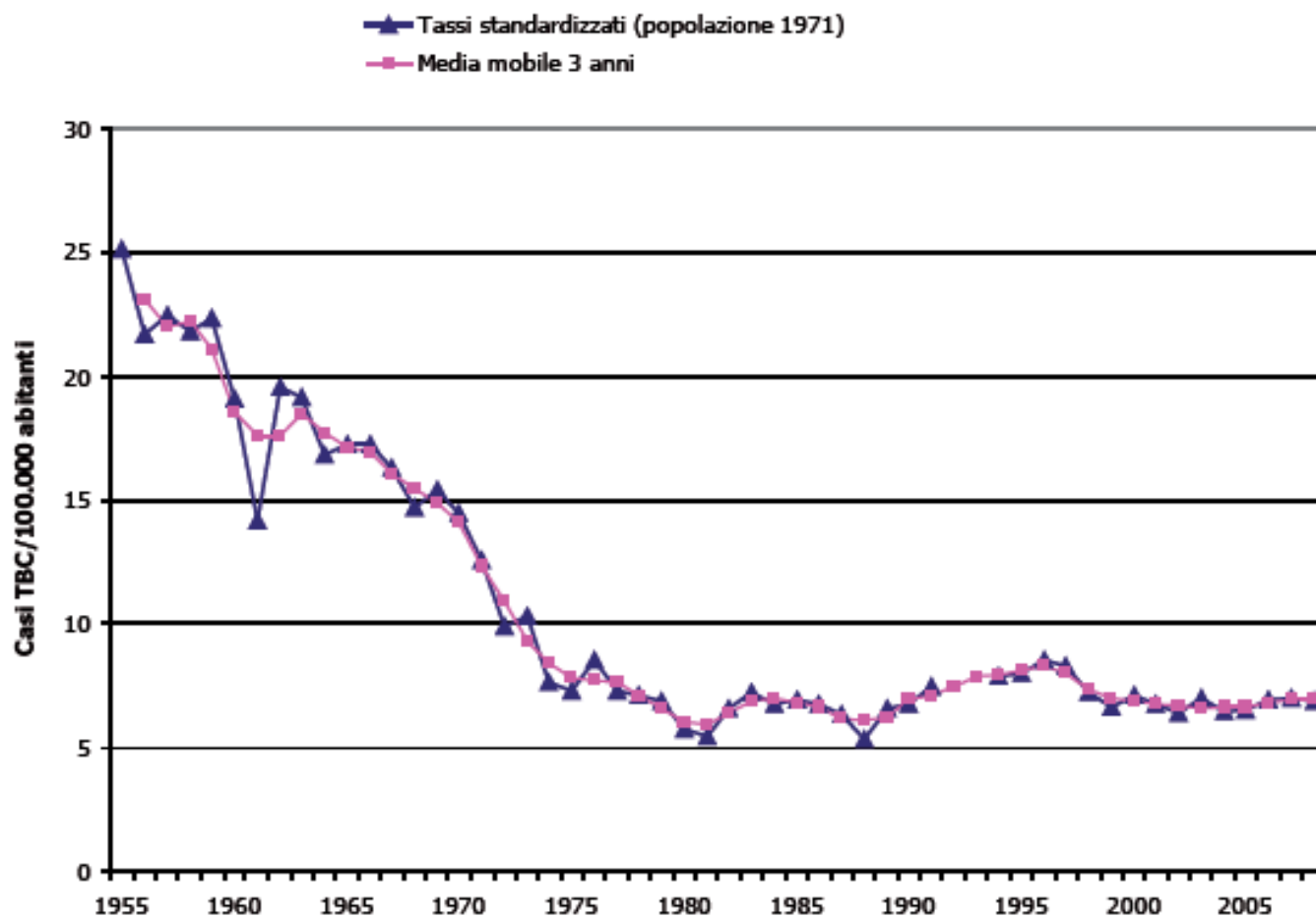
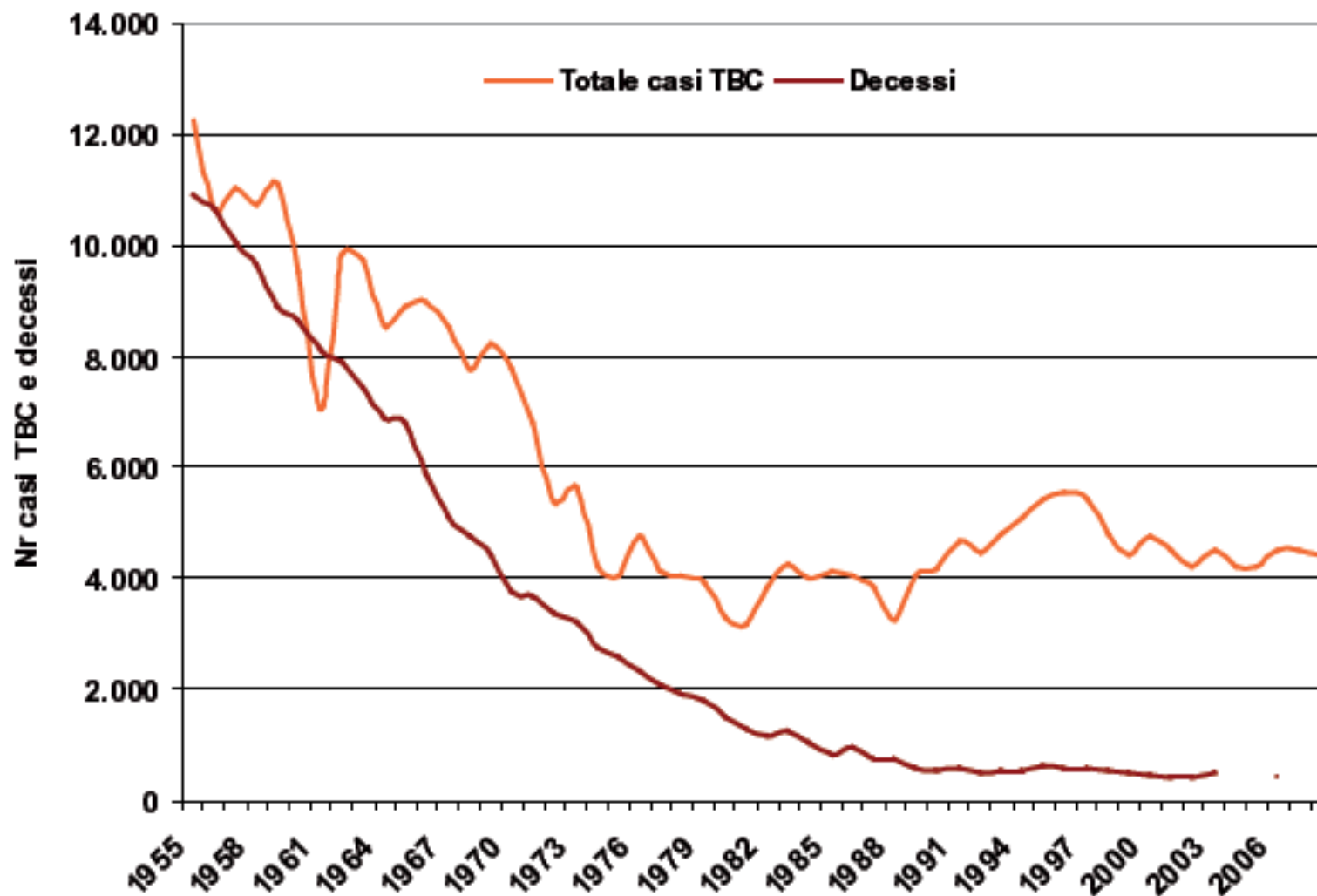


Figura 2.1. Incidenza TBC dal 1955 al 2008

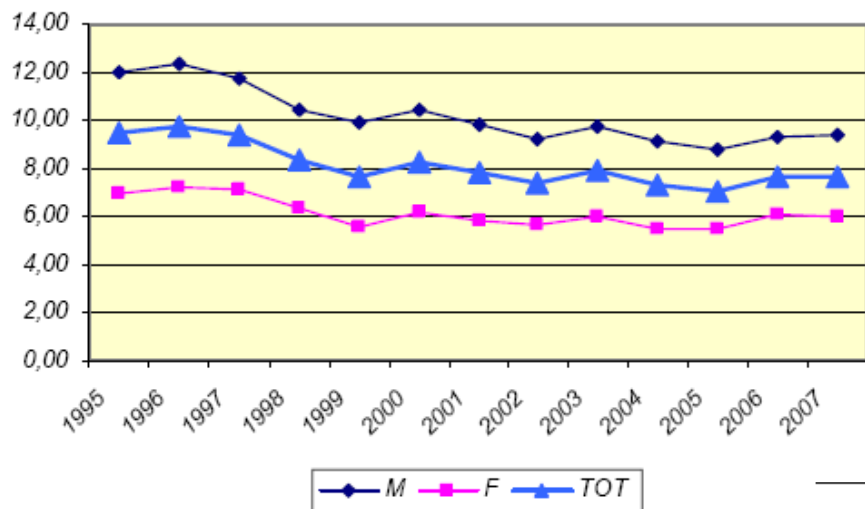


Fonte: Ministero della salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio V Malattie infettive e profilassi internazionale

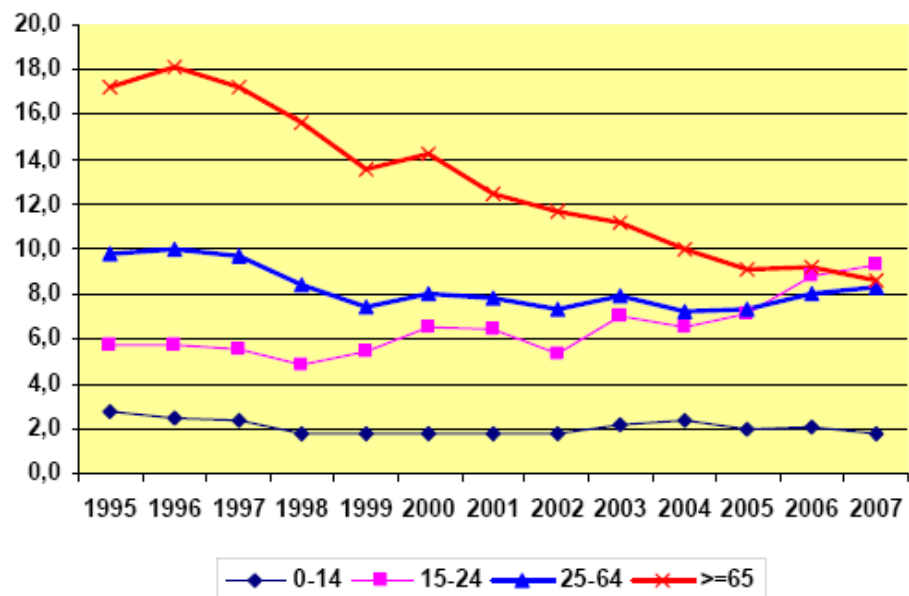
Figura 3.1. Casi totali di TBC e decessi dal 1955 al 2008



**Incidenza della TBC per sesso (casi per 100.000 abitanti)  
Italia: anni 1995-2007**

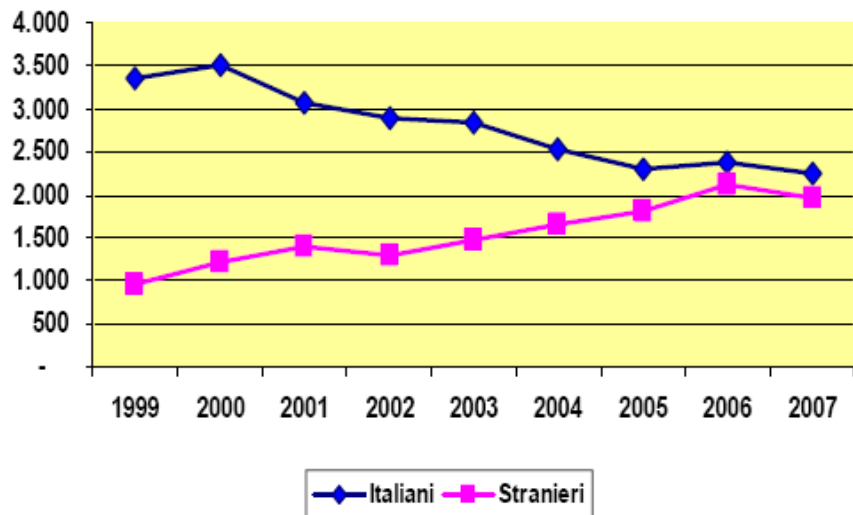


**Incidenza della TBC per classi di età (casi per 100.000 abitanti).  
Italia: anni 1995-2007**





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



Casi di TBC in cittadini non italiani, anni 1999-2007 (valori %)

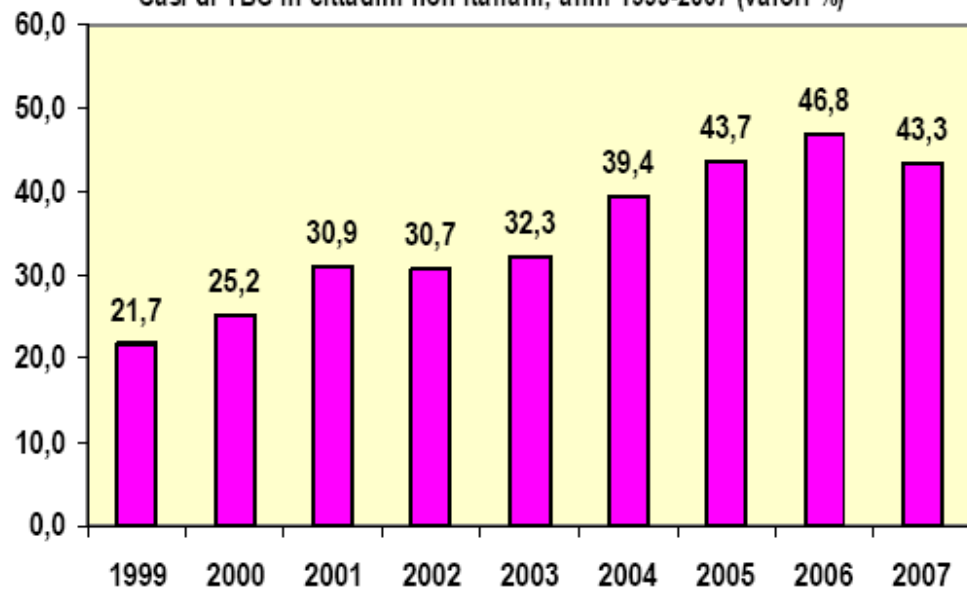
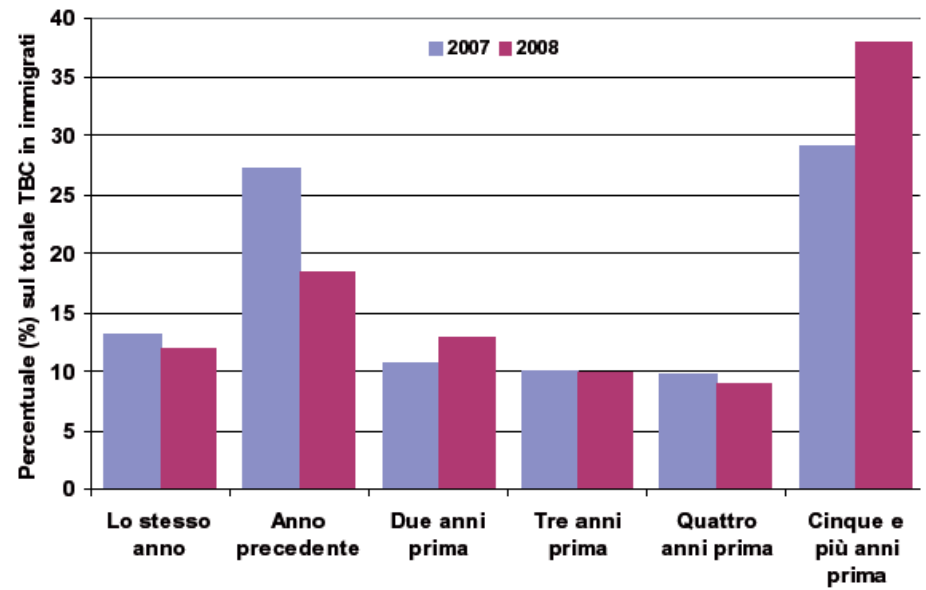


Figura 4.18. Insorgenza casi TBC in immigrati rispetto all'anno di arrivo in Italia – Anni 2007-2008



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

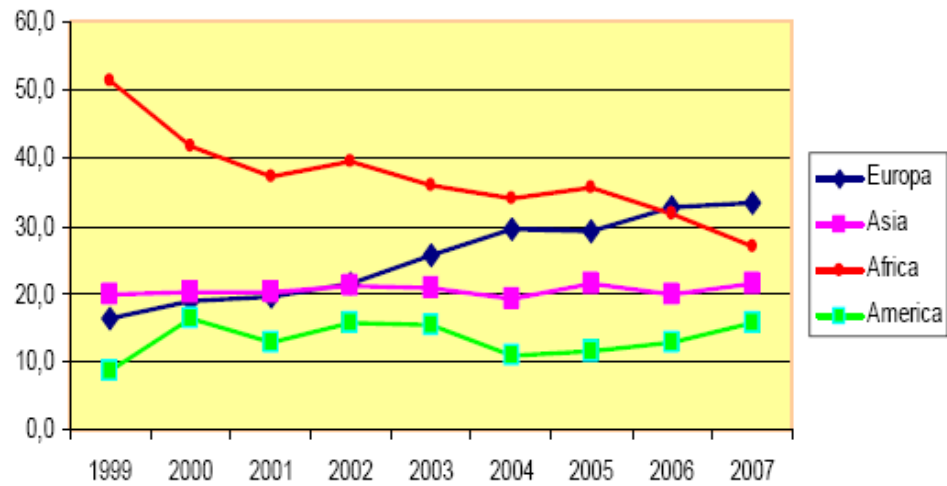
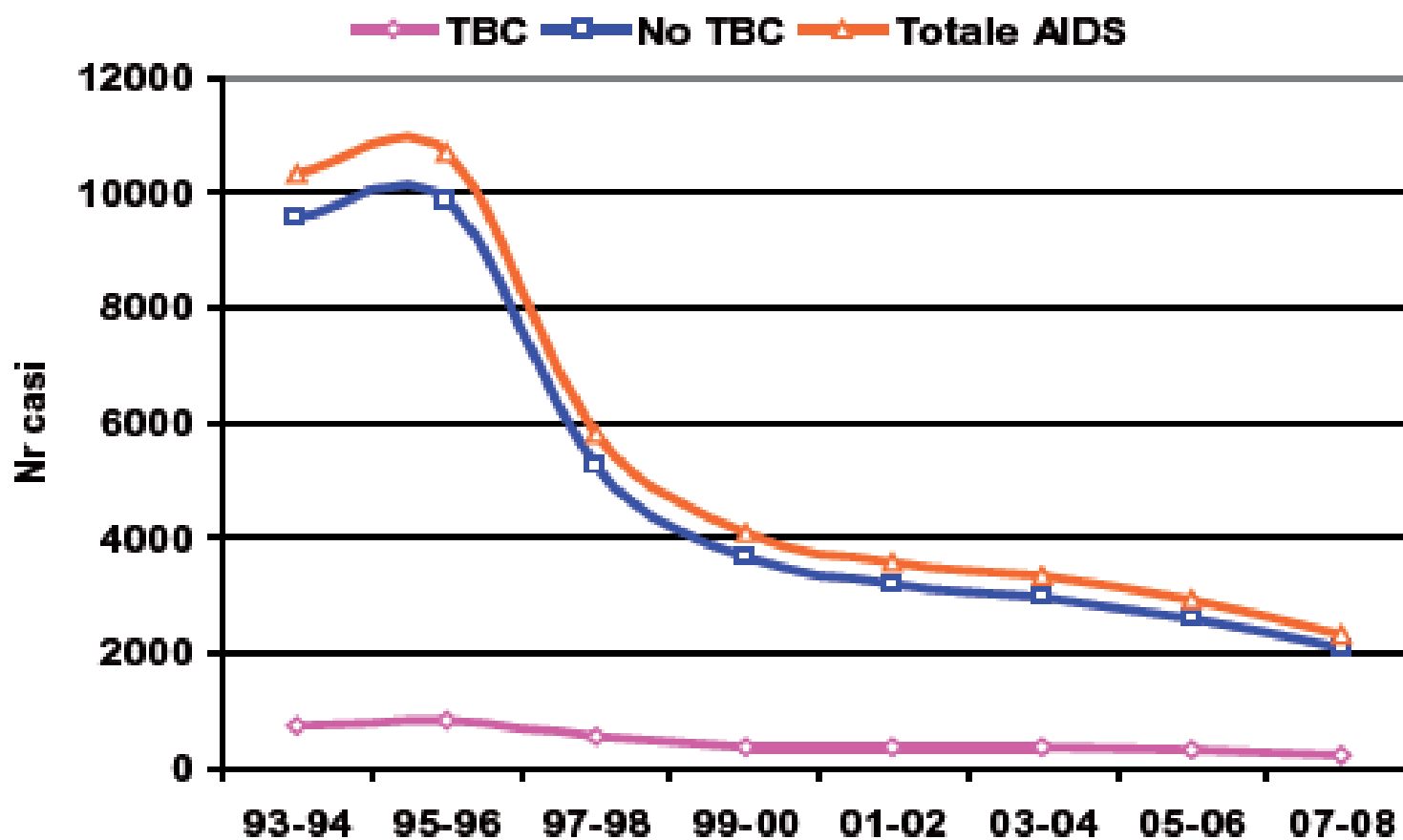
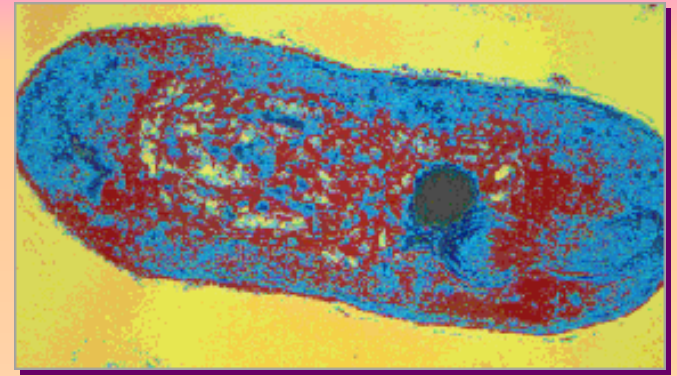


Figura 7.1. Casi TBC in pazienti con AIDS dal 1993 al 2008





# Tubercolosi

*Modalità  
di trasmissione*

# Le particelle infettanti

**Goccioline di Flügge** → **Sospensione nell'aria** → **Evaporazione**

**e riduzione a dimensioni di 1-5  $\mu$  con bacilli vivi e vitali**



**Possibilità di essere inalati fino a livello alveolare**



# 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

# 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

# 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

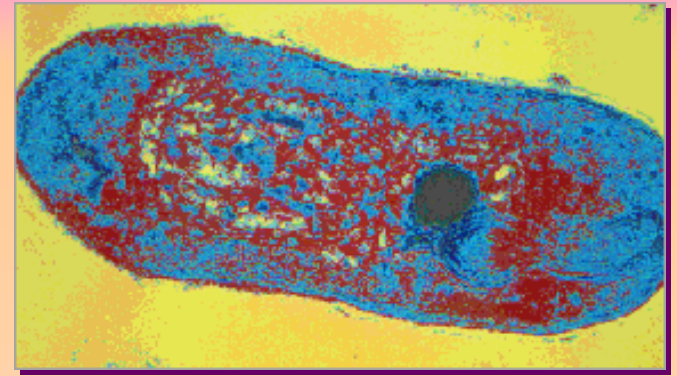


# È pericoloso il contagio?

- 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

# 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



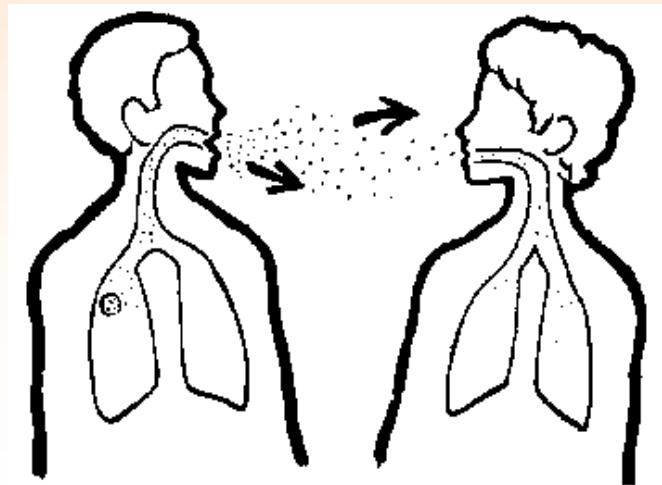
# Tuberculosis

## *Patogenesi*

# Patogenesi

## Fase prodromica

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



# 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+)

# 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

# Formazione del granuloma = tubercolo

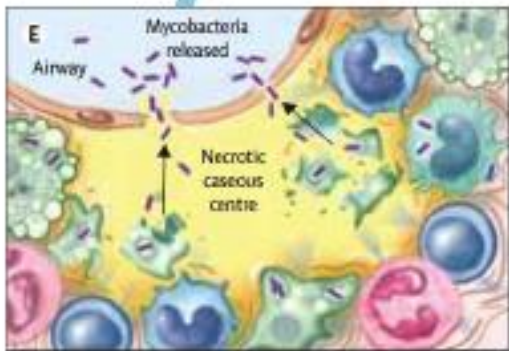
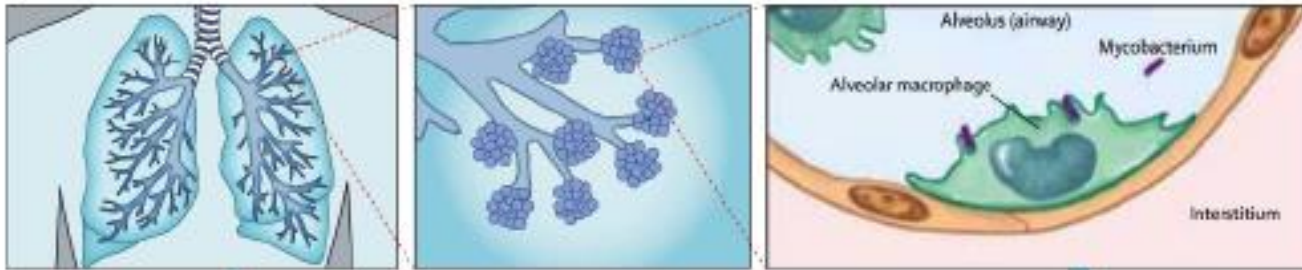
- Delimitazione dei batteri da parte di:
  - » Cellule giganti multinucleate derivanti dalla fusione di più macrofagi (cellule di Langhans)
  - » Cellule epitelioidi (macrofagi stipati a raggiera)
  - » Strato di fibroblasti che producono grosse quantità di collagene

# Evoluzione del granuloma

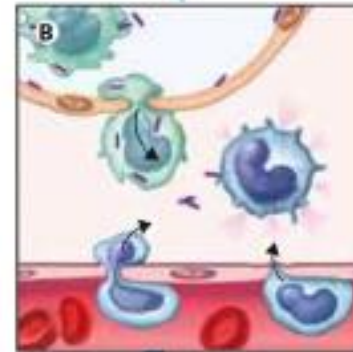
- Nella zona centrale si instaura una **necrosi caseosa** (come formaggio fuso, dovuta all'elevato contenuto in lipidi dei detriti micobatterici)
- I tubercoli vanno poi incontro a **fibrosi o calcificazione**
- Nel granuloma possono persistere per lunghi periodi, anche decenni, micobatteri vitali →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



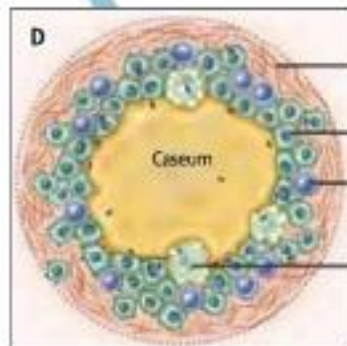
**A**



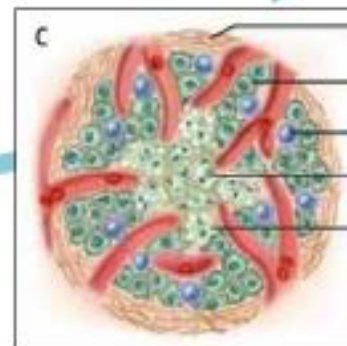
Granuloma cavity



**B**

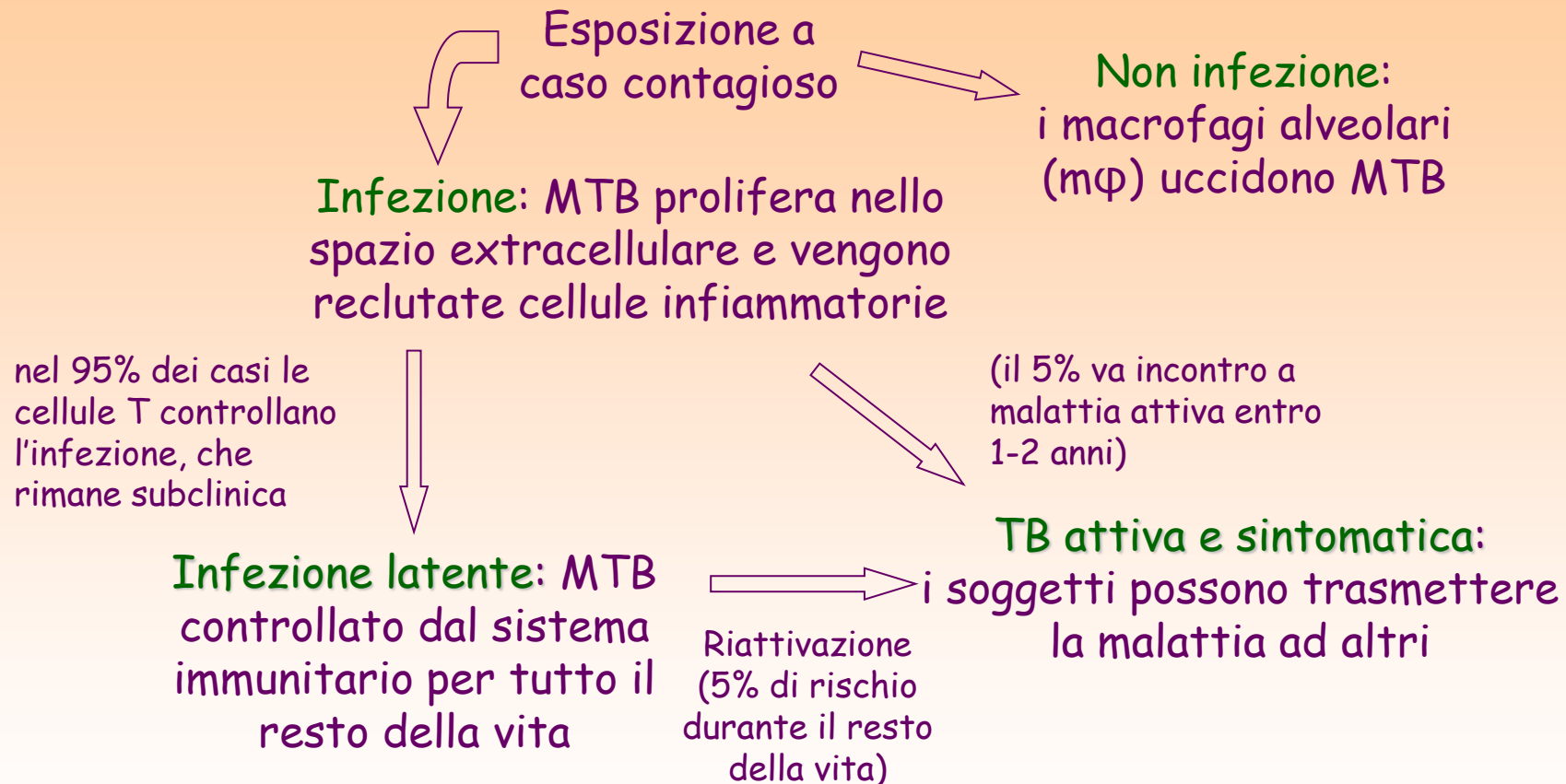


Fibrous cuff  
Macrophage  
Lymphocyte  
Foamy macrophage



Fibrous cuff  
Macrophage  
Lymphocyte  
Infected macrophage  
Foamy macrophage

# Dall'esposizione alla malattia



# 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 1S. 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>18</sup>	50 to 110 <sup>19,20</sup>
Silicosis	3 to 4 <sup>21,22</sup>	30 <sup>21,23</sup>
CRF requiring dialysis	7 to 50 <sup>24</sup>	10 to 25 <sup>25-28</sup>
TNF- $\alpha$ inhibitors	1.5 <sup>29</sup>	1.7 to 9 <sup>30-33</sup>
Treatment with glucocorticoids	2 <sup>31</sup>	4.9 <sup>34</sup>
Diabetes mellitus	3 <sup>35</sup>	2 to 3.6 <sup>36-39</sup>
Under nutrition or underweight	12 <sup>40</sup>	2 to 3 <sup>41</sup>
Smoking	2 <sup>42</sup>	2 to 3 <sup>43,44</sup>
Biomass fuel exposure	2 <sup>45</sup>	Insufficient data
Alcohol abuse	3 <sup>46</sup>	1.5 <sup>47</sup>
Sex	2 <sup>48,49</sup> (after adolescence)	Limited and discordant data <sup>50,51</sup>
Age	High incidence under 4 and over 20 years of age <sup>52</sup>	2.2 to 5 (young age when infected i.e. $\leq$ 4 years) <sup>53</sup>
Malignancy	4 to 5 <sup>54,55</sup>	16.0 (Carcinoma of head and neck) <sup>56</sup>
Genetic polymorphisms	Many genes associated with increased risk (summarised in <sup>57,58</sup>	Genes may be associated with risk of infection but not disease <sup>59-61</sup>
Transplantation-related IS therapy	15 to 20 <sup>62-64</sup>	20 to 74 <sup>65-68</sup>
COPD	2 (in those using inhaled corticosteroids) <sup>69</sup>	Insufficient data
Overcrowding and poverty	Increased risk <sup>70</sup>	Increased risk <sup>70</sup>
Recent TB infection ( $\leq$ 2 years)	N/A	15.0 <sup>71,72</sup>
Apical fibronodular changes on CXR	N/A	6 to 19 <sup>73-75</sup>

Adapted from <sup>76</sup>.

A comprehensively referenced table is available in the online supplement

<sup>5</sup> TB incidence 5 fold higher even in HIV co-infected persons on ART<sup>77</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

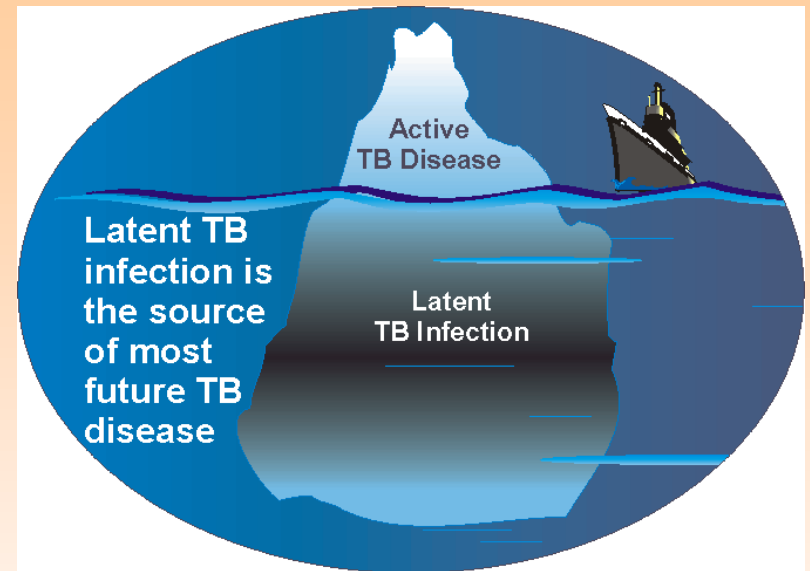
- ❑ replicazione attiva di *M. tuberculosis* che si manifesta con lesioni d'organo caratteristiche
- ❑ necessita di una terapia anti-TBC efficace per almeno 6 mesi con almeno 4 farmaci

# La base dell'iceberg

## TBC attiva

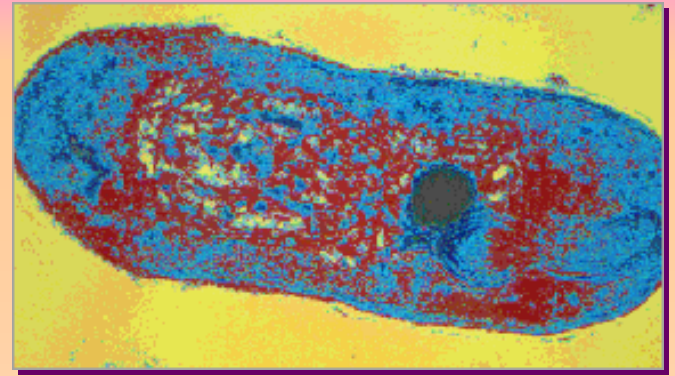
- 8 milioni di nuovi casi per anno
- solo la punta dell'iceberg

- 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

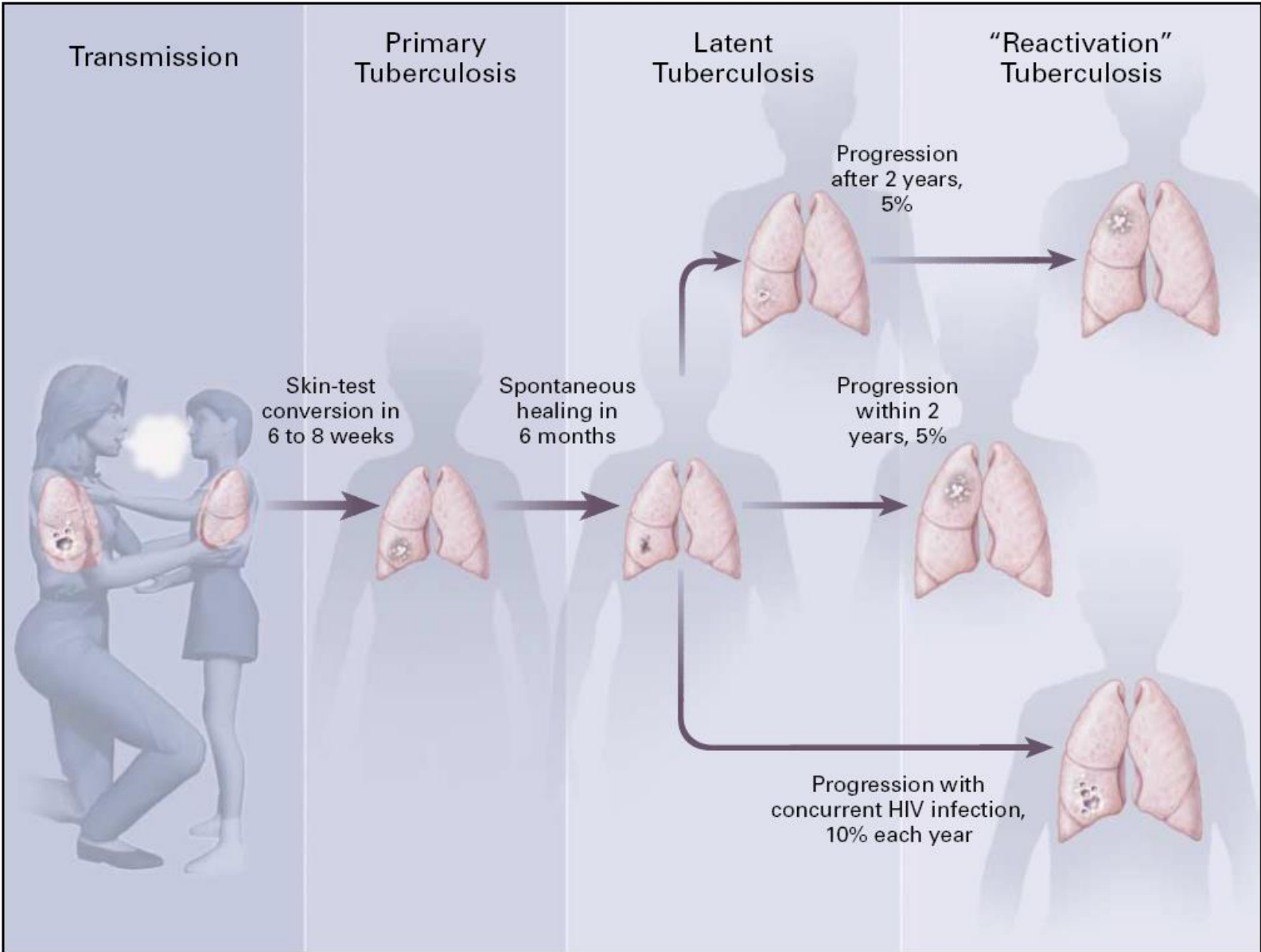
- "epidemia nascosta"
- 2 miliardi di persone infette



# Tubercolosi

*Clinica*





# 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



# 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

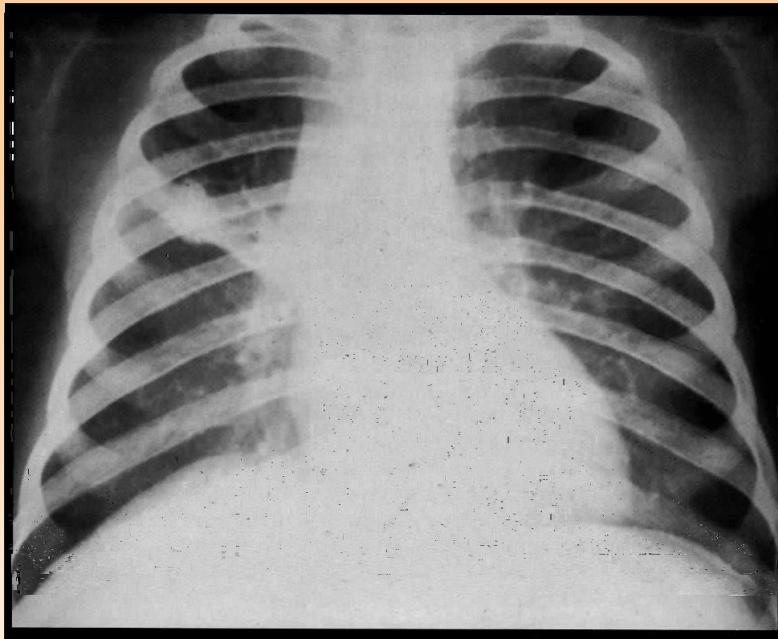
- » fenomeni istopatologici simili a quelli del focolaio viscerale
- » linfonodi nell'immediata tributarietà ed i successivi su 2-4 centri, fino a quelli parailari e talora tracheo-bronchiali
- » evoluzione necrotico-caseosa o calcifica

## □ Linfoangioite intermedia

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

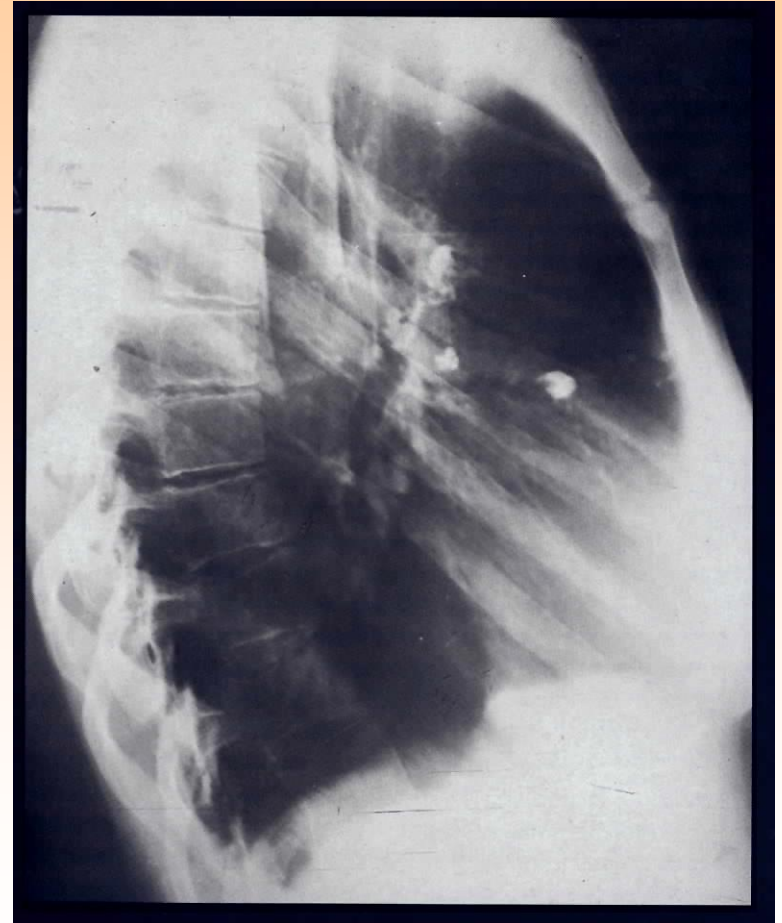
# Tubercolosi primaria: sintomatologia

- 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



**Complesso primario in atto nel  
polmone destro**

**Esiti calcifici di complesso primario  
del polmone destro**



# 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



# 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



# Tubercolosi post-primaria

## □ Infiltrato precoce di Assman

- » Processo circoscritto, in sede retroclaveare o sottoclaveare
- » 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

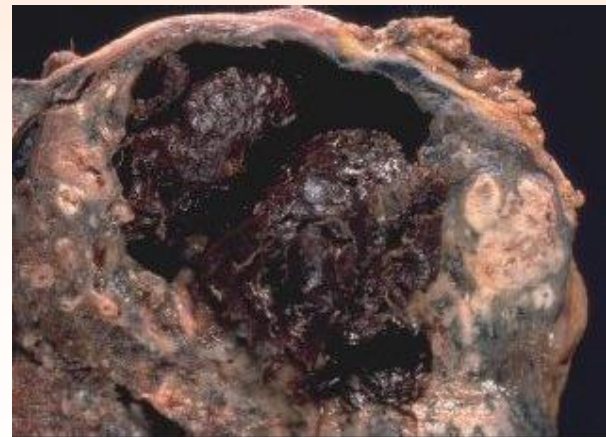
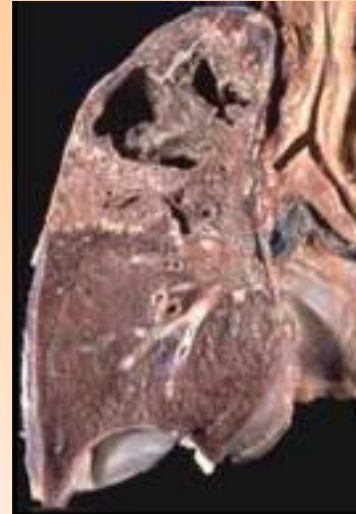
- » Si caratterizza per la presenza di lesioni caseose a carico dell'intero polmone
- » Andamento francamente pneumonitico
- » Inizio brusco: febbre elevata e stato tossiemico
- » I segni obiettivi e radiologici possono far pensare ad una forma non tubercolare, ma la presenza del bK nell'espettorato e delle caverne permette la diagnosi

# 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

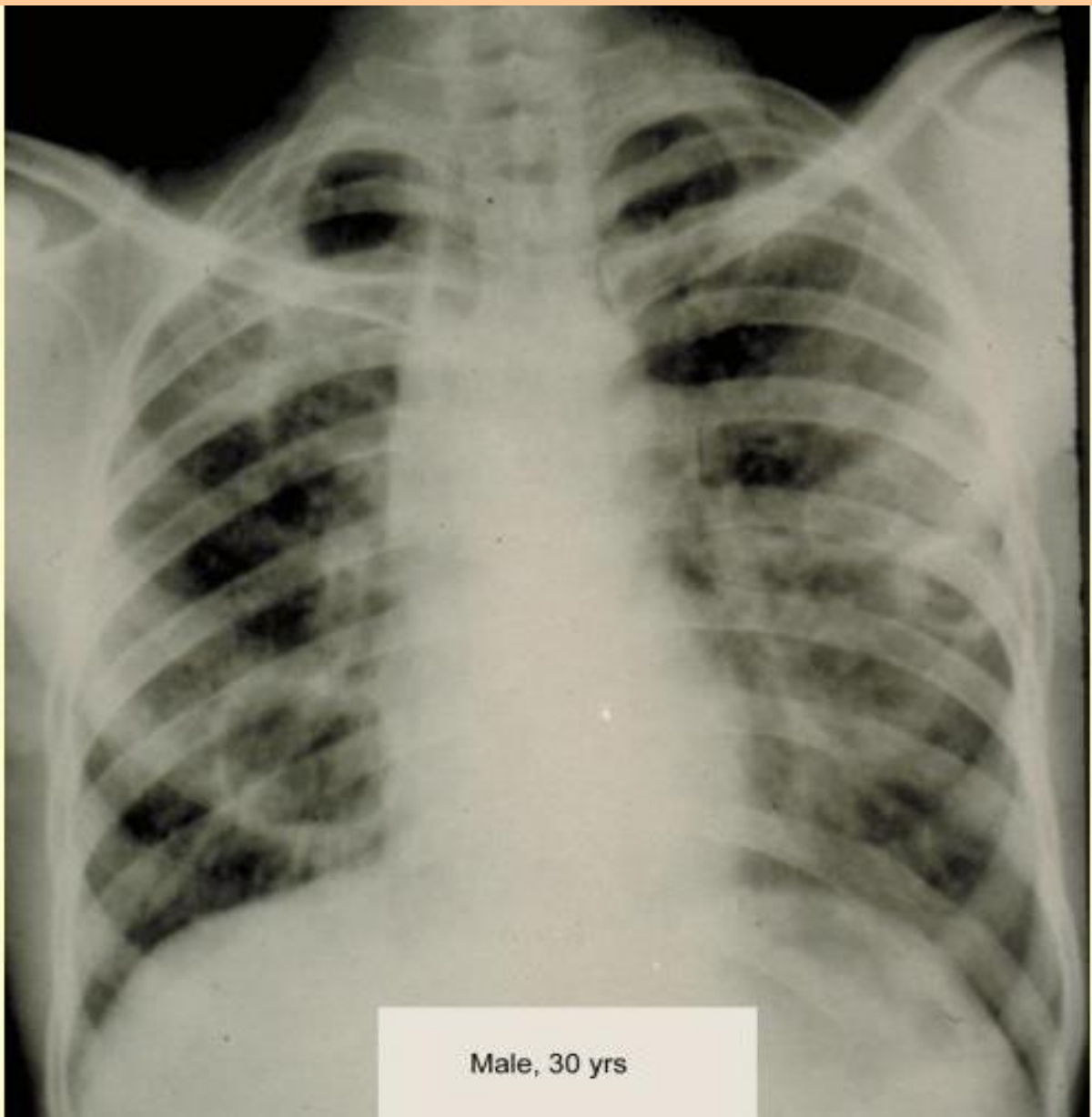
# Caverne

- ❑ 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)









Male, 30 yrs



# Sintomi di TB

- Sintomi generali

- » Febbre

- » Brividi

- » Sudorazione notturna

- » Inappetenza

- » Perdita di peso

- » Astenia

+

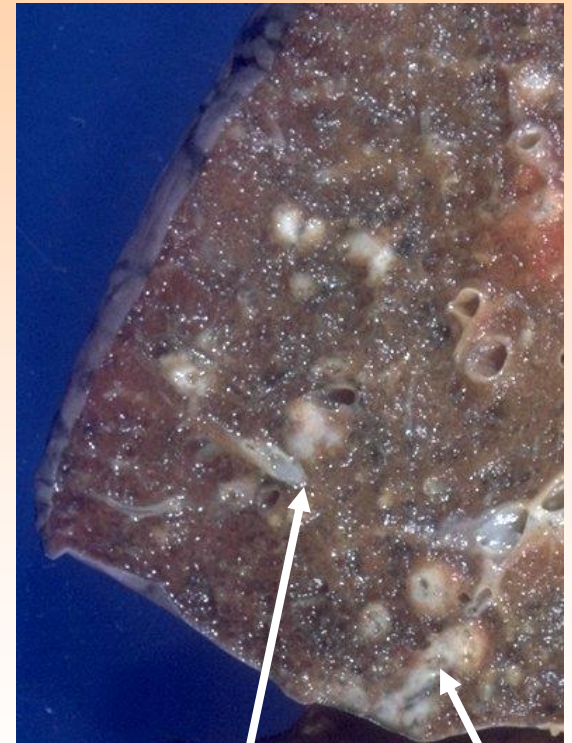
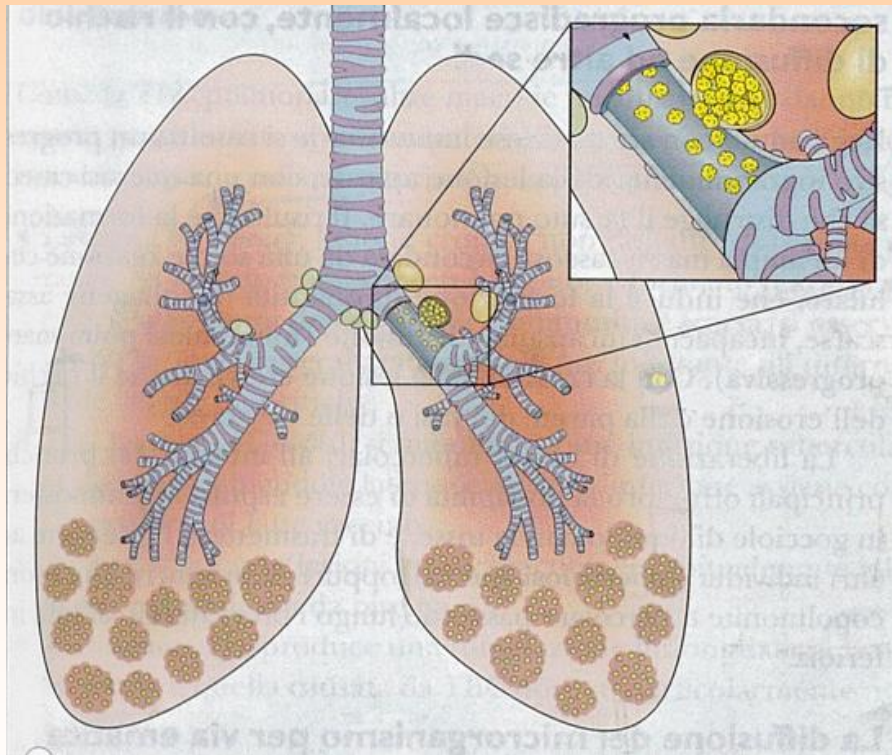
- Sintomi tipici dell'organo interessato



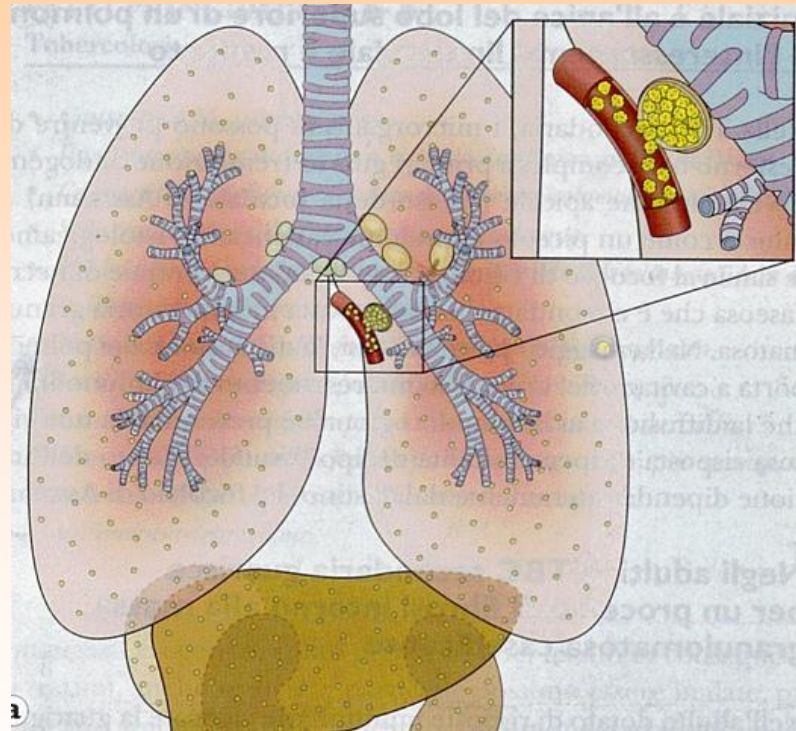
# Sintomi di TB polmonare

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

# Diffusione per via broncogena: broncopolmonite



# Invasione per via ematica: TB miliare o extrapolmonare

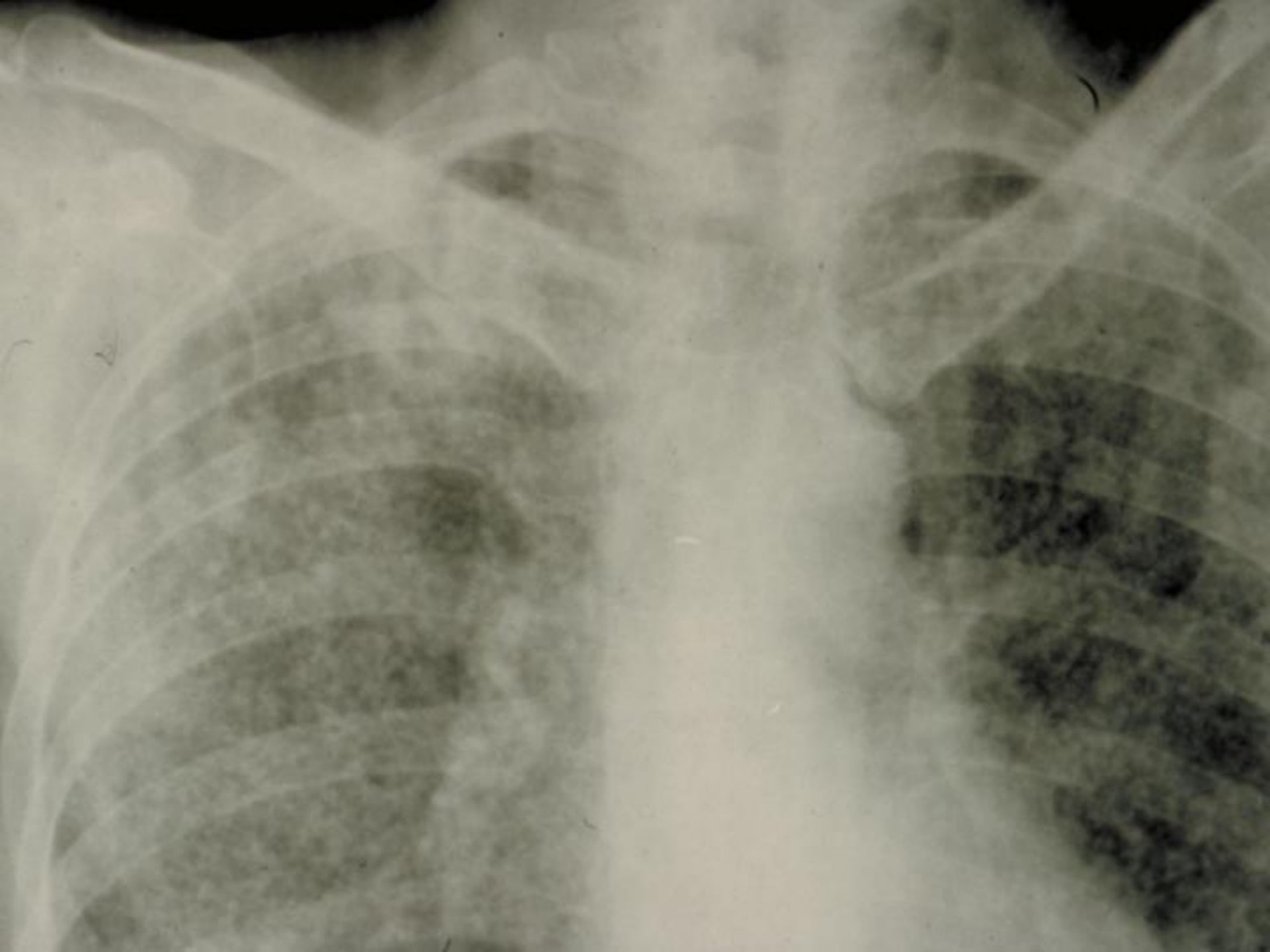


# Tubercolosi miliare

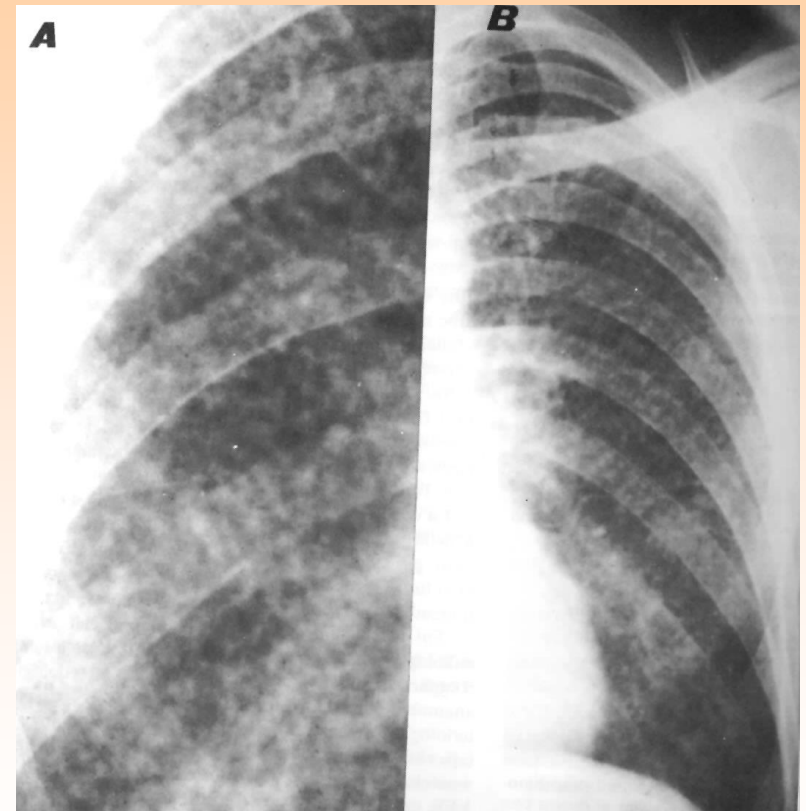
- Tipica manifestazione del periodo post-primario
- Si tratta di una vera e propria **sepsi tubercolare** a partenza da un focolaio colliquato che si rompe in un vaso sanguigno o linfatico







# Tuberculosis miliare

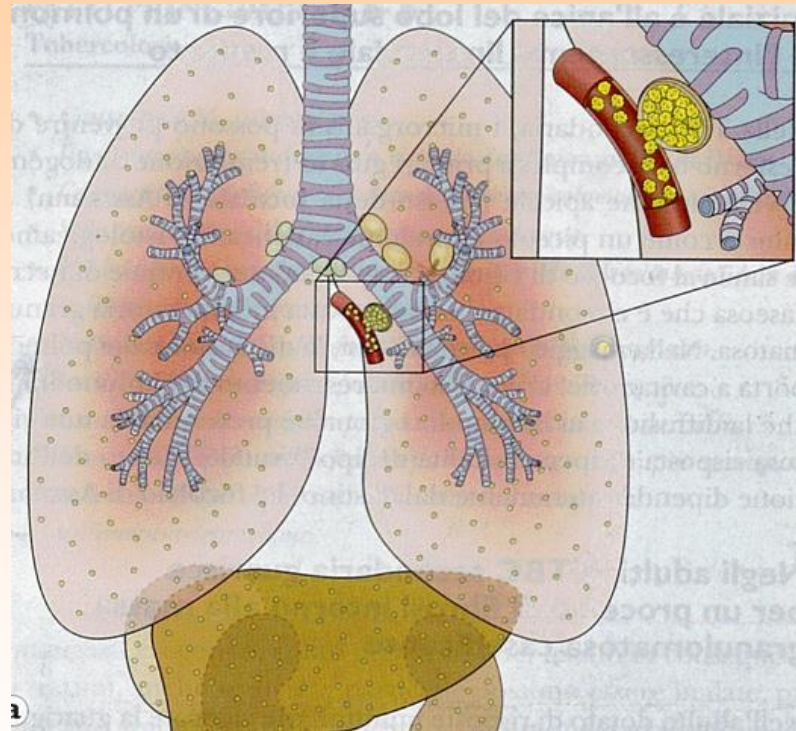




# TB miliare

- ❑ 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

# Invasione per via ematica: TB miliare o extrapolmonare



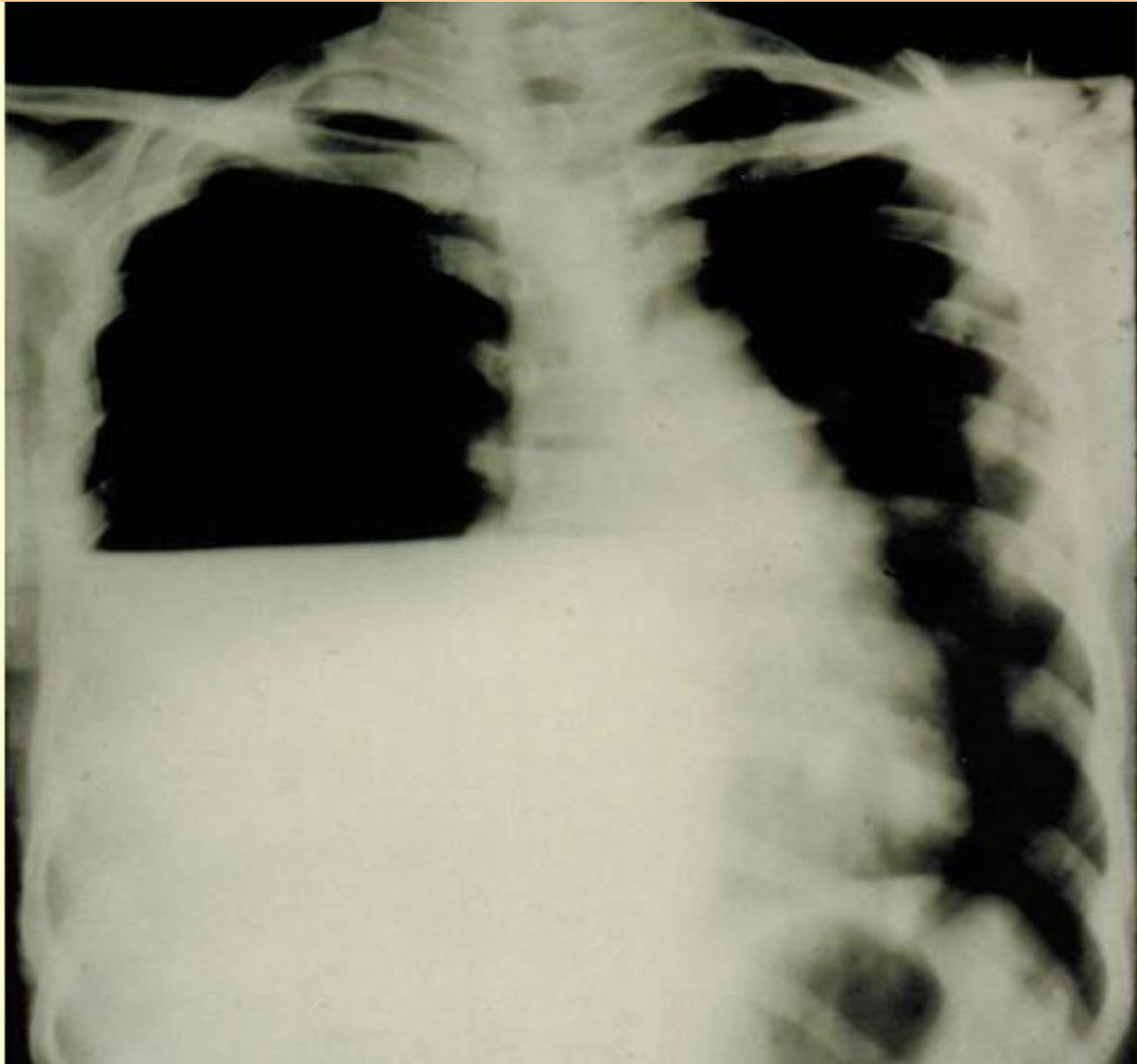
## TB extrapolmonare: principali localizzazioni

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

**Qualunque organo può essere colpito!**

# 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





# 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, ipoglicorachia ed ipoclorurorachia, iperprotidorrachia, cellule di tipo linfocitario

# 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



# Lesioni specifiche a carico del rene destro



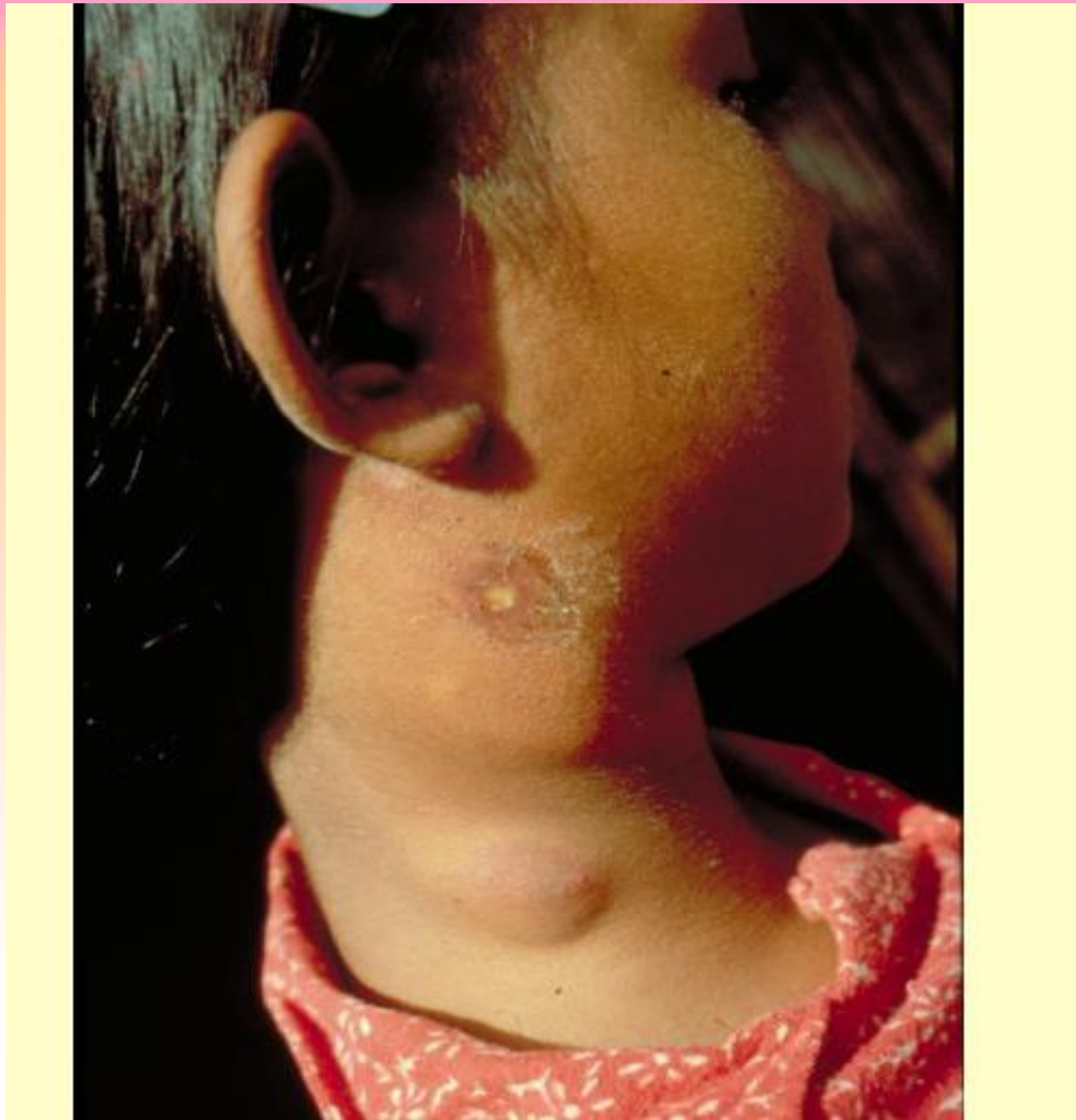


Copyright (c) 1998 Tuberculosis.Net. All Rights Reserved. Used with Permission

# 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







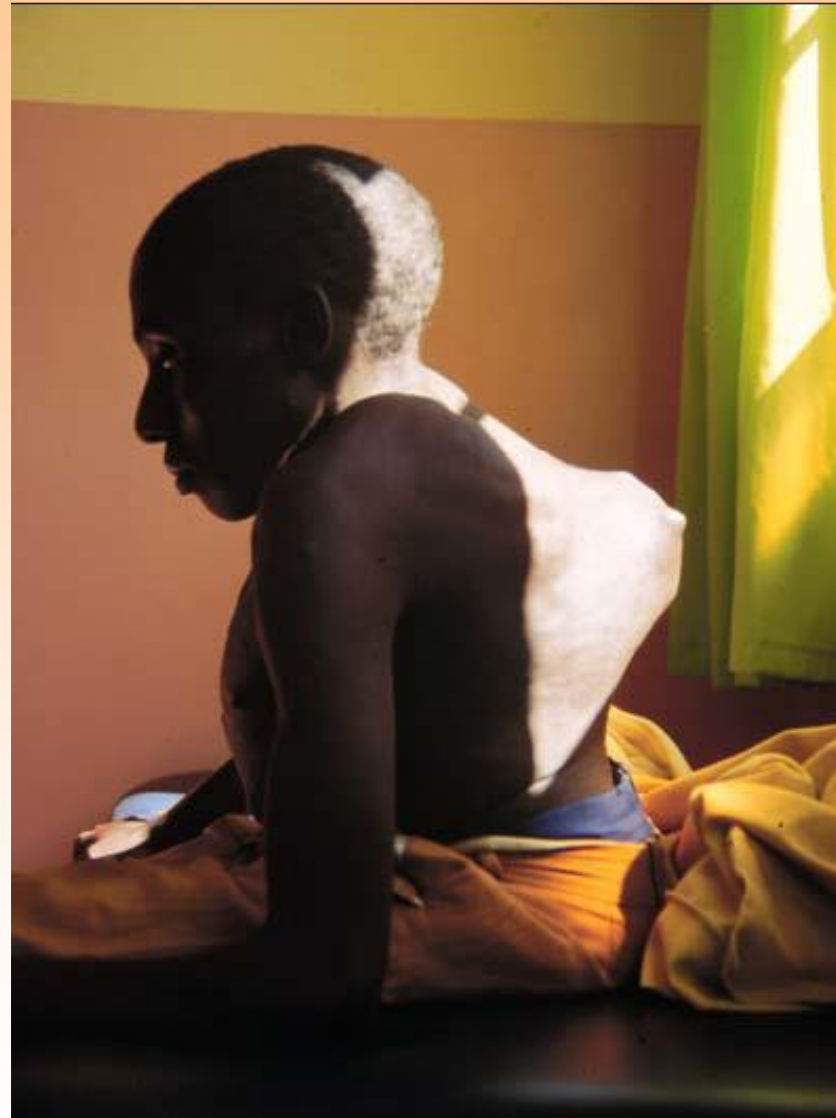
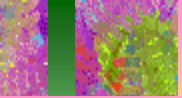
# TB ossea

- 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"

# 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 accessi ossifluenti
- ❑ Trattandosi di segni e sintomi aspecifici, la diagnosi è spesso posta con ritardo





# Diagnosi

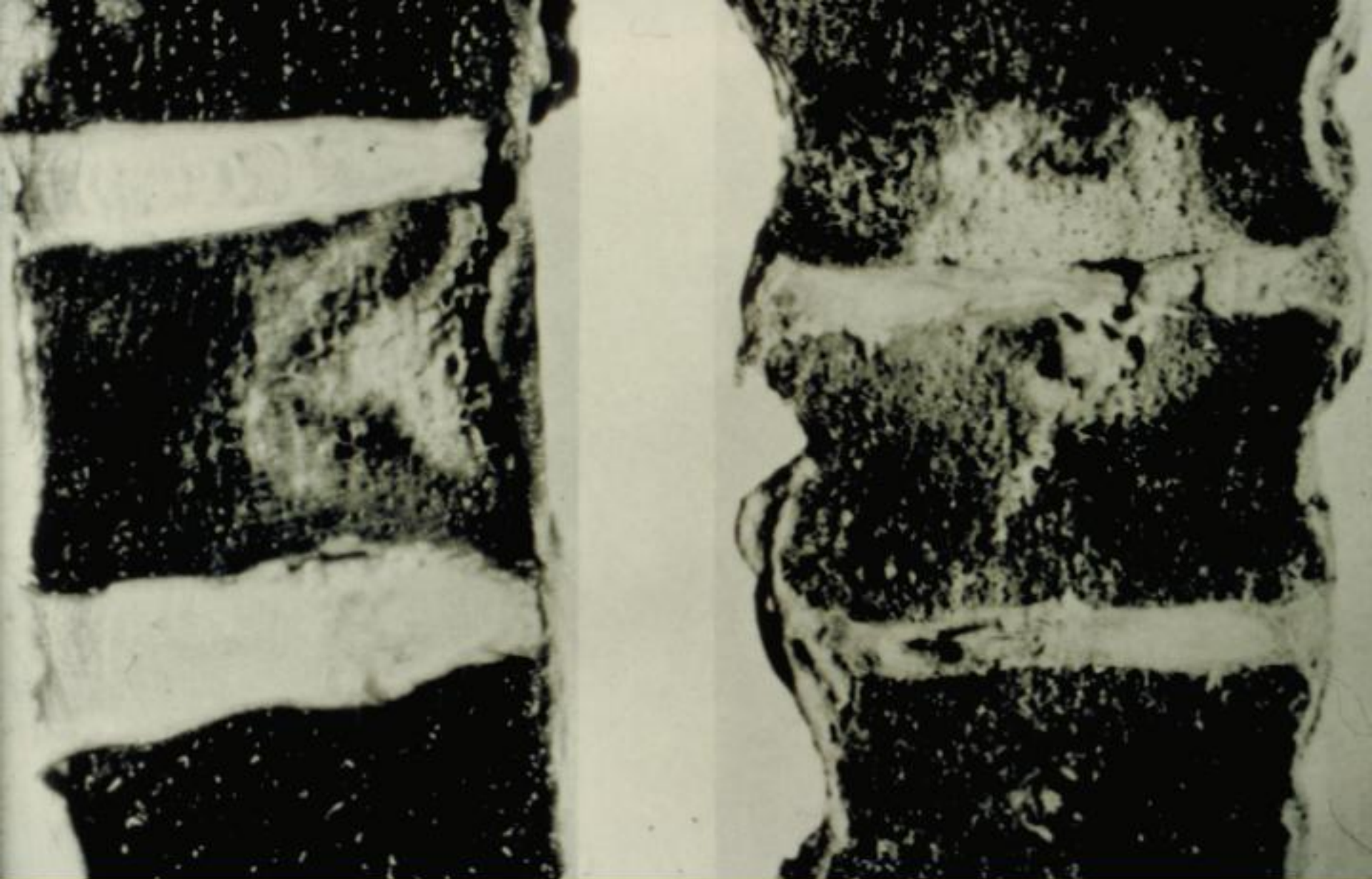
## □ Radiografia:

- » 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



# 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*)



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

# Tuberculosis vertebrale



# Coinfezione tubercolosi-HIV

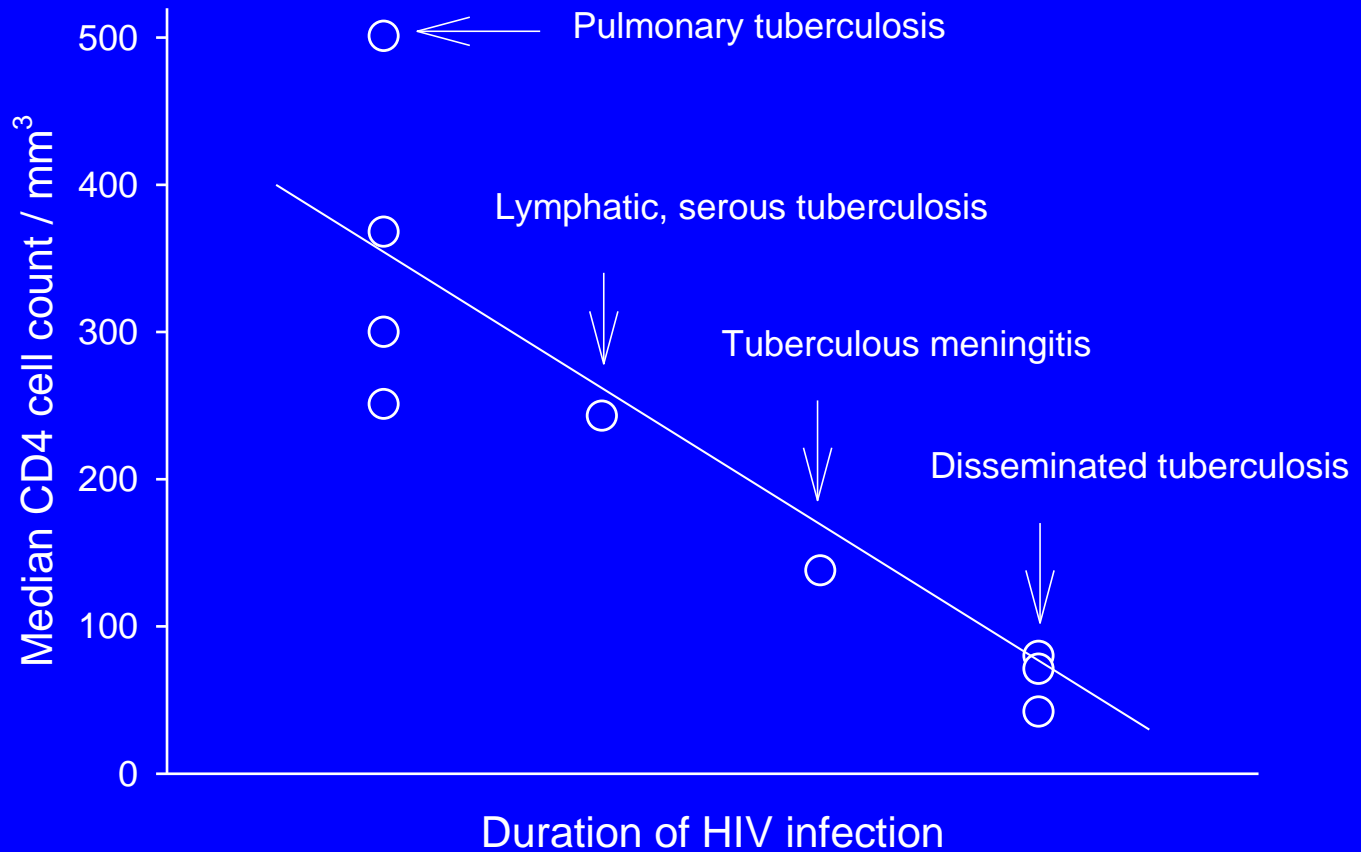
- **Maggior rischio di sviluppo di malattia tubercolare**
- **Causa principale di decessi AIDS-correlati nel mondo**
  - » **1/3 di tutti i decessi AIDS-correlati**
- **TB accelera il decorso dell'infezione da HIV**
  - » **Aumento HIV-RNA**
  - » **Maggiore incidenza di infezioni opportunistiche**
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

# Coinfezione tubercolosi-HIV

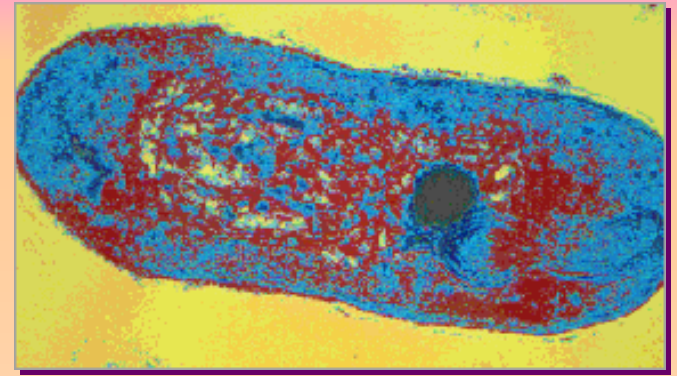
- Meno frequente la positività dell'esame diretto dell'espettorato (45% vs 67%)
- Le colture dell'espettorato risultano positive in percentuale simile a quanto si riscontra in soggetti non-HIV
- 26-42% dei soggetti con AIDS e TB hanno positività delle emocolture per TB



## Correlation Between Extent of HIV-Induced Immuno-Suppression and Clinical Manifestation of Tuberculosis



*De Cock KM, et al. J Am Med Assoc 1992;268:1581-7*



# Tuberculosis

*Diagnosi*

# 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**

# 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

# Diagnosi

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

# Diagnosi clinica

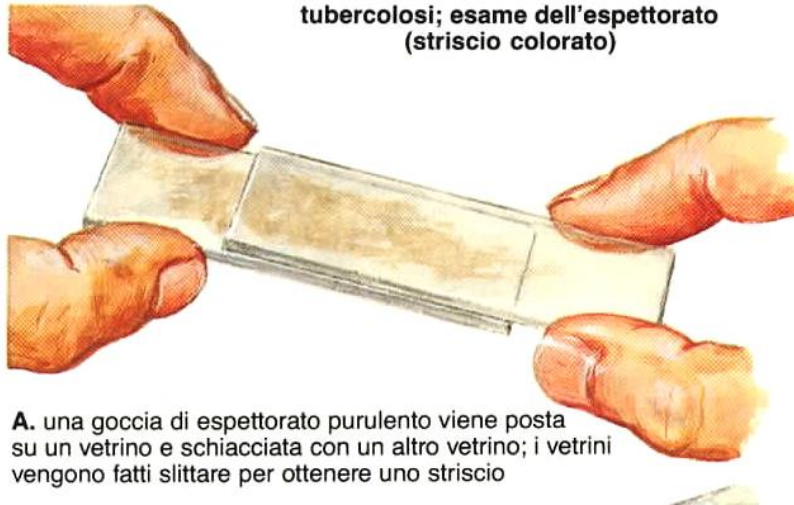
- Fattori di rischio demografico per TB
- Storia di esposizione, infezione o malattia TB
  - » Pregresso trattamento anti-TB
- Situazioni cliniche che aumentano il rischio di malattia tubercolare
- Sintomi

# Diagnosi batteriologica

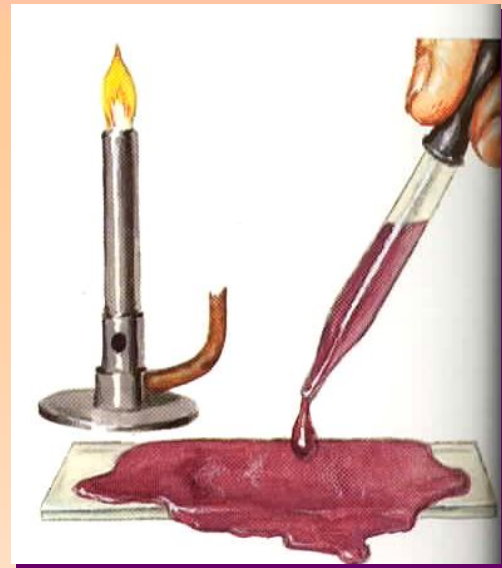
## Esame diretto

- ❑ 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

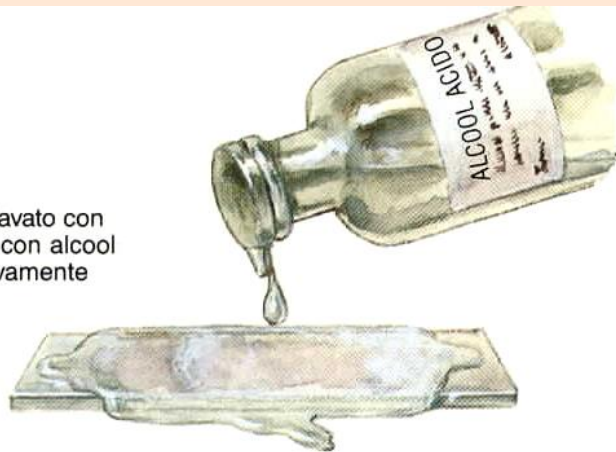
tubercolosi; esame dell'espettorato  
(striscio colorato)



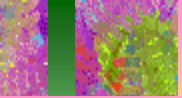
A. una goccia di espettorato purulento viene posta su un vetrino e schiacciata con un altro vetrino; i vetrini vengono fatti slittare per ottenere uno striscio



C. il vetrino viene lavato con acqua, decolorato con alcool acido e lavato nuovamente







# 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

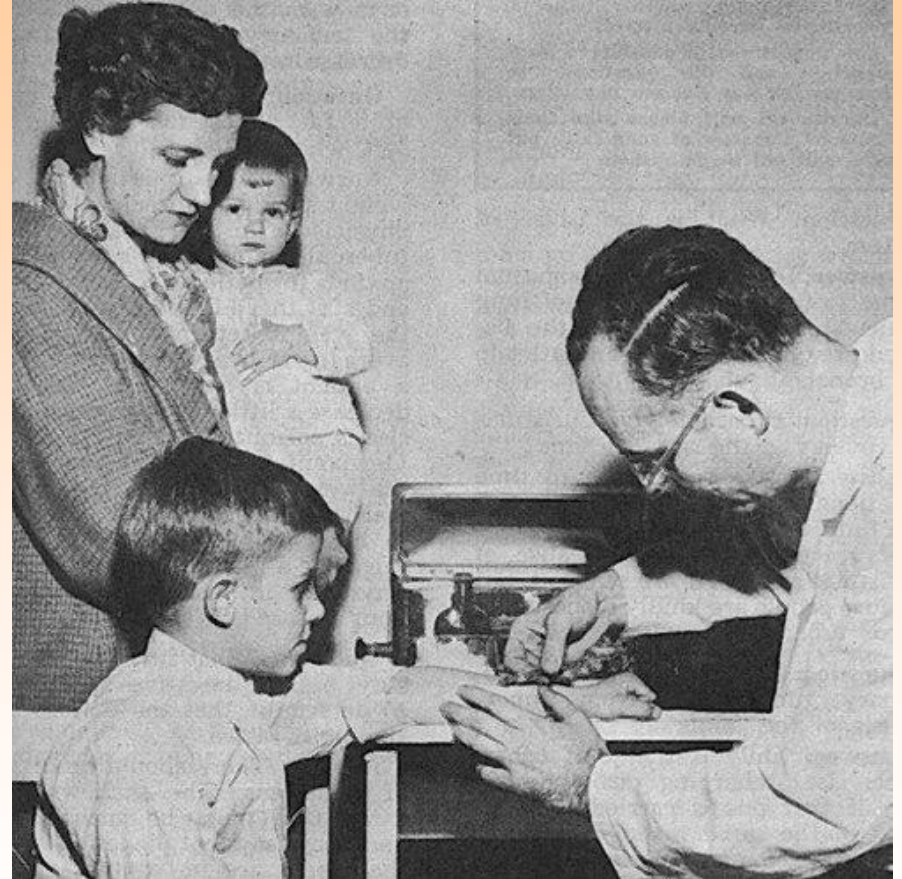


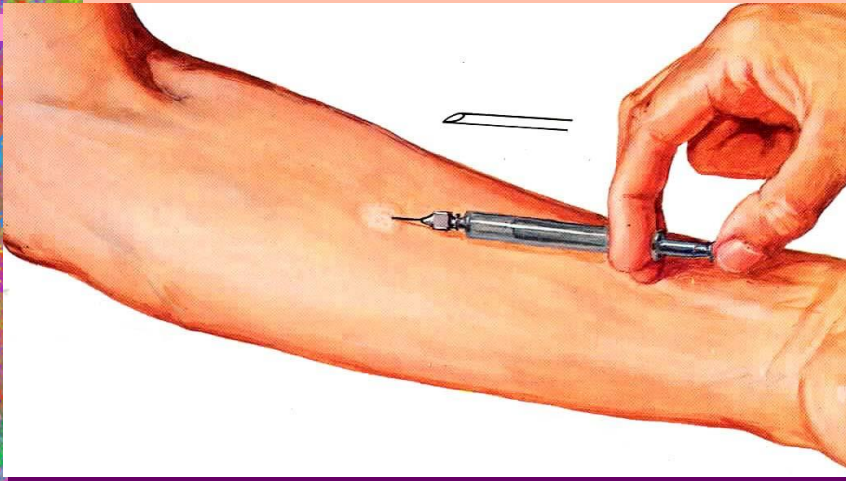
# Diagnosi immunologica



# Test cutaneo alla tubercolina (TST)

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





Iniezione **intradermica** di 5 U.T. di tuberculina (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

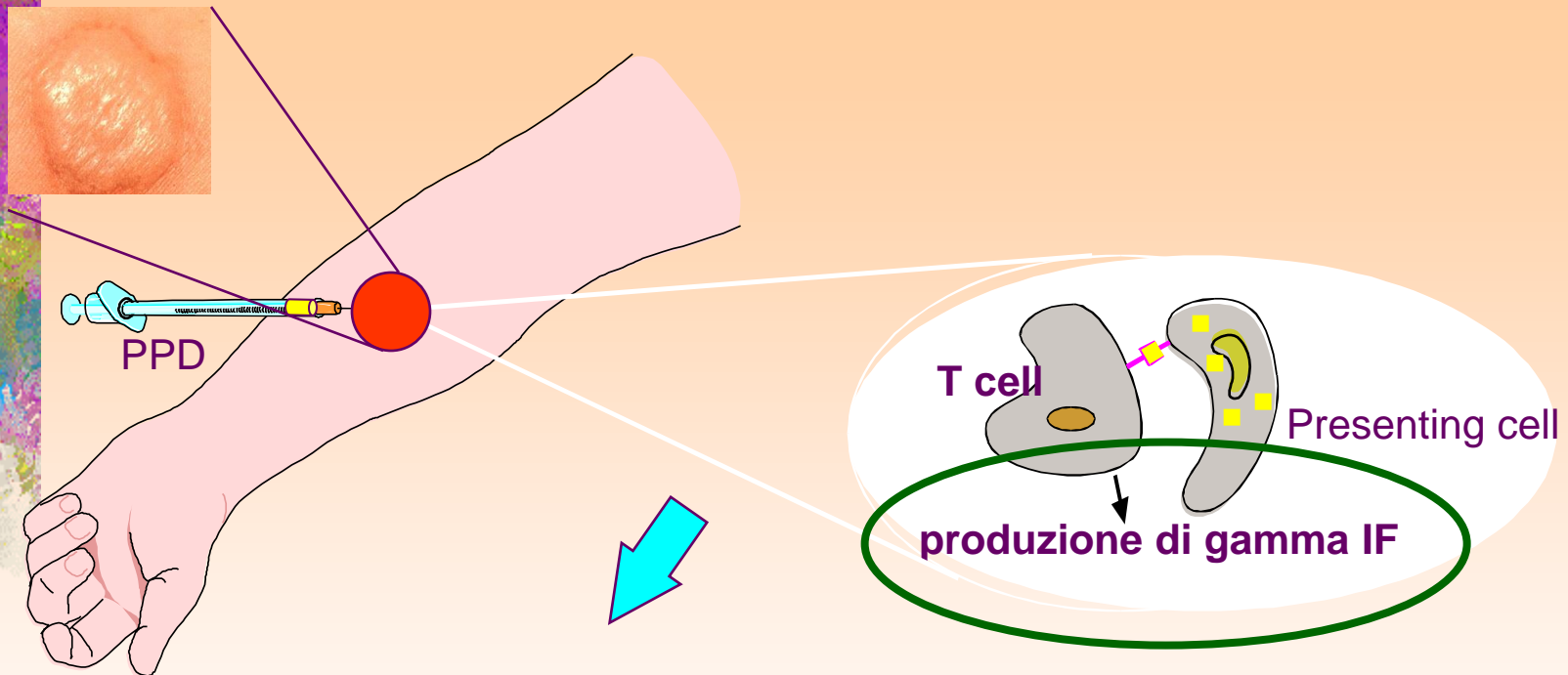


# Come effettuare la reazione di Mantoux

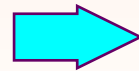
- ❑ Iniettare per via intradermica 0.1 ml di 5 UT di PPD
- ❑ Deve prodursi un pomfo di 6-10 mm
- ❑ Seguire attentamente le precauzioni universali per il controllo delle infezioni



# Test cutaneo alla tubercolina (TST)



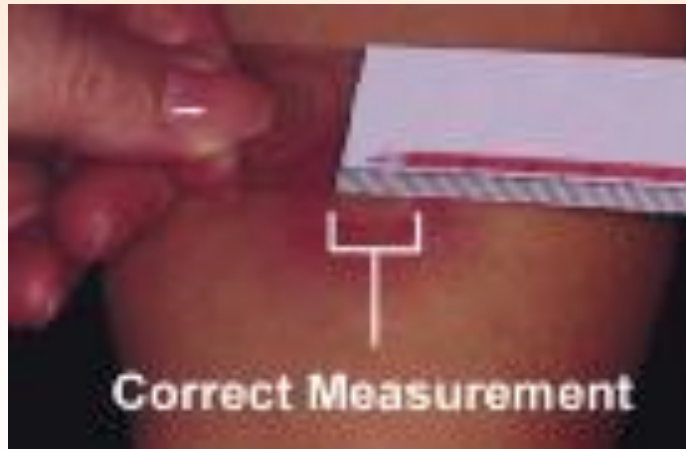
Reclutamento cellulare  
e attivazione



Turgore e  
reazione infiammatoria nel sito  
di inoculo

# Letture della reazione alla tubercolina

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

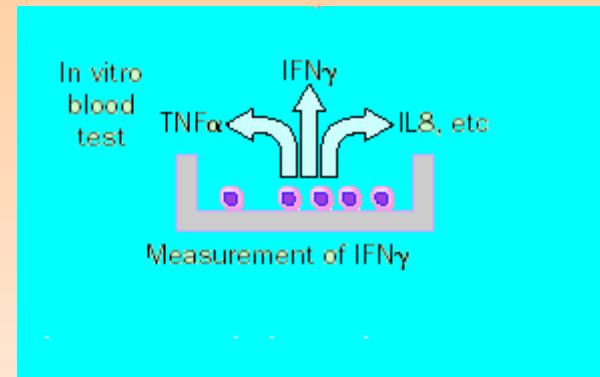
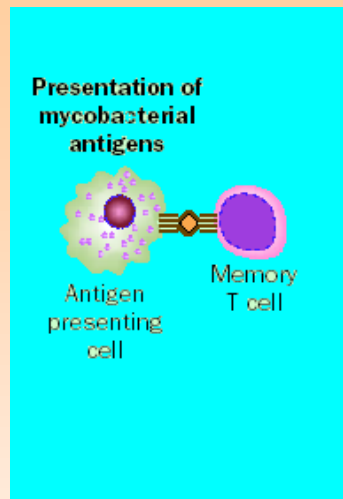




# TST:limiti

- ❑ 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

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



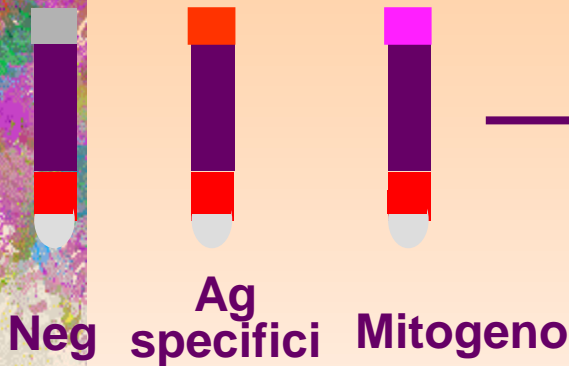
- Rilevano l'immunità cellulo-mediata attraverso la misura del rilascio di IFN-gamma dalle cellule T in risposta alla stimolazione antigenica
- Possibili dopo l'identificazione di proteine di *M. tuberculosis* altamente specifiche perché assenti:
  - » nel ceppo BCG (Bacillus Calmette-Guerin)
  - » in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

# 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

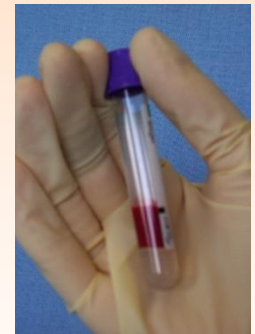
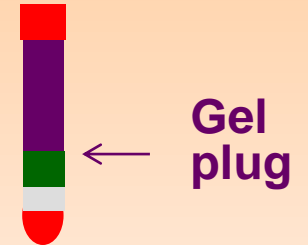
# "In-tube" QuantiFERON-TB Gold test

1. Prelevare il sangue in 3 X 1mL provette con eparina



2. Mix ed incubare per 16-24 ore

3. Centrifugare e raccogliere il plasma



4. ELISA  
Automatizzabile

5. Tramite il QuantiFERON Gold software, il computer determina i risultati dei test

# Accuratezza diagnostica

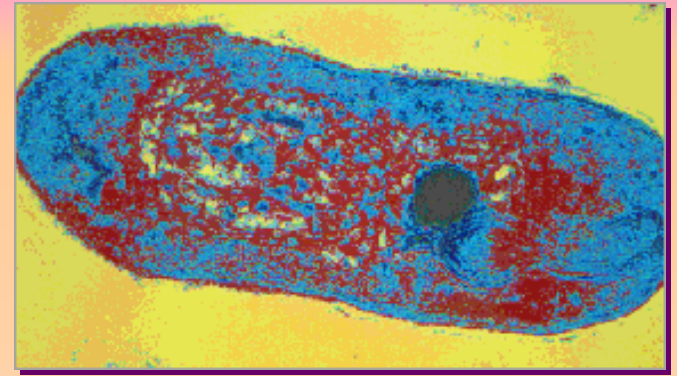
- Sensibilità: 78-98% (calcolata su pazienti con TB attiva) su
- Specificità: 71-99% (calcolata su pazienti con bassa probabilità di infezione tubercolare) di

# 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

# 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

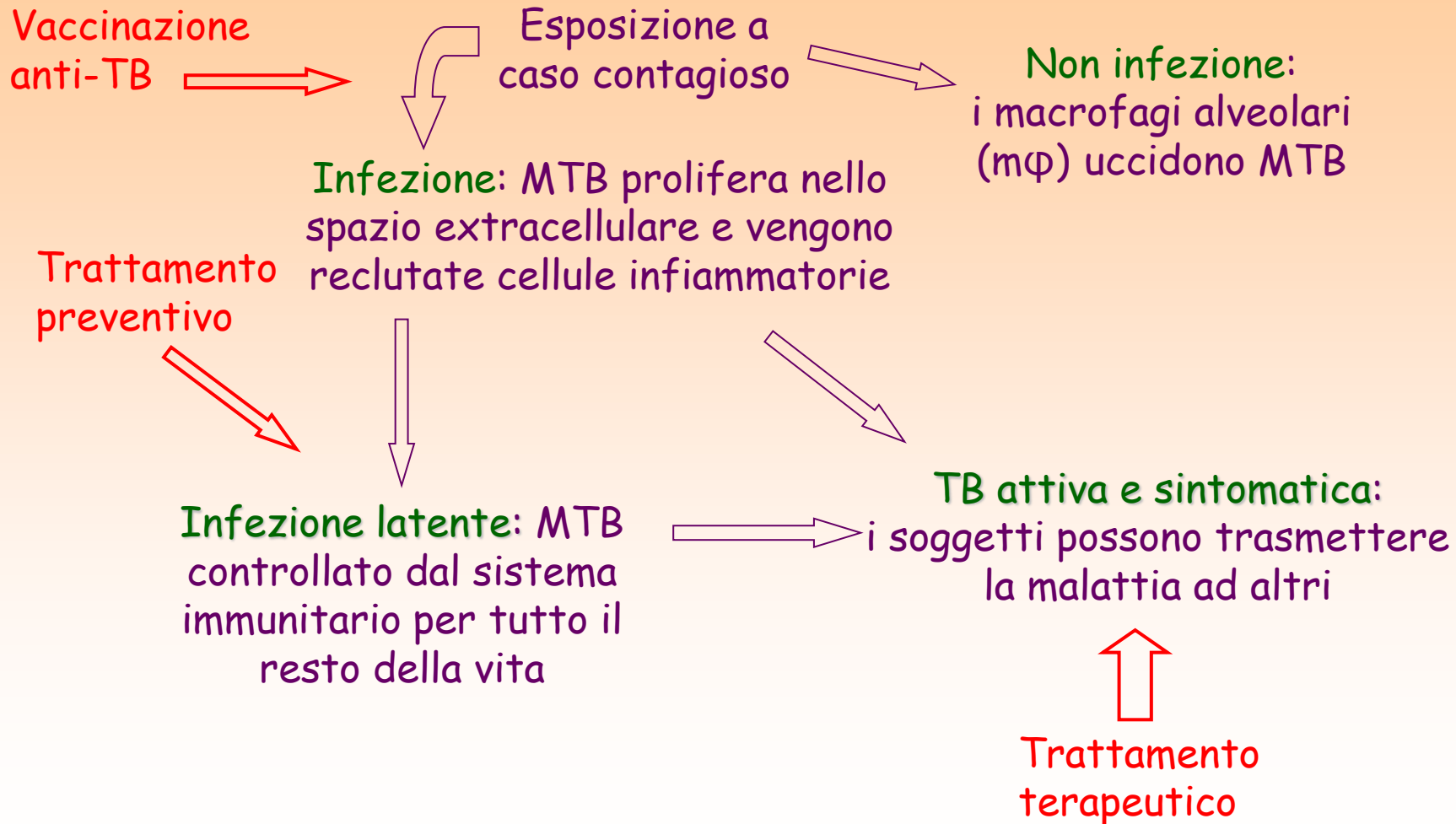


# Tuberculosis

*Terapia*



# Punti critici per il controllo della TB



# 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)

# 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

# Farmaci anti-tubercolari

## *Farmaci maggiori*

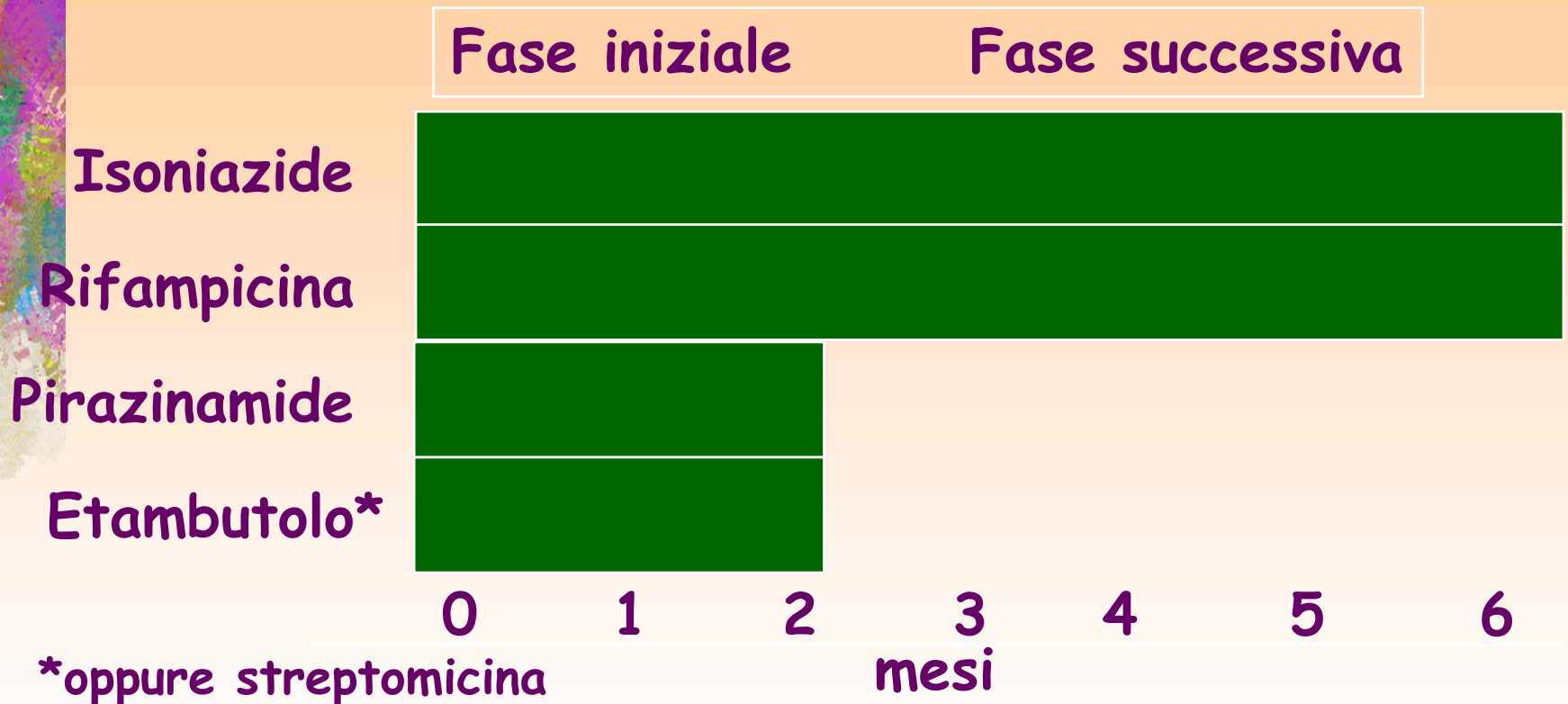
Isoniazide  
Rifampicina  
Pirazinamide  
Etambutolo  
Streptomicina  
Tiacetazone

## *Altri farmaci*

Altri aminoglicosidi  
Polipeptidi  
Tioamidi  
Cicloserina  
Acido para-amino salicilico  
Chinoloni  
Linezolid  
Macrolidi  
Bedaquilina  
Delamanid

# Terapia della tubercolosi

Regime Standard  
(4 x 2 + 2 x 4)



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

# 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

# Monitoraggio degli effetti avversi

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

# Monitoraggio della risposta al trattamento

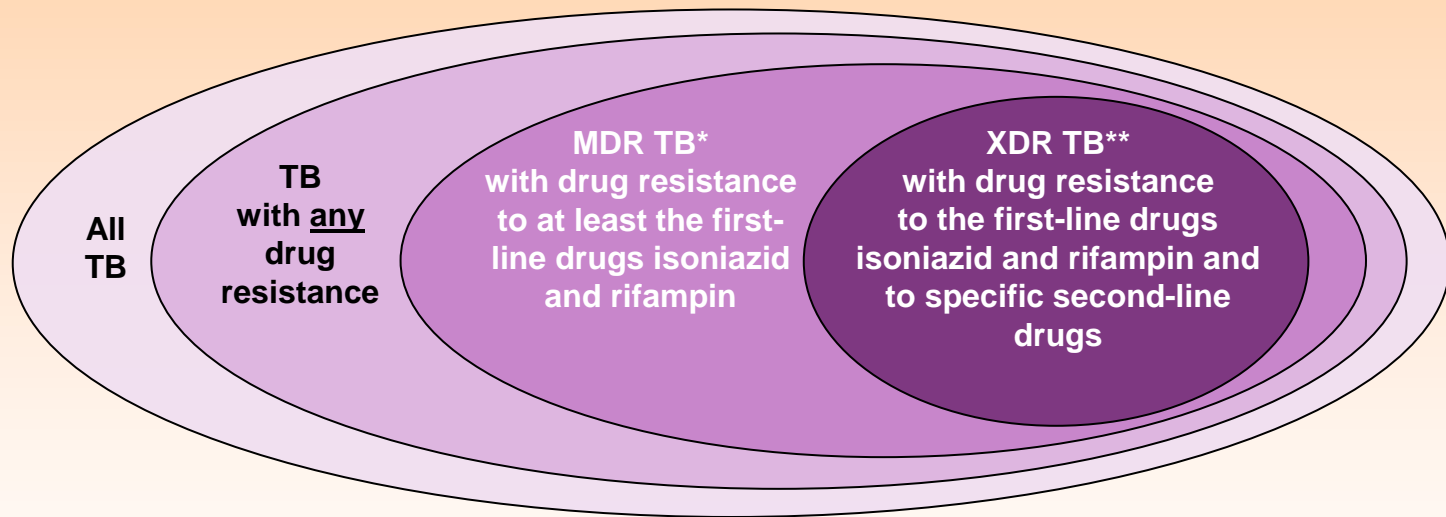
- Monitoraggio batteriologico mensile dei pazienti fino a negativizzazione delle colture
- Al 3° mese di terapia, in caso di persistenza di colture positive o dei sintomi clinici, rivalutare:
  - » Farmacoresistenza
  - » Non aderenza



# Multiresistenza

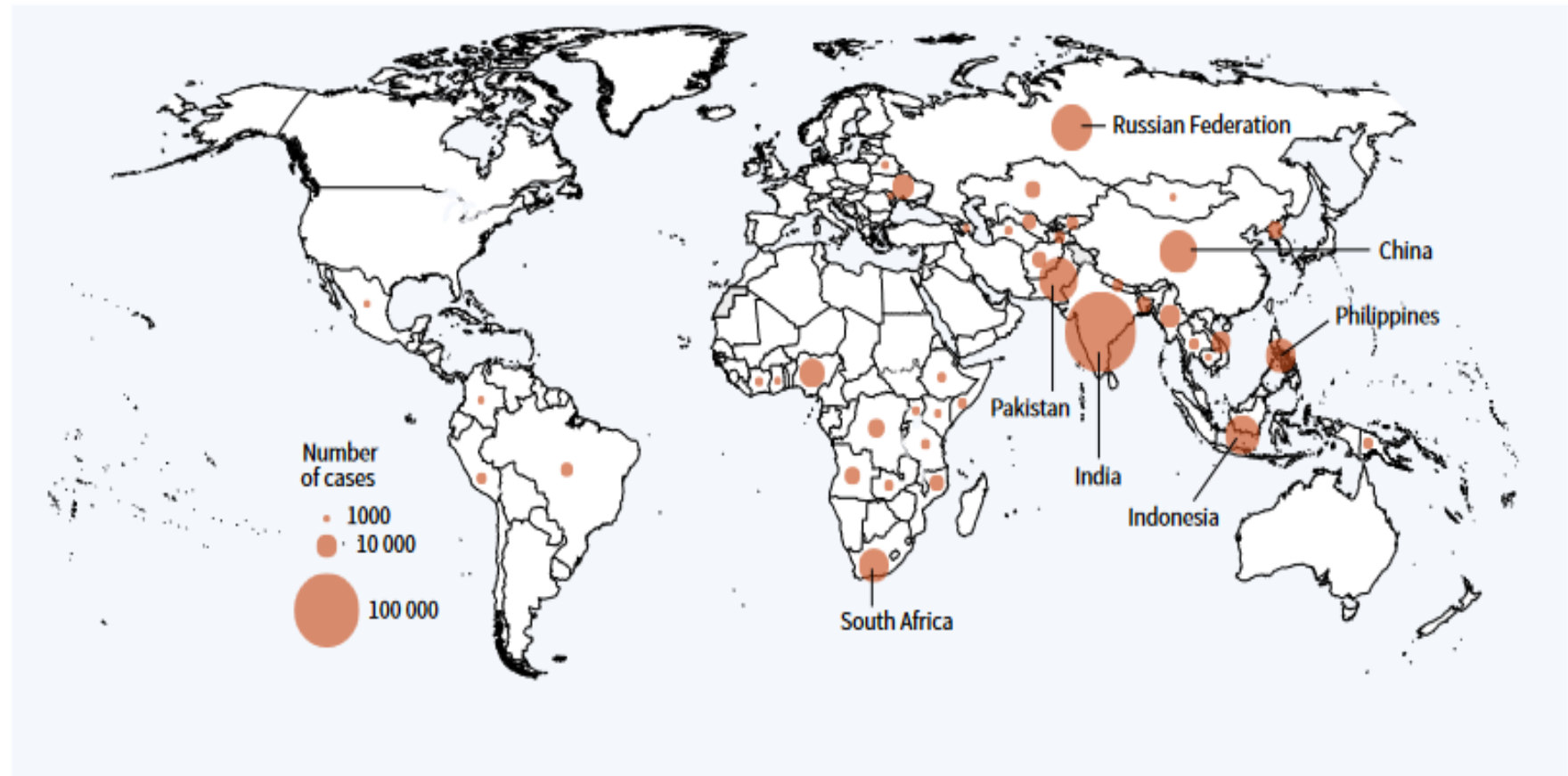
- ❑ I bacilli multiresistenti (MDR) sono quelli che presentano resistenza almeno a isoniazide e rifampicina
- ❑ Il riscontro di una multiresistenza primaria è un evento del tutto infrequente (1%) nel soggetto immunocompetente
- ❑ La stragrande maggioranza dei casi di TB-MDR sono rilevati in soggetti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

# Farmacoresistenza, MDR, XDR



## Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases

The seven countries with the highest burden in terms of numbers of MDR/RR-TB cases, and that accounted for two thirds of global MDR/RR-TB cases in 2021, are labelled.

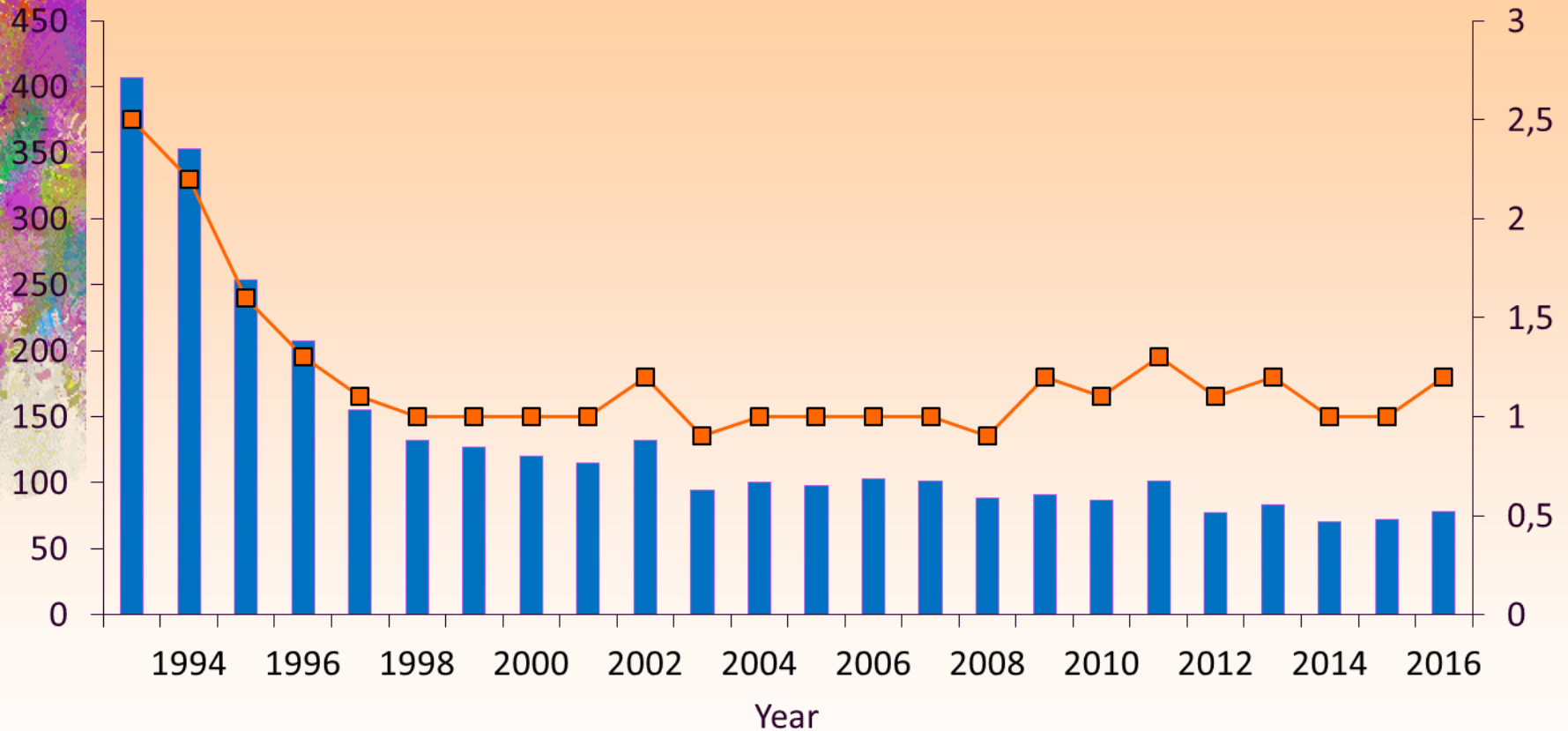


# Primary MDR-TB, United States, 1993–2016\*

No. of cases

Percentage

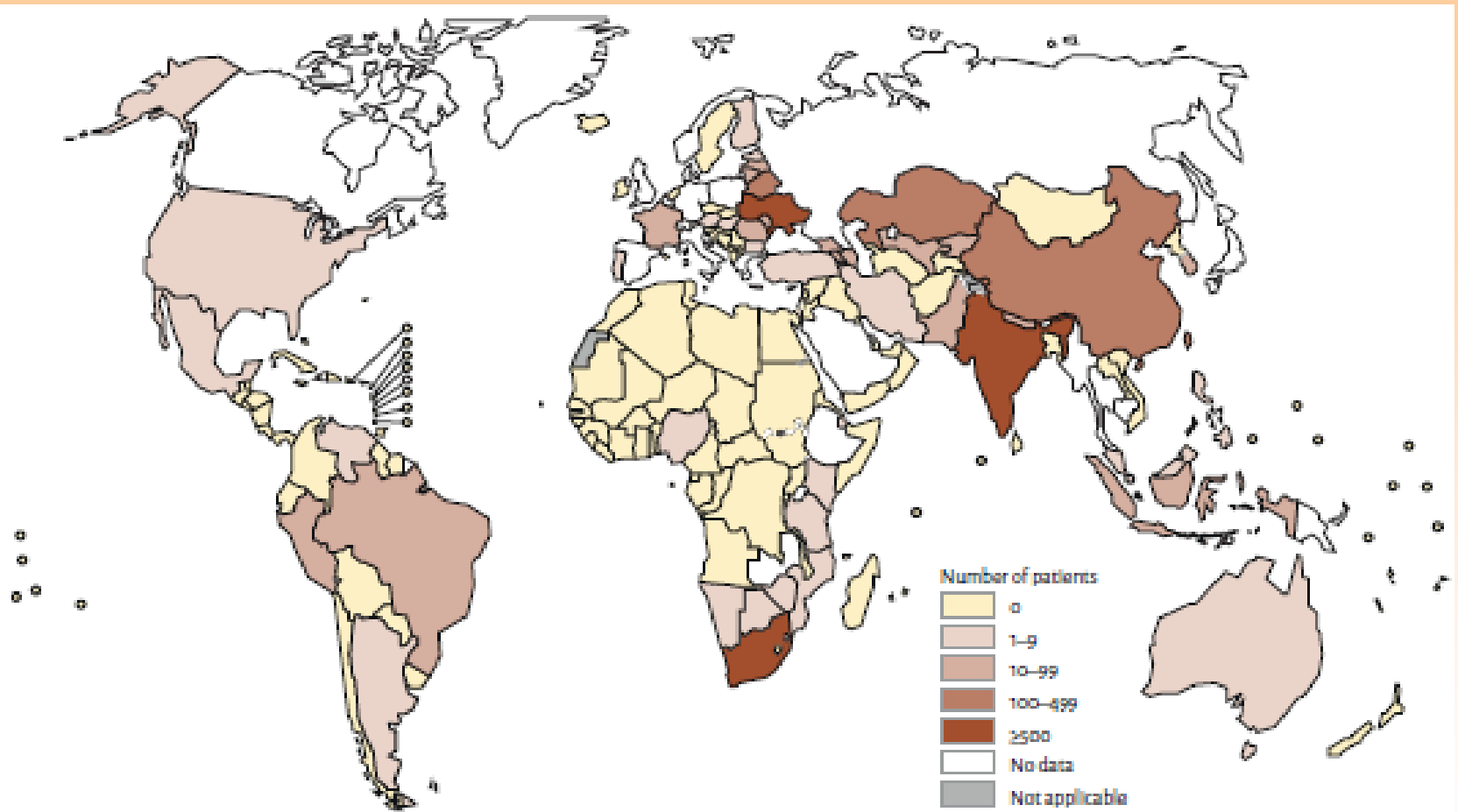
■ Number of cases      ■ Percentage of total cases



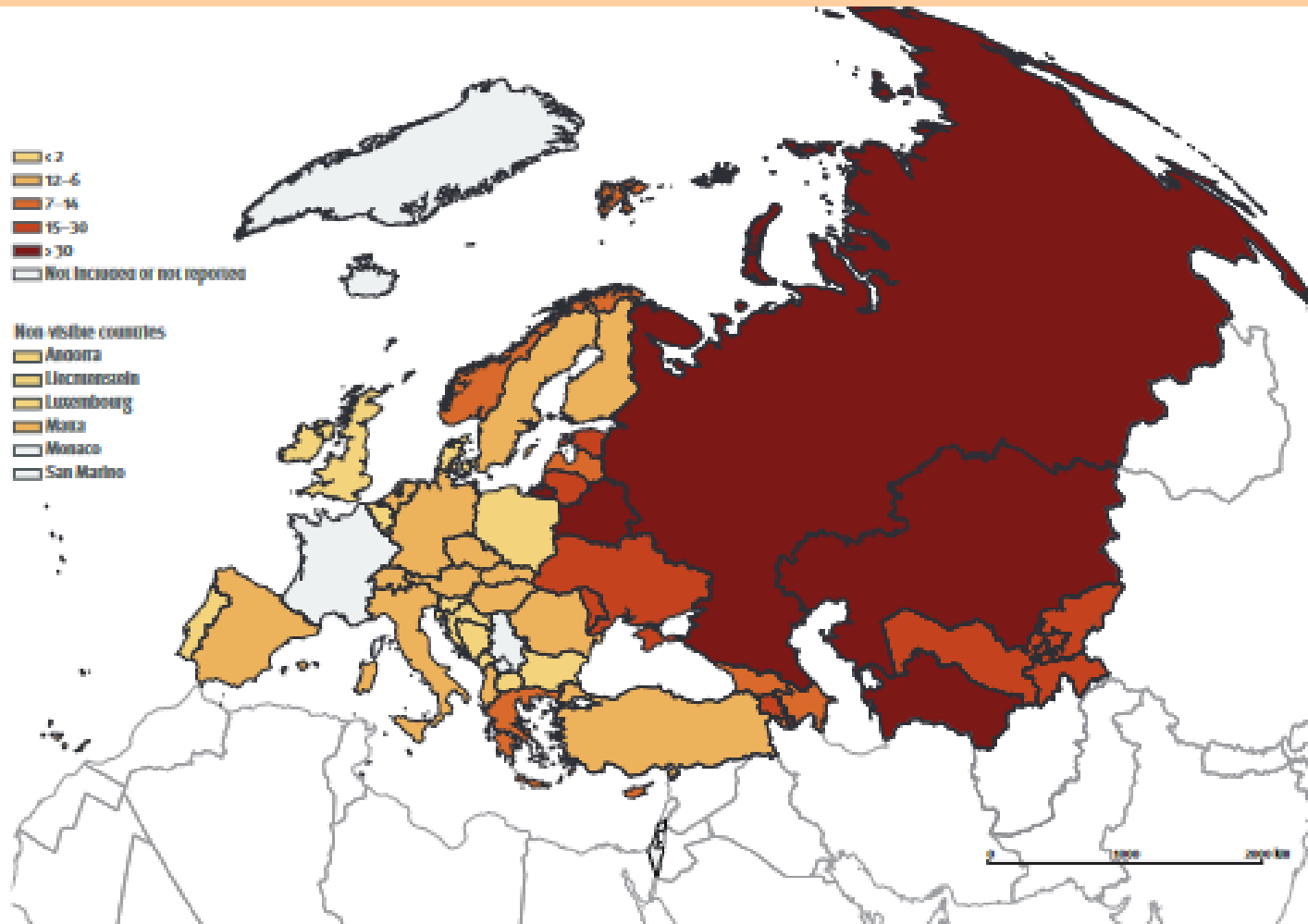
\* As of June 21, 2017.

**Note:** Based on initial isolates from persons with no prior history of TB; multidrug-resistant TB (MDR-TB) is defined as resistance to at least isoniazid and rifampin.

# Numero di TB XDR

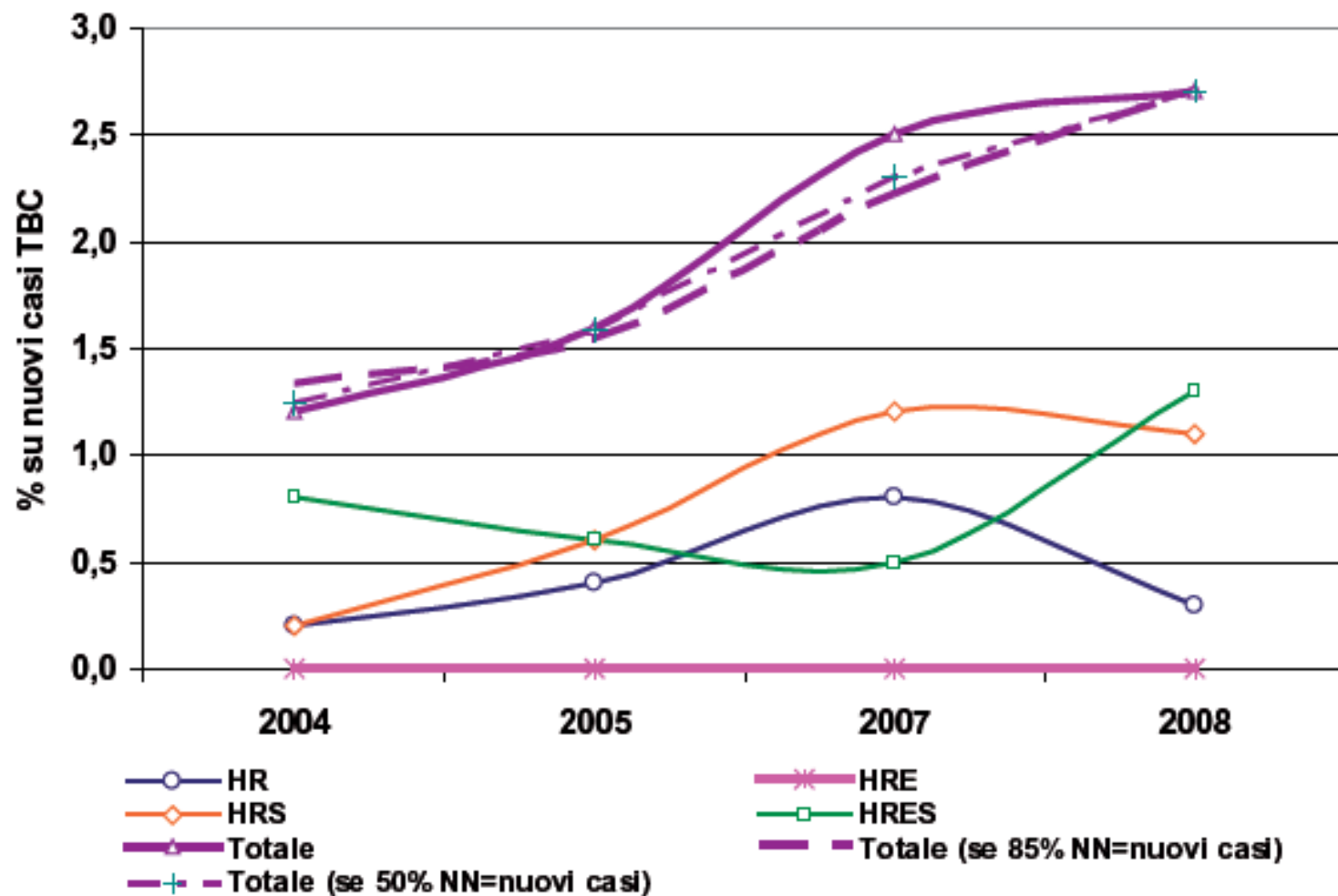


# Percentuale di casi di MDR nei nuovi casi di TB - Europa, 2021



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

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



# 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



# 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

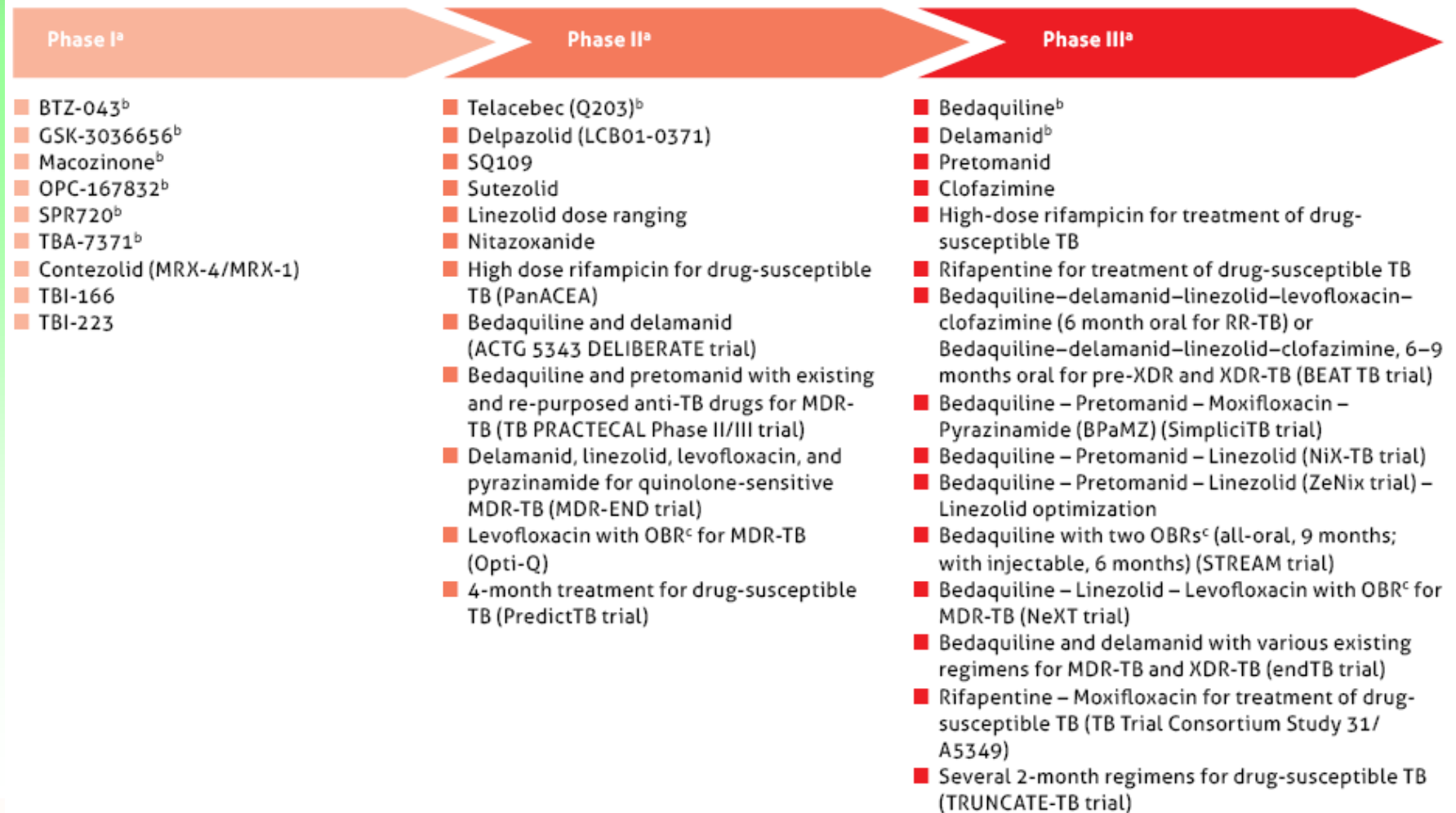
# TB multiresistente

- ❑ 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

# 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

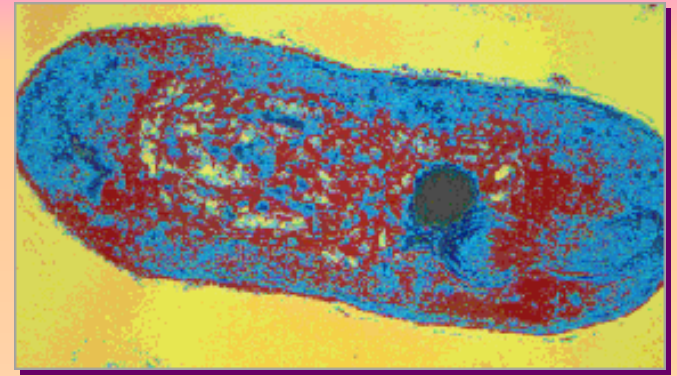
## The global clinical development pipeline for new anti-TB drugs and regimens, August 2019



<sup>a</sup> New drug compounds are listed first, followed by repurposed drugs and then by regimens.

<sup>b</sup> New chemical class.

<sup>c</sup> Optimized background regimen.



# Tubercolosi

*Prevenzione*

# 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

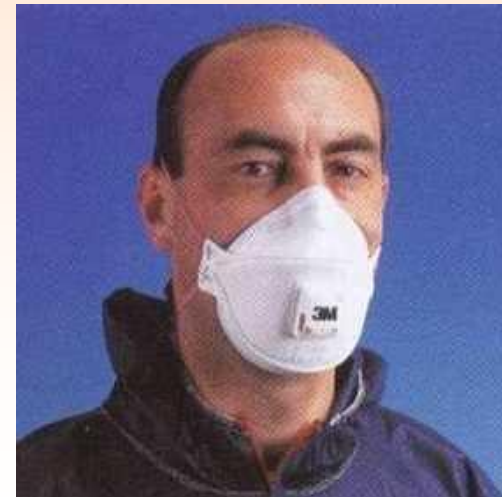
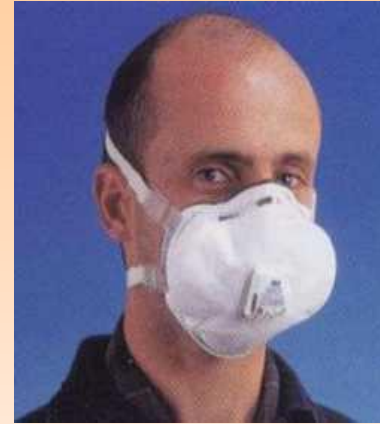
# Mascherina chirurgica

- 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





# 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
<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>

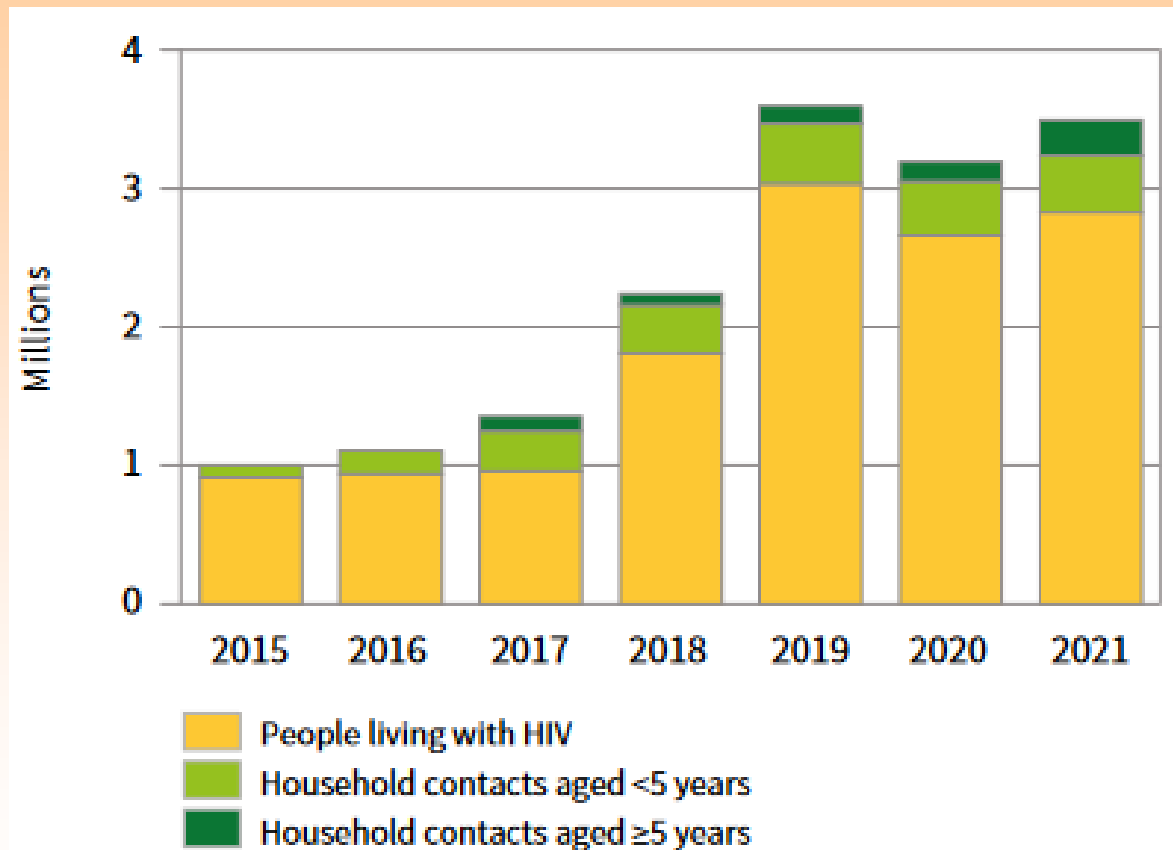
# Regimi terapeutici impiegati

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

# TB e Covid-19

## Trattamenti preventivi, 2015-2021



# 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

Vaccinazione



3 sett post-vacc



1 anno post-vacc



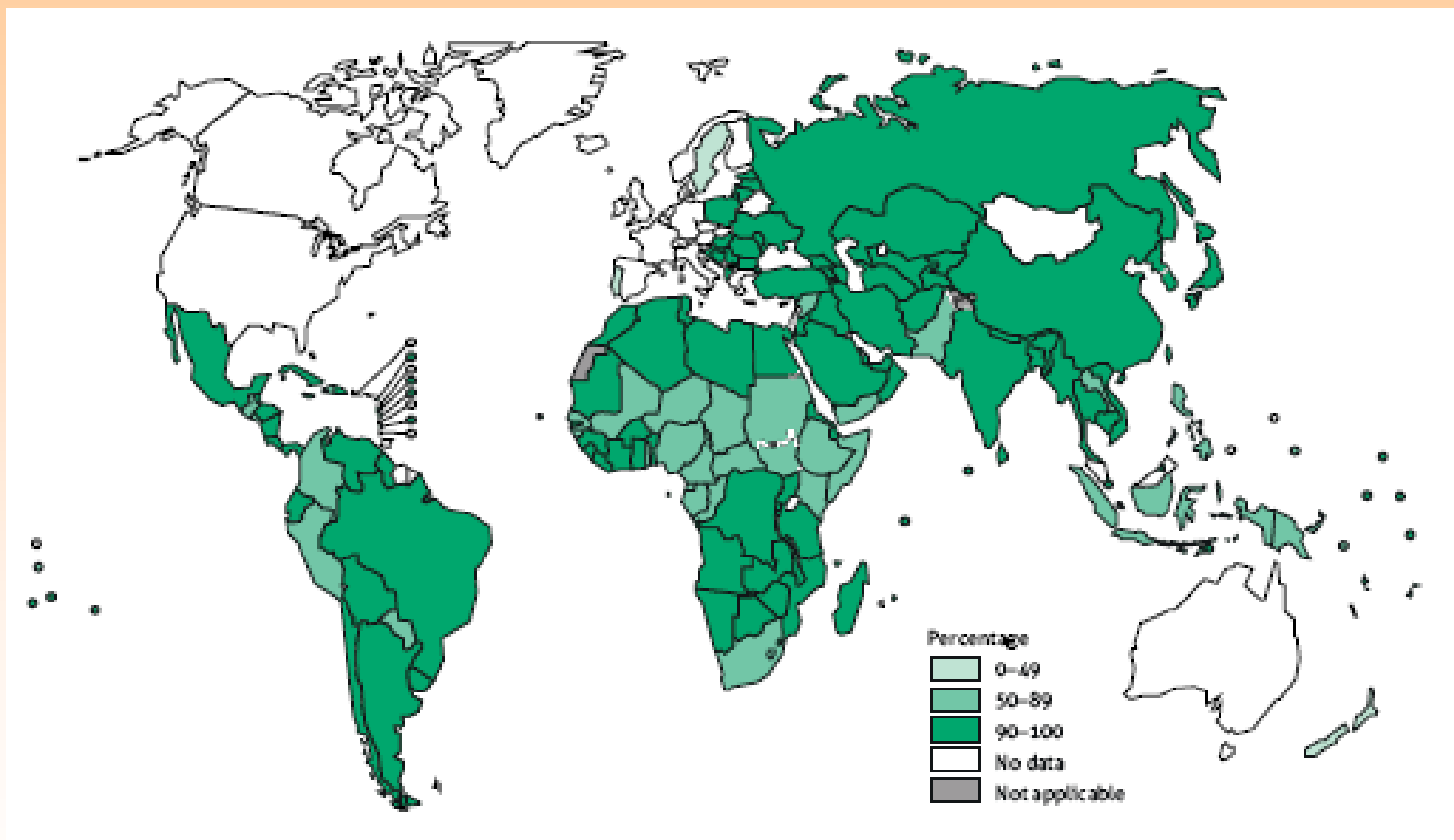
6 sett post-vacc



# 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

# Copertura della vaccinazione con BCG, 2018





# Controindicazioni

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

## TARGETS

	MILESTONES		SDG*	END TB
	2020	2025	2030	2035
<b>Reduction in number of TB deaths</b> compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
<b>Reduction in TB incidence rate</b> compared with 2015 (%)	20%	50%	80%	90%
<b>TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)</b>	0%	0%	0%	0%

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

# WHO End TB Strategy

<b>VISION</b>	<b>A world free of tuberculosis</b> – zero deaths, disease and suffering due to tuberculosis			
<b>GOAL</b>	<b>End the global tuberculosis epidemic</b>			
<b>INDICATORS</b>	<b>MILESTONES</b>		<b>TARGETS</b>	
	<b>2020</b>	<b>2025</b>	<b>SDG 2030*</b>	<b>END TB 2035</b>
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	<b>90%</b>	<b>95%</b>
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20% (<85/100 000)	50% (<55/100 000)	<b>80%</b> (<20/100 000)	<b>90%</b> (<10/100 000)
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	Zero	Zero	<b>Zero</b>	<b>Zero</b>

## 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

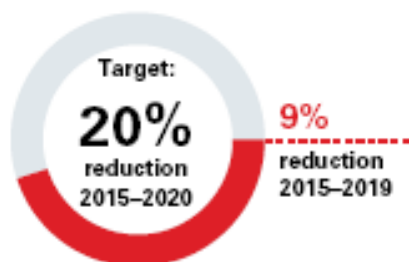
### 2. BOLD POLICIES AND SUPPORTIVE SYSTEMS

- 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

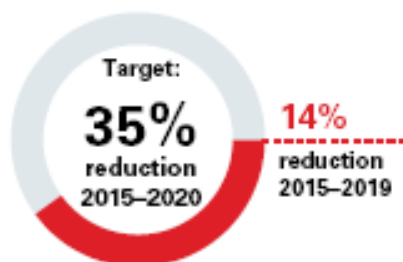
### 3. INTENSIFIED RESEARCH AND INNOVATION

- A. Discovery, development and rapid uptake of new tools, interventions and strategies
- B. Research to optimize implementation and impact, and promote innovations

### TB incidence rate



### Number of TB deaths

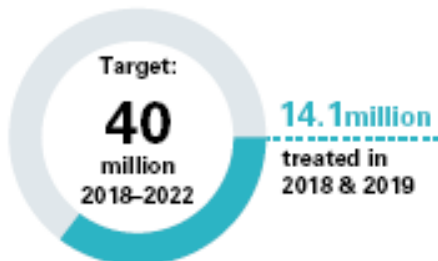


### Percentage of people with TB facing catastrophic costs

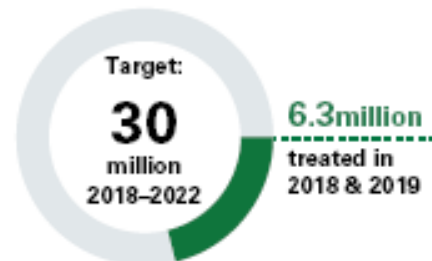


## b) UN high-level meeting on TB: targets for the number of people provided with TB treatment and TB preventive treatment

### TB treatment

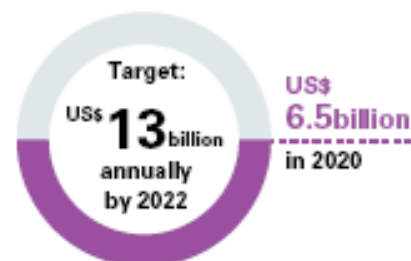


### TB preventive treatment

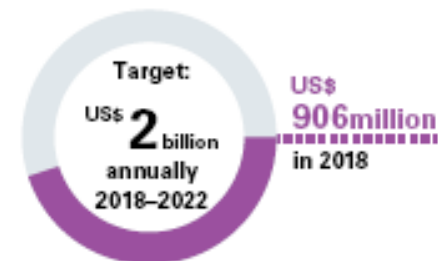


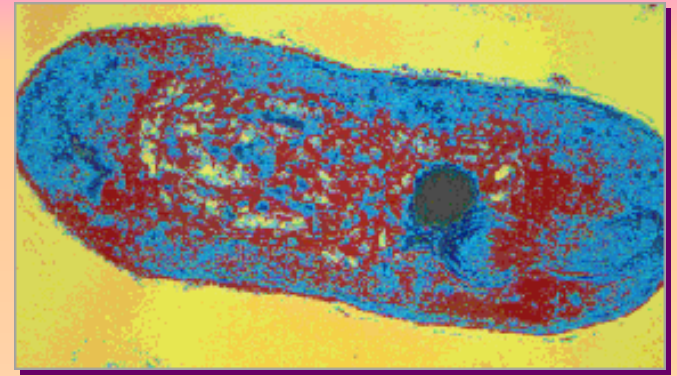
## c) UN high-level meeting on TB: targets for increased funding

### Universal access to TB prevention, diagnosis, treatment and care



### TB research





## Micobatteriosi non tubercolari

# Micobatteriosi non tubercolari

Micobatterio	Patogenicità per l'uomo	Contaminazione ambientale	Serbatoio
1. <i>M. tuberculosis</i>	Si	No	Uomo
2. <i>M. bovis</i>	Si	No	Uomo, bovini, altri mammiferi
3. <i>M. africanum</i>	Si	No	Uomo
4. <i>M. leprae</i>	Si	No	Uomo
5. <i>M. avium-M. intracellulare</i> (complesso <i>M. avium</i> )	Si	Si	Suolo, acqua, suini, bovini, uccelli
6. <i>M. kansasii</i>	Si	Raramente	Acqua, bovini, suini
7. <i>M. marinum</i>	Si	Raramente	Pesci, acqua
8. <i>M. simiae</i>	Si	Si	Primates non umani, acqua
9. <i>M. scrofulaceum</i>	Si	Si	Suolo, acqua, alimenti
10. <i>M. szulgai</i>	Si	No	Sconosciuto
11. <i>M. malmoense</i>	Si	Raramente	Sconosciuto
12. <i>M. fortuitum</i>	Si	Si	Suolo, acqua, animali
13. <i>M. chelonae</i>	Si	Si	Suolo, acqua, alimenti
14. <i>M. xenopi</i>	Si	Si	Acqua
15. <i>M. ulcerans</i>	Si	No	Sconosciuto
16. <i>M. haemophilum</i>	Si	No	Sconosciuto
17. <i>M. genavense</i>	Si	No	Sconosciuto
18. <i>M. goodii</i>	Raramente	Si	Acqua, suolo
19. <i>M. asiaticum</i>	Raramente	Raramente	Primates non umani
20. <i>M. terrae-triviale</i>	Raramente	Si	Acqua, suolo, vegetali
21. <i>M. gastri</i>	Raramente	Si	Acqua, suolo
22. <i>M. nonchromogenicum</i>	Raramente	Si	Acqua, suolo
23. <i>M. paratuberculosis</i> ( <i>M. avium</i> ssp. <i>paratuberculosis</i> )	?	Si	Bovini, ovini, altri mammiferi
24. <i>M. flavescens</i>	Raramente	Raramente	Suolo, acqua
25. <i>M. thermoresistibile</i>	Raramente	Si	Suolo
26. <i>M. smegmatis</i>	Raramente	Si	Superfici umide, flora urogenitale
27. <i>M. vaccae</i>	Raramente	Si	Bovini, suolo
28. <i>M. parafortuitum</i>	Raramente	Si	Suolo, acqua
29. <i>M. phlei</i>	Raramente	Si	Acqua, suolo

- ❑ 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

# 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

# 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*

- » fotocromogeno, a crescita lenta, colonie con aspetto rugoso, dopo esposizione al sole compaiono caratteristici cristalli di  $\beta$ -carotene
- » causano broncopneumopatie croniche

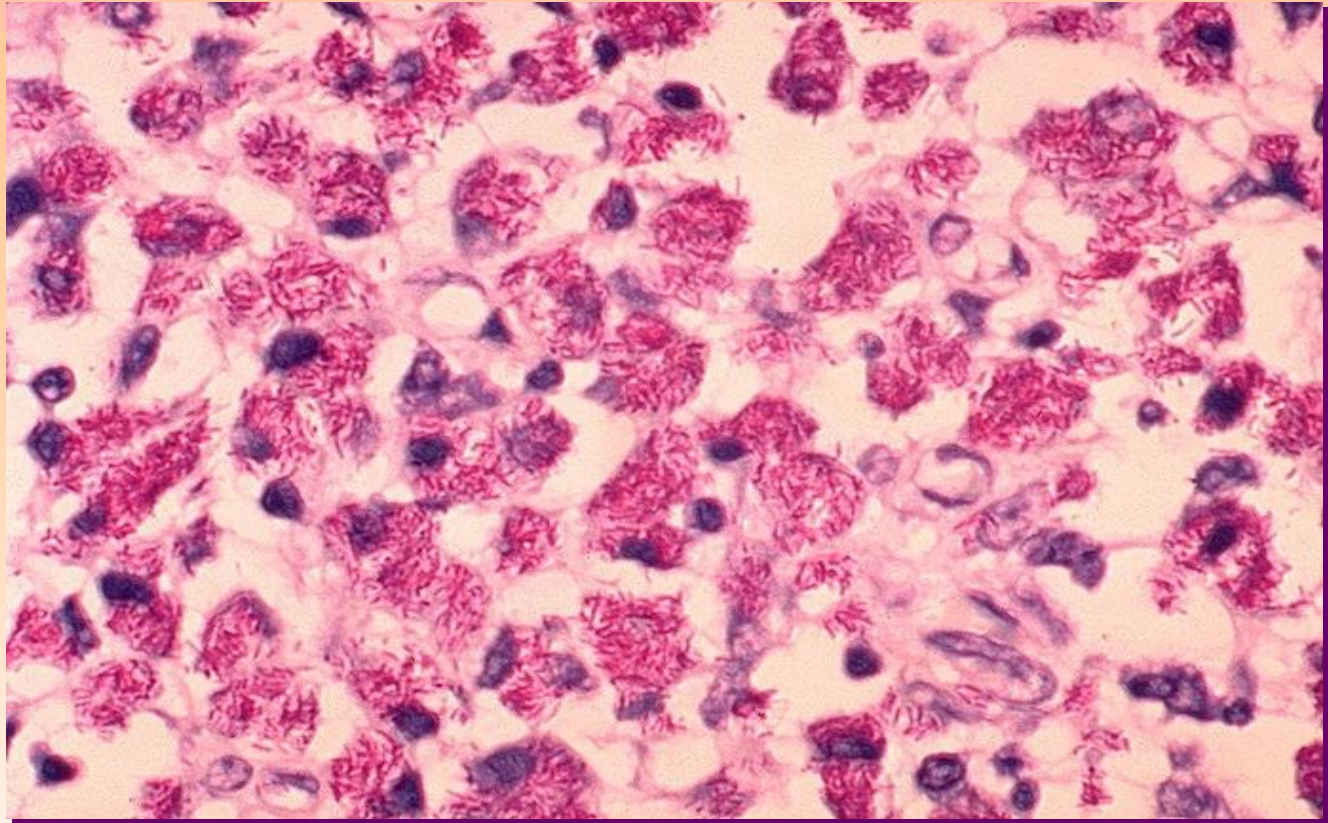
## □ *Mycobacterium marinum*

- » 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





**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**

# Mycobacterium marinum



© 1995, Dermatology, University of Iowa



© 1995, Dermatology, University of Iowa

# 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

# 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)