

# La tubercolosi



Prof. Adalberto Ciaccia

Centro di Ricerca su Asma e BPCO  
Clinica Pneumologica  
Università di Ferrara, Italy

Nel 1934 Arcangelo Ilvento scrivev  
a: "Nei libri di Coo (Ippocratis  
Coi Opera Omnia, 1100/370 a.C.)  
la tisi polmonare veniva indicata  
come -la più grande di tutte le  
malattie..quella che più uccide-:  
concetto uguale a quello attuale.  
A. ILVENTO: La Tubercolosi a trav  
verso i Secoli - Roma 1934

Questi quadri di miliare tubercolare  
sono oggi estremamente rari



## ***Tubercolosi***

### ***DEFINIZIONI***

Si definisce ***Tubercolosi*** uno ***stato di malattia*** manifesto dal punto di vista clinico, batteriologico e/o radiologico.

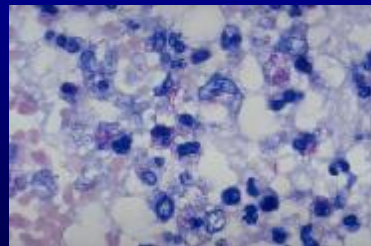
## Microbiologia

# Mycobacterium tuberculosis

- ✓ Gli agenti eziologici della tubercolosi sono raggruppati nel mycobacterium tuberculosis complex, all'interno del quale il più importante è **M. tuberculosis hominis (MTB)**
- ✓ Si tratta di un patogeno intracellulare, a trasmissione interumana

✓ La ricchezza in lipidi della loro parete cellulare conferisce ai micobatteri alcune particolari caratteristiche:

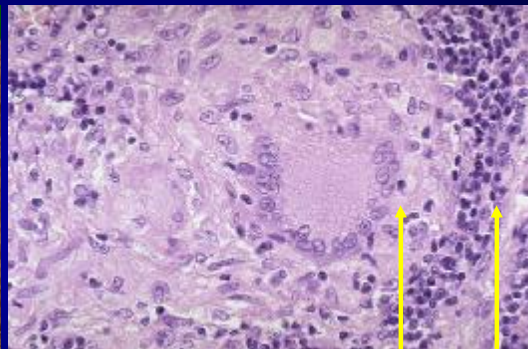
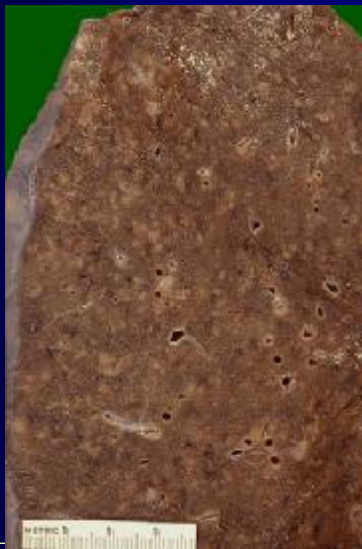
- lento tempo di moltiplicazione
- alcol acido resistenza
- il sistema immunitario vi reagisce come ad un corpo estraneo
- la maggior parte dei comuni antibiotici è inefficace



## Tubercolosi

### Immunopatologia ed Anatomia Patologica

#### Risposta Th1



Granuloma

Cellule di Langhans e  
macrofagi attivati

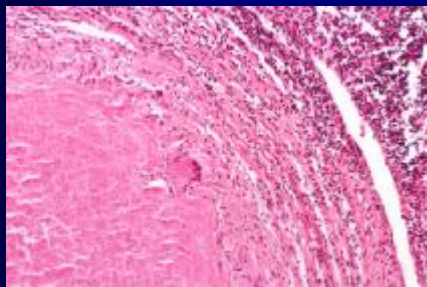
Linfociti

← Quadro miliariforme

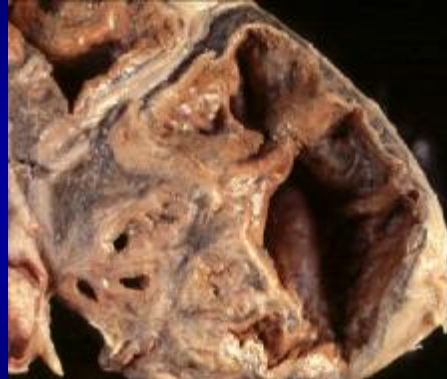
## **Tubercolosi**

### **Immunopatologia ed Anatomia Patologica**

#### **Risposta inefficace**



Flogosi polmonare con perdita della struttura del granuloma e fenomeni necrotici di tipo "caseoso".



Formazione di caverne nel polmone per la fuoriuscita del caseum attraverso un bronco di drenaggio.

## **Patogenesi**

### **Infezione latente e malattia attiva**

#### ✓ **Infezione tubercolare latente**

Infezione subclinica con bacilli tubercolari senza segni clinici, batteriologici o radiologici di malattia manifesta.

Tipicamente si tratta di individui con intradermoreazione tubercolinica positiva ed un Rx torace normale, che possono essere contatti di un precedente caso di tubercolosi.

#### ✓ **Tubercolosi**

Stato di malattia manifesta dal punto di vista clinico, batteriologico e/o radiologico.

- Polmonare
  - Malattia primaria
  - Malattia postprimaria
- Extrapolmonare



La tubercolosi è una malattia a focolaio e vi sono tre tipi di "*FOCOLAI ELEMENTARI*":

- 1) - FOCOLAIO ISOLATO
- 2) - FOCOLAIO NODULARE
- 3) - FOCOLAIO MILIARICO

**La tubercolosi di per se stessa non è né produttiva né essudativa:**

i relativi fenomeni sono espressioni parziali e derivazioni dirette non dell'azione del germe, che si esprime con la formazione di focolai, ma della reazione dell'organismo.

**La tubercolosi non è malattia cronica per definizione o per sua stessa natura:**

- essa infatti può insorgere acutamente
- può evolvere a secondaria cronicizzazione
- può insorgere con originaria impronta cronicizzante

TUBERCOLOSI ACUTA

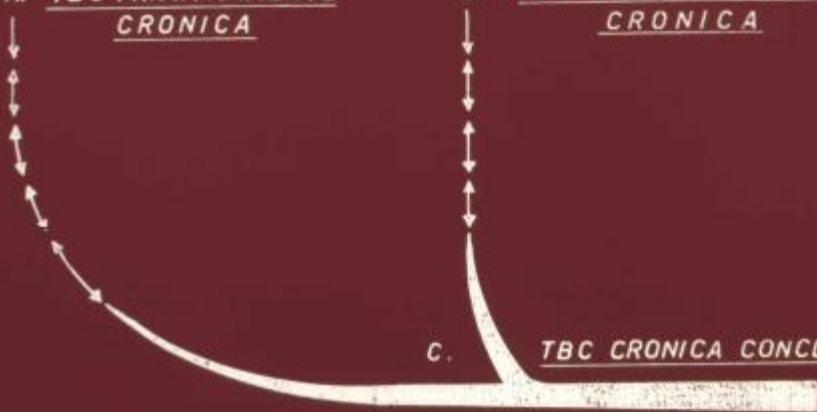
TUBERCOLOSI PRIMITIVAMENTE  
CRONICA

TUBERCOLOSI  
SECONDARIAMENTE CRONICA

A. TBC PRIMITIVAMENTE  
CRONICA

B. TBC SECONDARIAMENTE  
CRONICA

C. TBC CRONICA CONCLAMATA



La tubercolosi del ciclo primario e quindi tutta la tubercolosi iniziano con una espressione anatomoclinica fissa ed insostituibile: è il "COMPLESSO PRIMARIO".

La tubercolosi post-primaria non inizia da una base univoca ma può aprirsi da posizioni di partenza molteplici: sono i "PROCESSI ORIGINARI POST-PRIMARI".

## Diagnosi

### Intradermoreazione tubercolinica

#### Test cutaneo con PPD

- limitata sensibilità e specificità per la TB
- iniezione intradermica di PPD (mix di antigeni di MTB)



- il soggetto che ha immunità specifica produce una **papula** (lettura dopo 48-72 h)
- si misura l'infiltrato, non l'eritema

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

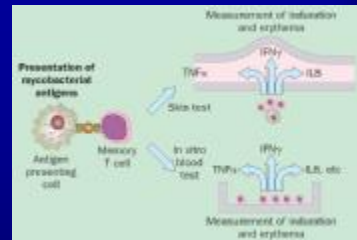
## Diagnosi

# Diagnosi di infezione latente

### Test basati su IFN- $\gamma$

– test **in vitro** che misurano l'IFN- $\gamma$  rilasciato dai linfociti T in risposta ad antigeni tubercolari  
– per la stimolazione vengono utilizzati gli antigeni ESAT-6 e CFP-10, **specifici per MTB ed assenti nel BCG**

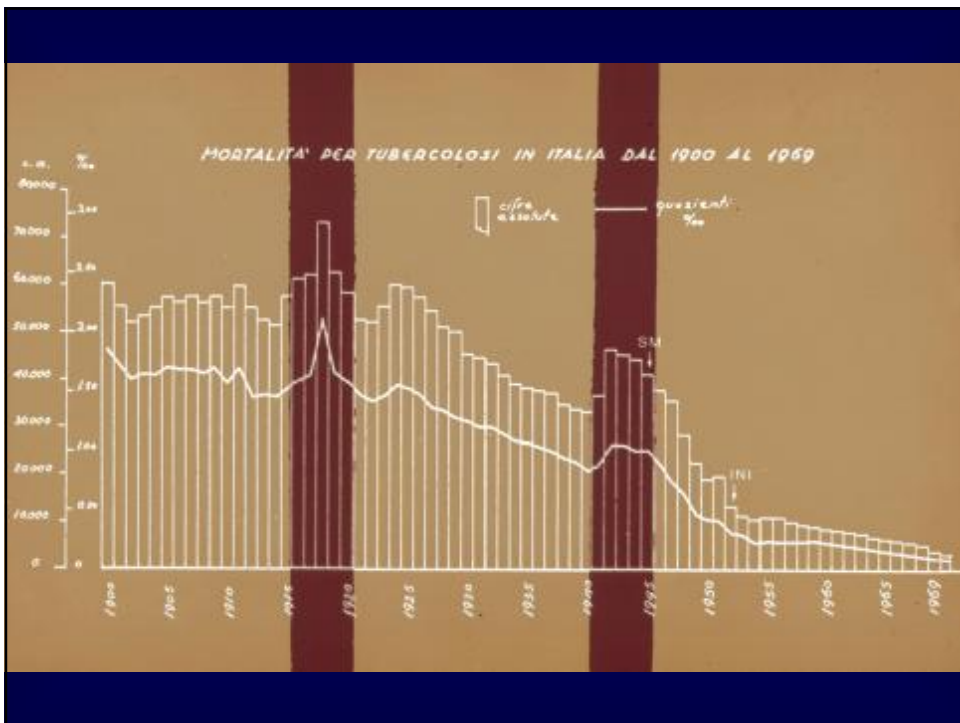
- **QuantiFERON-TB Gold®**: misura la quantità di IFN- $\gamma$  prodotto, attraverso tecnica Elisa
- **T-SPOT.TB®**: misura il numero di linfociti T che producono IFN- $\gamma$ , attraverso tecnica Elispot



Pai M. et al. *Lancet Infect Dis* 2004

ASPETTI DI ORDINE

EPIDEMIOLOGICO



### Mortalità per Tuberculosis

1887	62.614	210,7 ‰
1889	64.143	212,8 ‰
1970	4.019	7,4 ‰
1979	1.623	2,9 ‰

Dal 1887 al 1979 sono decedute in Italia 3.466.070 P.

### Mortalità per Tuberculosis l' guerra mondiale

1914	51.959	143,9 ‰
1915	57.342	156,4 ‰
1918	73.944	205,4 ‰

---

Mortalità per Tuberculosis  
2^ guerra mondiale

1940	33.250	74,5 ‰
1941	36.489	81,2 ‰
1942	46.221	102,3 ‰
1943	45.361	100,0 ‰
1944	44.441	97,7 ‰
1945	41.567	91,0 ‰

Mortalità per Tuberculosis  
Streptomycin 1944

1944	44.441	97,7 ‰
1945	41.567	91,0 ‰
1946	37.885	82,2 ‰
1947	35.020	76,5 ‰
1948*	28.138	61,0 ‰
1949*	22.800	49,1 ‰

Mortalità per Tuberculosis  
Isoniazide 1951

1951	19.810	42,0 ‰
1952	13.017	27,4 ‰

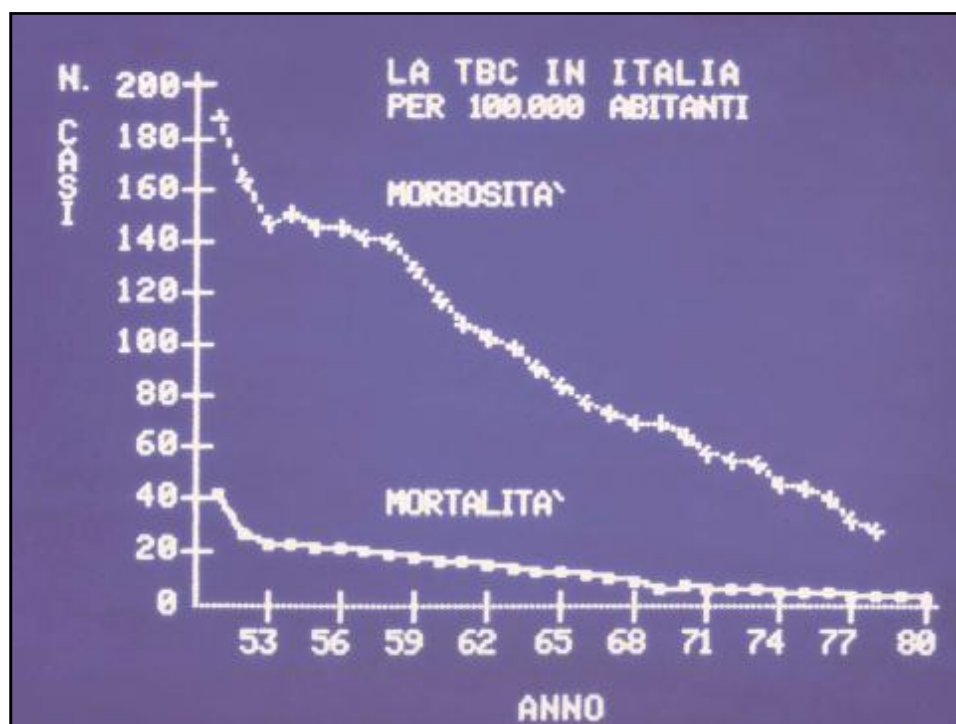
---

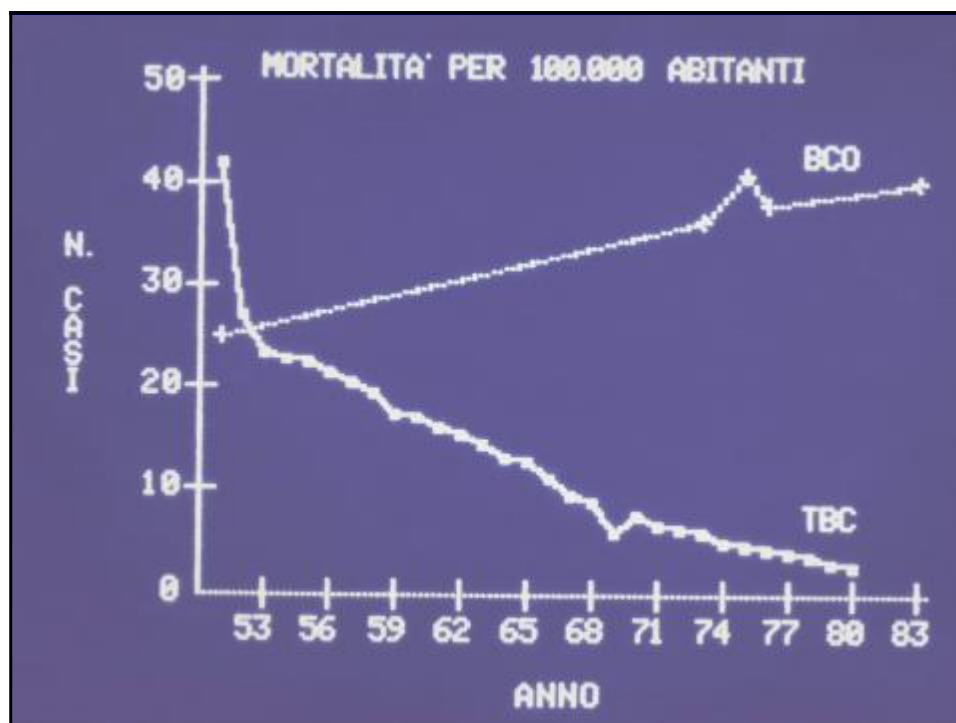
Mortalità per Tuberculosis  
Rifampicina 1965

1965	6.793	12,9 ‰
1966	5.904	11,1 ‰
1967	4.981	9,3 ‰
1968	4.715	8,7 ‰
1969	4.422	5,7 ‰
1979	1.623	2,9 ‰

Mortalità per Tuberculosis  
Rifampicina 1965

1965	6.793	12,9 ‰
1966	5.904	11,1 ‰
1967	4.981	9,3 ‰
1968	4.715	8,7 ‰
1969	4.422	5,7 ‰
1979	1.623	2,9 ‰





**2 milioni 910 mila morti l'anno:**

- 40 mila nei paesi industrializzati
- 2 milioni 870 mila nel terzo mondo

Tre milioni di morti l'anno, di cui 40 mila nei paesi industrializzati.

In questi ultimi è stato registrato un incremento dal 16 al 30% dei casi negli ultimi 5 anni.

- 1 miliardo e 700 milioni di persone infette
- 20 milioni di malati, con 8 milioni di nuovi malati ogni anno

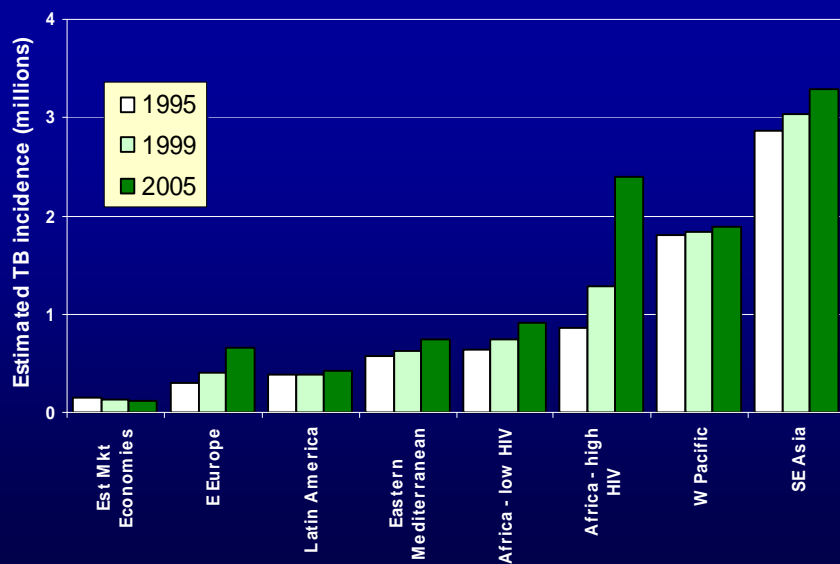
## Aumento dei casi negli ultimi 5 anni

8% negli Stati Uniti

16 - 33% in Europa (Norvegia - Svizzera)

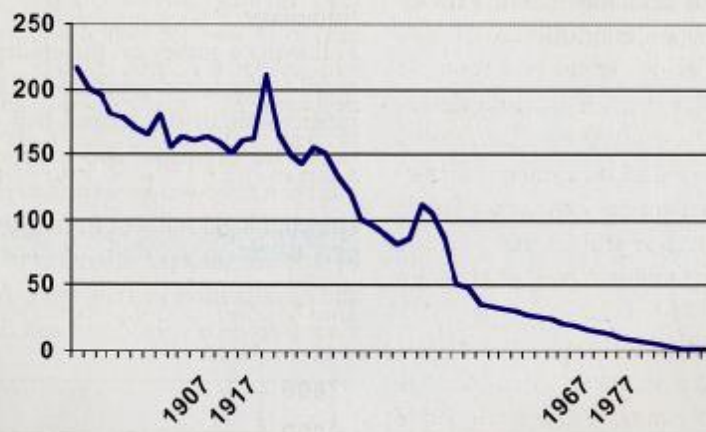
Per l'Italia non esistono dati ufficiali

## Stime di incidenza nel futuro





*Mortalità in Italia dal 1897 al 1980*



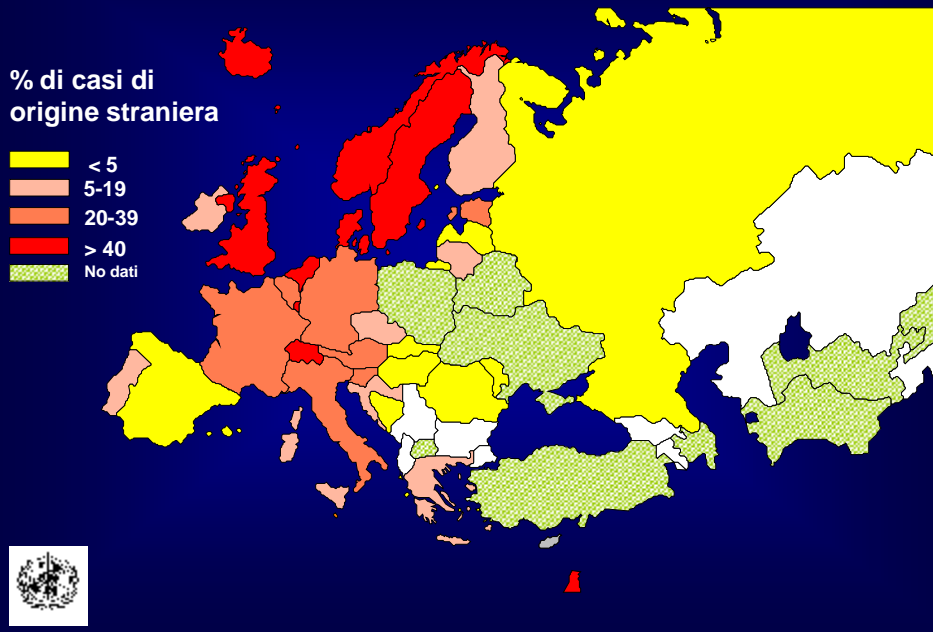
Casi notificati in Italia. Anni 1987-1998



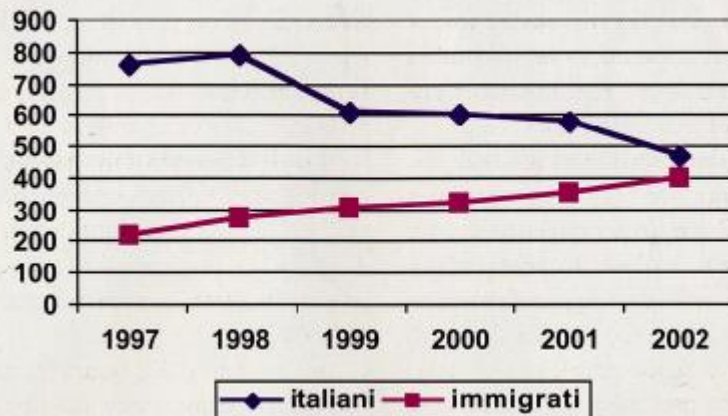
### CASI DI TBC IN IMMIGRATI (2000)

% di casi di origine straniera

- < 5
- 5-19
- 20-39
- > 40
- No dati



*Notifiche in immigrati ed italiani. Anni 1997-2002*



In un terzo dei casi si verifica resistenza del bacillo agli antibiotici.

La mortalità dei pazienti infetti da ceppi resistenti agli antibiotici varia dal 40 al 60%, la stessa delle persone non curate.

## Tubercolosi multiresistente

- ✓ Il termine di multiresistenza (MDR) identifica quei bacilli che non sono sensibili (almeno) all'isoniazide ed alla rifampicina
- ✓ La multiresistenza influenza in maniera significativa la gestione e la prognosi
- ✓ Il riscontro di una multiresistenza primaria nel soggetto immunocompetente è evento del tutto infrequente (1%)
- ✓ La stragrande maggioranza dei casi di TB-MDR sono osservati in soggetti già sottoposti a uno o più trattamenti: **MDR secondaria**
  - incongruità terapeutica
  - mancata compliance del paziente

American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2003

## CASI DI TBC MULTI-RESISTENTE

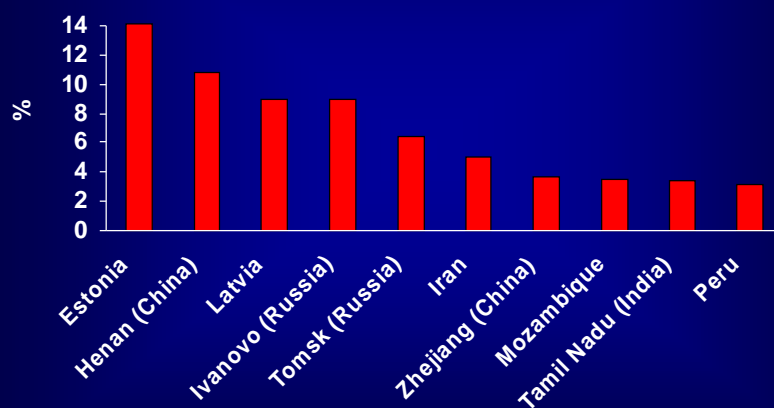


FIGURA 2

## Treatment of LTBI with Isoniazid (INH)

- 9-month regimen considered optimal
  - Children should receive 9 months of therapy
  - Can be given twice-weekly if directly observed
- 

## Treatment of LTBI with a Rifamycin and Pyrazinamide (PZA)

NOT RECOMMENDED!

HEPATOTOXICITY INCREASED!

---

## Treatment of TB for HIV-Negative Persons

- Include four drugs in initial regimen
    - Isoniazid (INH)
    - Rifampin (RIF)
    - Pyrazinamide (PZA)
    - Ethambutol (EMB) or streptomycin (SM)
  - Adjust regimen when drug susceptibility results are known
- 

## Treatment of TB for HIV-Positive Persons (cont.)

RIF-based regimens generally recommended for persons

- Who have not started antiretroviral therapy
- For whom PIs or NNRTIs are not recommended

Initial treatment phase should consist of

- Isoniazid (INH)
- Rifampin (RIF)
- Pyrazinamide (PZA)
- Ethambutol (EMB)

RIF may be used with some PIs and NNRTIs

---

## Treatment of TB for HIV-Positive Persons (cont.)

- For patients receiving PIs or NNRTIs, initial treatment phase may consist of
  - Isoniazid (INH)
  - Rifabutin (RFB)
  - Pyrazinamide (PZA)
  - Ethambutol (EMB)
- An alternative nonrifamycin regimen includes INH, EMB, PZA, and streptomycin (SM)

### *Prevenzione*

## Vaccinazione con BCG

- ✓ BCG deriva da un ceppo attenuato di *M. bovis*
- ✓ La vaccinazione routinaria è raccomandata alla nascita nei paesi ad alta prevalenza di TB
- ✓ Protezione dei bambini da forme severe (meningiti e miliari)
- ✓ Effetti collaterali (1-10%): ulcerazione locale e linfadenite
- ✓ Determina positività al TST, che diminuisce col passare degli anni

## Conclusioni

La tubercolosi è di nuovo una minaccia nei paesi industrializzati, come nei paesi in via di sviluppo.

Nessuna nazione può sottovalutare il problema, perchè ciò che avviene in un paese finisce per influire sugli altri

## Conclusioni

*Diffusione della TBC su scala planetaria*

