

# TUBERCOLOSI

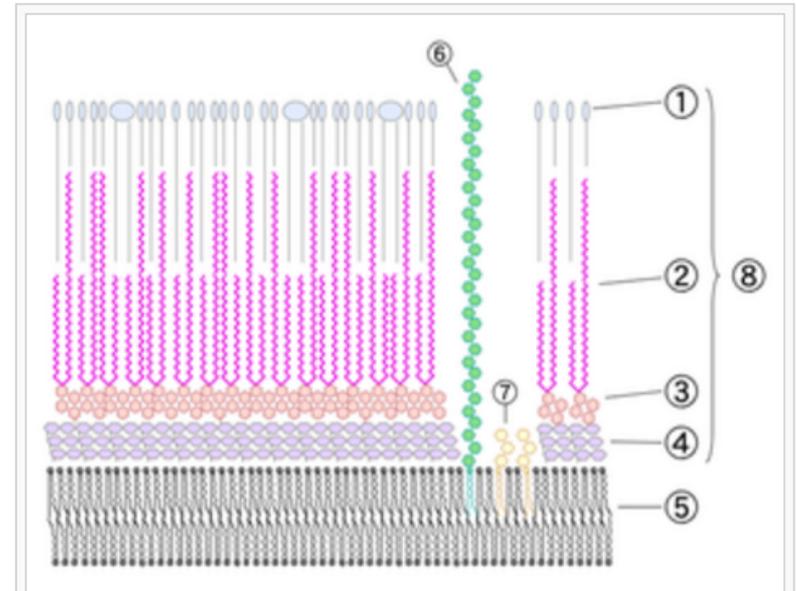
---

Dott.ssa Loconsole Daniela

# Agente eziologico

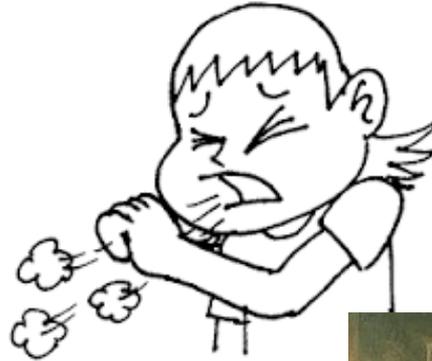
## *Mycobacterium tuberculosis*

- Scoperto da R. Koch nel 1882
- Gram positivo, immobile, non sporigeno, aerobio obbligato
- Struttura della parete
  - 15% proteine
  - 60% lipidi (acidi micolici, micolenici e cere)



Struttura della parete cellulare micobatterica. 1. glicolipidi fenolici, 2. acidi micolici, 3. arabinogalattani, 4. peptidoglicano, 5. membrana cellulare, 6. lipi-arabinomannani, 7. fosfatidilinositolo mannoside, 8. scheletro della parete cellulare.

# Trasmissione



## ➤ Modalità

- contagio interumano, via aerea
- contatto con materiali infetti (raramente)

## ➤ Materiale biologico

- espettorato di ammalati di tubercolosi polmonare bacillifera
- urine, in caso di TB renale
- "pus" di focolai ossei
- latte di bovine infette

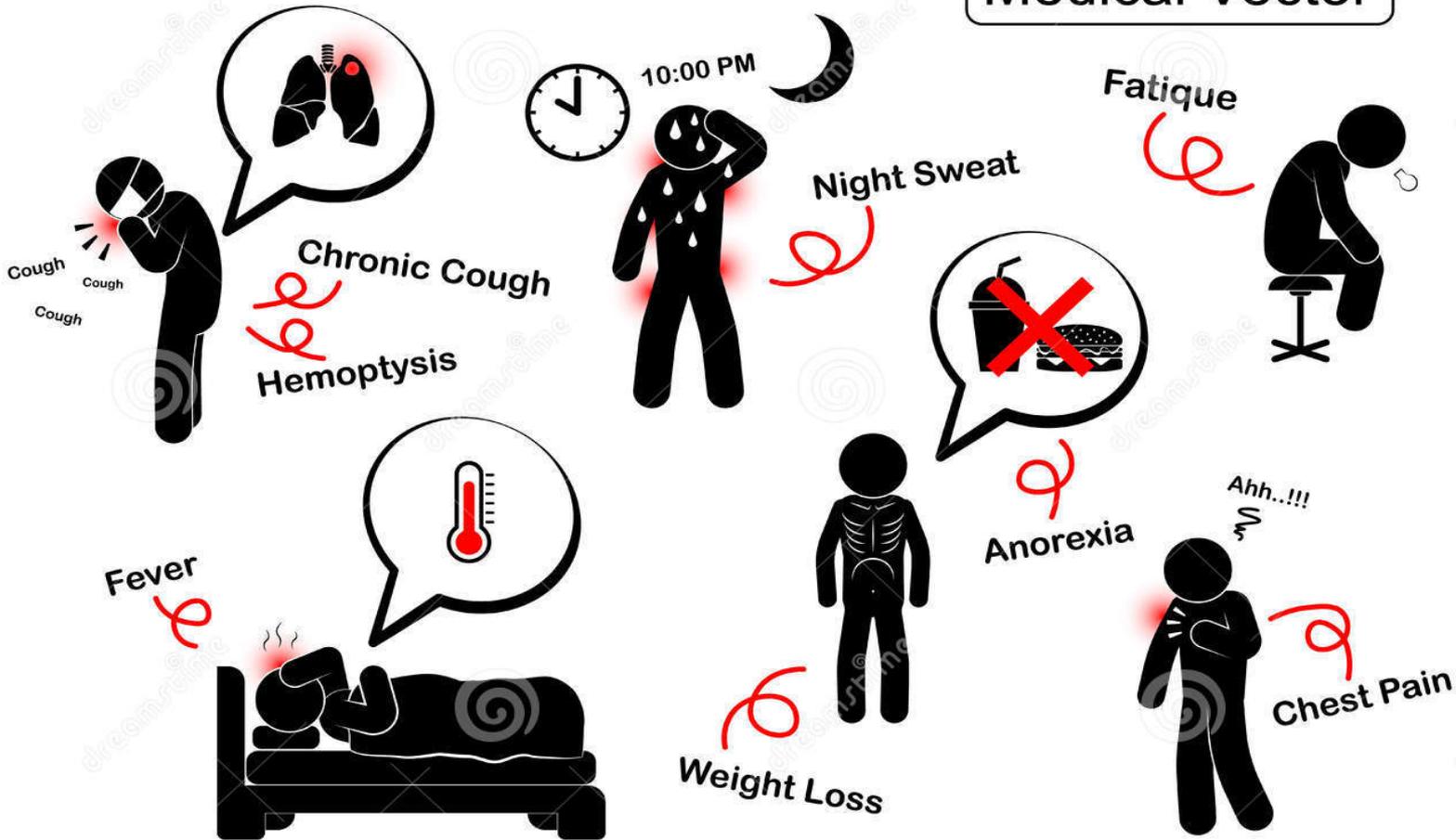
# Trasmissione

- 1) **Suscettibilità:** stato immunitario del soggetto esposto
- 2) **Infettività:** direttamente proporzionale al numero di bacilli tubercolari che il malato espettora
- 3) **Ambiente:** concentrazione di nuclei di goccioline infettive, spazio, ventilazione, circolazione dell'aria, pressione dell'aria
- 4) **Esposizione:** vicinanza, frequenza e durata dell'esposizione possono influenzare la trasmissione

# Sintomi

## Tuberculosis Symptoms

Medical Vector



# Classificazione della TBC

1. **INFEZIONE PRIMARIA (COMPLESSO PRIMARIO)**
2. **TUBERCOLOSI PRIMARIA**
  - **morbigena semplice**
  - a evoluzione tisiogena
  - adenopatia ilare isolata
  - miliare acuta del periodo primario
3. **TUBERCOLOSI POSTPRIMARIA**
  - **miliare**
  - quadri essudativi (infiltrato precoce di Assmann, lobite, polmonite caseosa, broncopolmonite a focolai disseminati)
  - cavitaria cronica (tisi)
4. **TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE:** meningite tubercolare, pleurite, pericardite, peritonite, tubercolosi renale, tubercolosi genitale, tubercolosi osteoarticolare, tubercolosi laringea, tubercolosi surrenalica, tubercolosi linfoghiandolare superficiale, tubercolosi intestinale e altre localizzazioni

# Epidemiologia nel mondo

## GLOBAL BURDEN

TB is one of the **world's top health challenges:**

**MORE THAN 2 BILLION PEOPLE,** equal to a **QUARTER** of the world's population are **infected with TB**



**EACH YEAR**



**9 MILLION**  
NEW CASES

**1.5 MILLION**  
DEATHS



**Despite our best efforts...**



...there is an **unacceptable low rate** of decline in incidence each year

**EACH DAY**

**24,000**  
NEW CASES



**4,000**  
DEATHS



**8,000**  
MISSED

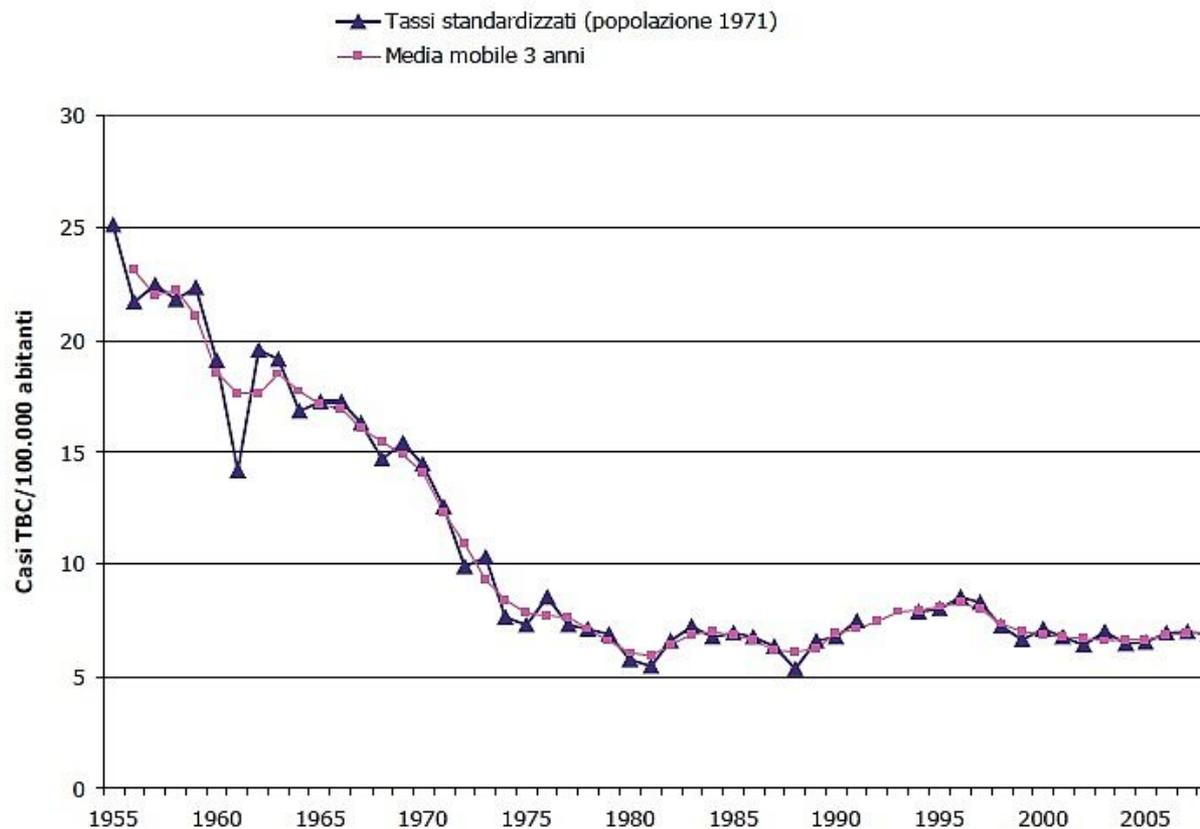


# Epidemiologia in Italia

	1955	2008
Casi notificati	12.247	4.418
Tasso grezzo annuale	25,26 casi / 100 mila ab	7,41 casi / 100 mila ab
Tasso grezzo di mortalità	22,5 / 100 mila	0,7 / 100 mila (anno 2006)

# Incidenza TBC dal 1955 al 2008

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

# Epidemiologia in Italia

- Media notifiche annue: 4.300
- 52% dei casi notificati in soggetti stranieri (44% nel 2005 → 66% nel 2014)
- Il 40% dei casi notificati in stranieri hanno sviluppato la TB durante i primi 2 anni dall'arrivo in Italia

# Diagnosi di ITL

La precoce identificazione e il trattamento dei soggetti infetti contribuiscono a ridurre lo sviluppo di malattia e la trasmissione della TBC



# Diagnosi di ITL

- Evidenza di immunità cellulo-mediata **da 2 a 12 settimane dopo l'infezione**
  - A. Test cutaneo alla tubercolina secondo Mantoux = Tuberculin Skin Test = **TST**
  - B. Test di rilascio di interferone  $\gamma$  = interferon  $\gamma$  release assays = **IGRA**



# Test di Mantoux

- Somministrazione intradermica di PPD (derivato tubercolinico purificato)
- Sulla faccia volare dell'avambraccio
- Lettura a 48-72 ore → palpazione di un eventuale indurimento rilevato della pelle di cui si misura diametro perpendicolare all'asse maggiore dell'avambraccio



# Cut-off positività TST

- INDURIMENTO 5 mm per
  - HIV positivi
  - contatti recenti di TB attiva
  - soggetti con quadro radiologico di TB
  - trapiantati e altri pazienti immunosoppressi (per es. riceventi l'equivalente di 15 mg/die di prednisone per minimo un mese)
- INDURIMENTO 10 mm per
  - immigrati da nazioni ad alta endemia nei primi 5 anni in Italia
  - tossicodipendenti ev
  - ospiti di strutture assistenziali
  - soggetti reclusi in istituti di correzione e pena
  - soggetti senza fissa dimora
- INDURIMENTO 15 mm per
  - soggetti senza fattori di rischio

# Test di Mantoux

## ➤ **FALSI POSITIVI**

- Per comunanza antigenica tra PPD - BCG – MNT:
  - Soggetti già vaccinati
  - Soggetti con infezioni da MNT

## ➤ **FALSI NEGATIVI**

- Anergia per:
  - Immunodepressione
  - Malnutrizione
  - TBC in stato avanzato

# Test IGRA



- QuantiFERON-TB Gold Assay
- T-SPOT TB
- Capacità di **discriminare tra reale infezione tubercolare, stato di immunità acquisita in seguito a vaccinazione con BCG o infezione sostenuta da MNT (con l'eccezione di M. kansasii, M. szulgai e M. marinum)**
- Non sono in grado di distinguere tra ITL e malattia tubercolare in atto o pregressa

# Vaccinazione

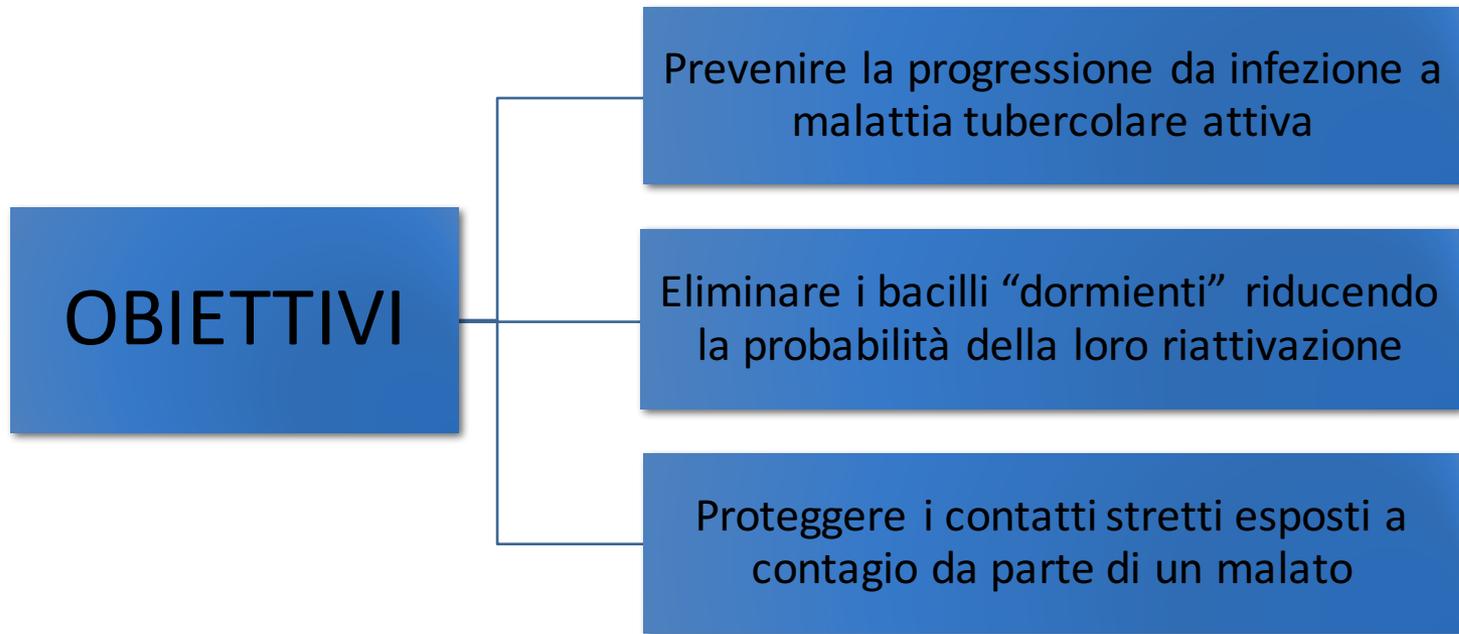
- BCG (bacillo di Calmette-Guérin)
- Derivato da un ceppo di *Mycobacterium bovis*
- Vaccino vivo e attenuato
- Virulenza attenuata mediante 230 passaggi in terreno costituito da bile, glicerina e patata
- Somministrato per la prima volta a esseri umani nel 1921
- Scarsa efficacia



# Vaccinazione

- In Italia è raccomandata **esclusivamente in situazioni specifiche** individuate dal DPR 465/2001:
  - casi di esposizione non evitabile ad alto rischio di contagio da TB-MDR
  - casi in cui è controindicato il trattamento dell'infezione tubercolare latente
- Nelle **nazioni a elevata prevalenza** di infezione tubercolare si consiglia di proseguire le campagne vaccinali solamente durante la prima infanzia o alla nascita, allo scopo di prevenire la disseminazione meningea

# Chemioprofilassi

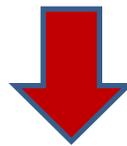


# Terapia

- **Trattamento antibiotico almeno per 6 mesi** a causa della lenta moltiplicazione dei micobatteri
  1. **fase iniziale** (2 mesi): la maggior parte dei bacilli vengono uccisi → INH, RIF, PZA ed EMB (oppure streptomina) ogni giorno
  2. **fase di mantenimento** (4 mesi): il trattamento deve essere continuato, con almeno due farmaci, per diversi mesi per uccidere i bacilli rimanenti ed evitare recidive → INH e RIF ogni giorno

# Gestione del caso contagioso

- Confermare la diagnosi
- Avviare la ricerca dei contatti
- Sottoporre i contatti respiratori, una volta identificati, ai test previsti per la diagnosi di ITL



La ricerca dei contatti non è indicata in caso di TB  
extrapolmonare

# Gestione del caso contagioso

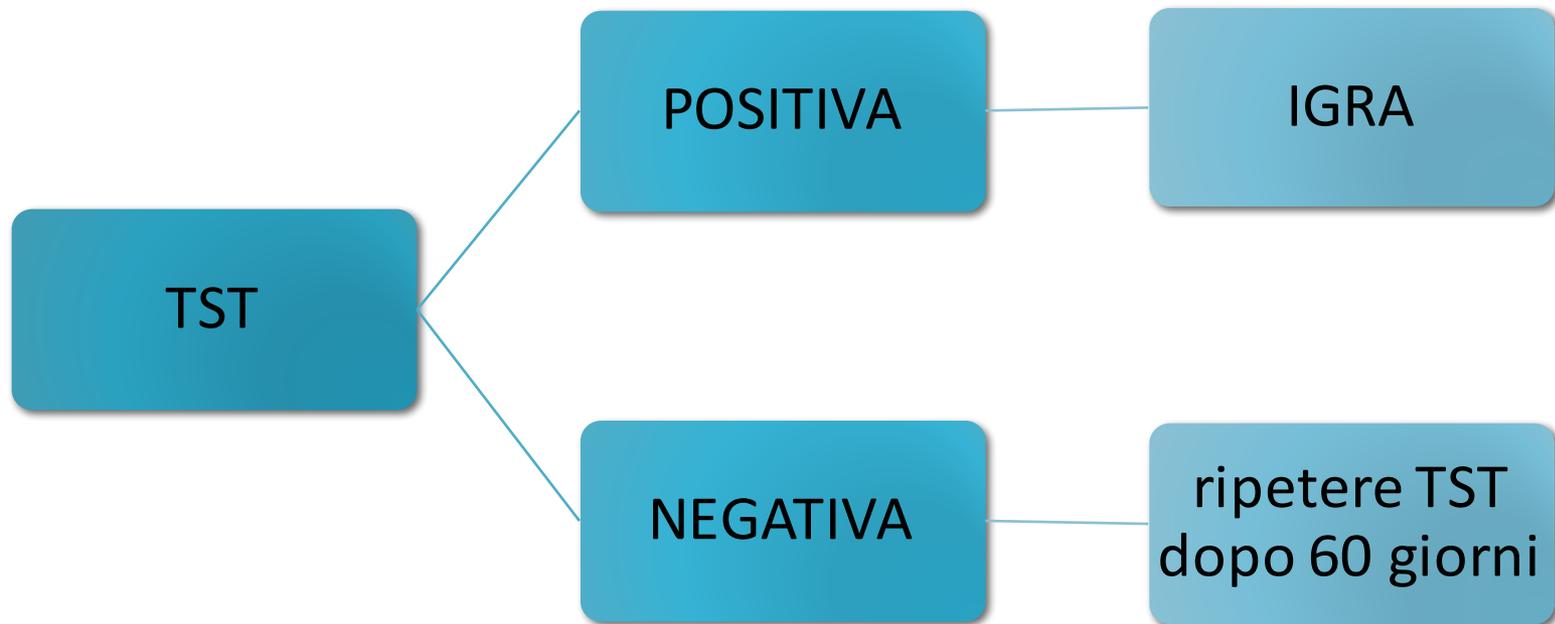
Test di riferimento per  
la diagnosi di infezione  
tubercolare nei contatti



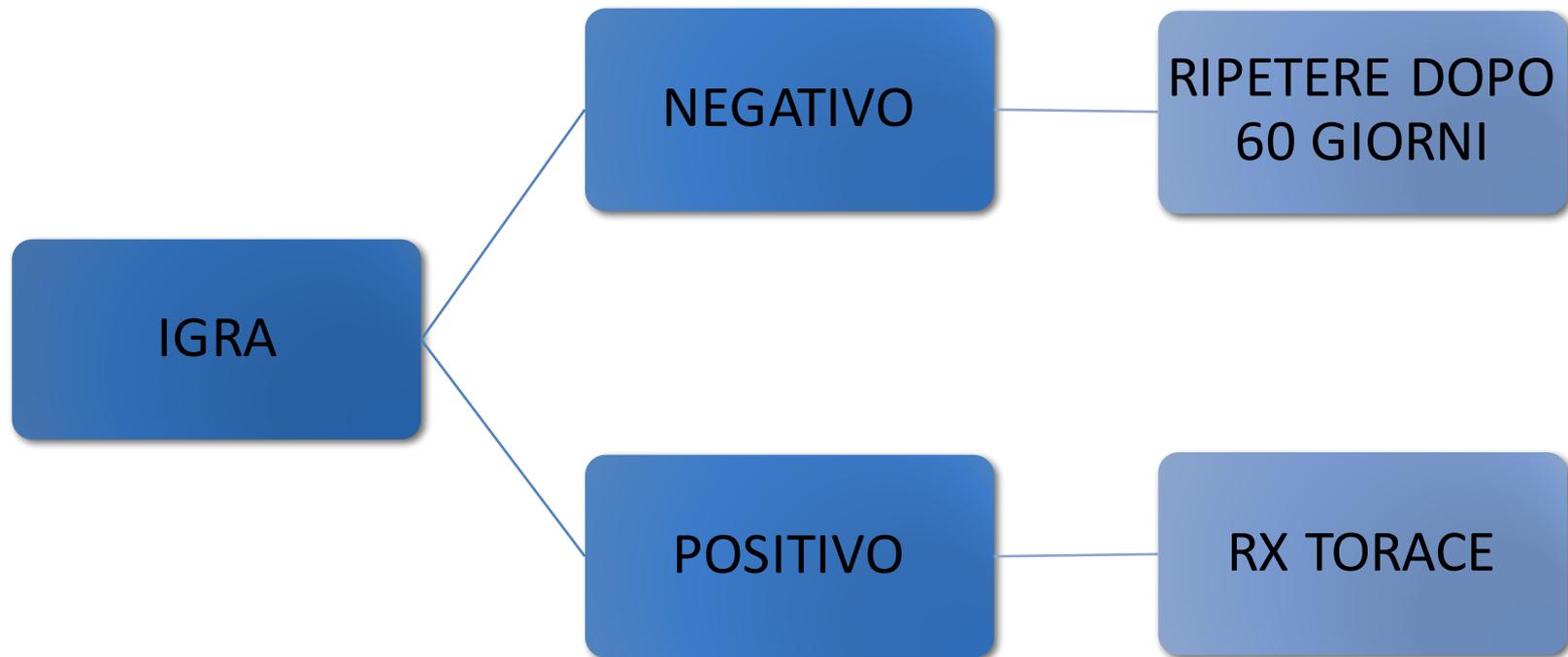
Test di  
intradermoreazione di  
Mantoux

**Nello screening dei contatti, il test risulta positivo qualora si rilevi un infiltrato di diametro pari o superiore a 5mm a 48-72 ore dall'inoculazione**

# Gestione del contatto del caso contagioso – T0



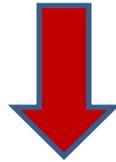
# Gestione del contatto del caso contagioso



# Gestione del caso contagioso

## **POPOLAZIONI PARTICOLARI:**

**Soggetti HIV+ e altri pazienti con grave compromissione del sistema immunitario**



**IGRA anche se TST negativa**

# Gestione del caso contagioso

## **POPOLAZIONI PARTICOLARI:**

Bambini (età  $\leq$  5 anni)



**Valutazione clinica completa**  
anche se TST e/o IGRA sono negativi

# Chi sono i contatti?

- Tutti i soggetti che abbiano condiviso lo stesso **spazio aereo ristretto** con il caso indice (nei tre mesi precedenti la comparsa di segni e sintomi)
- Stabilire dei livelli di **priorità** in relazione al livello di esposizione (metodo dei cerchi concentrici)

# Chi sono i contatti?

- La valutazione del rischio di trasmissione si basa su tre tipi di elementi:
  - a) le caratteristiche di contagiosità del caso
  - b) l'ambiente
  - c) i tipi di contatto tra il caso e le persone che lo circondano

# Tipo di contatto con il caso

- **CONTATTI STRETTI:** familiari e contatti assimilabili a quelli familiari che condividono uno spazio ristretto per un periodo cumulativo di durata elevata (ore/giorni)
- **CONTATTI REGOLARI:** persone che condividono regolarmente lo stesso spazio confinato per un ridotto numero di ore
- **CONTATTI OCCASIONALI:** persone che condividono occasionalmente lo stesso luogo chiuso

# Esempi dei diversi tipi di contatti

<b>Tipo di contatto</b>	<b>Scuola</b>	<b>Luogo di lavoro</b>	<b>Collettività</b>
<b>Stretto</b>	Studenti e professori della stessa classe	Dividono lo stesso ufficio	Compagni di camera
<b>Regolare</b>	Frequentano regolarmente la stessa palestra o utilizzano gli stessi mezzi di trasporto	Dividono regolarmente i pasti con il caso	Frequentano regolarmente lo stesso laboratorio
<b>Occasionale</b>	Altri (es. studenti della stessa sezione)	Altri (es. uffici dello stesso piano)	Altri (es. stesso reparto, stessi spazi comuni)

# Fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione

- **Età:** bambini di età inferiore a 5 anni, adolescenti
- **Condizioni patologiche** che determinano una depressione immunitaria, trattamenti con farmaci immunosoppressori, ecc
- **Infezione da HIV**

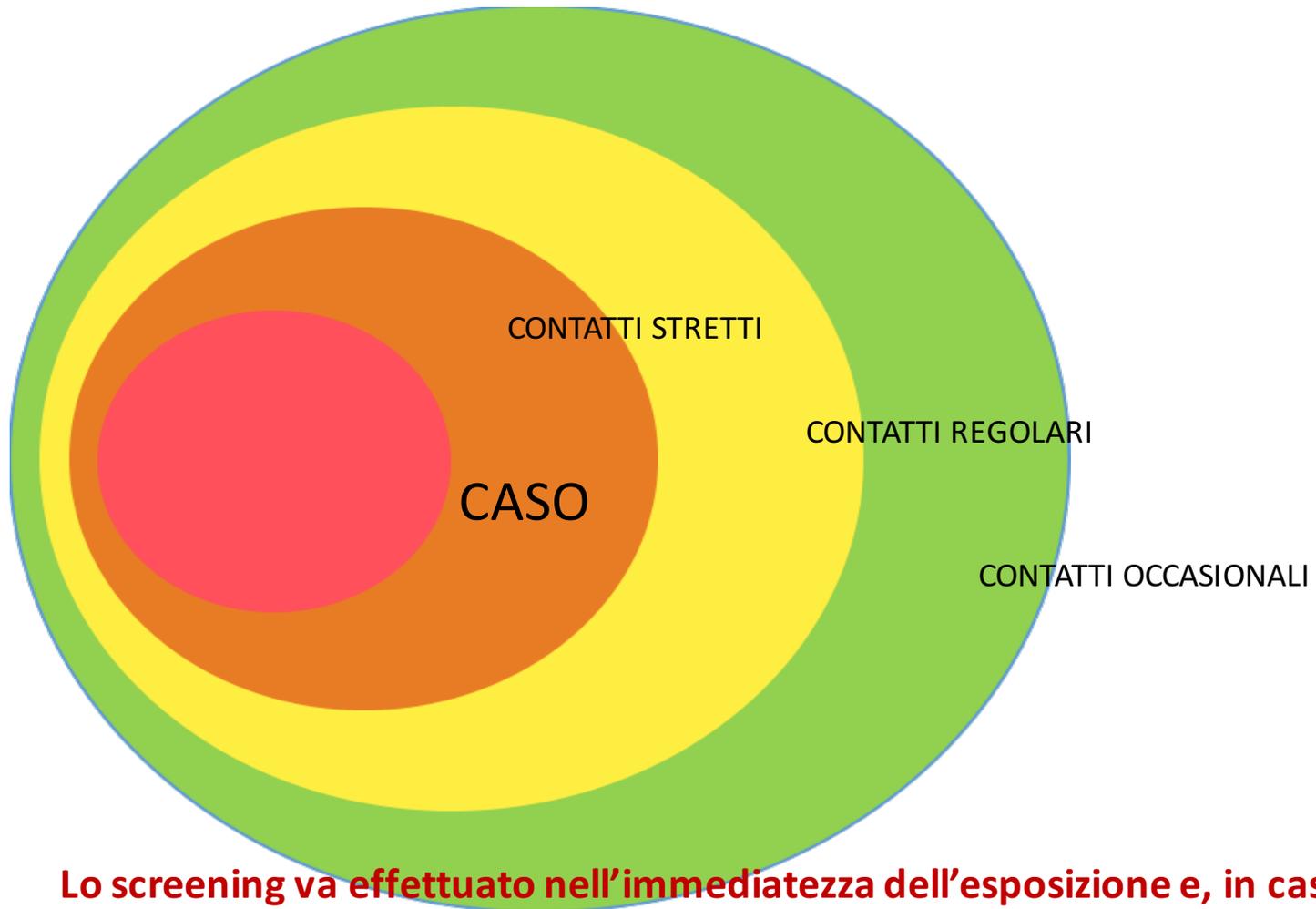
# Fattori protettivi

## ➤ Vaccinazione con BCG:

- I soggetti vaccinati hanno acquisito un'immunità che li protegge parzialmente
- La durata della protezione è stimata in 15 anni

## ➤ Infezione tubercolare pregressa

# Come si gestiscono i contatti



**Lo screening va effettuato nell'immediatezza dell'esposizione e, in caso di cutinegatività, ripetuto dopo 60 giorni**

# Chemioprofilassi

FARMACO	DURATA	QUANDO
ISONIAZIDE	6 Mesi	In tutte le ITL e in tutti i contatti di TBC attiva e HIV+
ISONIAZIDE + RIFAMPICINA	3 Mesi	in alternativa all'Isoniazide, per casi a ridotta aderenza
RIFAMPICINA	4 Mesi	nei casi di TBC resistente all'Isoniazide

**I contatti di soggetti con TB MDR devono essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni**

# Chemioprofilassi

FARMACO	DURATA	QUANDO
ISONIAZIDE	6 Mesi	In tutte le ITL e in tutti i contatti di TBC attiva e HIV+
ISONIAZIDE + RIFAMPICINA	3 Mesi	in alternativa all'Isoniazide, per casi a ridotta aderenza
RIFAMPICINA	4 Mesi	nei casi di TBC resistente all'Isoniazide

**I contatti di soggetti con TB MDR devono essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni**

# Indagine sui contatti in contesti particolari

- Identificare particolari situazioni ad alto rischio di trasmissione che coinvolgono un numero considerevole di persone
- Pianificare e condurre accuratamente l'attività di ricerca dei contatti in accordo con le indicazioni internazionali



*Ministero del Lavoro, della Salute  
e delle Politiche Sociali*

**AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITÀ**

**DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI**

# Caso di TBC in una scuola

- Caso di TBC contagiosa in uno **studente**: valutare prioritariamente, nell'attività di ricerca dei contatti, **gli alunni della stessa classe**.
- Caso di TBC contagiosa in un **insegnante**: valutare gli **studenti** che abbiano frequentato le classi dove l'insegnante ha tenuto lezioni nei 3 mesi precedenti



- Caso indice in un **bambino di età uguale o inferiore a 5 anni** (non è stata identificata la fonte del contagio in famiglia): eseguire la ricerca della fonte in **tutto l'ambito scolastico**

# Caso di TBC su un aereo



- Caso di TB respiratoria in un soggetto che abbia fatto un volo aereo nei 3 mesi precedenti:
  - ricerca dei contatti tra i passeggeri se il volo è durato almeno 8 ore o se il caso indice è una sospetta TB MDR
  - dare la priorità ai passeggeri disposti nella stessa fila e nelle due file precedenti e successive al caso
  - se il caso indice è un membro del personale di bordo non deve essere condotta la ricerca dei contatti tra i passeggeri

# Caso di TBC in Istituti residenziali

- Valutare con priorità coloro che hanno condiviso spazi confinati per almeno 8 ore con il caso indice:
  - Dare priorità ai contatti maggiormente suscettibili al rischio di progressione della malattia

