

# La tubercolosi



**Dr Marco Contoli**  
**Centro di Ricerca su Asma e BPCO**  
**Clinica Pneumologica**  
**Università di Ferrara, Italy**

1. La tubercolosi: epidemiologia ed eziologia
2. La tubercolosi: diagnosi
3. Manifestazioni dell'infezione tubercolare: Il complesso primario tubercolare.
4. Manifestazioni dell'infezione tubercolare: focolaio isolato, focolai elementare della tubercolosi
5. La tubercolosi del ciclo primario e del ciclo post-primario
6. La vaccinazione antitubercolare
7. La terapia antitubercolare

# ***Tubercolosi***

## ***DEFINIZIONI***

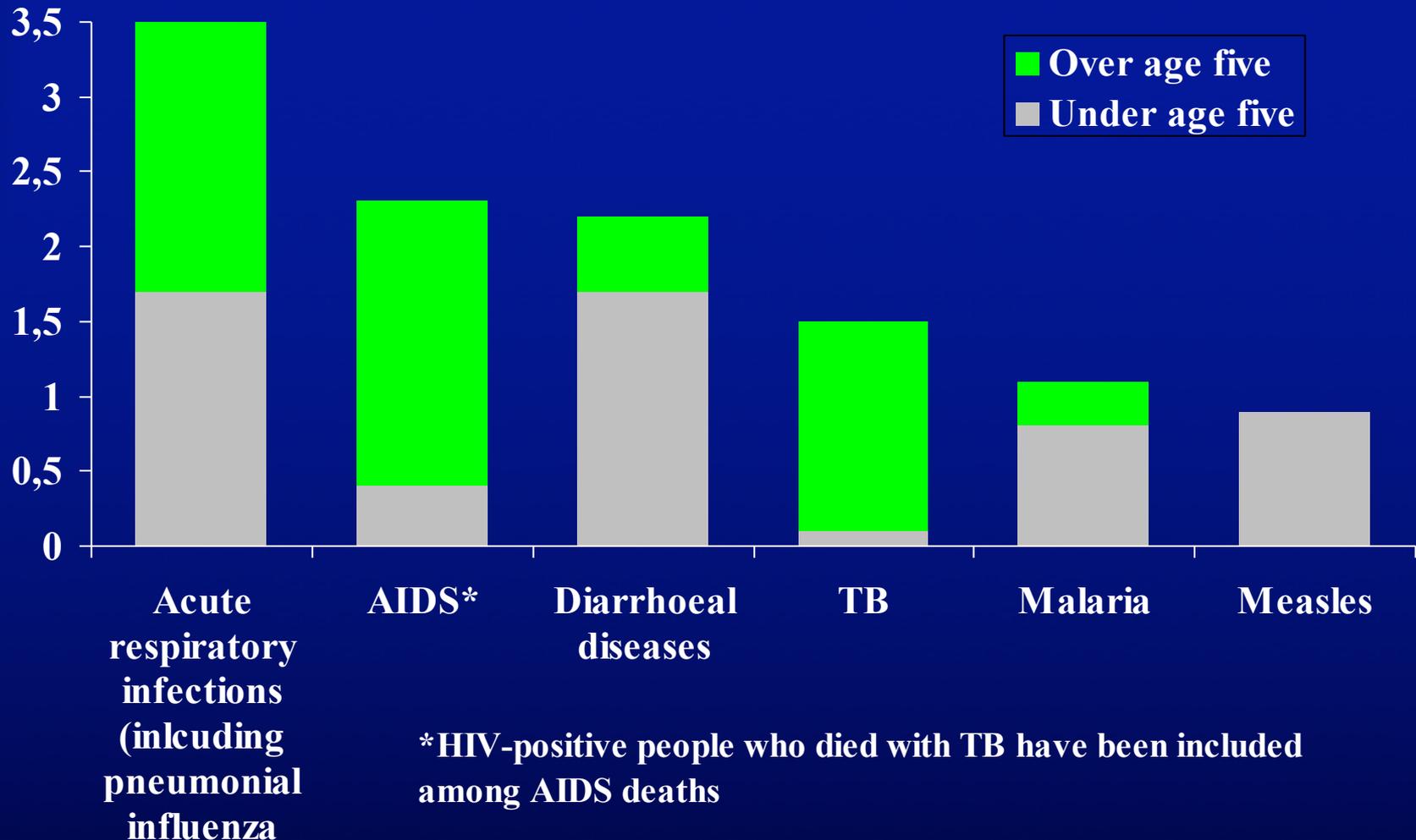
*Si definisce **Tubercolosi** uno **stato di malattia** manifesto dal punto di vista clinico, batteriologico e/o radiologico.*

# ***Tubercolosi***

## ***epidemiologia***

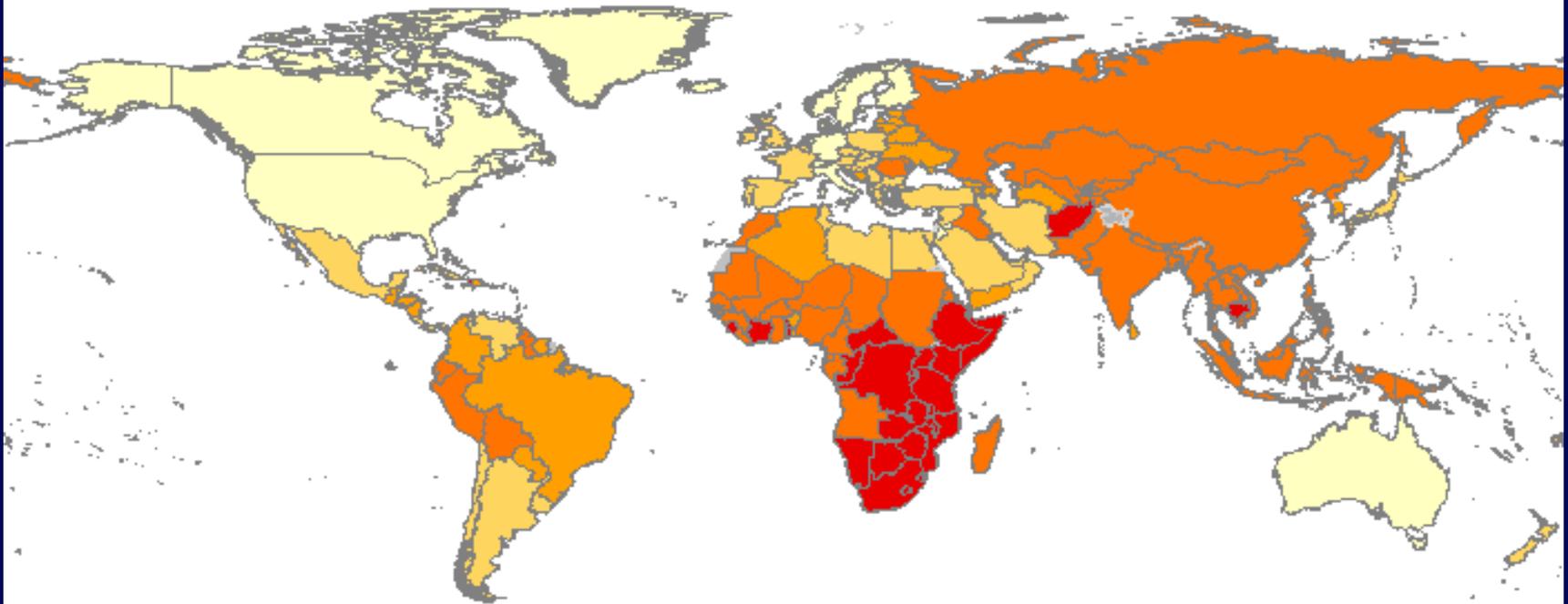
- **Prevalenza dell'infezione:** 2 miliardi (1/3 della popolazione mondiale)
- **Nuovi casi per anno:** 8 milioni
- **Incidenza per anno:** 60,6/100.000
- **Morti per anno:** 2 milioni (esclusi HIV)
- **Morti evitabili:** ~ 30%

# Principali cause di morte da agenti infettivi



# INCIDENZA DELLA TUBERCOLOSI

## CASI PER 100.000 PER ANNO



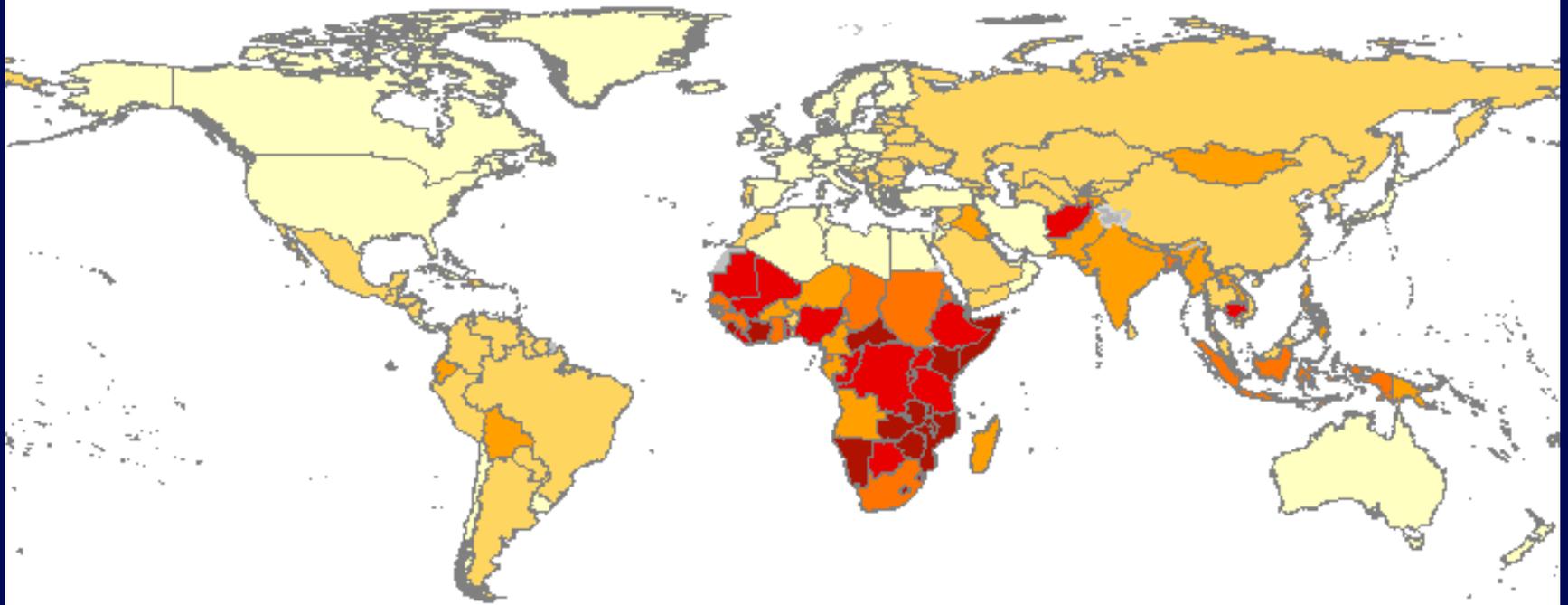
World Health Organization 2005

0 5718.59km



# LETALITÀ DELLA TUBERCOLOSI

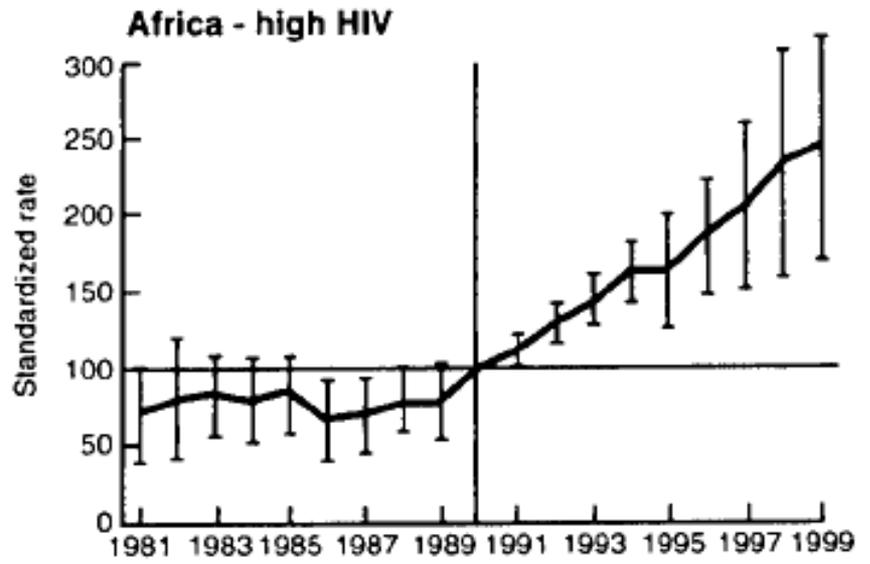
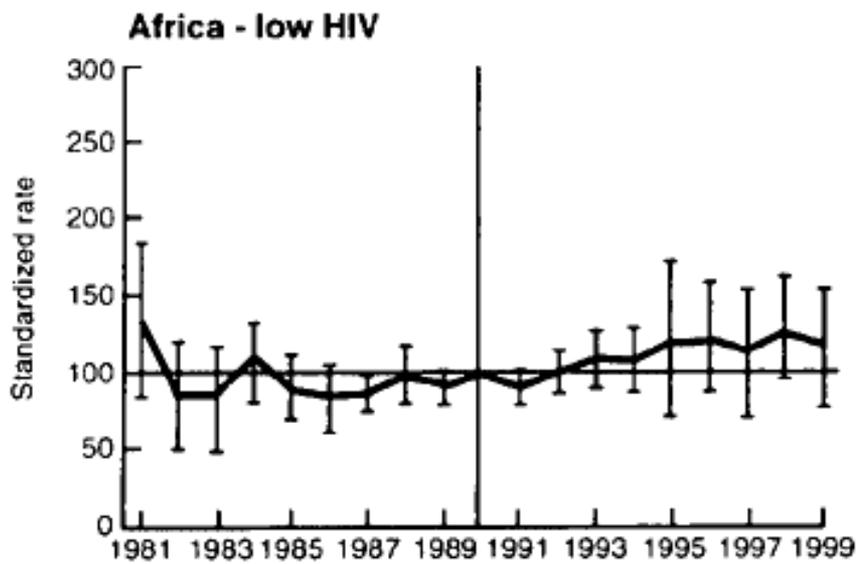
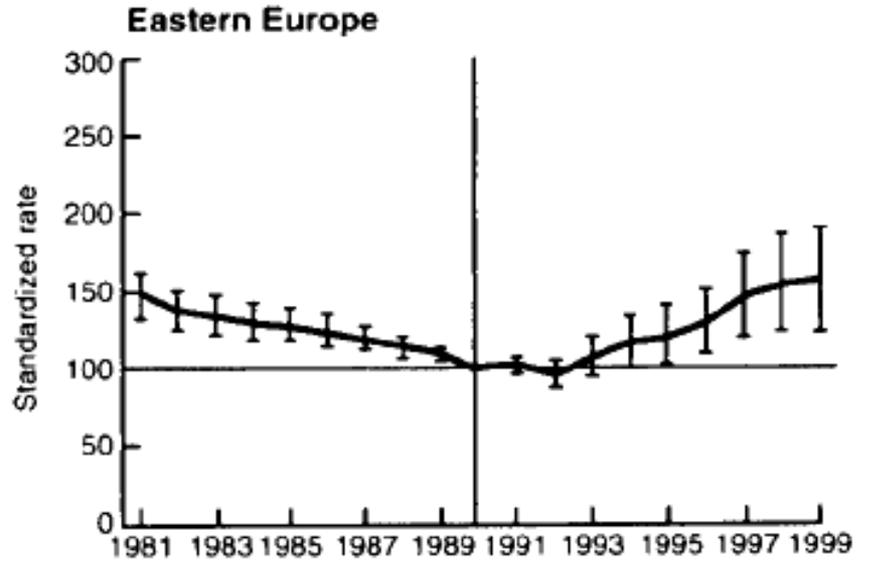
## MORTI PER 100.000 PER ANNO



World Health Organization 2005

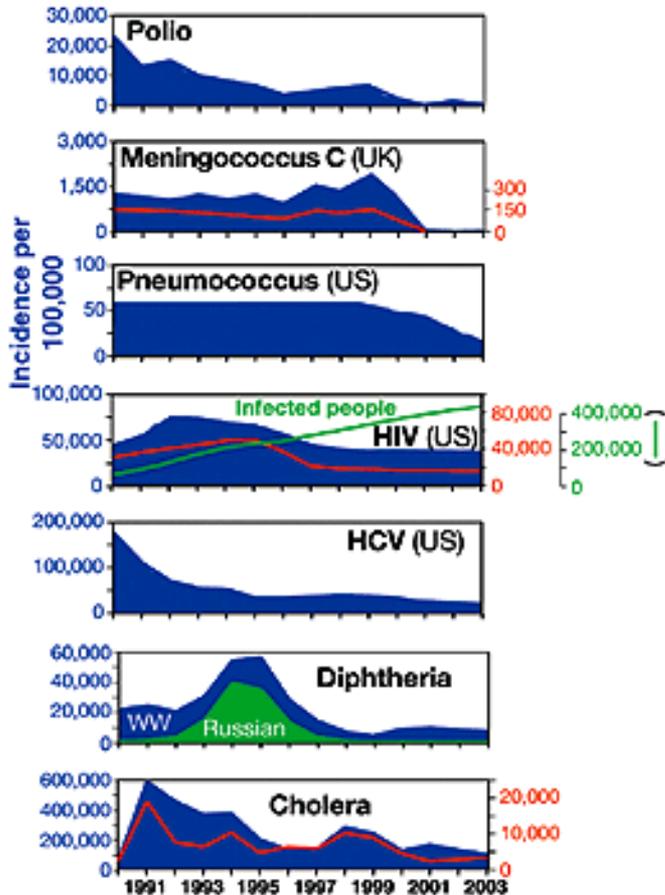
0 5718.59km



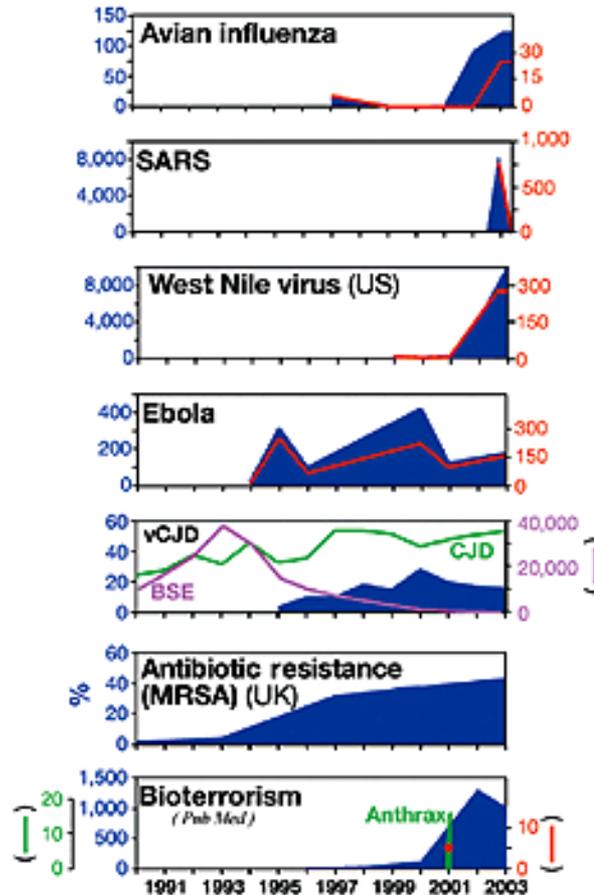


# TB: UNA MALATTIA PERSISTENTE

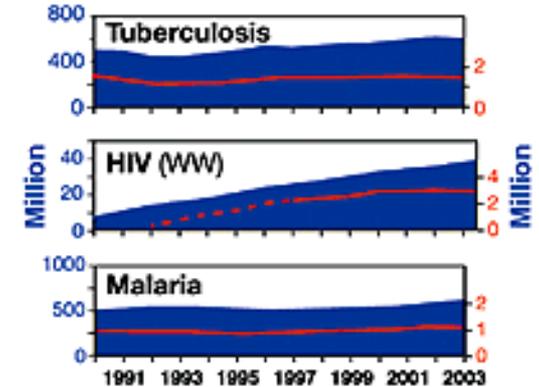
## Decreasing



## Emerging



## Persisting

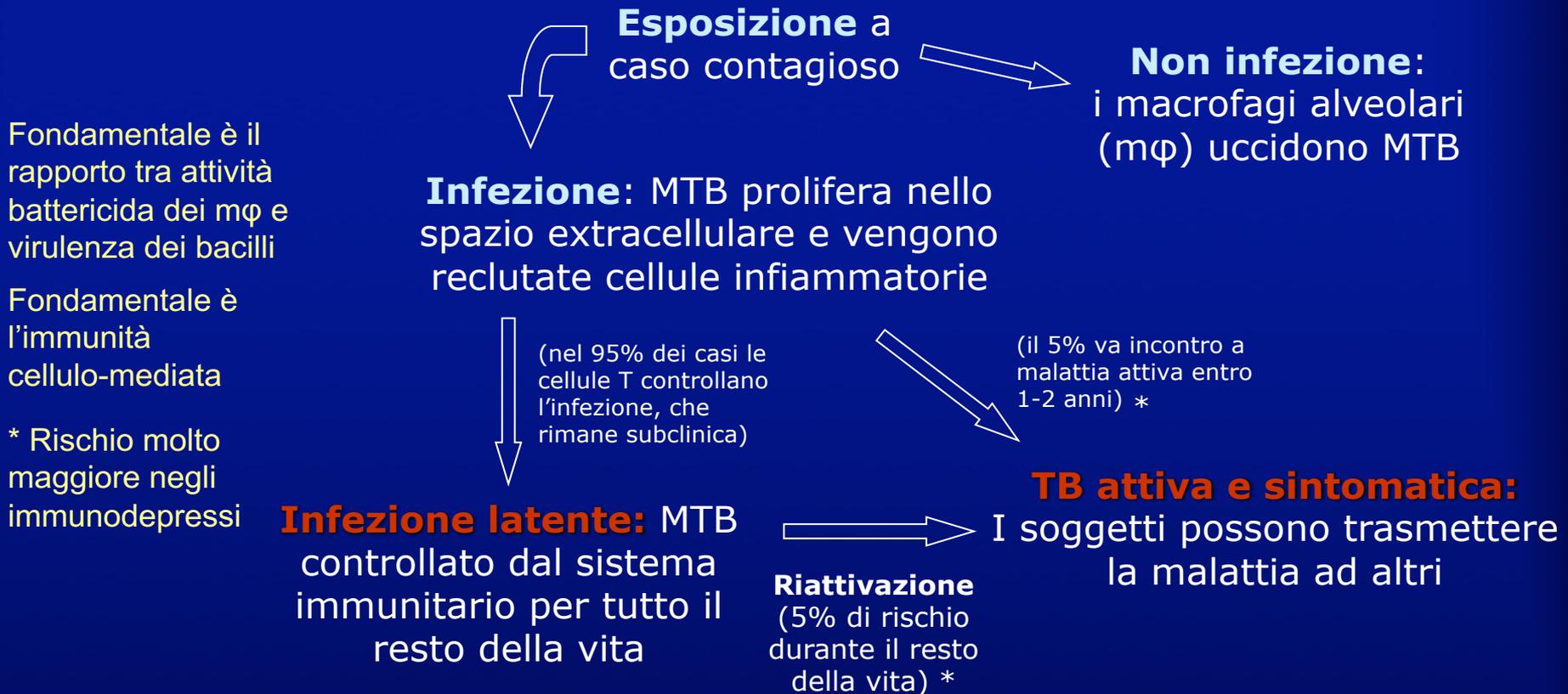




# Mycobacterium tuberculosis

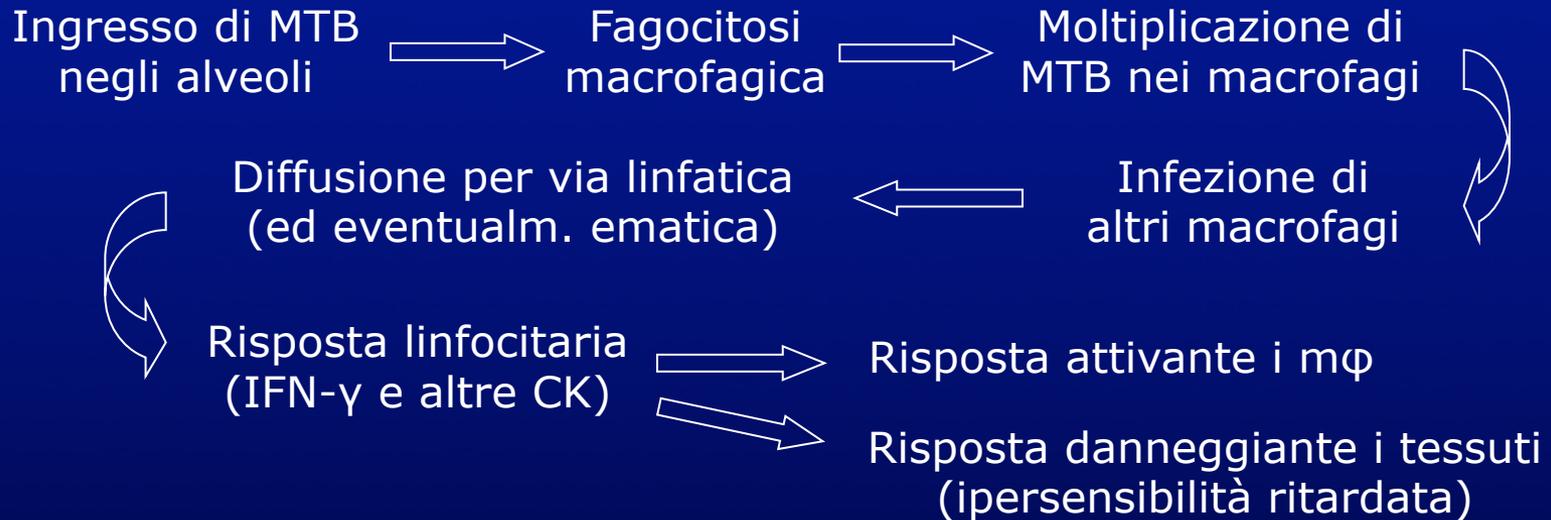
- ❖ Gli agenti eziologici della tubercolosi sono raggruppati nel mycobacterium tuberculosis complex, all'interno del quale il più importante è **M. tuberculosis hominis (MTB)**
- ❖ Si tratta di un patogeno intracellulare, a trasmissione interumana
- ❖ La ricchezza in lipidi della loro parete cellulare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

## Dall'esposizione alla malattia



## La prima infezione

L'infezione tubercolare è il risultato dell'inalazione di MTB se la carica batterica è elevata o le difese immunitarie sono inadeguate



# Il ruolo dei linfociti T

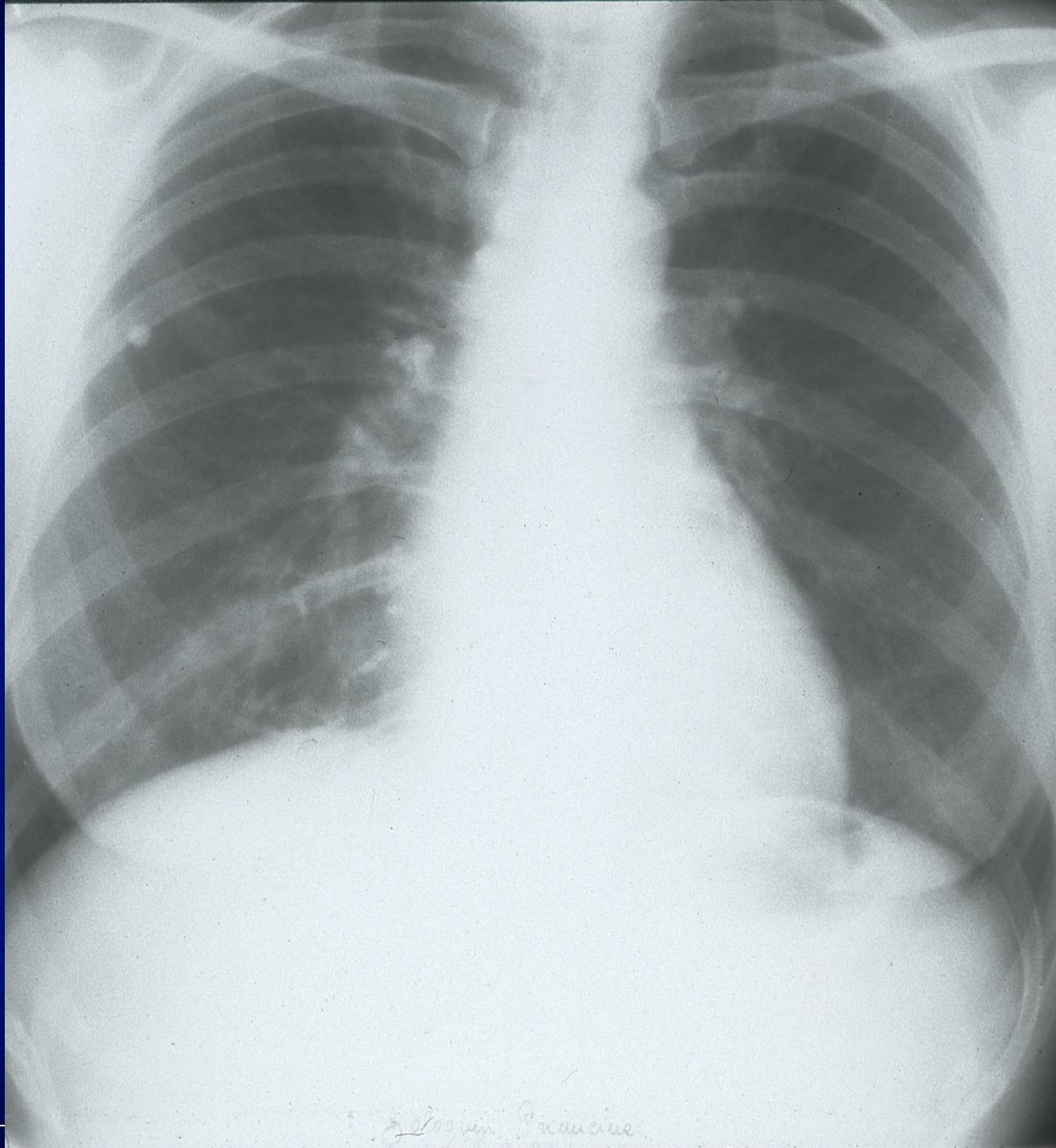
- Essendo un microrganismo intracellulare, la risposta a MTB è basata sull'**immunità cellulo-mediata**
- I linfociti T CD4<sup>+</sup> riconoscono gli antigeni presentati e amplificano la risposta immune verso MTB soprattutto attraverso la produzione di **IFN- $\gamma$**  reclutando altre cellule flogistiche
- Diversi fattori possono ridurre l'efficienza dei linfociti T CD4<sup>+</sup>:
  - coinfezione di HIV
  - età
  - farmaci ad azione immunosoppressiva

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

1) - FOCOLAIO ISOLATO

2) - FOCOLAIO NODULARE

3) - FOCOLAIO MILIARICO

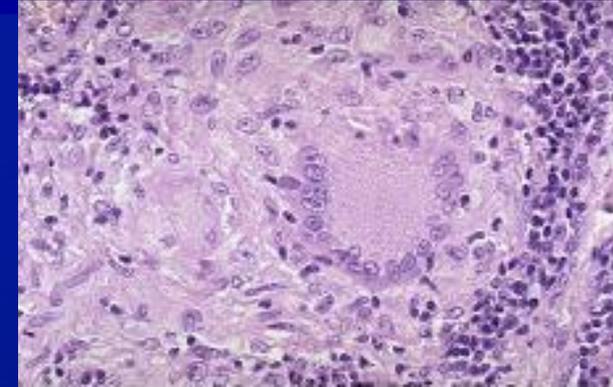


*Belgien France*

# L'infezione

Lo sviluppo dell'immunità specifica e l'accumulo di mφ attivati porta alla formazione di un granuloma (**tubercolo**) nel sito della lesione primaria.

Si riscontrano quindi linfociti, mφ, cellule epiteloidi e cellule giganti.



La necrosi caseosa centrale impedisce la moltiplicazione di MTB, che vi rimane **confinato**

Il soggetto che supera la prima infezione ha:

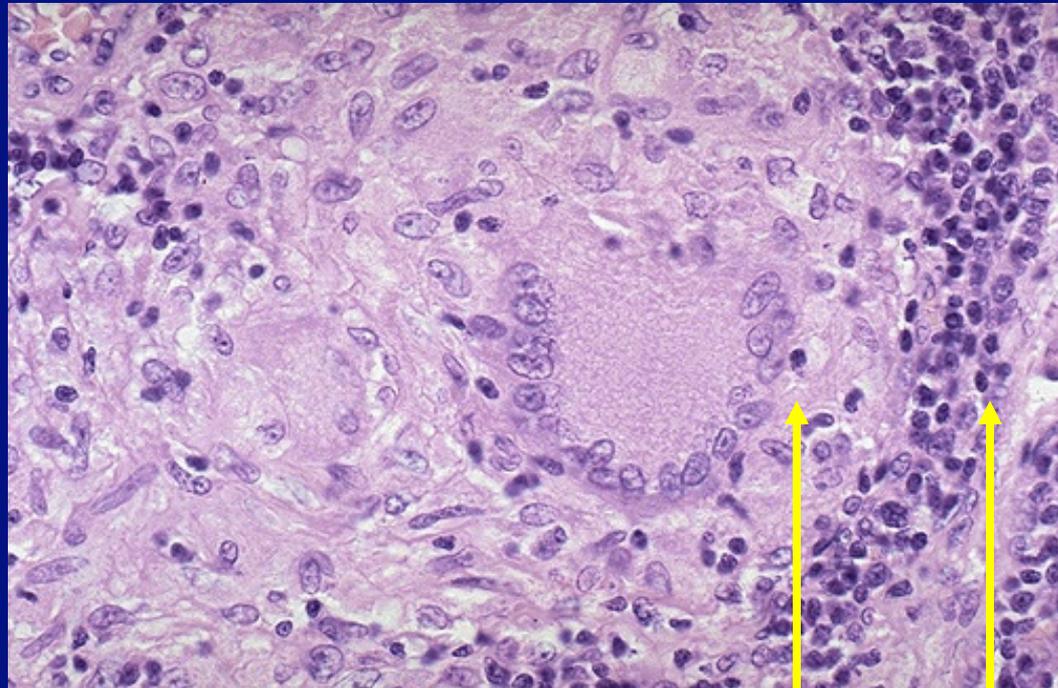
- il vantaggio di possedere immunità acquisita nei confronti di MTB
- lo svantaggio di conservare nell'organismo MTB "dormienti"

Anche a guarigione avvenuta, per anni o per tutta la vita MTB **può restare quiescente** all'interno dei macrofagi o del materiale necrotico

# Tubercolosi

Immunopatologia ed Anatomia Patologica: *Risposta Th1*

## FOCOLAIO ISOLATO



**Granuloma**

*Cellule di Langerhans e  
macrofagi attivati*

*Linfociti*

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

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

# **Tubercolosi polmonare**

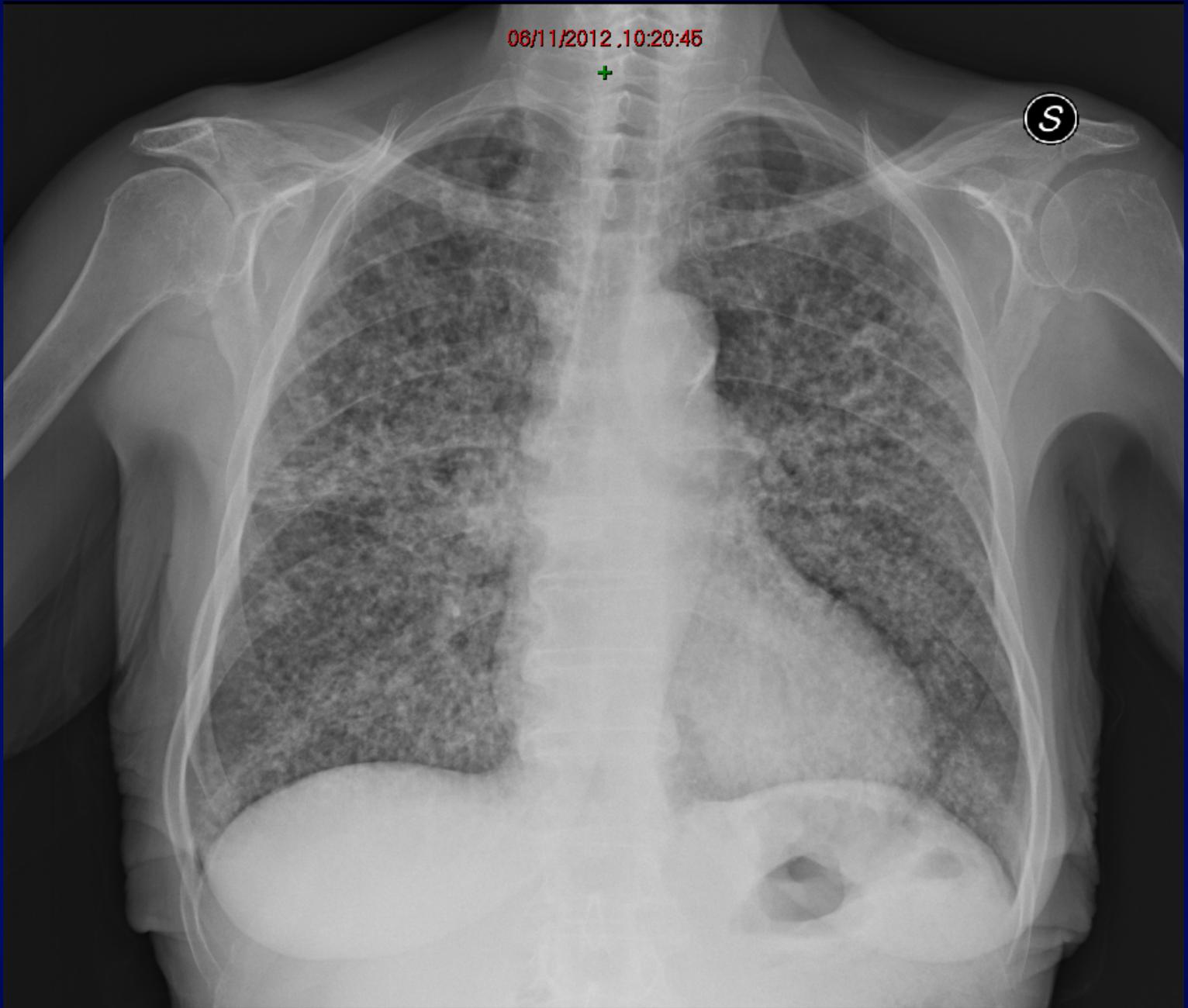
- **Malattia primaria**

- risultato dell'iniziale infezione di MTB
- si osserva spesso nei bambini
- prevalentemente nei campi apico-mediali, accompagnata da linfadenopatia ilare
- nella maggioranza dei casi guarisce spontaneamente
- può evolvere in caverna (focolaio nodulare o miliare)

Questi quadri di miliare tubercolare  
sono oggi estremamente rari



06/11/2012 .10:20:45



# Tubercolosi polmonare

- **Malattia primaria**

- **Malattia postprimaria**

- deriva dalla riattivazione endogena di un'infezione latente
- prevalentemente ai segmenti apicali e posteriori dei lobi superiori
- l'estensione è variabile (da piccoli infiltrati ad estese malattie cavitare)
- 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 produce la polmonite tubercolare
- può dare una miliarica



# Tubercolosi polmonare

- Sintomatologia
  - **Fasi precoci**
    - febbre (spesso di basso grado e intermittente)
    - sudorazione notturna
    - perdita di peso e anoressia
    - malessere generale e astenia
  - **Fasi successive**
    - tosse (inizialmente non produttiva, poi con essudato purulento)
    - emottisi
    - dolore toracico (se ci sono lesioni subpleuriche)
    - dispnea (in caso di malattia estesa)
- Esame obiettivo
  - di limitata utilità (spesso negativo, a volte rantoli o ronchi)
- Esami di laboratorio
  - lieve anemia e leucocitosi

## **Tubercolosi extrapolmonare**

- ❖ Sedi interessate
  - linfonodi
  - pleura
  - tratto genitourinario
  - ossa
  - articolazioni
  - meningi
  - peritoneo

Oggi la TB extrapolmonare è di più frequente riscontro, a causa della disseminazione ematogena nei soggetti infettati da HIV

# Diagnosi di malattia attiva

## Microscopia diretta

### – diagnosi presuntiva

- bacilli acido-resistenti (AAR) all'esame tradizionale
- Ziehl Neelsen - Auramina-Rodamina
- la presenza di micobatteri all'esame diretto dell'espettorato, del lavaggio gastrico o del BAL è il segno della massima infettività

## Esame colturale

### – diagnosi definitiva

- necessarie **4/8 settimane** prima di poter rilevare la crescita
- l'uso di terreni liquidi con rilevatore radiometrico di crescita può ridurre a 2/3 settimane il tempo necessario

Campioni diagnostici: espettorato, frammenti di tessuto...

Sebbene le linee guida raccomandino l'analisi di tre campioni raccolti in giorni diversi, recenti studi negano che il secondo e il terzo esame aumentino la sensibilità diagnostica.

# Diagnosi di malattia attiva

### Amplificazione degli acidi nucleici

- può permettere la diagnosi in poche ore
- bassa sensibilità (maggiore dell'esame diretto, minore del colturale)
- alti costi
- oggi possono trovare utilità in:
  - soggetti con AAR all'esame diretto, per la conferma di malattia
  - soggetti negativi all'esame diretto, in casi selezionati

### Test di sensibilità ai farmaci

- inizialmente isoniazide, rifampicina ed etambutolo
- se vengono rilevate resistenze o se il paziente non risponde alla terapia è necessario testare anche altri antibiotici
- tempi richiesti: 3/8 settimane
- iniziano ad essere disponibili test molecolari per l'identificazione rapida delle resistenze (es. PCR per mutazioni su *rpoB*)

# Diagnosi di malattia attiva

### Esami radiologici

- il sospetto iniziale di TB è spesso basato su anomalie radiografiche in soggetti con sintomi respiratori
- quadro classico:
  - coinvolgimento dei lobi superiori
  - infiltrati e caverne

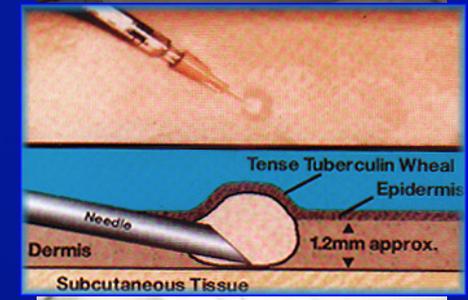
In realtà la TB può presentarsi persino con radiogrammi negativi



# Diagnosi di infezione latente

### Test cutaneo con PPD

- **utilizzato nello screening di LTBI**
  - 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
<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>

# Diagnosi di infezione latente

## Test cutaneo con PPD

—

### – falsi negativi

- legati al soggetto testato
  - infezioni
  - disturbi metabolici
  - fattori nutrizionali
  - farmaci (corticosteroidi, agenti immunosoppressivi...)
  - malattie degli organi linfoidi (HD, linfomi...)
  - età (neonati, anziani)
  - infezione di MTB recente
  - stress (chirurgia, GVHD...)
- legati alla tuberculina
  - improprio stoccaggio, diluizione...
- legati alla somministrazione
  - ritardo dopo la preparazione della siringa
  - quantità insufficiente di antigene somministrato
- legati alla lettura
  - inesperienza del lettore
  - errori consci o inconsci

# Diagnosi di infezione latente

## Test cutaneo con PPD

### – falsi positivi

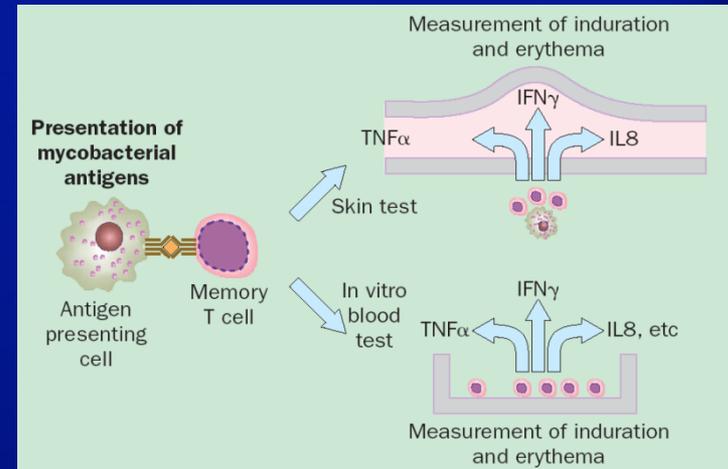
- legati a cross-reazione con altri micobatteri
- legati a vaccinazione con BCG
- legati alla somministrazione
- legati alla lettura

# 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



## **Misure per il controllo della TB**

- ❖ Principali misure per il controllo della TB:
  - trattamento farmacologico e gestione dei pazienti con TB
  - identificazione, sorveglianza e trattamento dei gruppi ad alto rischio
    - contatti di casi di TB
    - persone con infezione da HIV
    - altri gruppi a rischio
  - vaccinazione con BCG
  
- ❖ I ritardi diagnostici contribuiscono ad aumentare i casi di malattia in fase avanzata, con maggiore potenziale di contagio

## **Vaccinazione con BCG**

- ❖ BCG deriva da un ceppo attenuato di *M. bovis*
- ❖ Conferisce immunità; non da latenza in quanto eradicato
- ❖ 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

# Terapia

- ❖ TB non trattata:
  - morte entro poche settimane o mesi
  - remissione spontanea
  - malattia a decorso cronico, progressivamente debilitante
- ❖ La chemioterapia divenne possibile con la scoperta della streptomina
- ❖ 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)

# 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
- **Scarso successo terapeutico** (in Italia il 40% raggiunge guarigione clinica)
- Utilizzo di farmaci di seconda linea per lunghi periodi (maggiori effetti collaterali)
- La gestione dovrebbe essere affidata a centri specializzati