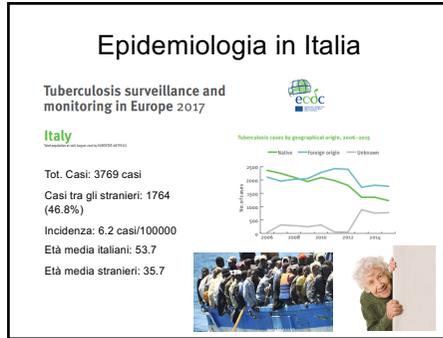
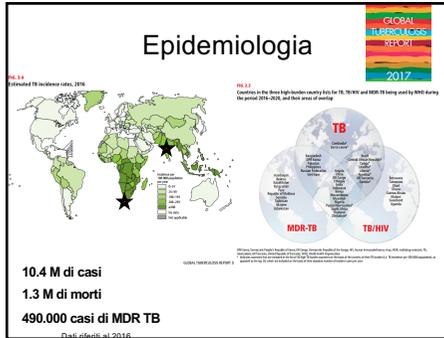


Tubercolosi



Microbiologia

Micobacterium tuberculosis

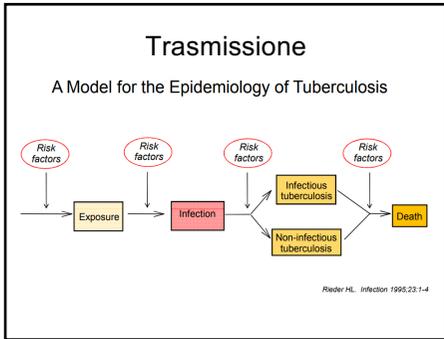
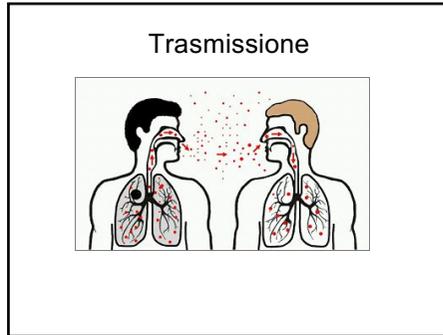
- Bacillo alcool acido resistente
- Bacillo di Koch: scoperto il 24 marzo 1884 da R. Koch

M. tuberculosis - complex most important hosts

<i>M. tuberculosis</i>	humans
<i>M. bovis</i> & (<i>M. bovis</i> BCG)	cattle, humans
<i>M. africanum</i>	humans
<i>M. microti</i>	humans
<i>M. canettii</i>	humans
<i>M. caprae</i>	goats
<i>M. pinnipedii</i>	seals
<i>M. mungi</i>	monkeys

Microbiologia

- Bastoncetto, 1-4 x 0.3-0.6 microm
- Aerobio
- Non sporigeno
- No capsula, no ciglia, immobile
- Parete ricca in lipidi
- Alcool Acido resistente
- Crescita lenta su terreni arricchiti (solidi es. Lowenstein-Jensen, Petragiani; liquidi es. Bactec, Migit con crescita più rapida e più adatti a test di farmaco sensibilità)



Fattori di rischio di esposizione:

- Concentrazione dei casi di TB bacillifera
- Durata della contagiosità dei casi di TB
- Numero di contatti tra TB bacillifera e soggetti suscettibili

Fattori di rischio di infezione:

Largely depends on exogenous factors

$$\frac{\# \text{ infectious droplets}}{\text{Air Volume}} \times \text{Exposure time}$$

Production of infectious droplet nuclei
 Volume of air (ventilation, clearance)
 Time of inhaling air with droplet nuclei

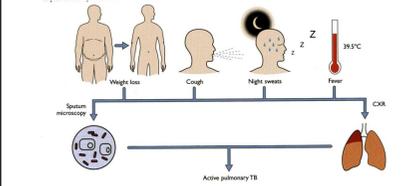
Malattia tubercolare

- Primaria o secondaria (riattivazione)
- Polmonare o extra-polmonare
- Bacillifera o non bacillifera
- Farmaco sensibile o Farmaco resistente



Clinica Malattia Tubercolare

- I tipici sintomi di una tipica TB polmonare



- Ma la presentazione clinica dipende da:

Sede

Immunità

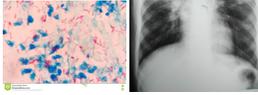
1. Polmonare
2. Extra-polmonare
3. (Disseminata)



Caso 1

- Ion, uomo, 43 anni
- Camionista, Rumeno, in Italia da 10 anni
- HIV negativo, no diabete, fumatore

Clinica:
Tosse da 3 mesi con escreato
Emoftoe da circa 1 settimana
Sudorazioni notturne da 1-2 mesi
No febbre
Calo ponderale di circa 5 kg



Tubercolosi polmonare cavitaria bacillifera

Caso 2

- Zahra, donna, 35 anni
- Casalinga, marocchina, in Italia da 3 anni
- 3 figli (9aa-8aa-5mesi)
- HIV negativa, nega altre patologie

Clinica:
No tosse, no febbre
Sudorazioni notturne da 3-4 mesi
Dopo il parto calo ponderale non precisato



Rx torace negativo
Escreato negativo

Tubercolosi linfonodale

Caso 3

- Issouf, uomo, 19 anni
- Rifugiato, Gambiense, in Italia da 3 mesi
- HIV negativo, nega altre patologie

Clinica:
Paraplegia ad esordio acuto
No febbre, no sudorazioni notturne
Importante calo ponderale durante la sosta in Libia



Rx torace negativo
Escreato negativo

**Spondilite tubercolare
Morbo di Pott**

Caso 4

- Vanda, donna, 75 anni
- Pensionata, Italiana
- HIV negativa, diabetica, artrite reumatoide in terapia con metilprednisolone

Clinica:
No tosse
Peso stabile
Dispnea da 1 settimana
Febbre a 39°C e sudorazione



Escreato negativo

Tubercolosi polmonare miliare

Tubercolosi Miliare

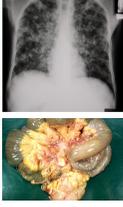
- La forma miliare è causata dalla disseminazione per via linfo-ematogena dei bacilli tubercolari.
- Mentre nei bambini è spesso la conseguenza di una recente infezione primaria, negli adulti può essere dovuta alla riattivazione di vecchi focolai disseminati.
- Le lesioni sono solitamente granulomi giallognoli del diametro di 1-2 mm che sono simili ai grani di miglio
- Nella maggior parte dei casi i sintomi di presentazione sono temperatura elevata, la sudorazione notturna, l'anorexia, l'astenia, l'ipotensione.
- Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e proleiformi, dipendendo dalla sede predominante dell'interessamento.



Caso 5

- Alcide, uomo, 63 anni
- Pensionato
- Ex fumatore, trapiantato renale
- in terapia con tacrolimus

Clinica:
Dolore addominale colico → alvo chiuso
Dispnea
Calo ponderale di 5 kg in 3 mesi
No febbre
No sudorazioni notturne



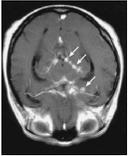
Tubercolosi disseminata

Caso 6

- Marco, uomo, 56 anni
- Impiegato, italiano
- Fumatore, nega altre patologie

Clinica:

- Febbre > 39°C
- Cefalea
- Confusione
- Strabismo e diplopia di nuova insorgenza
- Calo ponderale di 10 kg in 5 mesi
- Pastosità nucale



HIV positivo, CD4 40 cell/mm³

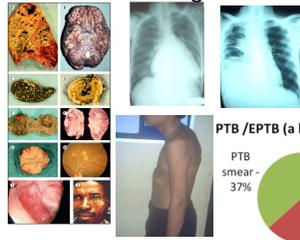
Meningite tubercolare

- Pensa alla meningite tubercolare se:
 - Cefalea
 - Convulsioni
 - Anomalie dei nervi cranici
 - Alterato stato di vigilanza
 - Rigor nuchalis può essere assente o lieve

Caratteri del liquor nelle meningiti

	Normale	Meningite batterica	Meningite virale	Meningite tubercolare
Aspetto	limpido	menzogna lattocrea purulenta	limpido o lievemente opalescente	Schiama limpida menzogna menzogna (in fase iniziale) torbida di fibrina
Proteine	14-20 mg/dL 4-10 mg/dL 10-20 mg/dL	Nettamente aumentate	Aumentate	Nettamente aumentate
Glicociti	50-60 mg/dL	Diminuiti talvolta fino a scomparsa totale	Normali o modesto aumento	Nettamente diminuiti (media < 30 mg/dL)
Proteine	20-40 mg/dL	Nettamente aumentate	Lievemente aumentate	Nettamente aumentate (>100 mg/dL)
Cloruri	720-760 mg/dL	Lievemente diminuiti o normali	Normali o lievemente diminuiti	Nettamente diminuiti
Elementi figurati	3-5 linfociti	Netta pleocitosi neutrofila	Pleocitosi linfocitaria	Pleocitosi linfocitaria (con PMN solo precocemente)

La Tb può interessare qualsiasi organo

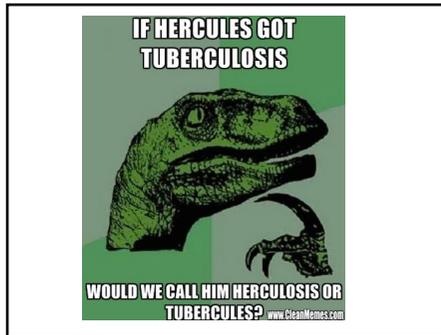


PTB /EPTB (a livello globale)

PTB smear - 37%

PTB smear + 48%

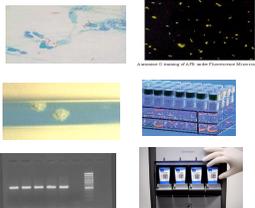
EPTB 15%



Diagnosi

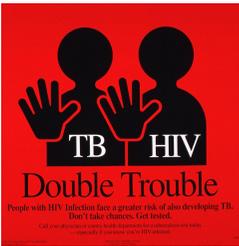
- La diagnosi di certezza è **MICROBIOLOGICA**

- Microscopica (Ziehl Nielsen, Auramine)
- Culturale (terreni solidi + in 4-8 settimane, terreni liquidi + in 2 settimane)
- Acidi Nucleici (PCR, GeneXpert)



Diagnosi

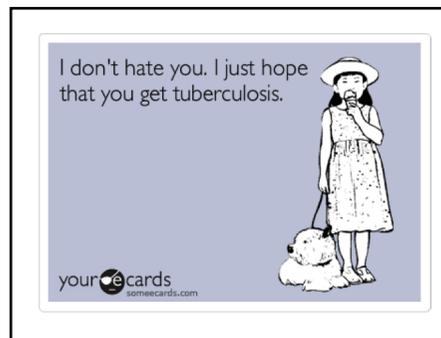
	Microscopia	Cultura	NAAT (PCR)
Sensibilità	55% TB polmonare 10.000 bacilli/ml HIV positivi ↓	100 bacilli/ml	Micro<NAAT<cu lt
Specificità	elevata BAAR = micobatteri (non necessariamente M. tuberculosis)	elevata Identificazione di specie	elevata Identificazione di specie



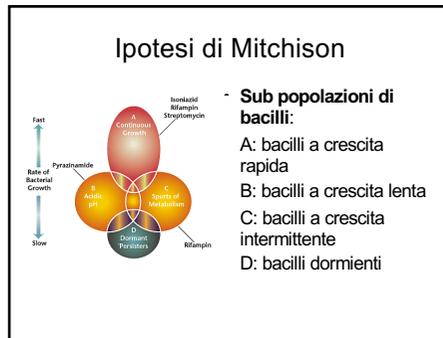
TB HIV Double Trouble

People with HIV infection face a greater risk of also developing TB. Don't take chances. Get tested.

- Maggiore suscettibilità
- Clinica sfumata/atipica
- Ridotta sensibilità diagnostica
- Maggiore mortalità



- ### Terapia
- Fase di induzione (4 farmaci-2 mesi)
 - Rifampicina
 - Isoniazide
 - Pirazinamide
 - Etambutolo
 - Fase di mantenimento (2 farmaci-4 mesi)
 - Rifampicina
 - Isoniazide



- **A: bacilli a crescita rapida**
 - numerosi
 - divisione cellulare++
 - Possono generare mutanti resistenti
 - possono portare a fallimento terapeutico
 - necessitano un controllo rapido

Richiedono la fase intensiva

- Farmaci altamente battericidi
 - almeno 3 farmaci attivi
 - + 4° per prevenire insorgenza di resistenze

- **B, C e D: “persisters”**
 - Ambiente sfavorevole (acido, ipossico): caseum, bacilli intra-cellulari
 - Difficili da eradicare
 - causa di relapse (non di resistenza)

Richiedono la fase di mantenimento

- Minor rischio di insorgenza di resistenze → Minor numero di farmaci

Attività farmaci anti TB

Drug	Early bactericidal activity	Preventing drug resistance	Sterilizing activity
Isoniazid	++++	+++	+
Rifampicin	+++	+++	++++
Pyrazinamide	+	+	+++
Streptomycin	++	++	++
Ethambutol	++ - +++	++	+

Terapia Tb extra polmonare

Sito	Mesi di trattamento	Corticosteroidi
Linfonodi	6	No
Ossa/Articolazioni	6-9	No
Pleura	6	No
Pericardio	6	Yes
SNC	9-12	Yes
Disseminata	6	No
Genitourinaria	6	No
Addome/Peritoneo	6	No

Terapia: Regole Fondamentali

- Terapia di combinazione
- Dosaggio adeguato
- Assunzione regolare per un periodo di tempo adeguato

DOT

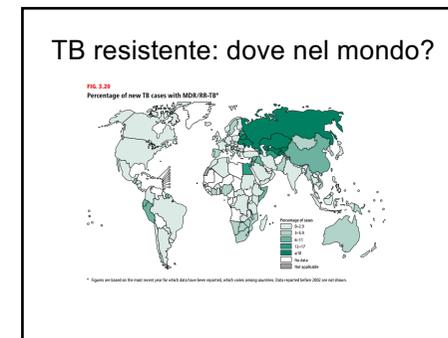
- “directly observed therapy
- DOTS: DOT Short course = WHO strategy

TB farmaco resistente

1. TB resistente ad un solo farmaco
2. TB resistente a più farmaci
3. MDR TB: resistente a Rifampicina (R) e Isoniazide (H)
4. XDR TB: MDR-TB + resistenza ad uno degli iniettabili e ai fluorochinoloni

Table 6. Medicines recommended for the treatment of RR-TB and MDR-TB^a

Group A. Fluoroquinolones^a	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) ^b	(S)
Group C. Other core second-line agents^a	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Ctz
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H ^b
	D2 Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
D3 p-aminosalicylic acid	Imipenem-cilastate ^c	Ipem
	Meropenem ^c	Mpnm
	Amoxicillin-clavulanate ^d	Amx Clv
	(Thioacetazone) ^e	(T)



Terapia ITL

Riduce il rischio di malattia TB attiva del 60%

Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti^a

Farmaco	Dosaggio mg/Kg (massimo in mg)	Frequenza giornaliera	Durata	Dosi totali
Isoniazide ^b	5 (300)	giornaliera	6 mesi	180
Rifampicina ^{c,d}	10 (600)	giornaliera	4 mesi	120
Isoniazide Rifampicina ^{e,f}	5 (300) 10 (600)	giornaliera	3 mesi	90

^a vedi Par. 3.2

^b schema di trattamento di prima scelta; raccomandato inoltre nelle donne in gravidanza indicato nei contatti di TB resistente a H e sensibile a R; in questi casi il NICE raccomanda una durata di 6 mesi

^c valutare possibile uso e modificazioni del dosaggio nei soggetti HIV+ in terapia antiretrovirale (Tab. 3)

^f non raccomandato nei soggetti HIV+

Linee guida IRCCS Spallanzani, 2017

Vaccinazione TB

BCG (bacillo Calmette-Guerin)



M. bovis ceppo attenuato

→ Riduce il rischio di malattia severa nei bambini < 5-10 anni

NOTA: proprietà del vaccino della azione del vaccino con il vaccino dell'infetto e della malattia.

INFORMAZIONI

Nome

BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

Indicazioni

La vaccinazione antitubercolare è indicata per:

• la protezione di bambini di età inferiore ai 5 anni, con una tubercolosi latente, contro il rischio di essere infetti e di sviluppare la tubercolosi in fase sintomatica, senza malattia conclamata;

• la protezione antitubercolare in alcune categorie di persone, in particolare:

• i contatti di persone infette, con una tubercolosi conclamata;

• i contatti di persone infette, con una tubercolosi conclamata, in fase sintomatica, con una tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata;

• i contatti di persone infette, con una tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata, in fase sintomatica, con una tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata.

AVVERTENZE

Il vaccino antitubercolare non è raccomandato:

• in persone con tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata;

• in persone con tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata, in fase sintomatica, con una tubercolosi conclamata e senza malattia conclamata.

