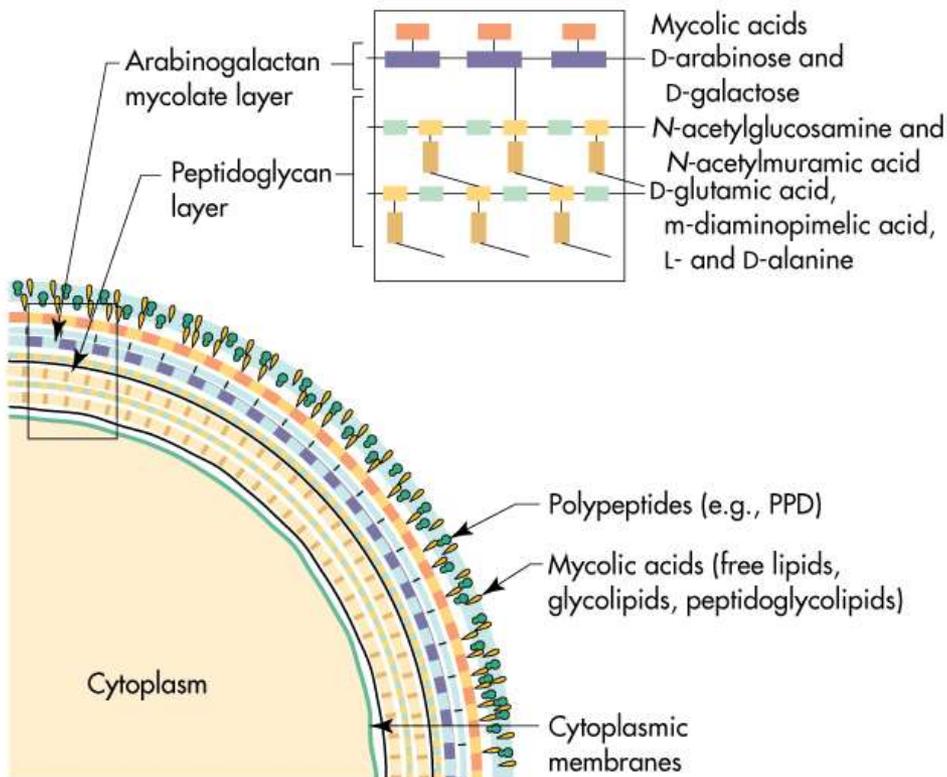
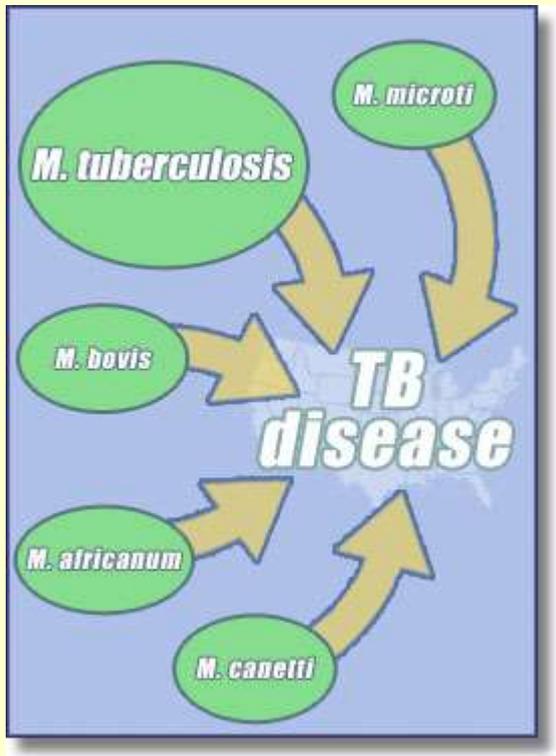


# Micobatteri

**Bacilli aerobi, immobili, asporigeni, acido-resistenti, causano infezioni intracellulari. Parete cellulare ricca di cere e lipidi (>60% della massa totale della parete), che conferiscono al micobatterio le particolari caratteristiche (acido-resistenza, crescita lenta, resistenza a detergenti e alcuni antibiotici, ecc.).**



**Parete formata da spesso strato di peptidoglicano (simile ai Gram +) legato a polisaccaridi esterificati con acidi micolici. La catene petidiche dello strato esterno sono importanti antigeni (PPD, derivati proteici purificati). Più esternamente ci sono polipeptidi, acidi micolici e lipidi liberi glicolipidi, ecc.**



**Agenti causali dell'infezione tubercolare sono alcune specie di micobatteri raggruppati sotto la denominazione di Mycobacterium tuberculosis complex (MTC).**

**Appartengono a questo gruppo le specie: *M. tuberculosis*; *M. bovis*; *M. africanum*; *M. canettii*; *M. microti*; *M. caprae*; *M. pinnipedii***

***M. Avium* e altri *M. (MAC)* sono responsabili delle malattie da micobatterio più comuni in pazienti AIDS in paesi occidentali**

Le infezioni da Micobatteri non tubercolari (NTM). Sono patogeni opportunisti ampiamente diffusi in natura. La loro diffusione ne favorisce la colonizzazione di mucose e secrezioni dell'organismo, nonché la contaminazione di apparecchi diagnostici e campioni biologici. I NTM hanno assunto in questi ultimi anni un ruolo importante come causa di malattia soprattutto in relazione all'aumentata frequenza di fattori di rischio connessi a condizioni di immunodepressione. In questi casi, le infezioni provocate dai NTM sono spesso gravi e talvolta mortali per cui una rapida rilevazione ed una corretta identificazione del ceppo sono fattori essenziali per un tempestivo approccio terapeutico

**Tabella 25.2** Classificazione di alcuni micobatteri patogeni per l'uomo

Microrganismo	Patogenicità	Frequenza
<b><i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex</b>		
<i>M. tuberculosis</i>	Altamente patogeno	Comune
<i>M. leprae</i>	Altamente patogeno	Non comune
<i>M. africanum</i>	Altamente patogeno	Rara
<i>M. bovis</i>	Altamente patogeno	Rara
<i>M. bovis</i> BCG (ceppo del bacillo di Calmette-Guérin)	Talvolta patogeno	Rara
<b>Micobatteri non tubercolari a lenta crescita</b>		
<i>M. avium</i> complex	Solitamente patogeno	Comune
<i>M. kansasii</i>	Solitamente patogeno	Comune
<i>M. marinum</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. simiae</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. szulgai</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. genavense</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. haemophilum</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. malmoense</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. ulcerans</i>	Solitamente patogeno	Non comune
<i>M. scrofulaceum</i>	Talvolta patogeno	Non comune
<i>M. xenopi</i>	Talvolta patogeno	Non comune
<b>Micobatteri non tubercolari a rapida crescita</b>		
<i>M. abscessus</i>	Talvolta patogeno	Comune
<i>M. chelonae</i>	Talvolta patogeno	Comune
<i>M. fortuitum</i>	Talvolta patogeno	Comune
<i>M. mucogenicum</i>	Talvolta patogeno	Comune

# WHO GLOBAL TB REPORT 2016

Actions and investments to End TB fall far short

Tuberculosis among top 10 causes of death worldwide last year

Here are the statistics from 2015

**10.4 million** people  
**FELL ILL FROM TB**

That's 28,500 people every day

**1.8 million** people  
**DIED FROM TB**  
including 400,000  
**WITH HIV + TB**

That's over 4,900 people every day

60% of TB cases worldwide occurred in just **SIX COUNTRIES**



More action and investment in these countries will drive down the TB burden

**3 MILLION** LIVES WERE SAVED BY THE GLOBAL TB RESPONSE IN 2015

ACCESS TO CARE

**6.1 million** people had  
**ACCESS TO QUALITY TB CARE**

**4.3 million** people  
**MISSED OUT**

DRUG RESISTANCE

**Only 1 in 5** people needing  
treatment for **multidrug-**  
**resistant TB** in 2015  
**ACTUALLY RECEIVED IT**

**Only half** of those who started  
MDR-TB treatment **WERE CURED**

Better reporting, diagnosis and  
access to care will close this gap

Better detection, prevention  
and cure will address the crisis  
of multidrug-resistant TB

GLOBAL TARGETS\* BY 2030 TO END THE TB EPIDEMIC

**90% reduction**  
**IN TB DEATHS**

**80% reduction**  
**IN TB CASES**

compared to 2015

\*World Health Assembly and United Nations Sustainable Development Goals

But reaching these targets will be an uphill battle

ANNUAL GLOBAL FINANCING FOR TB NEARLY US\$38B SHORT

Implementation

Research and development

AVAILABLE

GAP

US\$6.6bn

US\$1.7bn

AVAILABLE

GAP

US\$0.7bn

US\$1.1bn



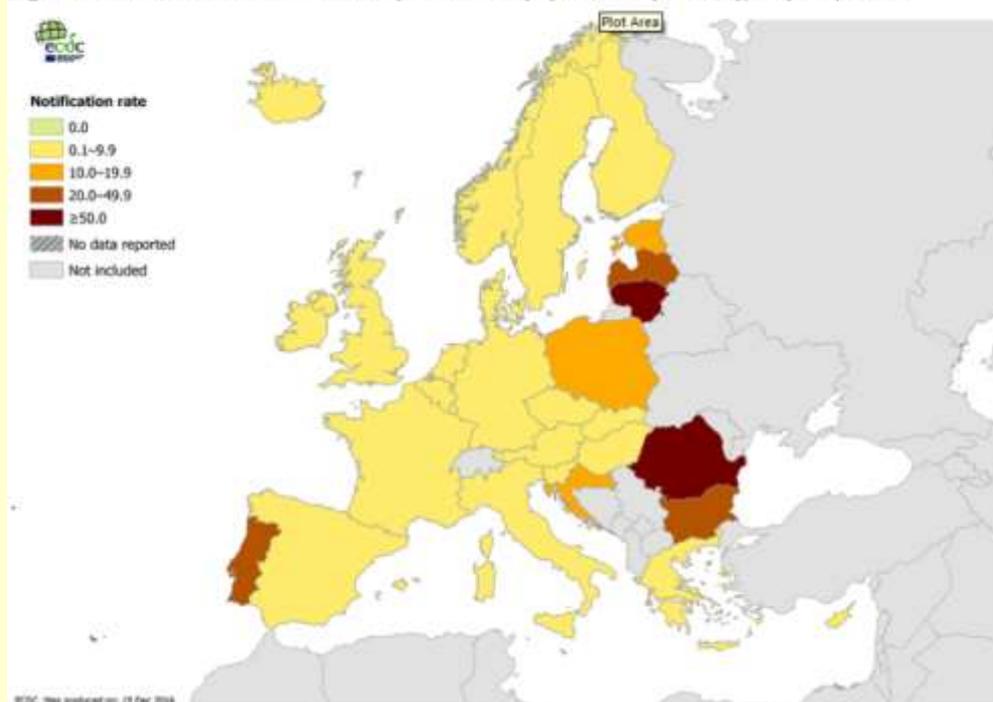
World Health  
Organization

© All rights reserved 2016  
\* Numbers are estimates

Si stima che il 30% della  
popolazione mondiale sia  
infettata.

Ogni giorno globalmente  
muoiono circa 4000 persone di  
TB

Figure 1. Notification rate of TB cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2015



Nei Paesi occidentali, dopo decenni di diminuzione di casi, attualmente si assiste ad un aumento dei casi (immigrazione, immunodeficienza, sviluppo di ceppi antibiotico-resistenti) = patologia riemergente.

**Italia 2014: notificati circa 3600 casi e 290 decessi (31 in paz HIV+). Il 58% dei casi è stato segnalato in persone di origine straniera.**

## Key facts

- Tuberculosis (TB) remains a common infection in EU/EEA countries.
- In 2015, 60 195 cases of TB were reported in 30 EU/EEA countries (excluding Liechtenstein).
- Notification rates are decreasing in most countries, but annual rates of decline are still too small to ensure TB elimination by 2050 in European low-incidence countries.
- Thirty per cent of TB cases were in people of foreign origin, most of them residing in low-incidence countries.
- Multidrug-resistant TB (MDR TB) was reported for 4.1% of 32 721 cases, with drug susceptibility testing results and the three Baltic countries continuing to have the highest proportion of MDR TB cases.
- Of all TB cases with a known HIV status, 4.6% were co-infected with the virus.





# TUBERCOLOSI

## SINTESI CLINICA

La tubercolosi è un'infezione sistemica testimoniata solamente dall'evidenza di una risposta immune nella maggior parte dei soggetti esposti. In alcune persone infette, la malattia o progredisce o, più comunemente, si può riattivare dopo un periodo asintomatico (anni). La più comune forma di riattivazione è rappresentata da una polmonite cronica con febbre, tosse, emottisi, e calo ponderale. Si verifica anche diffusione extrapolmonare, particolarmente devastante quando raggiunge il sistema nervoso centrale. La storia naturale segue un decorso caratterizzato da deperimento cronico fino alla morte, in passato definito "consunzione".

# **Mycobacterium tuberculosis**

**Il meccanismo centrale dell'azione patogena è rappresentato dalla resistenza alla lisi intracellulare nei fagociti. L'infezione si contrae per inalazione di aerosol infetto. I micobatteri penetrano nei macrofagi non attivati presenti negli alveoli polmonari ed inibiscono la fusione fra fagosoma e lisosoma. Non vengono distrutti e replicano all'interno del macrofago. L'infezione richiama linfociti, si innesca un processo infiammatorio con accumulo di macrofagi attivati (granuloma), che controllano l'infezione e distruggono i macrofagi infetti.**

**La lesione che si forma viene chiamata Tubercolo, è circondata da cellule giganti multinucleate, formate dalla fusione di macrofagi (cell di Langhans). Il tubercolo viene rivestito di fibrina (proteggendo i micobatteri dal killing macrofagico), necrotizza (necrosi caseosa), e successivamente precipitano sali di calcio. Questo processo infiammatorio localizzato e risolto si chiama Complesso Primario.**

**Macrofagi Attivati** = Il Micobatterio. inibisce la digestione lisosomiale e cresce nei macrofagi. Tuttavia, in risposta all'infezione, I macrofagi secernono IL-12 e TNF-a, che richiamano cellule T e NK, e inducono la differenziazione in TH1, e successiva secrezione di g-IFN. Il g-IFN attiva I macrofagi aumentando l'attività fagosoma-lisosoma ed il killing intracellulare. Pazienti con bassi livelli di g-IFN e TNF-a, o con difetti nei recettori per queste citochine, hanno un elevato rischio di sviluppare gravi infezioni.

L'efficacia dell'eliminazione del M. dipende in parte dalle dimensioni del focolaio primario di infezione. La formazione del granuloma, (costituito da: 1) una massa centrale necrotica formata macrofagi, cell di Langhans, ed altre cellule contenenti M. intracellulare 2) circondata da una densa parete di macrofagi, cell T CD4, CD8, NK, e fibrina) impedisce la diffusione del M. Se la carica batterica è bassa al momento della stimolazione macrofagica, il danno tissutale è minimo. Se invece sono presenti molti M. si forma un grosso granuloma, con una parete fibrinosa che protegge I M dal killing. I M. possono restare dormienti, o possono riattivarsi (anche in base allo stato immunologico del paziente).

Non sempre il complesso primario viene completamente “sterilizzato” A volte si instaura una infezione cronica paucibacillare asintomatica, in cui i micobatteri rimangono vitali anche per molti anni, anche se in letargo metabolico. Occasionalmente il Complesso primario si riattiva, i micobatteri proliferano e si formano lesioni granulomatose multiple che confluiscono, necrotizzano e possono diffondere anche a sedi extrapolmonari (tubercolosi miliare, meningea, renale, ossea).

Spesso l'esito del processo dipende dalla carica batterica. Se ci sono pochi batteri, vengono facilmente eliminati dai macrofagi, con minimo danno tissutale. Se ci sono tanti batteri, l'intensa risposta immune cellulare causa estesa necrosi tissutale

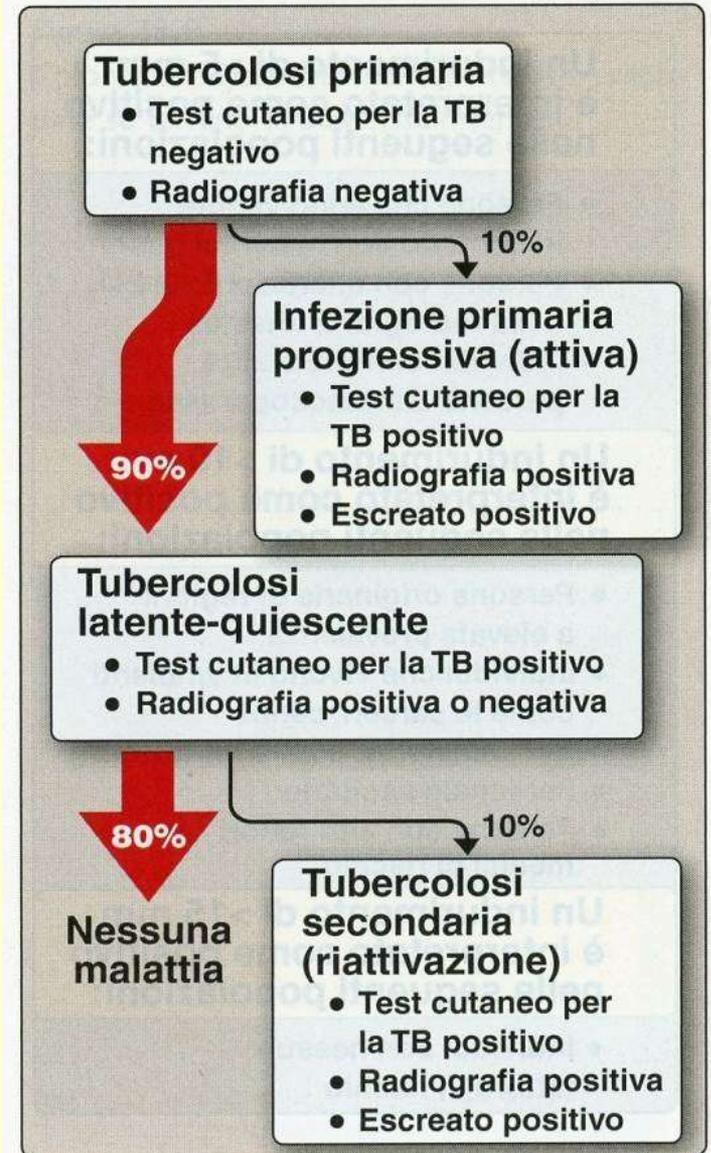
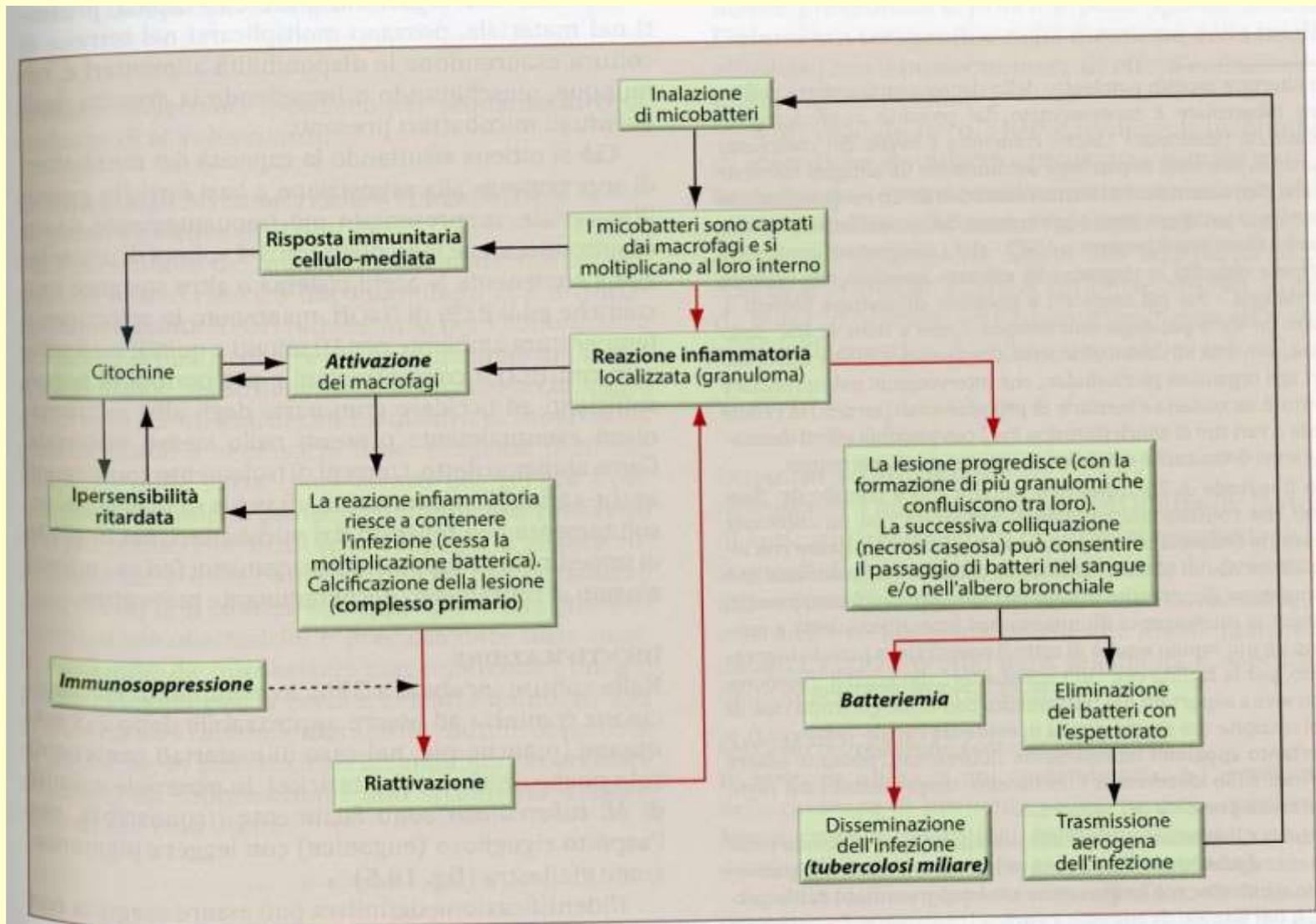
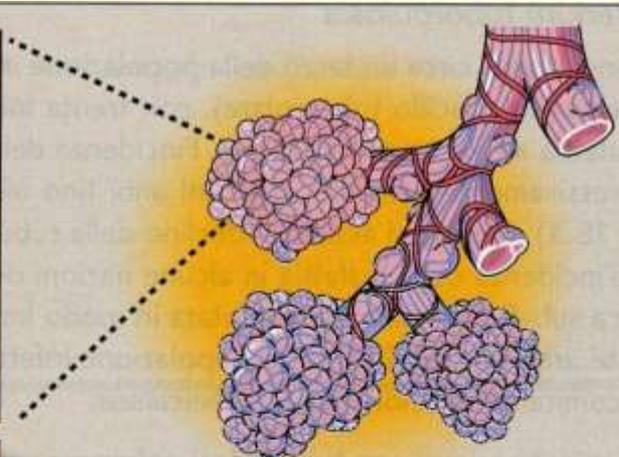
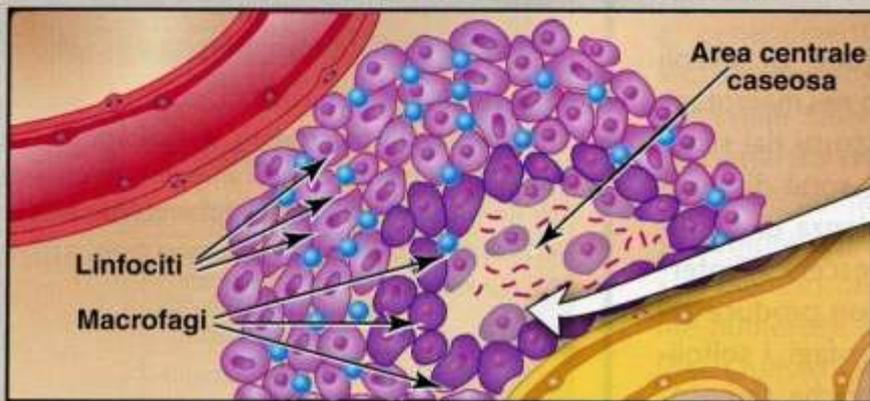
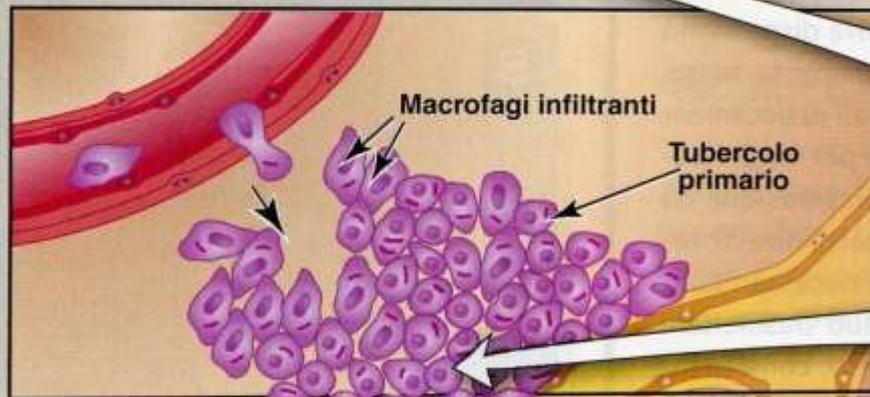
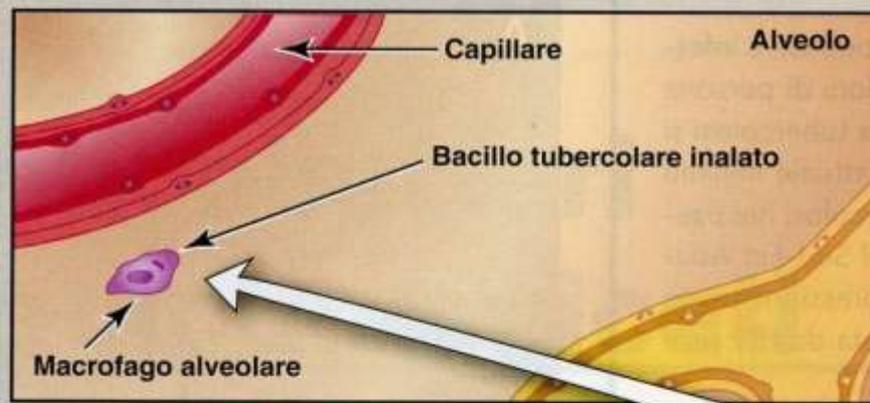


Figura 18.6 Stadi nella patogenesi della tubercolosi.



**FIGURA 18.4** ▶ Schema della patogenesi della malattia tubercolare.

L'infezione stimola l'immunità cellulo-mediata, che contribuisce sia all'immunità che alla patologia. Infatti le lesioni tissutali sono dovute alla risposta infiammatoria conseguente la risposta cellulo-mediata.



**1** I bacilli tubercolari sono inalati negli alveoli del polmone e ingeriti dai macrofagi, ma non sono uccisi.

**2** I bacilli tubercolari in riproduzione nei macrofagi inducono altri macrofagi a migrare nell'area, formando un tubercolo primario.

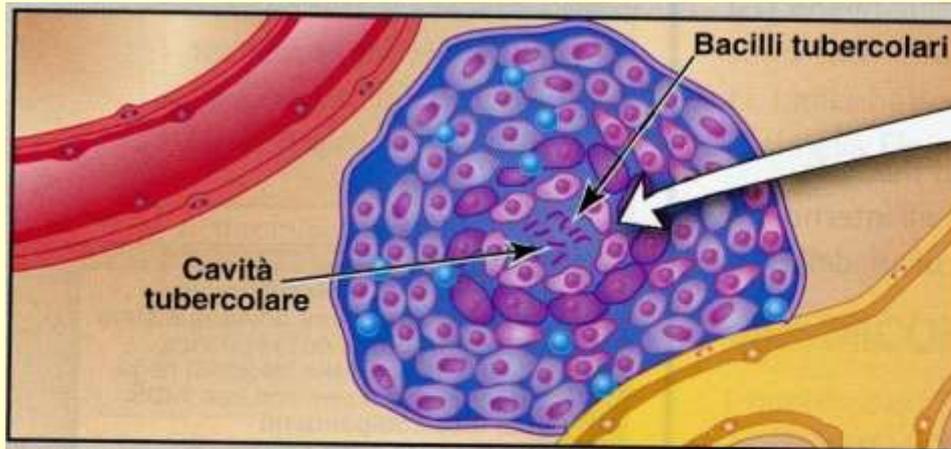
**3** Dopo alcune settimane, molti macrofagi muoiono, rilasciando i bacilli tubercolari e formando un centro caseoso nel tubercolo, che viene presto circondato da una massa di macrofagi e linfociti. Dopo questo stadio la malattia può entrare in una fase di quiescenza.

## Progressione dell'infezione attiva da tubercolosi

**Quindi, nel soggetto infettato si possono verificare due situazioni:**

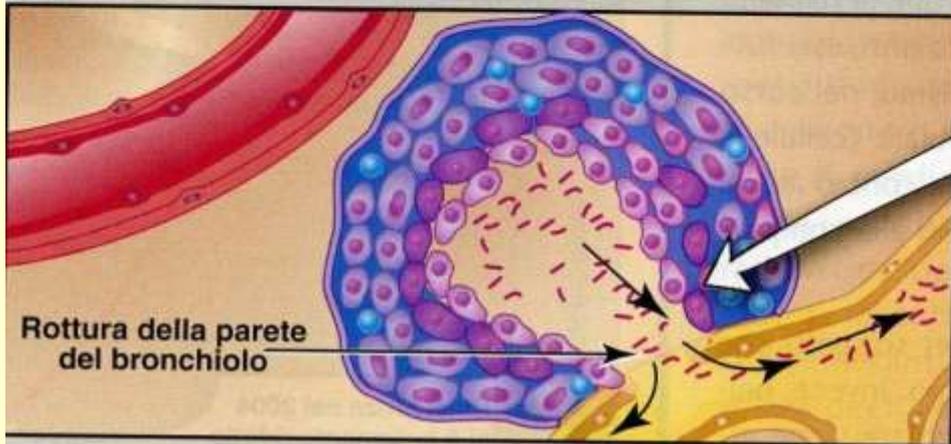
**A. la malattia tubercolare**, generata dal prevalere dei fattori aggressivi, cioè la carica microbica e la sua virulenza, su quelli difensivi rappresentati dal sistema immunitario dell'ospite. Dati epidemiologici indicano che circa il 10% dei soggetti infettati sviluppa una tubercolosi, metà entro due anni dall'infezione e metà in un momento successivo della vita.

**B. l'infezione tubercolare latente (ITBL)**, condizione che risulta dalla capacità del sistema immunitario dell'ospite di opporsi all'evolversi dell'infezione in malattia. Questa condizione può durare per tutta la vita, ma l'equilibrio può rompersi per il verificarsi di stati di deficienza immunitaria, anche transitoria.



**4**

In alcuni individui si forma un tubercolo maturo, allorché uno strato esterno contenente fibroblasti circonda la massa di macrofagi e linfociti. Il centro caseoso si espande per un processo di liquefazione, formando una cavità tubercolare in cui i bacilli si riproducono.



**5**

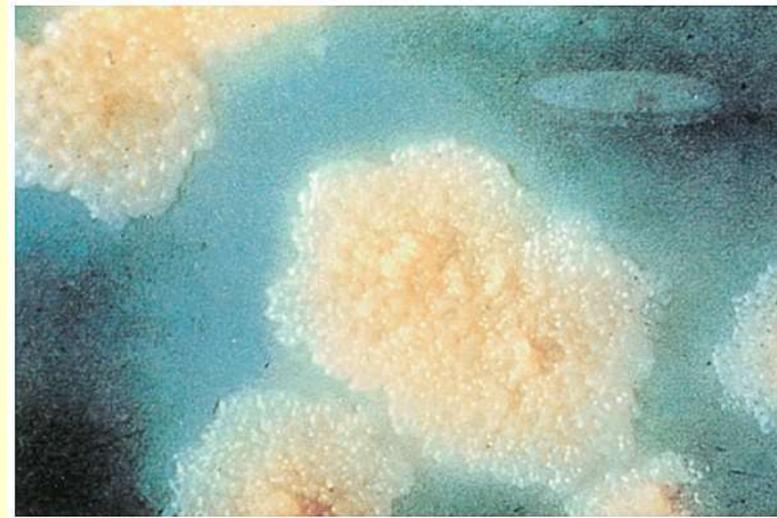
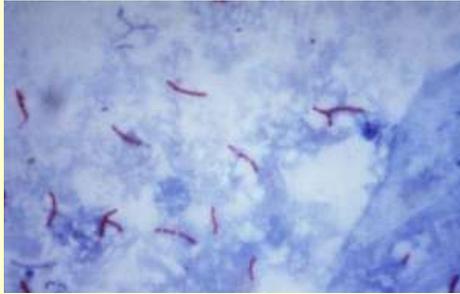
Il processo di liquefazione prosegue fino alla rottura del tubercolo, consentendo ai bacilli di riversarsi nel bronchiolo e di essere disseminati nel sistema respiratorio e in altri sistemi corporei.

**Progressione dell'infezione attiva da tubercolosi**

# Laboratorio e Terapia

Colorazione di Ziehl-Neelsen direttamente sul materiale patologico, in quanto nella flora microbica normale non ci sono bacilli acido-alcol-resistenti (BAAR).

Emulsione del materiale in NaOH al 3% (uccide tutti i non-micobatteri), e isolamento su terreni selettivi (es. Petragnani, con verde malachite (batteriostatico) e tuorlo d'uovo (per fornire i lipidi). Risultati dopo 3-4 settimane (crescita lenta).



**FIGURE 22-1** *Mycobacterium tuberculosis* colonies on Löwenstein-Jensen agar after 8 weeks of incubation. (From Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: *Bailey and Scott's diagnostic microbiology*, ed 9, St Louis, 1994, Mosby.)

Con le tecniche molecolari si hanno risposte molto più veloci. Di solito si esegue la coltura e su di essa, dopo pochi giorni, si rilevano metaboliti specifici o si esegue la PCR.

La coltura è sempre necessaria per determinare la sensibilità agli antibiotici. Infatti, anche se i micobatteri generalmente sono sensibili a streptomicina, rifampicina, isoniazide, compaiono facilmente varianti resistenti. La terapia viene eseguita con associazioni di antibiotici diversi, e con diversi trattamenti sequenziali prolungati, Ceppi MDR (multidrug resistant) sono resistenti sia a isoniazide che a rifampicina, ma ci sono ceppi XDR (extensively drug resistant), che sono resistenti anche a fluorochinoloni, kanamicina, ecc.



## Box 22-1 Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Disease

### **Immunodiagnosis**

Tuberculin skin test

Interferon- $\gamma$  release assays

### **Microscopy**

Ziehl-Neelsen (hot acid-fast) stain

Kinyoun (cold acid-fast) stain

Truant fluorochrome acid-fast stain

### **Nucleic Acid–Based Tests**

Nucleic acid amplification tests

### **Culture**

Agar- or egg-based media

Broth-based media

### **Identification**

Morphologic properties

Biochemical reactions

Analysis of cell wall lipids

Nucleic acid probes

Nucleic acid sequencing

# Vaccinazione

**Il vaccino antiTBC è costituito da un ceppo apatogeno di *M. bovis* (BCG, bacillo di Calmette-Guerin).**

**Il vaccino viene somministrato per via indradermica.**

**La vaccinazione con BCG non è in grado di prevenire l'infezione tubercolare, di conseguenza la capacità di riduzione dell'incidenza e della trasmissione della malattia nella popolazione generale è limitata.**

**Gli studi condotti a livello mondiale e le loro meta-analisi confermano:**

- l'efficacia superiore all'80% nel prevenire la malattia grave nei bambini (forme disseminate – meningea)**
- l'enorme variazione nella stima dell'efficacia verso le forme polmonari, che va da 0 a 80%**

**Table 6. — Chemotherapy and Immunotherapy Drugs for Intravesical Administration**

<b>Chemotherapies</b>	<b>Mechanism of Action</b>
Mitomycin C	Antibiotic; inhibits DNA synthesis
Thiotepa	Alkylating agent; cross-links nucleic acids
Doxorubicin, valrubicin	Topoisomerase inhibitor; intercalating agents; inhibits DNA synthesis
<b>Immunotherapies</b>	<b>Mechanism of Action</b>
Bacille Calmette-Guérin	T-helper type I immune response (increased interleukin-2 and interferon gamma)
Interferon *	Lymphocyte activation, potentiates T-helper type I response (inhibits production of interleukin-10, an inhibitory cytokine); antiangiogenic; antiproliferative

\* Used in combination with bacille Calmette-Guérin.

## BCG e Carcinoma della Vescica

Spesso nella terapia del carcinoma in situ della vescica viene usato BCG. Ripetute instillazioni intravesicali causano infiammazione e reazione immune (cell-med) che elimina le cellule tumorali, con conseguente riepitelizzazione uroteliale normale.

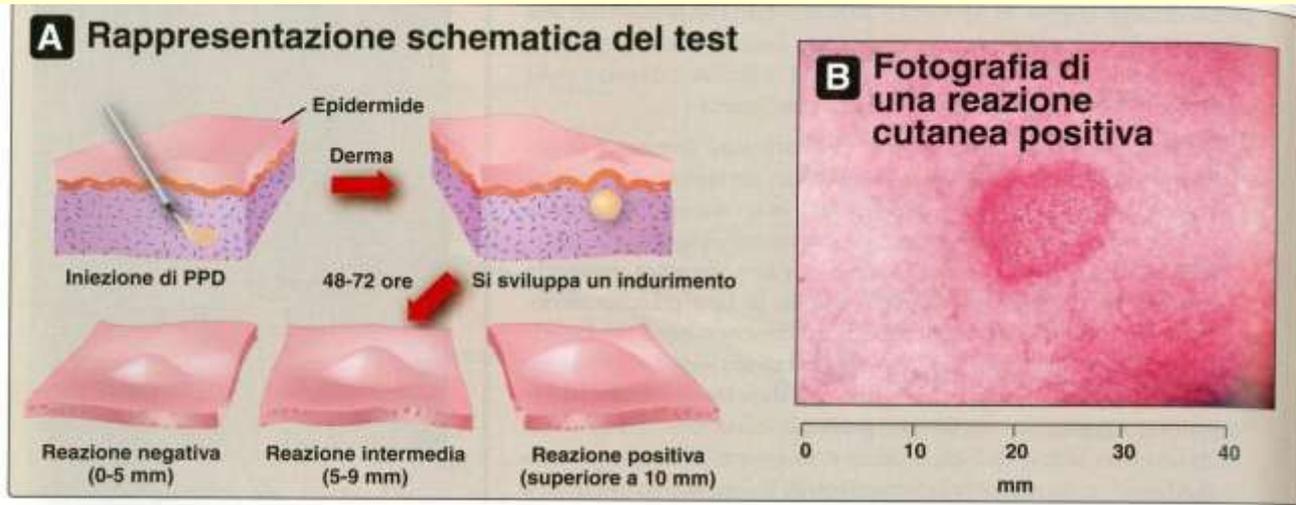


**Table 7. — Complications of Commonly Used Intravesical Therapies for Transitional Cell Carcinoma**

<b>Drug</b>	<b>Side Effects</b>	<b>Patients Affected (%)</b>
Bacille Calmette-Guérin	Cystitis (noninfectious)	> 50
	Fever (low grade), chills, malaise	25
	Symptomatic prostatitis	< 5
	Epididymitis	< 2
	Fever ( $\geq 103^{\circ}\text{F}$ )	3
	Sepsis	< 0.5
	Distant organ (ie, pulmonary miliary pattern)	Rare

# Reazione della tubercolina

Inoculazione intradermica di PPD (reazione di Mantoux), utile per accertare la presenza di immunità cellulare specifica verso *M. tuberculosis*



Dopo 48-72h nei soggetti che hanno subito infezione si sviluppa una reazione infiammatoria (ipersensibilità ritardata). La positività non indica malattia in atto, ma infezione pregressa (non ha valore diagnostico, anche se di solito da' reazioni più intense in soggetti con infezione attiva).

**Un indurimento di >5 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:**

- Persone che sono venute in contatto con individui infetti
- Persone con alterazioni visibili nella radiografia toracica
- Individui con HIV e altre persone immunosopresse

**Un indurimento di >10 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:**

- Persone originarie di regioni a elevata prevalenza
- Individui che vivono in ambienti come le carceri, centri per assistenza e altre istituzioni
- Personale sanitario
- Persone con altri fattori medici di rischio

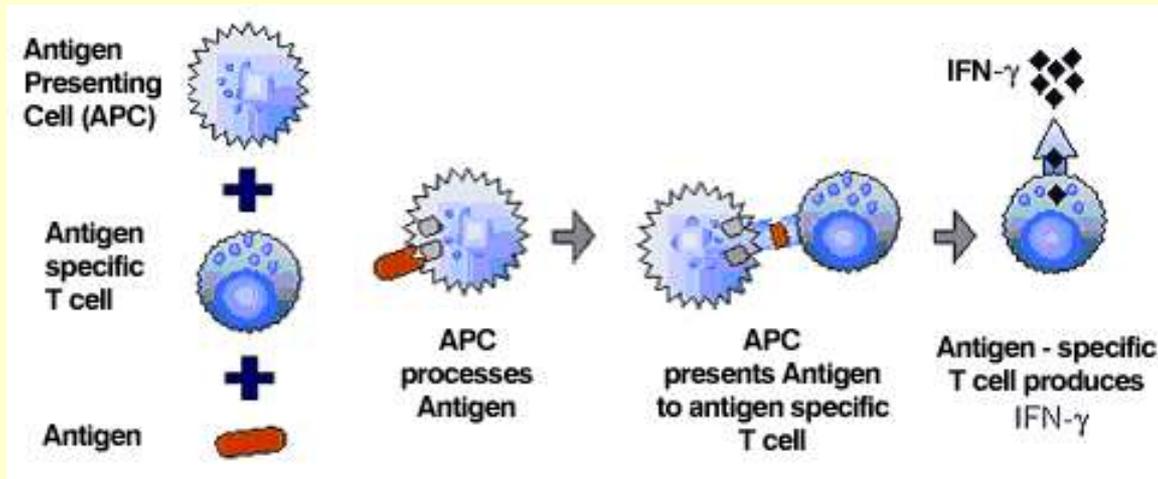
**Un indurimento di >15 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:**

- Individui con nessun fattore di rischio

Figura 18.8

Interpretazione della reazione cutanea di Mantoux per la tubercolosi.

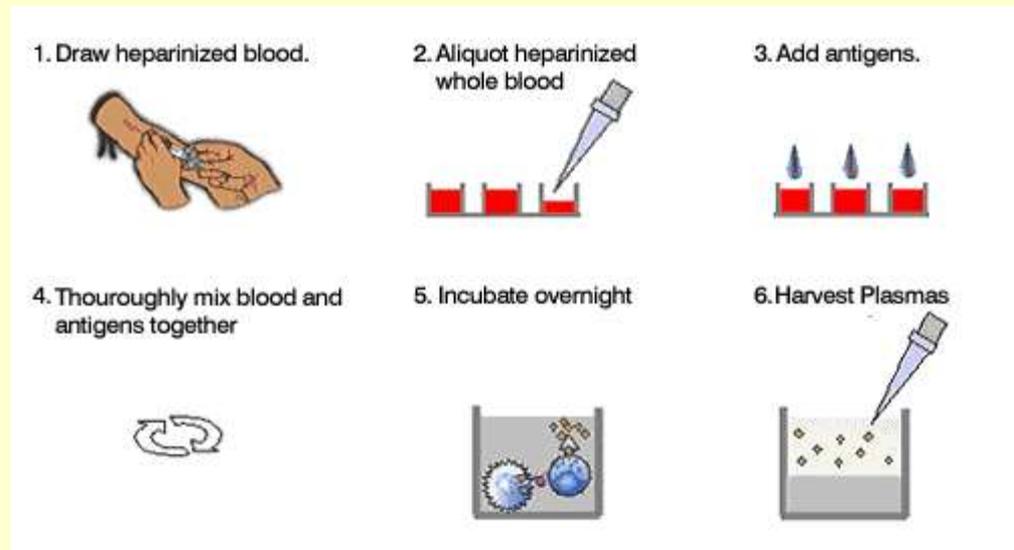
# Quantiferon-TB test™ (Cellestis) per la rivelazione di infezione latente al posto della tubercolina



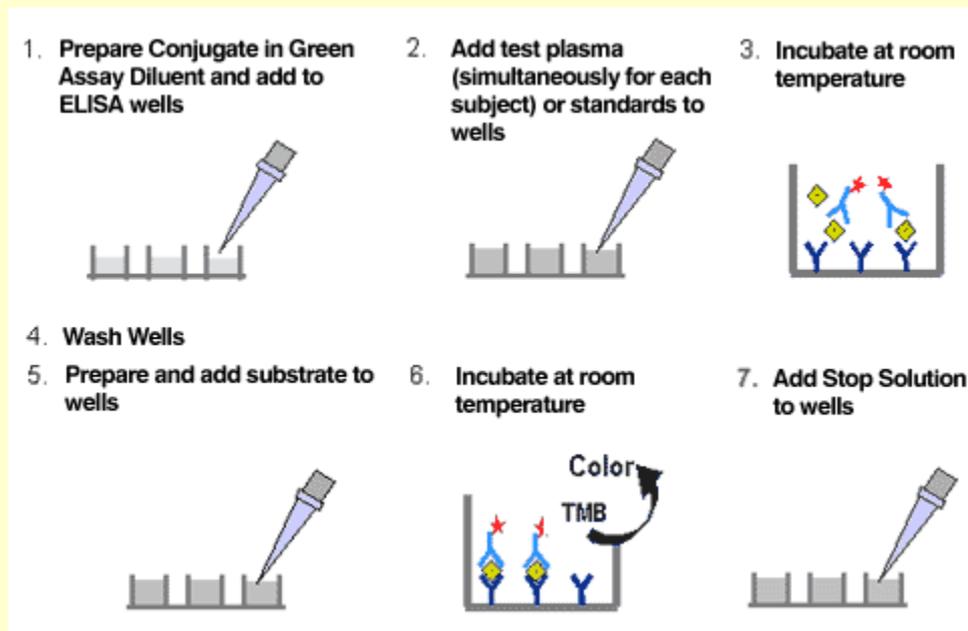
**BACKGROUND:** I linfociti mantengono la memoria immunologica degli antigeni che hanno incontrato. Se si aggiunge l'ATG al sangue di individui precedentemente esposti all'ATG, le cellule T-memoria vengono stimulate dall'ATG processato dalle APCs, e producono IFN- $\gamma$  che media le ulteriori attivazioni del sistema immunitario ed infiammatorie.

## 1) Preparazione campione

I linfociti presenti nel sangue prelevato vengono stimolati con due peptidi sintetici di proteine presenti nel PPD usato per la tubercolina.



## 2) ELISA per IFN- $\gamma$



## Paragone fra tubercolina e Quantiferon

### Tubercolina

- Richiede due visite
- Lecture soggettive
- Risposta in 3 giorni
- Può indurre reazioni anamnestiche

### Quantiferon

- Basta un prelievo
- Risultato oggettivo
- Risposta in 1 giorno
- Non induce risposta immune

## Terapia

I micobatteri, a causa della loro parete lipidica ed impermeabile e della loro localizzazione intracellulare, sono resistenti a molti antimicrobici. I farmaci di prima scelta sono supportati dalla vasta esperienza clinica, quelli di seconda linea sono di solito riservati ai casi resistenti. Durante il trattamento emergono frequentemente ceppi resistenti, per cui si adotta una multiterapia con 2-4 farmaci diversi. La durata della terapia è variabile, ma di solito non inferiore ai 6-9 mesi.

**TABELLA 27-2**

Gli antimicrobici comunemente usati nel trattamento della tubercolosi

### FARMACI DI PRIMA LINEA

Isoniazide

Etambutolo

Rifampicina

Pirazinamide

Streptomicina

### FARMACI DI SECONDA LINEA<sup>a</sup>

Acido para-aminosalicilico

Etionamide

Cicloserina

Fluorochinoloni

Kanamicina, Amikacina

<sup>a</sup> I farmaci di seconda linea sono aggiunti alle combinazioni se resistenza o tossicità rappresentano controindicazione per i farmaci di prima linea.

## Classificazione Internazionale Standard della Tuberculosis

Class	Type	Description
0	No TB exposure Not infected	No history of exposure Negative reaction to tuberculin skin test or QuantiFERON-TB test
1	TB exposure No evidence of infection	History of exposure Negative reaction to tuberculin skin test or QuantiFERON-TB test
2	TB infection No disease	Positive reaction to tuberculin skin test or QuantiFERON-TB test Negative bacteriological studies (if done) No clinical, bacteriological, or radiographic evidence of active TB
3	TB, clinically active	<i>M. tuberculosis</i> cultured (if done) Clinical, bacteriological, or radiographic evidence of current disease
4	TB Not clinically active	History of episode(s) of TB <b>or</b> Abnormal but stable radiographic findings Positive reaction to the tuberculin skin test or QuantiFERON-TB test Negative bacteriologic studies (if done) <b>and</b> No clinical or radiographic evidence of current disease
5	TB suspected	Diagnosis pending

## BOX 25.1

### Riassunto: *Mycobacterium tuberculosis*

#### Biologia, virulenza e sindromi cliniche

Bacilli aerobi debolmente gram-positivi, fortemente acido-resistenti.

Parete cellulare ricca di lipidi che rende il microrganismo resistente ai disinfettanti, ai detergenti, ai comuni antibiotici antibatterici, alla risposta immunitaria dell'ospite e alle colorazioni tradizionali.

Capace di crescita intracellulare in macrofagi alveolari.

Patologia principalmente derivante dalla risposta dell'ospite all'infezione.

L'infezione primaria è polmonare.

La disseminazione in qualsiasi sito del corpo avviene più comunemente nei pazienti immunocompromessi.

#### Epidemiologia

Diffuso globalmente; un terzo della popolazione mondiale è infettata da questo microrganismo.

Un totale di 9 milioni di nuovi casi ogni anno e 2 milioni di morti.

La patologia è più comune nel Sud-Est asiatico, nell'Africa sub-sahariana e nell'Europa orientale.

Poco più di 11.000 nuovi casi negli Stati Uniti nel 2010.

Le popolazioni a massimo rischio per la patologia sono i pazienti immunocompromessi (in particolare quelli con infezione da HIV), i tossicodipendenti e gli alcolisti, i senza tetto e gli individui esposti a pazienti affetti dalla patologia.

L'uomo è il solo serbatoio naturale.

Contagio interpersonale tramite aerosol infettivi.

#### Diagnosi

Il test cutaneo alla tubercolina e i test di rilascio dell'interferone- $\gamma$  sono marcatori sensibili per l'esposizione al microrganismo.

La microscopia e la coltura sono sensibili e specifiche.

Il riscontro diretto tramite sonde molecolari è relativamente poco sensibile, a eccezione dei campioni positivi allo striscio con colorazione acido-resistente.

L'identificazione viene eseguita più comunemente utilizzando sonde molecolari specie-specifiche.

#### Trattamento, prevenzione e controllo

Trattamenti prolungati con più farmaci sono richiesti per prevenire lo sviluppo di ceppi farmaco-resistenti.

Isoniazide (INH), etambutolo, pirazinamide e rifampicina per 2 mesi seguiti da 4-6 mesi di INH e rifampicina o combinazioni alternative di farmaci.

La profilassi per l'esposizione alla tubercolosi include INH per 6-9 mesi o rifampicina per 4 mesi; pirazinamide ed etambutolo o levofloxacina sono utilizzati per 6-12 mesi dopo l'esposizione a *M. tuberculosis* farmaco-resistente.

Immunoprofilassi con bacillo di Calmette-Guérin in Paesi in cui la malattia è endemica.

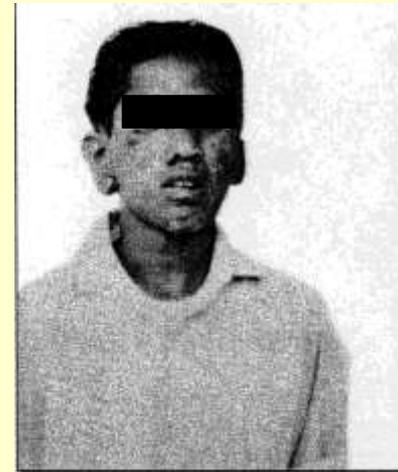
Controllo della patologia tramite sorveglianza attiva, intervento profilattico e terapeutico e attento monitoraggio dei casi.

# Mycobacterium leprae

Lebbra, o morbo di Hansen, ha trasmissione interumana e bassa infettività. causa una malattia cronica, con lunga incubazione (anni, sintomi possono comparire dopo 10 anni) e a lungo decorso. Si è passati da 5 milioni di casi/anno (1980) a circa 200.000 (WHO, 2015). Condizione granulomatosa dei nervi periferici e dei tessuti mucocutanei, con 2 forme cliniche

TABELLA 40-2. Manifestazioni cliniche ed immunologiche della lebbra

CARATTERISTICHE	LEBBRA TUBERCOLOIDE	LEBBRA LEPROMATOSA
Lesioni cutanee	Poche aree eritematose o ipopigmentate con centro piano e bordi rilevati; lesione nervosa periferica con completa ipoestesia; visibile ingrandimento dei nervi	Numerose macule, papule o noduli eritematosi; estesa distruzione tissutale (ad esempio, cartilagine nasale, ossa e orecchie); diffuso coinvolgimento nervoso con ipoestesia regionale; assente l'ingrandimento dei nervi
Istopatologia	Infiltrazione di linfociti attorno ad un focolaio costituito da cellule epiteliali; presenza di cellule di Langhans; sono assenti o poco numerosi i bacilli acido-resistenti	Predominano i macrofagi "schiumosi" con pochi linfociti; assenti le cellule di Langhans; numerosi bacilli acido-resistenti nelle lesioni cutanee ed organi interni
Infettività	Bassa	Alta
Risposta immunitaria		
Ipersensibilità ritardata	Reattività alla lepromina	Assente reattività alla lepromina
Livelli di immunoglobuline	Normali	Ipergammaglobulinemia
Eritema nodoso leproso	Assente	Normalmente presente



**Figure 21.19**

A. Leprosy in a 13-year-old Hawaiian boy in 1931. B. Same boy two years later. [Note: This patient had the misfortune of contracting leprosy before the era of effective antibiotics.]

La lebbra è curabile (soprattutto negli stadi precoci) con una combinazione di clofazimina, rifampicina e dapsonsone. Per i casi più lievi basta il trattamento con 2 farmaci per 6 mesi, mentre quelli più gravi richiedono tutti e 3 i farmaci per 24 mesi.

LEPROSY - USA (TEXAS) Date: Thu 24 Nov 2016

\*\*\*\*\*

A ProMED-mail post <<http://www.promedmail.org>>

Leprosy often evokes images of biblical times: colonies of infected patients quarantined\* and covered in sores.. Seen as something exclusive to the past, the disease has largely faded into history, which is likely why doctors were confounded when a Texas man was recently diagnosed with it.

The patient], of Austin, visited 15 doctors and neurologists before they were able to diagnose the reason for his numbness, growing blindness and the red spots on his body. "I was kind of floored," the patient told CBS Austin. "He said the only thing this could be is leprosy. You're the 2nd person I've seen in my entire career in Austin."

About 150 newly diagnosed cases of leprosy are reported in the USA each year (<http://www.who.int/wer/2013/wer8835.pdf>). Most (70%) newly diagnosed cases of leprosy in the US are believed to be "imported", that is, they lived or worked abroad in regions where leprosy is prevalent and where they may have acquired their disease. Only about 30 per cent of leprosy diagnoses occur in US-born people who report no foreign residence in regions where the disease is prevalent and therefore they likely acquired leprosy in the US. Most of these indigenously acquired cases reside in Texas and Louisiana, where wild *Mycobacterium leprae*-infected armadillos can be found.

Serological surveys conducted on more than 5000 animals prior to 2005 confirmed that *Mycobacterium leprae* infection was present in 9-banded armadillos in Texas, Louisiana, Arkansas, Mississippi, Florida.



In Italia, si verificano circa 5-10 casi all'anno, in soggetti provenienti da Paesi esteri

\* actually lepers were isolated, not quarantined; quarantine refers to separation of well people who have been exposed to a contagious disease to see if they become ill, and isolation refers to the separation of ill people who have a contagious disease from those who are healthy

## RIQUADRO 40-2. Schema riassuntivo di infezioni da *Mycobacterium leprae*

### Fisiologia e struttura

Bacilli debolmente gram-positivi e strettamente acido-resistente.

Parete cellulare ricca di lipidi.

Impossibile la crescita in coltura su terreni artificiali.

Diagnosi fatta con test cutaneo specifico (forma tubercoloide di malattia) o colorazione acido-resistente (forma lepromatosa).

### Virulenza

Capace di crescita intracellulare.

Malattia principalmente dalla risposta dell'ospite all'infezione.

### Epidemiologia

Rara negli Stati Uniti ma comune in altri paesi (es. Asia, Africa).

Gli armadilli sono infetti naturalmente e rappresentano un serbatoio autoctono.

La forma lepromatosa di malattia, ma non la forma tubercoloide, è altamente infettiva.

Diffusione da persona a persona per contatto diretto o inalazione di aerosol infettanti.

Persone in stretto contatto con pazienti affetti da malattia lepromatosa sono a più alto rischio.

### Malattie

Forma tubercoloide di lebbra.

Forma lepromatosa di lebbra.

Forme intermedie di lebbra.

### Diagnosi

La microscopia è sensibile per la forma lepromatosa ma non per la forma tubercoloide.

Test cutaneo richiesto per conferma di lebbra tubercoloide.

La coltura non può essere utilizzata.

### Terapia, profilassi e controllo

Dapsone con o senza rifampicina è utilizzato per la terapia della forma tubercoloide di malattia; si aggiunge clofazimina per la terapia della forma lepromatosa. Terapia prolungata.

Dapsone raccomandato per la profilassi a lungo termine in pazienti sottoposti a terapia.

Malattia controllata mediante riconoscimento e terapia tempestive delle persone infette.

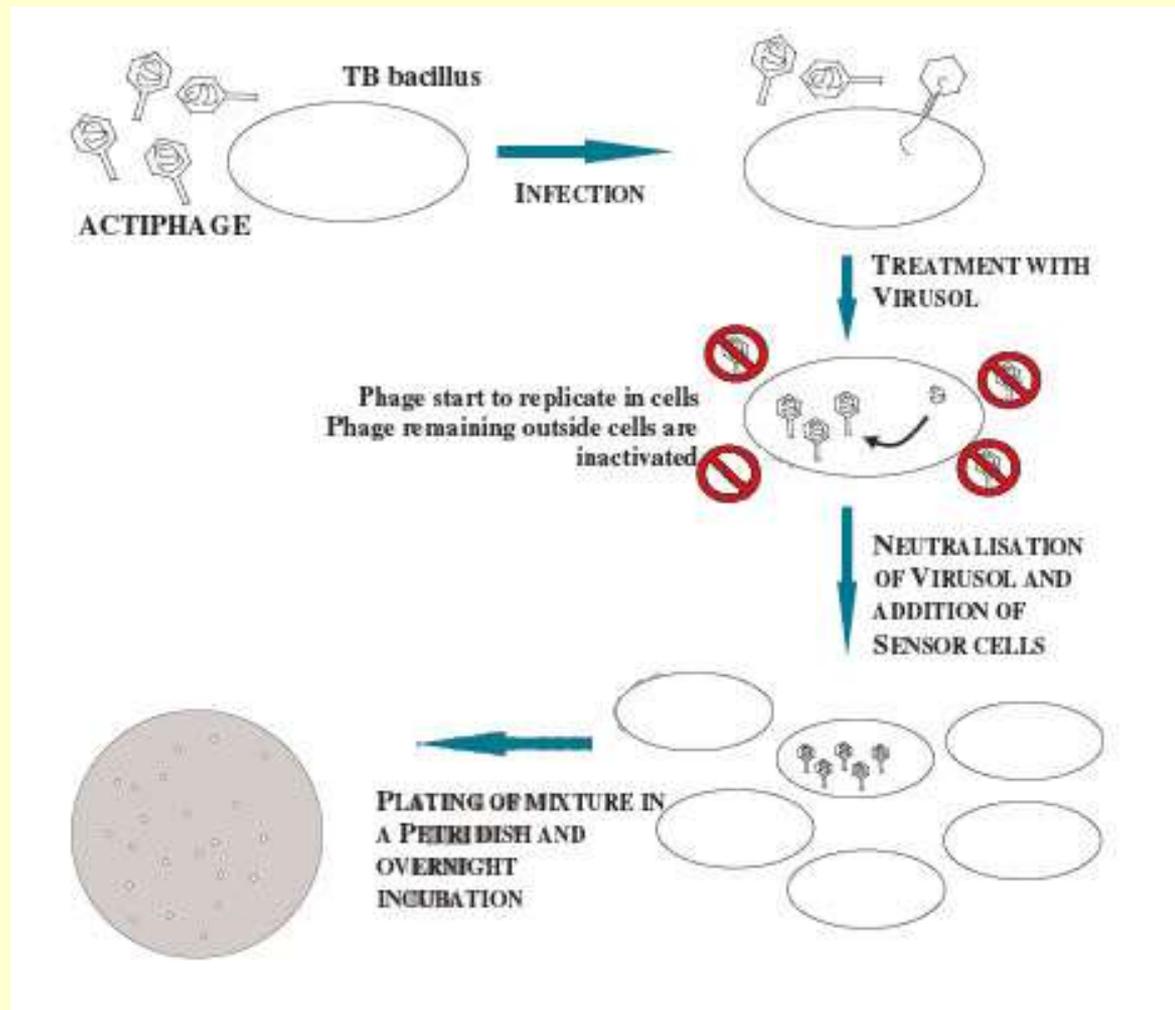
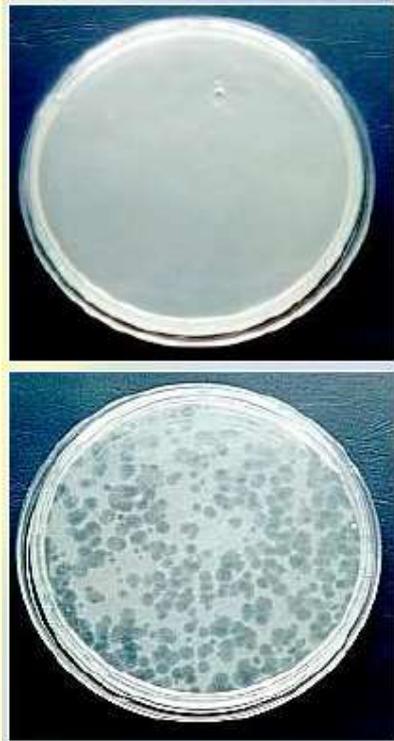
## **Mycobacterium ulcerans**

Micobatterio a crescita lenta, causa l'ulcera di Buruli, presenti in molte aree tropicali e subtropicali. Le ulcere, inizialmente cutanee ed indolori, si possono estendere lungo le fasce muscolari. Si tratta di una malattia che potenzialmente potrebbe diffondere anche ad aree attualmente non endemiche.



# FastPlaque

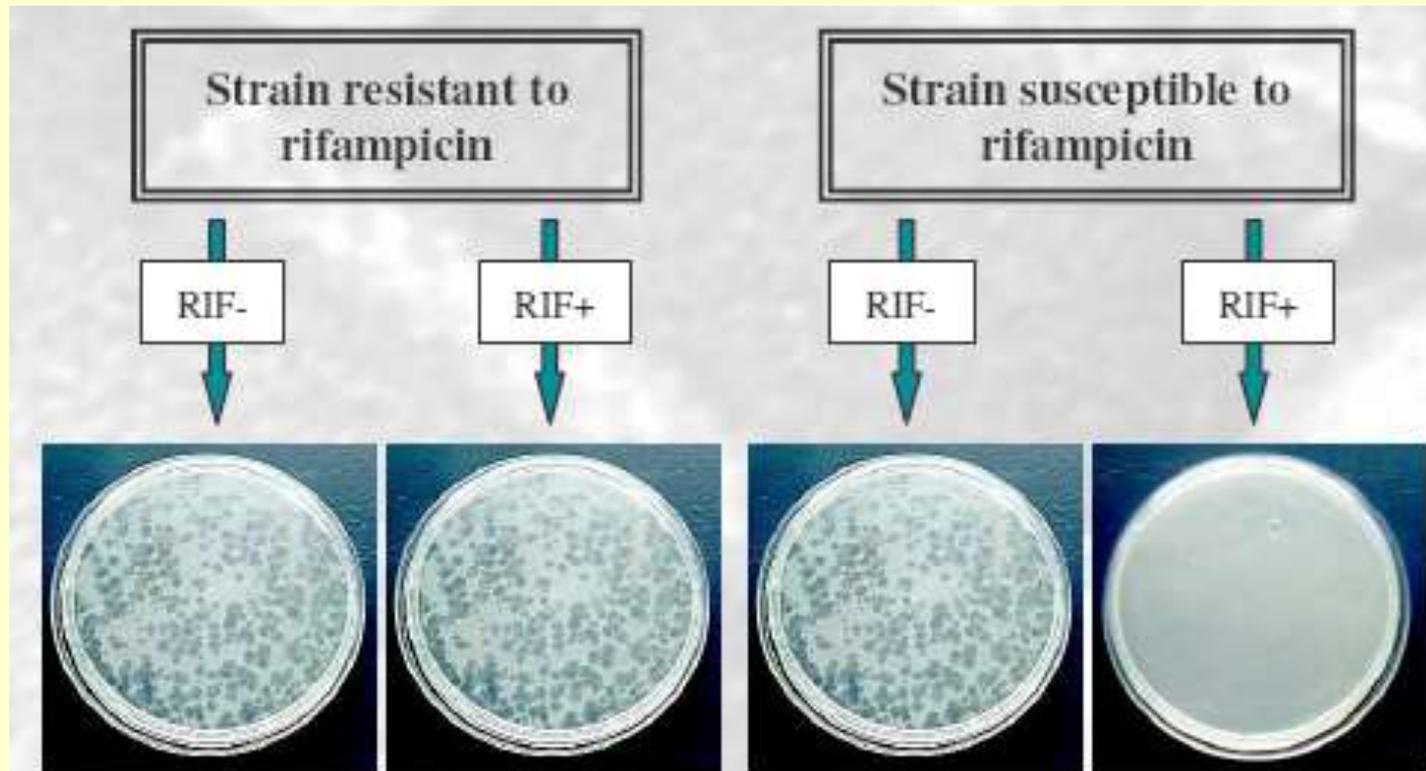
(Biotec Laboratories, Ltd, UK)



Saggio commerciale per la rivelazione rapida di *M. tuberculosis* vivi nell'escreato, risultato in 24 ore. L'escreato viene trattato con soda (elimina tutti i batteri tranne i *M.*), si aggiunge il batteriofago, si tratta con un virucida che inattiva i batteriofagi che non hanno infettato, si aggiungono *M* non patogeni a rapida crescita. Il batteriofago replica, lisa *M.tuberculosis*, infetta gli altri *M*, dando una placca di lisi.

**Con FastPlaque si può anche saggiare la resistenza agli antibiotici.**

Il campione viene diviso in due parti, ad una si aggiunge rifampicina, dopo 18 h di incubazione si esegue il test.



# TMA (Transcription Mediated Amplification) utilizzata per la diagnostica dei Micobatteri

L'rRNA è presente nei batteri in diverse migliaia di copie

- 1) Promotore-primer 1 si lega al rRNA bersaglio
- 2) RT sintetizza cDNA
- 3) Formazione di un ibrido DNA-RNA
- 4) Attività RNAsica di RT degrada rRNA
- 5) Primer 2 si lega al DNA
- 6) RT ha anche attività DNAPol
- 7) RNA pol si lega al promotore e trascrive
- 8) produzione di 100-1000 copie di ampliconi RNA
- 9) Primer 2 lega l'amplicone
- 10) L'attività RNAsi degrada l'RNA
- 12) Primer e promotore legano il DNA di neosintesi, ripetendo tutto il ciclo

Vantaggio rispetto alla PCR:  
Un batterio contiene una copia di DNA,  
e migliaia di molecole di rRNA

