

LA TUBERCOLOSI

CORSO DI IGIENE
FACOLTA' SCIENZA DELLE FORMAZIONE

DOCENTE DOTT. AMERICO ANDREOZZI
PEDIATRA

...LA STORIA

- Deperimento, tisi, scrofola, Morbo di Pott e la piaga bianca sono i termini che sono stati usati, nel corso della storia, per definire la tubercolosi.
- La sua esistenza si registra da 15.000 o 20.000 anni ed è generalmente accettato che il microorganismo che ne è la causa prenda origine da altri organismi più primitivi dello stesso genere di micobatteri: si pensa infatti che, nella sua evoluzione, alcune specie del batterio siano state capaci di invadere animali ospiti.

...LA STORIA

- La prima evidenza dell'infezione nell'uomo fu trovata in un cimitero vicino Heidelberg, *in alcune ossa del Neolitico* che mostravano il tipo di angolazione spesso vista nella tubercolosi spinale
- Segni della malattia sono stati inoltre trovati nelle *mummie egiziane datate tra il 3000 e il 2400 a.C.* Il caso più convincente fu rinvenuto nella mummia del sacerdote Nesperehen, scoperto nel 1881, che mostra evidenze di tubercolosi spinale con il caratteristico ascesso del muscolo ileopsoas.
- Sembra probabile che Akhenaten e sua moglie Nefertiti morirono entrambi di tubercolosi.
- I Papiri di Ebers, un importante trattato di medicina egizia del 1550 a.C., descrivono una tubercolosi polmonare associata a linfonodi cervicali.
- L'Antico Testamento nomina una malattia "consuntiva" che colpiva gli ebrei se si allontanavano da Dio. Tale malattia viene elencata fra le maledizioni date prima di entrare nella terra di Israele

Una malattia romantica

- Durante il XIX secolo, la tubercolosi fu soprannominata la **Piaga Bianca**, male di vivere , e male del secolo.
- Era vista come una "malattia romantica".
- Si pensava che soffrire di tubercolosi concedesse al malato una sensibilità nascosta.
- La lenta progressione della malattia permetteva una "buona morte" consentendo alle vittime di mettere ordine nei loro affari.
- La malattia cominciò a rappresentare la purezza spirituale e la salute terrena, portando molte giovani donne del ceto alto a impallidire volutamente il loro viso per avere un aspetto malato. Il poeta britannico Lord Byron scrisse nel 1828 , "mi piacerebbe morire di tubercolosi", aiutando a far divenire popolare questa malattia come la malattia degli artisti.
- George Sand amava ciecamente la sua "tisica" amante, Fryderyk Chopin, lo chiamò il suo "povero melanconico angelo"

LA TUBERCOLOSI

Fra le cause di morte *per malattie infettive*, la tubercolosi occupa nel mondo il secondo posto (dopo l'infezione da HIV), uccidendo circa *due milioni di persone ogni anno*, di cui la maggior parte nei Paesi in via di sviluppo.

Negli ultimi 10 anni la tubercolosi è aumentata in Africa, come conseguenza della diffusione dell'infezione da HIV e nell'ex-Unione Sovietica, sia per il cambiamento socio-economico che per il declino del sistema sanitario.

LA TUBERCOLOSI

- La TBC è per antonomasia *la malattia dei poveri*, la cui eziopatogenesi è infettiva solo a metà, dato che attecchisce e prolifera laddove sussistono condizioni di prolungata deprivazione
- In diversi paesi di provenienza degli immigrati la TBC continua ad essere molto diffusa; pur se non ammalati al momento dell'arrivo in Italia ("effetto migrante sano"), alcuni di essi hanno già incontrato il microrganismo e, in specifiche condizioni di immunodeficienza possono sviluppare la malattia

TBC: EZIOLOGIA

- La **tubercolosi** o **tisi**, in sigla **TBC**, è una malattia infettiva causata da vari ceppi di micobatteri, in particolare dal *Mycobacterium tuberculosis*, chiamato anche Bacillo di Koch
- Il complesso MTB include altri tre micobatteri causa di tubercolosi: *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*. I primi due causano la malattia in persone immunocompetenti solo in casi rarissimi. Tuttavia, nonostante il *M. microti* non sia normalmente patogenico, è possibile che la prevalenza di infezioni causate dall'*M. microti* sia stata sottovalutata.
- Altri micobatteri patogenici conosciuti comprendono *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium* e *M. kansasii*.
- Gli ultimi due fanno parte del gruppo di micobatteri non tubercolari. I micobatteri non tubercolari non causano TB o lebbra, ma provocano malattie polmonari simili alla tubercolosi.

TBC: TRATTAMENTO

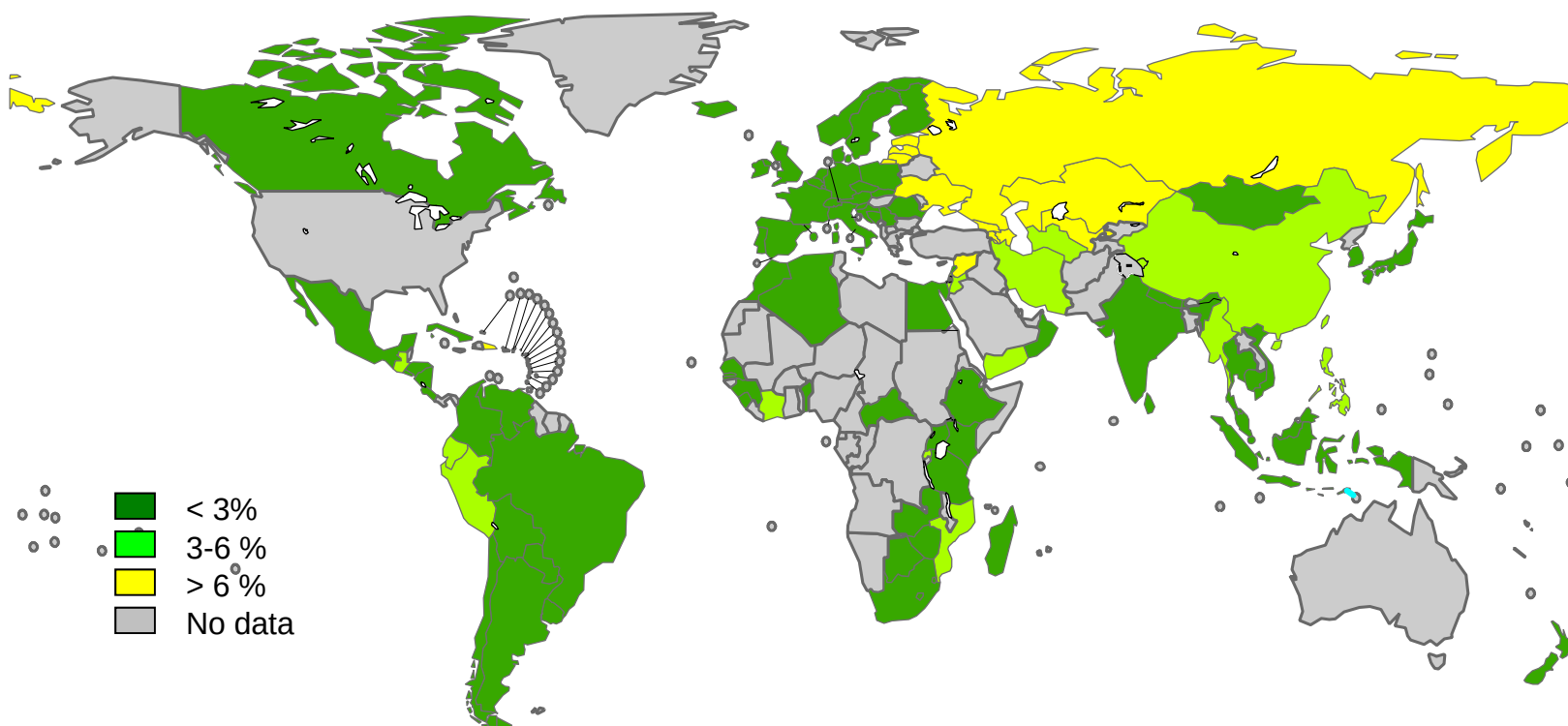
- Il trattamento per la tubercolosi utilizza gli antibiotici per uccidere i micobatteri. I due antibiotici più utilizzati sono **la rifampicina, la streptomina, l'etambutolo e l'isoniazide.**
- La TBC necessita di periodi molto lunghi (dai 6 ai 12 mesi) per eliminare completamente i micobatteri dall'organismo.
- Il trattamento per la TBC latente utilizza solitamente un singolo antibiotico, mentre la TBC attiva viene curata in modo più efficace con la combinazione di diversi antibiotici, per ridurre la possibilità che i batteri sviluppino una resistenza agli antibiotici.
- Persone con infezioni latenti vengono curate per prevenire la possibile evoluzione della TBC nella sua forma attiva.

TBC: CRITICITA'

- La TBC resistente ai farmaci è un problema in molti paesi in via di sviluppo, poiché il trattamento è più prolungato e richiede farmaci più costosi.
- La *tubercolosi multiresistente* (MDR-TB) è definita come TBC resistente ai due medicinali più efficaci di prima linea: la rifampicina e l'isoniazide.
- La *tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci* (XDR-TB) è immune anche a tre o più dei farmaci di seconda linea.
- La *tubercolosi totalmente resistente ai farmaci* (TDR-TB) è resistente a tutti i farmaci ed è ritenuta incurabile. Al 2012, questa forma è stata rilevata in sole tre nazioni: India, Iran e Italia.

MDR-TB among new cases 1994-2007

* Sub-national coverage in India, China, Russia, Indonesia.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved

PATOGENESI

Circa il 90% delle persone infettate da MT è asintomatico.

Tale situazione è detta infezione latente ed ha solo una probabilità del 10%, in tutta la vita, di progredire verso la malattia conclamata che se non trattata ha un tasso di mortalità superiore al 50%

TBC: FISIOPATOLOGIA

- La tubercolosi diffonde attraverso le goccioline di 1-5 micron di diametro, contenenti il *Mycobacterium tuberculosis*. Per il loro piccolo volume le particelle possono rimanere sospese nell'aria da pochi minuti a qualche ora dopo che siano state emesse con la tosse, con lo starnuto, con il parlare. Una volta che siano state inalate le goccioline raggiungono gli alveoli.
- Il *Mycobacterium tuberculosis* viene fagocitato dai macrofagi alveolari, dopodiché inizia la cascata degli eventi che può portare:
 - a) al contenimento dell'infezione fino alla guarigione (90%) o
 - b) alla progressione verso la *malattia attiva* (tubercolosi primaria progressiva).

TBC: FISIOPATOLOGIA

- Sebbene il rischio dello sviluppo di una *malattia attiva* vari molto da un soggetto all'altro, a seconda dell'agente infettivo, dell'età e dell'immunità, viene calcolato che complessivamente il rischio di malattia in un piccolo bambino, infettato di recente, sia del 10%.
- Dopo che sia stato fagocitato dai macrofagi alveolari, il *Mycobacterium tuberculosis* si moltiplica lentamente, ma continuamente e diffonde attraverso i linfatici ai linfonodi ilari.

TBC: FISIOPATOLOGIA

- Nella maggior parte dei soggetti infettati si sviluppa entro 2-8 settimane l'immunità cellulo-mediata. I linfociti T attivati e i macrofagi formano il **granuloma** che limita l'ulteriore moltiplicazione e la diffusione del *Mycobacterium tuberculosis*.
- Il micobatterio che si trova al centro del granuloma necrotico, che ha l'aspetto caseificante, non è sempre eliminato, ma può diventare dormiente con conseguente infezione latente .
- A meno che non ci sia un'insufficienza nell'immunità cellulo-mediata, l'infezione in generale rimane contenuta e la malattia attiva non si sviluppa mai più.

TBC: FISIOPATOLOGIA

- Quando il processo immune dell'ospite non può limitare la moltiplicazione del *Mycobacterium tuberculosis*, insorge la malattia attiva.
- *Questo tipo di sviluppo è molto comune nei bambini in età inferiore ai 5 anni e negli adulti che siano affetti da immunosoppressione, come avviene nell'AIDS.*
- Questa malattia progressiva primaria può manifestarsi nella maggior parte degli organi e dei sistemi, ma avviene più spesso nel polmone, nei linfonodi ilari o nelle lesioni generalizzate ai reni, al cervello, alle ossa, dovute alla diffusione ematogena.

TBC: FISIOPATOLOGIA

- Se da un'area di tessuto danneggiato i batteri riescono ad entrare nel torrente circolatorio, si diffondono attraverso il corpo e creano tanti focolai di infezione; questa grave forma di malattia tubercolare è più comune nei bambini e negli anziani ed è detta TBC miliare.
- I pazienti con questo tipo di TBC hanno un tasso di mortalità, se non trattati, vicino al 100%; se invece trattata precocemente il tasso di mortalità si riduce al 10%

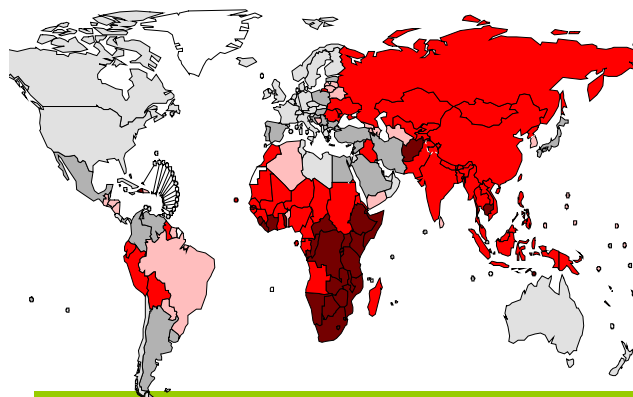
TBC: FISIOPATOLOGIA

- Sebbene inizialmente l'efficace risposta immune del soggetto possa contenere l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, molti fattori possono successivamente intervenire per sviluppare una malattia attiva in seguito alla riattivazione di un vecchio focolaio.
- L'infezione da HIV rappresenta il maggiore singolo fattore di rischio per la progressione della malattia attiva dell'adulto.

TBC: EPIDEMIOLOGIA

- LA POVERTÀ, con tutte le sue manifestazioni secondarie quali la scarsa educazione, condizioni di vita e igiene deprecabili, malnutrizione, fumo e abuso di alcol, rappresenta il più grande determinante socioeconomico dell'epidemia di TBC, al punto che se essa non verrà drasticamente ridotta, non si potrà arrivare a sconfiggere la malattia
- Altre criticità riguardano l'associazione TBC-HIV e la MDR-TBC
- L'OMS stima che nel 2007 vi siano stati 9.3 milioni di casi di TB al mondo e che 1.77 milioni ne siano morte

Latest global TB Estimates - 2006



All forms of TB

Greatest number of cases in Asia;
greatest rates per capita in Africa

**Estimated
number of
cases**

**Estimated
number of
deaths**

9.15 million
(139 per 100,000)

1.65 million
(25 per 100,000)

Multidrug-resistant TB (MDR-TB)

489,000

~130,000

Extensively drug- resistant TB (XDR-TB)

~35,000

~20,000

HIV-associated TB

709,000 (8%)

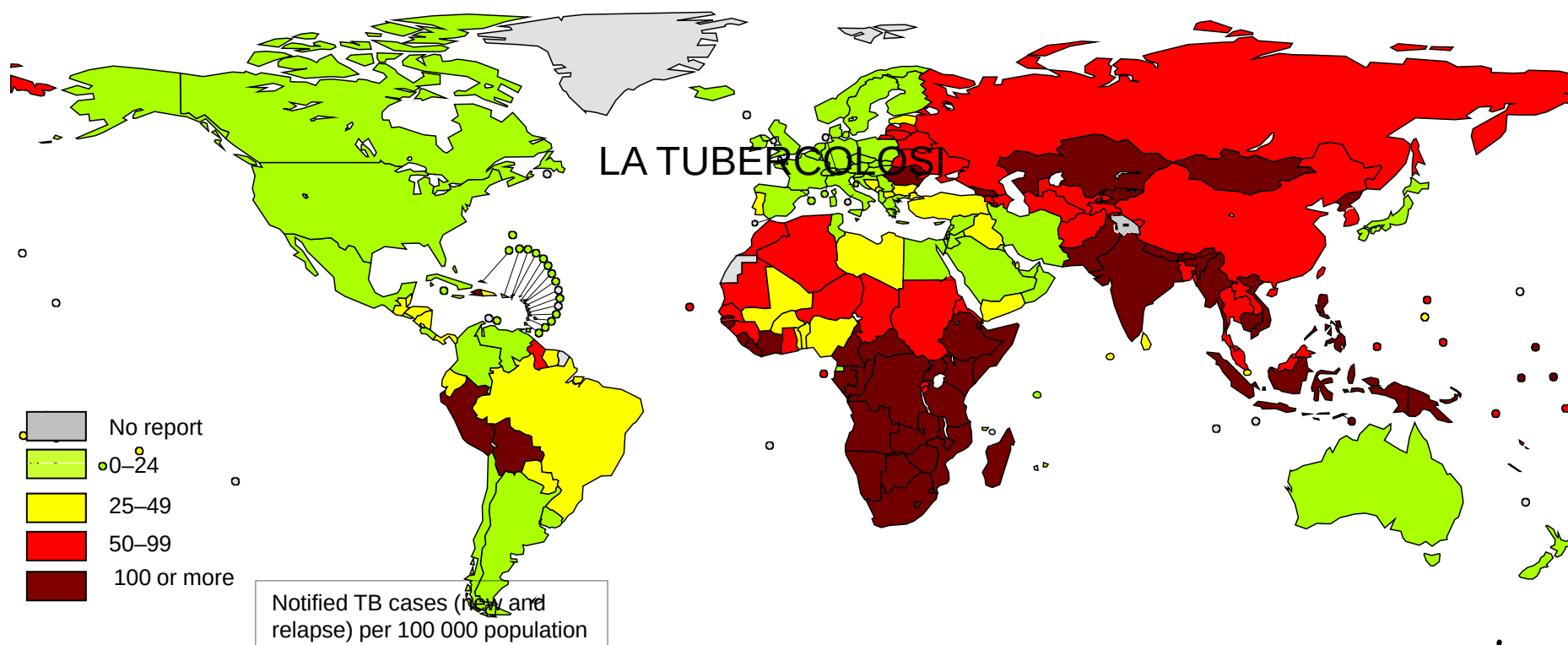
231,000

Tuberculosis notification rates, 2006

(Total N = 5.4 million)



La notifica di nuovi casi nel 2006 è stata di 5,4 milioni, di cui la maggior parte concentrata nell'Africa sub-sahariana, in India e nella Russia asiatica



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2006. All rights reserved



E IN ITALIA?

- 9.1 casi/100.000 nel 1995
- 7.5 casi/100.000 nel 2006
- Questo trend è l'effetto di una riduzione della frequenza della malattia nella popolazione nata in Italia e di un aumento del numero dei casi di TBC da persone immigrate (nel 2006 il 53.8% dei casi totali di TBC in Italia si è verificato in persone nate nel nostro paese e il 46.2% in persone nate all'estero)
- In Italia la MDR si attesta intorno al 3.7% ed è in lieve, ma costante aumento.

TBC: TRASMISSIONE

- La trasmissione può avvenire solo da persone con TBC attiva (non latente).
- La catena di trasmissione può essere interrotta isolando i pazienti con malattia attiva e iniziando una terapia antitubercolare. Dopo 2 settimane di trattamento la persona con una TBC attiva non resistente generalmente cessa di essere contagiosa.
- Se qualcuno si infetta, sono necessarie 3/4 settimane prima che il soggetto appena infettato possa trasmettere l'infezione ad altri

COME SI FA LA DIAGNOSI?

- I pazienti con tosse persistente (della durata di più di 2 settimane) debbono essere sospettati di tubercolosi. Altri sintomi frequenti sono **la febbre**, i **sudori notturni**, la perdita di peso, la dispnea, **l'emottisi** e il dolore toracico.
- Per i bambini è anche importante sapere se essi siano stati in contatto con un soggetto con tubercolosi o con prove sicure di tubercolosi (per esempio intradermoreazione alla tubercolina positiva).

TBC: PREVENZIONE

- 1) diagnosi tempestiva e trattamento adeguato di tutti i casi di TBC
- 2) identificazione dei contatti delle persone affette da TBC, screening e offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti
- 3) screening dei gruppi ad alto rischio per infezione latente e offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti

SCREENING DEI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO

- Lo scopo dello screening è l'identificazione tempestiva dei casi di TBC attiva e l'individuazione dei portatori di TBC latente finalizzata al loro trattamento per prevenire l'evoluzione dell'infezione in malattia
- L'infezione latente viene diagnosticata in una persona non immunizzata mediante il test cutaneo alla tubercolina (tine test) che evidenzia una risposta di eritema e infiltrazione nella sede di inoculo di un estratto proteico purificato (PPD) di M.t.
- Risultano positivi al test sia coloro che hanno una infezione in atto, sia coloro che si sono infettati nel passato o che sono stati vaccinati contro la TBC

TBC: VACCINAZIONE

- La vaccinazione viene attualmente eseguita con il vaccino antitubercolare BCG, un ceppo vivo attenuato di *M. bovis*
- La vaccinazione con BCG non è in grado di prevenire l'infezione tubercolare: l'efficacia protettiva è di circa l'80% nella prevenzione delle forme miliari nei bambini, mentre è estremamente variabile (più bassa) nella prevenzione delle forme polmonari

TBC: VACCINAZIONE IN ITALIA CON BCG

In Italia la vaccinazione con BCG è obbligatoria per:

1) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tuberculinico negativo, e conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da TBC in fase contagiosa

2) personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualsiasi titolo, con test tuberculinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multi farmaco resistenti

PROSPETTIVE FUTURE

- Il BCG offre una certa protezione contro le forme gravi di TBC pediatrica, ma ha dimostrato di essere inaffidabile nei confronti della TBC polmonare negli adulti, che rappresenta la maggior parte del carico di malattia in tutto il mondo.
- Attualmente ci sono più casi di TBC sul pianeta che in qualsiasi altro momento della storia e vi è urgente bisogno di un nuovo vaccino più efficace, che prevenga tutte le forme di TBC, anche quelle da ceppi resistenti ai farmaci, in tutte le età ed anche nelle persone con HIV

**A Mumbai una nuova forma di tubercolosi resistente a tutti i farmaci
Il ceppo avrebbe colpito già dodici persone. Ogni malato potrebbe contagiarne
dalle dieci alle venti all'anno**

- L'India è la nazione con il numero di casi di tubercolosi più alto al mondo e conta circa 1000 morti al giorno. E nelle ultime settimane è arrivato a Mumbai un focolaio del tipo TDR-TB, inattaccabile dai farmaci noti, isolato nei fluidi corporei di dodici pazienti.
- L'acronimo TDR sta per totally drug resistant, ovvero totalmente resistente ai farmaci e dunque non solo ai due medicinali di prima linea (la rifampicina e l'isoniazide), ma anche quelli di seconda linea e quindi totalmente incurabile. Già la tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (XDR-TB) è un problema significativo, soprattutto in Paesi con bassi standard sanitari, anche perché nel caso del batterio tubercolare la resistenza ai farmaci usati in prima istanza è molto più grave, poiché in questi casi si ricorre a farmaci di seconda linea, molto tossici, molto costosi, poco efficaci e in alcuni casi introvabili.

***A Mumbai una nuova forma di tubercolosi resistente a tutti i farmaci
Il ceppo avrebbe colpito già dodici persone. Ogni malato potrebbe contagiarne
dalle dieci alle venti all'anno***

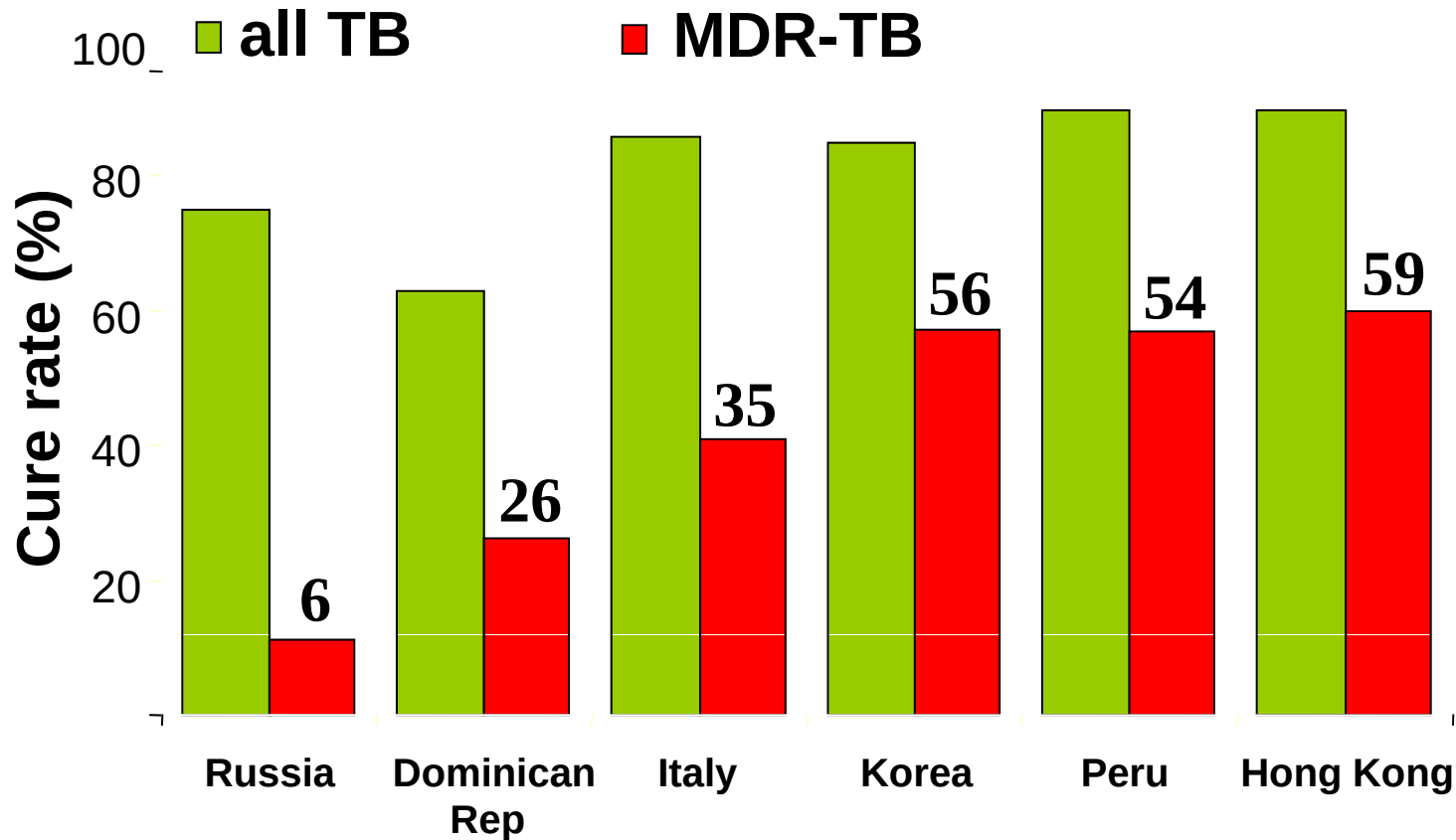
- E' chiaro dunque che la resistenza totale rappresenta una minaccia notevole ed è un po' come tornare all'era pre-antibiotico. In realtà si tratta di una patologia antichissima: resti scheletrici mostrano che gli uomini preistorici avevano la tubercolosi già nel 4000 a.C., e tracce di decadimento dovuto alla TB sono state ritrovate nella spina dorsale di alcune mummie del 3000-2400 a.C. Ma l'aspetto inquietante del problema è la possibilità che si riaffacci l'impossibilità di curare una malattia che rimane ancora oggi molto diffusa. Secondo le stime due miliardi di persone, cioè un terzo della popolazione mondiale, sono stati esposti all'agente patogeno della tubercolosi, mentre annualmente 8 milioni di persone si ammalano e 2 milioni muoiono in tutto il mondo
- ***EMANUELA DI PASQUA 13 GENNAIO 2012***
- Corriere della Sera

MDR-TB is harder to cure



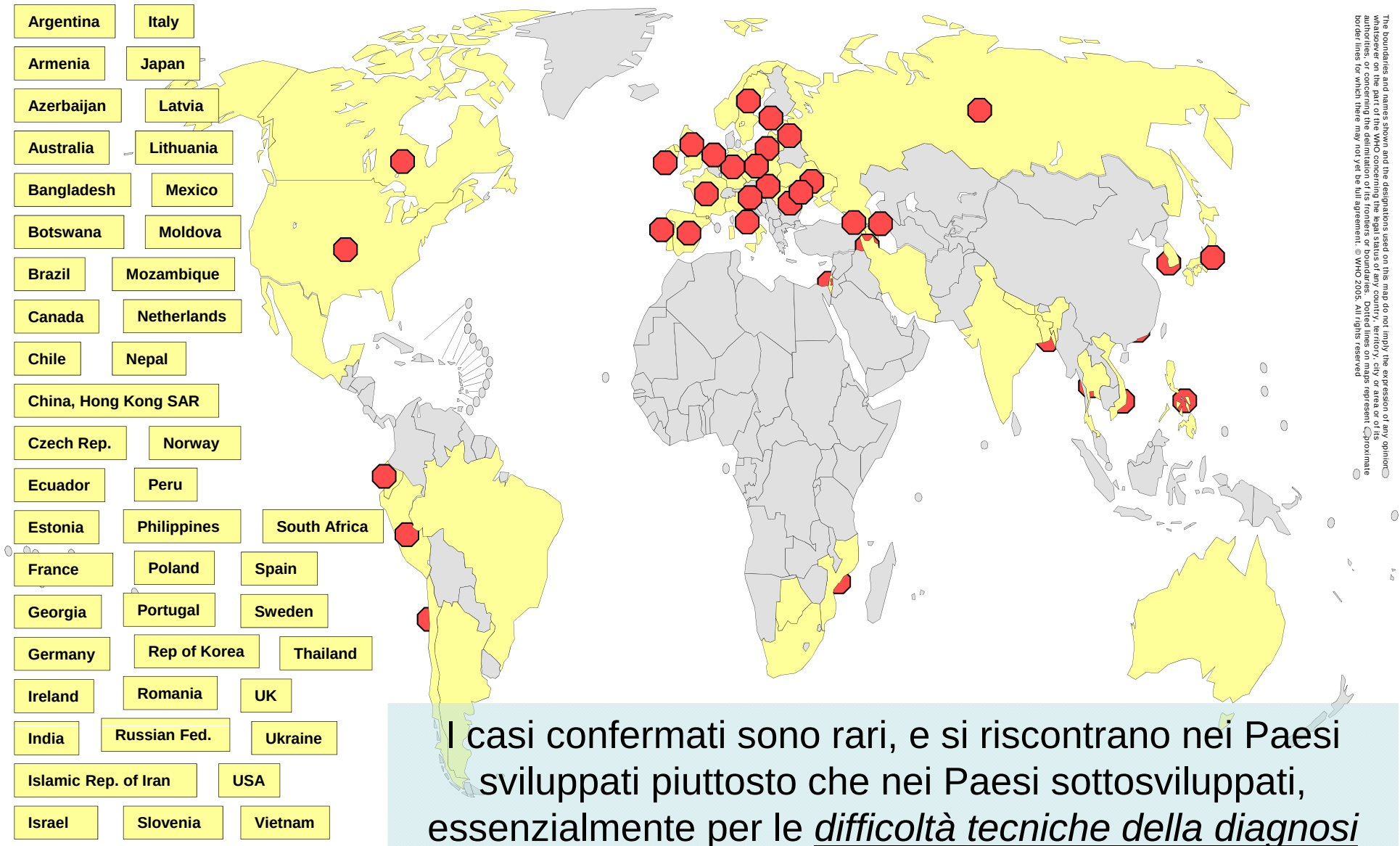
La MDR-TB è naturalmente più difficile da curare

L'istogrammma mostra le percentuali di guarigione nei vari paesi, confrontate con quelle generali della TB (per lo più non resistente)



(Espinal, Raviglione et al. JAMA 2000)

Countries with XDR-TB confirmed Cases as of February 2008

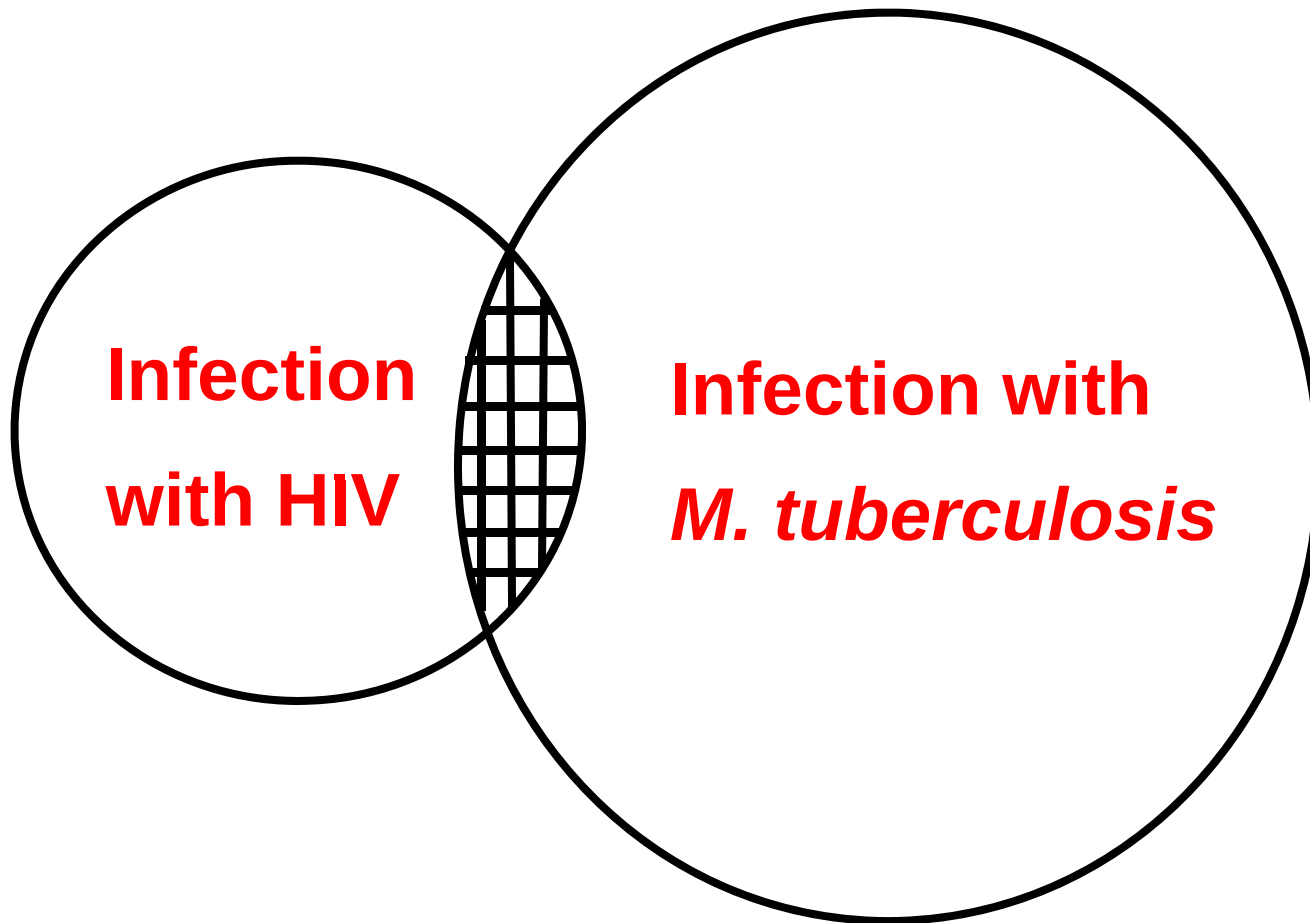


TB/HIV Co-infection

Overlap of two populations



Il problema, sempre gravissimo, della associazione HIV-TB è, naturalmente, maggiore in Africa che in Europa



Rich European Country

TB/HIV Co-infection

Overlap of two populations

Sub-Saharan African country

