

# TUBERCOLOSI

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

## Definizione

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva, contagiosa in caso di coinvolgimento polmonare, provocata dal *Mycobacterium tuberculosis* complex e dall'espressività clinica estremamente variabile, funzione della localizzazione della malattia (può interessare virtualmente qualsiasi organo) e della competenza del sistema immunitario dell'ospite.

## Eziologia

L'agente eziologico della tubercolosi appartiene al *Mycobacterium tuberculosis* complex che comprende *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*. La stragrande maggioranza dei casi di tubercolosi umana sono riferibili all'infezione da *M. tuberculosis* (anche noto come bacillo di Koch in onore del suo scopritore). Il bacillo di Koch è un patogeno esclusivamente umano, aerobio obbligato, debolmente gram-positivo, non mobile, non sporigeno, privo di capsula e ciglia; presenta un elevato contenuto di lipidi (principalmente acidi micolici) che giustifica la caratteristica alcool-acido resistenza dimostrabile con la colorazione di Ziehl-Neelsen all'esame microscopico diretto. La coltura di *M. tuberculosis* richiede terreni arricchiti con glicerolo e altre sostanze organiche (terreni solidi di Lowenstein o di Petraghani) e necessita di essere mantenuta in aerobiosi: la crescita micobatterica in coltura è tipicamente lenta e richiede alcune settimane. L'utilizzo del sistema radiometrico BACTEC permette una più rapida identificazione colturale micobatterica, generalmente in 9-16 giorni, in funzione della carica microbica presente nel campione prelevato dal paziente.



La **trasmissione** della tubercolosi avviene nella stragrande maggioranza dei casi per contagio interumano diretto per via aerea. Fanno eccezione i rari casi di TBC intestinale da ingestione di latte contaminato da *M. bovis* (in passato frequente, ad oggi relativamente rara) ed alcune rare forme cutanee da contaminazione diretta in operatori di laboratori di microbiologia. La trasmissione per via aerea si realizza allorché il paziente infetto emette nell'ambiente esterno i micobatteri mediante starnuti o colpi di tosse: ciò accade nelle forme polmonari cavitariie “aperte”,

nelle quali la caverna tubercolare si apre direttamente nelle diramazioni bronchiali. L'infettività del paziente dipende pertanto dalla localizzazione della caverna tubercolare, dalla quantità di micobatteri eventualmente emessi (misurabile mediante esame microscopico diretto dell'espettorato), dalla eventuale presenza di tosse e dalla durata e vicinanza dei contatti. In generale la trasmissione aerea avviene in luoghi chiusi e, di norma, necessita di una prolungata esposizione associata ad un inoculo multiplo di particelle aereosolizzate contenenti il micobatterio. Da sottolineare che il micobatterio presente nelle particelle aerosolizzate di norma sopravvive alcune ore in ambienti chiusi con ricambio d'aria insufficiente e non esposti alla luce solare diretta (il micobatterio è sensibile alle radiazioni UV).

## Epidemiologia

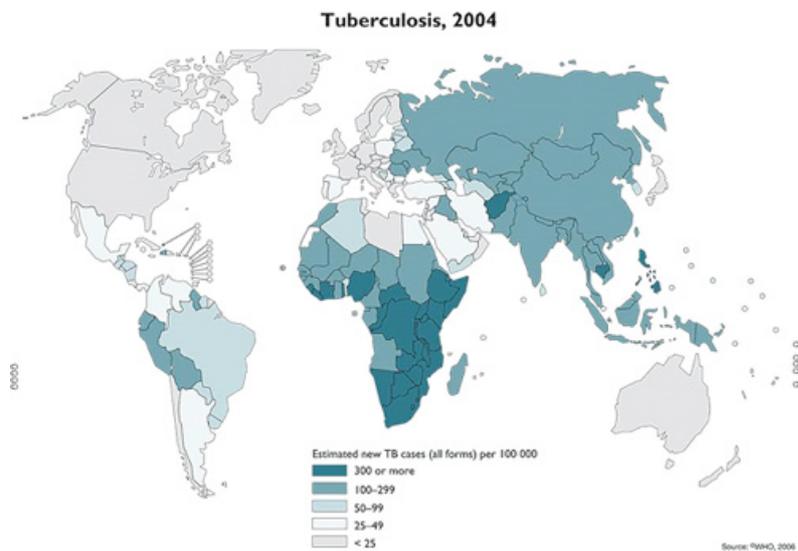
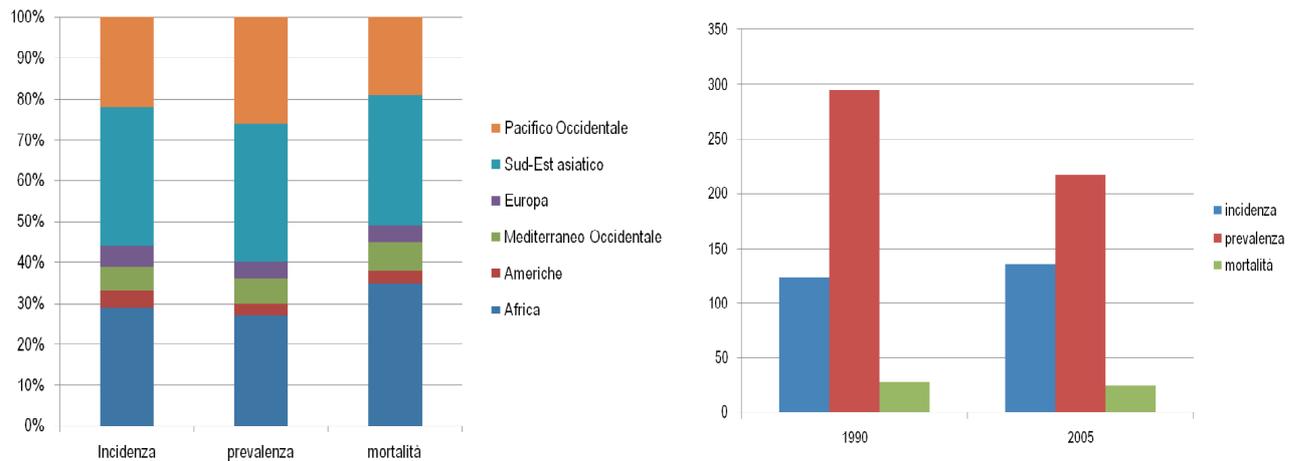
### La situazione nel mondo

Considerato l'elevato carico di morbilità e mortalità derivante dalla malattia tubercolare, a partire dai primi anni novanta, l'OMS ha attivato specifici programmi di controllo della malattia. Circa un terzo della popolazione mondiale è infettata dal *M. tuberculosis* e, dunque, potrebbe sviluppare la malattia nelle fasi successive della propria vita; l'80% di tutti i nuovi casi si concentra in 22 Paesi. Le regioni OMS del Sud-Est Asiatico, dell'Africa e del Pacifico Occidentale rappresentano le zone del mondo con più elevati tassi di incidenza, prevalenza e mortalità per malattia tubercolare (tabella 1 e figura 1). Secondo stime dell'OMS, nel 2005, circa il 60% dei casi di TBC nel mondo sarebbe stato individuato ed il successo terapeutico sarebbe stato ottenuto nell'84% dei casi trattati. Secondo le medesime stime, nel 2005 nel mondo vivevano 14.052.212 di pazienti affetti da TBC, di cui il 93% residente al di fuori di Europa e Americhe (tabella 1). Nel solo 2005 sarebbero stati registrati nel mondo 8.810.805 nuovi casi di infezione tubercolare e 1.577.207 decessi ad essa correlati (tabella 1): rispettivamente il 91% dei nuovi casi ed il 92,7% dei decessi si riferivano a pazienti che vivevano o erano originari di Paesi al di fuori di Europa e Americhe.

Tabella 1: Stima di incidenza, prevalenza e mortalità per tubercolosi (OMS, 2005)

Regione geografica (OMS)	Incidenza				Prevalenza		Mortalità	
	Tutte le forme di TBC		Forme con espettorato positivo		Numero assoluto	n/100.000 abitanti	Numero assoluto	n/100.000 abitanti
	Numero assoluto	n/100.000 abitanti	Numero assoluto	n/100.000 abitanti				
Africa	2.529.000	343	1.088.000	147	3.773.000	511	544.000	74
Americhe	352.000	39	157.000	18	448.000	50	49.000	5,5
Mediterraneo Orientale	565.000	104	253.000	47	881.000	163	112.000	21
Europa	445.000	50	199.000	23	525.000	60	66.000	7,4
Sud-Est Asiatico	2.993.000	181	1.339.000	81	4.809.000	290	512.000	31
Pacifico Occidentale	1.927.000	110	866.000	49	3.616.000	206	295.000	17
<b>Totale</b>	<b>8.811.000</b>	<b>136</b>	<b>3.902.000</b>	<b>60</b>	<b>14.052.000</b>	<b>217</b>	<b>1.577.000</b>	<b>24</b>

Figura 1. Sn. Suddivisione percentuale dei tassi di incidenza, prevalenza e mortalità da TBC per regione OMS (2005); Dx. Evoluzione (1990 vs 2005) mondiale di incidenza, prevalenza e mortalità da TBC



Per ciò che concerne i pazienti HIV positivi, nel 2005, essi rappresentavano globalmente il 7,1% del totale dei pazienti tubercolotici, il 2,2% dei nuovi casi ed il 12,3% dei decessi da TBC (in Africa, invece, circa 1/3 del carico globale della malattia tubercolare interessa individui HIV positivi). Raffrontando i dati relativi al 1990 ed al 2005 (figura 1) il tasso di incidenza per tubercolosi è passato da 124/100.000 a 136/100.000 nuovi casi, mentre il tasso di prevalenza è passato da 295/100.000 a 217/100.000 casi ed il tasso di mortalità da 28/100.000 a 24/100.000 casi. L'importante declino del tasso di prevalenza (-26%), associato all'incremento del tasso di incidenza (+9%) ed alla riduzione del tasso di mortalità (-14%) osservati nel 2005 può indicare che, rispetto al 1990, la quantità di casi di tubercolosi intercettata/diagnosticata e trattata dai sistemi sanitari è stata maggiore determinando anche una riduzione della mortalità per malattia tubercolare. L'aumento del tasso di incidenza osservato nel 2005 rispetto al 1990, potrebbe invece dipendere da una maggior capacità dei sistemi sanitari di intercettare/diagnosticare i nuovi casi di malattia tubercolare, oppure da una maggior contagiosità dei casi di tubercolosi sfuggiti all'osservazione delle strutture sanitarie.

Per ciò che riguarda i casi di MDR-TBC (Multi-Drug Resistant Tuberculosis), l'OMS stima che nel mondo vi siano circa 500.000 nuovi casi all'anno. Nel corso del 2005 sono stati isolati 18.422 ceppi MDR di *M. tuberculosis*, di cui 1.964 in nuovi casi di infezione tubercolare. Secondo le stime di alcuni Autori realizzate sui dati OMS, i ceppi di micobatteri MDR costituirebbero il 2,7% del totale dei nuovi casi di infezione tubercolare ed il 18,5% dei pazienti precedentemente trattati con antitubercolari: il 62% della problematica della MDR del *M. tuberculosis* interessa India, Russia e Cina.

### La situazione in Italia

Dalla seconda metà del XIX secolo sino al 1980 vi è stata una progressiva riduzione della frequenza della tubercolosi nella popolazione italiana, mentre nell'ultimo ventennio il trend epidemiologico è stato sostanzialmente stabile. Nel periodo 1995-2005 il tasso di incidenza di tubercolosi è diminuito, passando da 10 a 7 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel 2005 in Italia vivevano 4.137 individui con malattia tubercolare (78% nuovi casi), di cui il 73% affetto da forma polmonare ed il 27% da forme extra-polmonari: nelle forme polmonari un esame diretto dell'espettorato è stato eseguito nel 68% dei casi con un tasso di positività riscontrato pari a 2,4 casi/100.000 abitanti. Nel periodo 1999-2005 il 32% del totale dei casi notificati ha interessato cittadini non italiani, passando dal 22% del 1999 al 44% del 2005. Nei cittadini non italiani l'infezione tubercolare insorge principalmente nella fascia di età 25-34 anni (peraltro quella maggiormente rappresentata fra i cittadini stranieri), mentre negli italiani insorge principalmente in una fascia di età più avanzata (55-64 anni). Pur esistendo un certo grado di sottotifica della tubercolosi, il profilo epidemiologico della patologia in cittadini non italiani può essere sovradimensionato ed il grado di distorsione del dato varia tra i diversi gruppi etnici in funzione della proporzione di immigrati irregolari nelle diverse comunità. Nella valutazione del rischio di malattia tubercolare in un soggetto immigrato va considerato, oltre al grado di diffusione della patologia nel Paese di provenienza, anche il tempo trascorso dalla data di distacco dal Paese di origine in quanto il rischio di sviluppare una tubercolosi è maggiore nei primi due anni di immigrazione (il 33% dei casi totali si verifica tra il 1° ed il 2° anno di arrivo); tale dato è anche funzione delle condizioni igienico-sanitarie nelle quali l'immigrato vive, nonché del suo status nutrizionale. Nel periodo 1995-2002 in Italia sono stati registrati 4.215 decessi per tubercolosi (tasso di mortalità 0,72/100.000 abitanti), mentre il tasso di letalità è passato dal 12% del 1995 al 10% del 2002. I dati relativi alla coinfezione TBC-HIV in Italia sono relativamente scarsi: secondo l'OMS, nel 2005, circa il 13% dei nuovi casi di tubercolosi avrebbe interessato pazienti HIV positivi; inoltre, nel periodo 2004-05, il 5,1% dei pazienti con AIDS avrebbe sviluppato una tubercolosi polmonare.

Per ciò che concerne il problema della resistenza farmacologica della tubercolosi, i dati disponibili in Italia sono forniti dal Progetto SMIRA (Studio Multicentrico Italiano sulla Resistenza Antitubercolare) coordinato dall'ISS: nel periodo 1998-2001, su 2.439 isolati tubercolari, i ceppi di micobatteri MDR sono stati l'1,1% del totale nei pazienti naive per terapia antitubercolare ed il 30,4% nei pazienti precedentemente esposti ad una terapia antitubercolare (stratificando i dati di prevalenza per età, sesso o sieropositività per HIV non sono state trovate differenze statisticamente significative). In un altro studio condotto nel periodo 2003-2006 in tre centri di riferimento nazionale per la tubercolosi (Sondalo, Milano, Roma) la percentuale di MDR

ottenuti da 2140 colture positive per *M. tuberculosis* è stata del 3,8% (72% in cittadini non italiani), mentre per ceppi XDR (Extensively Drug Resistant) è stata pari a 0,4% (50% in cittadini non italiani): la mortalità da XDR-TBC si è rivelata essere 5 volte superiore a quella dovuta a MDR-TBC. Tale situazione non costituisce un problema maggiore di sanità pubblica, ma necessita di mantenere alta l'attenzione e l'efficienza del sistema di sorveglianza.

## Patogenesi

Lo sviluppo e l'evoluzione della tubercolosi dipendono dalla carica micobatterica infettante, dalla fitness del micobatterio e, soprattutto, dalla competenza del sistema immunitario dell'ospite. Una volta che le particelle aerosolizzate infette penetrano nell'albero respiratorio, la gran parte di esse viene espulsa grazie all'azione dell'apparato ciliare della mucosa, mentre quelle di minori dimensioni riescono a penetrare sino agli spazi alveolari distali originando un primo focolaio infettivo (focolaio parenchimale primario). Questo generalmente si localizza in zona sub-pleurica in regione polmonare media (porzione inferiore dei lobi superiori e porzione superiore dei lobi inferiori e del lobo medio) ove la maggior ventilazione favorisce la deposizione e la crescita dei micobatteri. I bacilli tubercolari vengono fagocitati dai macrofagi alveolari e, nella maggior parte dei casi, riescono a sopravvivere all'interno dei fagolisosomi causando una lisi cellulare che amplifica la flogosi locale. Successivamente avviene il richiamo in loco di linfociti e monociti (questi ultimi si differenziano in macrofagi che fagocitano i bacilli rilasciati dalle cellule in fase degenerativa) con sviluppo del focolaio di polmonite. La risposta immunitaria specifica si instaura di norma 2-4 settimane dopo l'infezione: studi recenti hanno dimostrato il ruolo chiave svolto dall'IFN- $\gamma$  e dal TNF- $\alpha$  nella modulazione della risposta immune al micobatterio. La risposta immune specifica è caratterizzata dalla capacità di promuovere la distruzione antigene-mediata dei macrofagi non attivati e contenenti bacilli in fase moltiplicativa (ipersensibilità ritardata –tipo IV- verso antigeni bacillari) e dalla capacità di attivare il killing macrofagico dei bacilli (immunità cellulo-mediata). La prima tipologia di risposta immunitaria determina la formazione di aree di necrosi cellulare (caseosa) nelle quali, grazie al pH acido ed alla bassa tensione di ossigeno, i bacilli tubercolari non riescono a moltiplicarsi. Attorno a queste aree necrotiche, come già detto, si accumulano linfociti e monociti che, grazie alla risposta immunitaria specifica, si trasformano in macrofagi attivati (cellule epitelioidi) che possono anche fondersi tra loro (cellule giganti di Langhans). In tal modo ha origine il granuloma tubercolare che rappresenta il corrispettivo anatomico-patologico del tentativo operato dalla risposta immunitaria specifica dell'ospite di arginare la moltiplicazione e la diffusione dei bacilli tubercolari e che si ritrova in tutti i siti (primitivi e secondari) di replicazione bacillare. I macrofagi infetti possono poi veicolare i bacilli nei linfonodi loco-regionali (ilari, mediastinici, talvolta anche sovraclaveari e retroperitoneali) e, nei soggetti immunodepressi, diffonderli anche per via ematogena verso tessuti che possono facilitare la replicazione bacillare quali aree postero-apicali polmonari, linfonodi, reni, epifisi delle ossa lunghe, corpi vertebrali, meningi. Pertanto la rapidità della comparsa e l'efficacia della risposta immunitaria specifica permettono di arginare la progressione e diffusione dell'infezione tubercolare.

Nel 90% dei casi di infezione tubercolare, l'azione di contenimento operata dalla risposta immunitaria specifica impedisce lo sviluppo della malattia tubercolare; le lesioni granulomatose tubercolari si trasformano così in noduli fibro-sclerotici che vanno poi incontro a fenomeni di

calcificazione ed i micobatteri confinati alle aree di necrosi o localizzati nel citoplasma dei macrofagi ove impediscono la formazione del fagolisosoma, entrano in uno stato di latenza microbiologica. La durata della latenza dell'infezione tubercolare dipende dall'efficienza della sorveglianza immunitaria dell'ospite, potendo durare anche decenni. Nel restante 10% circa dei casi l'infezione può evolvere invece in malattia tubercolare: l'attivazione del killing macrofagico non è sufficiente e la risposta di ipersensibilità ritardata –tipo IV- ad antigeni bacillari (distruzione di macrofagi non attivati contenenti bacilli) determina un'ulteriore estensione dell'area di necrosi caseosa che crea condizioni ambientali favorevoli alla moltiplicazione bacillare. Il materiale così colliquo e ricco di bacilli si estende nel parenchima polmonare determinando la formazione di cavitazioni (all'interno delle quali si creano le condizioni ideali all'ulteriore proliferazione bacillare) e si diffonde alle strutture linfo-ematiche locali, attraverso le quali può diffondersi ad altri siti corporei. Il ruolo del sistema immunitario è fondamentale per la patogenesi dell'infezione tubercolare. Conseguenze che, in soggetti affetti da immunodepressione transitoria o permanente, l'evoluzione del quadro clinico sarà necessariamente più diversificata e severa.

### Manifestazioni cliniche e storia naturale

L'infezione primaria tubercolare non è sinonimo di malattia tubercolare: infatti gli individui immunocompetenti che entrano in contatto con il micobatterio si infettano in modo del tutto asintomatico. In caso di deficit immunologico, carica micobatterica infettante elevata, ceppi particolarmente virulenti, l'infezione primaria, così come la reinfezione endogena o esogena, danno origine alla malattia tubercolare. La classificazione nosografica della tubercolosi è riassunta nella tabella 2.

Tabella 2: Classificazione della tubercolosi

Infezione primaria	- Complesso primario
Tubercolosi primaria	- Tuberculosi morbigena semplice - Adenopatia primaria ilare satellite - Tuberculosi primaria ad evoluzione tisiogena
Tubercolosi post-primaria	- Tuberculosi miliare (acuta diffusa, subacuta/cronica diffusa, polmonare circoscritta) - Tuberculosi polmonare essudativa - Tuberculosi cavitaria cronica (tisi)
Tubercolosi extra-polmonare	- Meningite tubercolare - Sierosite tubercolare (pleurite, pericardite, peritonite) - TBC renale - TBC genitale - TBC ossea - TBC linfonodale - TBC intestinale - Ecc..

### **Infezione primaria**

In passato nei paesi industrializzati il primo contatto con il bacillo di Koch avveniva nel primo decennio dell'infanzia, mentre attualmente è più frequente nell'età di giovane adulto. Per contro nei paesi a risorse limitate endemici per tubercolosi, il primo contatto continua ad avvenire nei primi anni di vita. L'infezione primaria si localizza a livello polmonare nella stragrande maggioranza dei casi. Il sito di infezione corrisponde alle zone maggiormente ventilate del polmone (più frequentemente nel polmone destro) ed è causa di un'alveolite essudativa che, associata all'adenite satellite ilo-mediastinica ed alla linfangite intermedia, costituisce il cosiddetto complesso primario. Nei soggetti immunocompetenti l'infezione primaria è clinicamente silente e, considerata la dimensione del focolaio (diametro < 1 cm), l'esame obiettivo è spesso negativo. L'infezione può rimanere silente per tutta la vita o, in caso di deficit anche transitorio dell'immunosorveglianza, divenire clinicamente evidente per riattivazione dei bacilli rimasti in stato di latenza all'interno del focolaio primitivo (reinfezione endogena).

### **Tubercolosi primaria**

Si definisce tubercolosi primaria il quadro di infezione primaria clinicamente manifesto. Si distinguono:

#### *Tubercolosi primaria morbigena semplice*

Le manifestazioni cliniche di questa forma clinica sono da riferire essenzialmente a fenomeni di ipersensibilità ritardata (tipo IV) polmonari ed extrapolmonari. L'esordio clinico è generalmente brusco con febbre sub-continua, sudorazione profusa e tosse modesta con scarsa espettorazione. Le manifestazioni extrapolmonari eventualmente osservabili sono la cherato-congiuntivite flitturnolare e l'eritema nodoso. Nel primo caso il paziente lamenta fotofobia, lacrimazione e presenta piccole flittene sulla congiuntiva bulbare; nel secondo caso, dopo alcuni giorni di febbre, sulle facce estensorie degli arti compaiono lesioni nodulari sottocutanee infiltranti e dolorose, di colorito inizialmente rossastro e successivamente violaceo. In generale il quadro clinico regredisce spontaneamente nell'arco di 1-2 settimane.

#### *Adenopatia primaria ilare attiva*

Quando per la virulenza ed entità della carica bacillare o per scarsa competenza del sistema immune dell'ospite, il focolaio parenchimale del complesso primario tende a regredire, ma il serbatoio linfoghiandolare continua nella sua attività di replicazione micobatterica, si costituisce la cosiddetta adenopatia ilare attiva. L'esordio della sintomatologia può essere acuto (febbre, malessere, tosse secca e stizzosa, sudorazione notturna, progressivo deterioramento delle condizioni generali) o subacuto (febbricola vespertina, modica tosse). In caso di comparsa di dolore toracico bisogna sospettare un coinvolgimento pleurico. Possibile la presenza di manifestazioni extrapolmonari come descritto per la forma morbigena semplice. Il quadro clinico tende, in soggetti immunocompetenti, ad una regressione spontanea, anche se è possibile una disseminazione ematogena dell'infezione (miliare acuta del periodo primario).

### *Tubercolosi primaria ad evoluzione tisiogena*

Si osserva generalmente in soggetti immunodepressi ed è dovuta ad ulcerazione del focolaio polmonare primitivo con conseguente disseminazione bacillare. L'evoluzione tisiogena è da sospettare allorché il paziente mostri persistenza dei sintomi o franca evoluzione degli stessi con decadimento delle condizioni generali, anemia, febbre elevata, espettorazione abbondante. I fenomeni di necrosi colliquativa, oltre a causare la formazione della cavità polmonare primaria e dell'adenopatia satellite, possono favorire una diffusione broncogena (quadri di broncopolmonite caseosa) oppure ematogena (miliare acuta del periodo primario) dell'infezione.

### **Tubercolosi post-primaria**

Si osserva in caso di reinfezione endogena o superinfezione esogena; la prima deriva da riattivazione dei bacilli latenti presenti nel focolaio primitivo di infezione a seguito di deficit (anche transitori) dei meccanismi di immunosorveglianza.

### *Tubercolosi miliare*

Questa forma, osservabile anche nel periodo primario ma tipica del periodo post-primario, consiste in una vera e propria sepsi tubercolare a partenza da un focolaio colliquato (generalmente un linfonodo) che si rompe in un vaso sanguigno o linfatico. L'organismo ospite è già sensibilizzato al micobatterio; nei siti di impianto del bacillo tubercolare la risposta immune determina la formazione del cosiddetto tubercolo miliarico (diametro di circa 1 mm), costituito da una zona di necrosi caseosa centrale circondata da cellule epitelioidi e di Langhans ed un anello di plasmacellule e fibroblasti. Qualora la diffusione dell'infezione si limiti ad alcune aree dei polmoni si parla di "miliare circoscritta"; qualora invece la disseminazione interessi gran parte del parenchima polmonare ed organi extratoracici si parla di "miliare diffusa". Clinicamente si distinguono:

#### a. Forma miliare acuta diffusa

I prodromi della malattia sono rappresentati da sintomi poco caratteristici quali astenia, anoressia, calo ponderale, febbre intermittente, sudorazione notturna, artralgie. Successivamente compare febbre elevata (39-40°C) continua o remittente, tachicardia con polso piccolo e molle, dispnea, tachipnea intensa, pallore seguito da cianosi al volto ed alle estremità, cefalea, obnubilamento del sensorio. L'espettorato è inizialmente scarso e solo successivamente alla confluenza e colliquazione di più tubercoli miliarici, può divenire più abbondante e di aspetto emoftoico. I reperti obiettivi toracici generalmente sono scarsi: possibile lieve iperfonesi plessica basale ed ipofonosi plessica apicale, rumori secchi bronchiali, rantoli crepitanti e sub-crepitanti diffusi, rumori da eventuali sfregamenti pleurici. Il quadro radiologico è caratteristico e fondamentale ai fini della diagnosi. Il quadro sintomatologico può esser confuso con la febbre tifoide; elementi di diagnosi differenziale (oltre alla sierologia di Widal, positiva nel tifo) sono rappresentati dalla presenza di tachicardia e dispnea ingravescente con cianosi che, generalmente, sono assenti nella

febbre tifoide. Frequente la disseminazione meningea dell'infezione tubercolare con tipica localizzazione alla base dell'encefalo.

b. Forme miliari subacuta e cronica diffusa

Queste forme sono legate a disseminazioni bacillari meno imponenti, sia qualitativamente che quantitativamente, rispetto a quanto osservabile nella forma acuta e non rappresentano un fenomeno di cronicizzazione di quest'ultima. Il decorso della forma subacuta è meno grave della forma acuta ed ha una durata di 4-6 mesi. La sintomatologia è caratterizzata da calo ponderale, febbre elevata, astenia, sudorazione notturna, artralgie, cui si associano emottisi, dispnea e cianosi; l'espettorato è spesso scarso, ma generalmente bacillare. Per ciò che concerne la forma cronica, il decorso può essere clinicamente silente per molti anni. Nelle fasi sintomatiche il paziente lamenta astenia, anoressia, calo ponderale significativo, pallore cutaneo, tosse, dispnea di grado variabile, possibili algie toraciche, episodi di emoftoe, puntate febbrili irregolari e non sempre rilevanti. A ciò si possono aggiungere sintomi improvvisi a carico degli organi colpiti dall'infezione: emottisi, manifestazioni oculari, urogenitali, cutanee. Accanto alle forme ad evoluzione lenta con tendenza alla guarigione per fibrosi, si riconoscono anche forme ad andamento progressivo con riattivazioni, disseminazioni ravvicinate, escavazioni, nelle quali si possono avere "generalizzazioni miliariche acute" gravi (disseminazioni urogenitali, peritoneali, ossee, intestinali, surrenali), broncopolmoniti caseose da aspirazione broncogena, rottura di bolle enfisematose e pneumotorace spontaneo secondario, rottura di vasi di calibro medio-grande accompagnata da emottisi massiva e potenzialmente letale. All'esame obiettivo toracico, in assenza di fenomeni cavitari, il reperto è tendenzialmente scarso: all'ascultazione il respiro è aspro, accompagnato da crepitii e sfregamenti pleurici.

c. Forme miliari circoscritte

Sono forme da disseminazioni ematogene circoscritte che colpiscono i polmoni e si distinguono in forme ad interessamento apicale ed extra-apicale. In generale sono forme a decorso clinico lento che può diventare evidente soltanto in fase avanzata. Alla sintomatologia generale aspecifica, si possono associare espettorazione emoftoica, fenomeni bronchitici (talvolta ad impronta asmatica) intermittenti; possibile la formazione di caverne. Obiettivamente la regione apicale colpita appare ipomobile, con ipofonesi plessica più o meno marcata delle regioni sovra e sottoclaveari; il murmure vescicolare all'auscultazione è aspro, talvolta diminuito e/o accompagnato da rumori pleurici e bronchiali. In caso di presenza di una caverna, l'area colpita presenta iperfonesi plessica con rantoli auscultatori. Al decorso cronico con tendenza all'esaurimento e stabilizzazione clinica, si può sovrapporre la riattivazione dei focolai che, in caso di soggetti non immunocompetenti, può determinare quadri miliarici acuti diffusi.

*Tubercolosi polmonare essudativa*

La tubercolosi polmonare essudativa del periodo post-primario comprende quadri clinico-anatomici caratterizzati da un'intensa componente essudativo-caseosa e da una scarsa tendenza alla reazione fibrosa delimitante. I focolai essudativi hanno l'aspetto infiltrativo nodulare ad

estensione acinosa, acino-nodosa, lobulare, zonale, lobare; difficilmente si mantengono isolati e, in assenza di intervento, tendono ad estendersi e confluire evolvendo verso l'escavazione per necrosi caseosa eccentrica. Esordio e decorso clinico dipendono dall'entità del parenchima coinvolto nel processo; in generale le forme ad estensione lobare o a focolai multipli presentano un esordio acuto e una sintomatologia più grave. I reperti obiettivi dipendono dall'estensione e dalla localizzazione del processo, nonché dallo stadio anatomopatologico in cui si trova il parenchima polmonare coinvolto. In assenza di interventi terapeutici, tali forme tendono ad evolvere verso forme polmonari cavitare associate ad eventuali disseminazioni miliariformi acute.

### *Tubercolosi cavitaria cronica (tisi)*

La tubercolosi post-primaria, quando evolve verso la cronicità, si estrinseca in quadri polimorfi, dominati soprattutto dalla caverna tubercolare (tisi) e da una marcata componente fibrotica, espressione del raggiunto equilibrio tra gli insulti del bacillo tubercolare e la risposta immunitaria specifica dell'organismo ospite. Ne segue una difficile definizione clinico-patogenetica di questo processo in quanto non è sempre facile risalire ai quadri originari ed il decorso non è costante per successione e sovrapposizione di differenti episodi morbosi. L'espressività clinica della tisi dipende dalle fasi di malattia. Durante la formazione dei processi cavitari, può esser presente una sintomatologia prodromica caratterizzata da sintomi generali aspecifici (astenia, febbre, sudorazioni, calo ponderale). Una volta formate le caverne i sintomi respiratori possono diventare predominanti: compare tosse con scarsa espettorazione ed episodi di emoftoe, dispnea di grado variabile. Nei soggetti affetti da tisi coesistono processi cavitari in diverse fasi evolutive con esiti cicatriziali parenchimali perilesionali che rendono ragione della variabilità sintomatologica ed obiettiva del quadro clinico. In assenza di un intervento terapeutico, l'evoluzione è lenta, talvolta accelerata dall'insorgenza di episodi acuti intercorrenti più o meno gravi, ma progressiva ed inesorabile verso l'esito infausto.

## **Tubercolosi extra-polmonare**

### *Meningite tubercolare*

La meningite tubercolare (generalmente a localizzazione basale) rappresenta per lo più la complicazione di forme miliari acute o croniche, disseminate o circoscritte. La sintomatologia varia per durata e decorso. Nella fase prodromica è dominata da sonnolenza diurna, irascibilità, cefalea, astenia, calo ponderale, febbre saltuaria; nella fase conclamata la cefalea diviene grave, accompagnata da vomito incoercibile, sonnolenza e torpore, febbre non elevata continua o remittente, respirazione irregolare, polso raro, decubito a "cane di fucile". Compaiono precocemente i sintomi oculari (strabismo, anisocoria), la rigidità nucale, abolizione o esagerazione dei riflessi osteo-tendinei, fenomeni convulsivi. Possibile la comparsa di alterazioni della circolazione liquorale da formazione di sinechie ostruenti (generalmente a carico del IV ventricolo o dell'acquedotto di Silvio) e conseguenti fenomeni di aumento della pressione liquorale fino allo sviluppo di idrocefalia. In fase terminale la febbre diviene elevata, i disturbi cardio-circolatori e respiratori si aggravano ed il paziente entra in coma.

### *Pleurite tubercolare*

L'eziologia tubercolare è la più frequente causa di pleurite; essa può comparire quale complicazione di una tubercolosi primaria oppure nel corso di una tubercolosi post-primaria. Generalmente la diffusione pleurica bacillare avviene per contiguità a partire da focolai polmonari contigui. Si distinguono una forma "secca" (fibrinosa) ed una "essudativa" (siero-fibrinosa): la prima spesso è asintomatica, mentre talvolta si manifesta con modica febbre e dolore; la seconda generalmente ha un esordio più brusco con febbre alta, sudorazioni profuse, tosse secca, dolore toracico puntorio. I reperti obiettivi della forma siero-fibrinosa sono tipici dei casi di versamento pleurico con ipomobilità dell'emitorace colpito, riduzione o assenza di fremito vocale tattile, murmure vescicolare ridotto e presenza di soffio bronchiale. In caso di aderenze sono possibili rumori da sfregamento pleurico. Il decorso è generalmente prolungato nel tempo.

### *Tubercolosi urinaria*

L'interessamento dell'apparato urinario rappresenta una delle più frequenti localizzazioni extrapolmonari per via ematogena della malattia tubercolare. La localizzazione renale è caratterizzata da un'elevata tendenza all'escavazione cui consegue l'eliminazione urinaria di bacilli e caseum colliquato con conseguente interessamento secondario di vescica e genitali. I sintomi più ricorrenti sono disuria, piuria acida, ematuria cui si associano sintomi generali aspecifici.

### *Tubercolosi genitale*

Nei soggetti di sesso maschile tale localizzazione è generalmente secondaria a quella renale e può esser causa di sterilità. Gli organi genitali maschili colpiti più spesso sono l'epididimo, la prostata e le vescichette seminali, mentre sono più rare le lesioni dei testicoli e dei dotti deferenti. Nelle forme più acute il dolore e la febbre sono sintomi predominanti, divenendo meno importanti nelle forme croniche. L'epididimo, per l'intensa reazione connettivale raggiunge dimensioni rilevanti, ha consistenza dura e superficie bernoccoluta; lo scroto, eritematoso ed aderente ai tessuti profondi, può ulcerarsi creando tragitti fistolosi attraverso i quali defluisce il liquido caseoso. In caso di localizzazione prostatica i sintomi urinari (disuria, tenesmo, pollachiuria, ematuria, piuria) diventano più evidenti.

Nei soggetti di sesso femminile la localizzazione genitale deriva da disseminazione bacillare ematogena e può esser causa di sterilità. Le lesioni degli organi genitali esterni sono generalmente rappresentate da ulcerazioni granuleggianti circondate da zone ipertrofiche che si accompagnano a sensazione urente e prurito locali. Nelle forme a carico di utero, tube, ovaie, sono presenti dolori addominali pelvici, associati a sensazione di peso, dismenorrea e possibili secrezioni muco-purulente. L'addome appare lievemente meteorico e la palpazione in fossa iliaca e ipogastrio genera generalmente dolore.

### *Tubercolosi ossea*

La localizzazione ossea, in generale conseguente a diffusione ematogena, è favorita da traumi o dalle condizioni anatomico-funzionali di circolo locale; più raramente è legata a diffusione

per via linfatica o per contiguità. Generalmente si localizza in corrispondenza del tessuto osseo spugnoso (ossa corte, epifisi delle ossa lunghe) con focolai isolati o comunque poco numerosi. Il quadro più tipico è rappresentato dalla spondilite tubercolare (morbo di Pott) in cui la distruzione dei corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali può causare pericolosi fenomeni di crollo vertebrale.

#### *Tubercolosi linfoghiandolare superficiale (scrofula)*

L'adenite tubercolare interessa di norma le stazioni linfonodali laterocervicali e sottomandibolari. Queste sono inizialmente mobili sui piani superficiali e profondi e di consistenza parenchimatosa; man mano che il processo di caseificazione necrotica evolve, la loro consistenza diventa più molle, per poi divenire più dura allorché i linfonodi tendono a confluire e a formare veri e propri pacchetti che aderiscono al piano cutaneo riducendone la mobilità. Possibile la fistolizzazione verso la superficie cutanea. La diagnosi differenziale con altre linfadenopatie si basa, nelle fasi iniziali, sull'esame istologico.

#### *Tubercolosi intestinale*

La tubercolosi intestinale deriva generalmente da diffusione bacillare ematogena e si localizza nei tratti intestinali a maggior presenza di tessuto linfatico (ileo, cieco, colon ascendente). Le lesioni sono di due tipi: a) ulcerose, più frequenti all'ileo, multiple, profonde, spesso a disposizione anulare e ad evoluzione cicatriziale con esito stenotomizzante il lume intestinale; b) iperplastiche, prevalentemente nel tratto ileo-cecale, a forma di masse vegetanti pseudo-tumorali, tendenti a restringere il lume intestinale. Tra le complicazioni più frequenti e severe si ricordano le occlusioni intestinali, la peritonite, le perforazioni.

### **Tubercolosi ed infezione da HIV**

L'infezione da HIV, determinando una riduzione del numero di linfociti T CD4+, causa alterazioni importanti dei meccanismi immunitari. Da ciò deriva una maggiore potenziale suscettibilità, in funzione del numero di T-CD4+, a sviluppare quadri clinici sintomatici a seguito della primo-infezione con *M. tuberculosis*, nonché una maggiore frequenza di forme di tubercolosi extra-polmonari. Inoltre i quadri clinico-radiologici della malattia tubercolare possono essere atipici nei soggetti HIV positivi. Nei soggetti HIV positivi con conta CD4 medio-elevata, i quadri clinico-patologici e radiologici della tubercolosi sono simili a quelli osservabili nella popolazione generale immunocompetente. La riduzione della funzione immunitaria derivante dalla diminuzione dei linfociti T-CD4+ determina un'incompleta formazione dei granulomi tubercolari che presentano una carica bacillare elevata cui consegue una maggior possibilità di disseminazione linfo-ematogena, nonché una minore tendenza a formare lesioni radiologicamente visibili all'esame radiologico tradizionale (caverne, tubercoli miliarici). La tubercolosi fa parte anche delle patologie incluse nelle manifestazioni cliniche della sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS). In tal caso, pazienti HIV positivi che iniziano una terapia antiretrovirale e che presentino una malattia tubercolare latente o anche solo una pregressa infezione tubercolare (anche asintomatica), a causa di una repentina e tumultuosa riattivazione

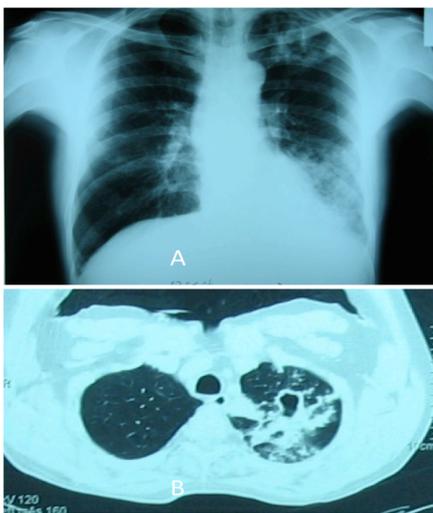
immunitaria secondaria alla terapia anti-HIV, possono sviluppare una tubercolosi clinicamente attiva oppure, qualora assumano in concomitanza anche la terapia antitubercolare, un peggioramento paradossale e transitorio del quadro clinico-radiologico. Tutto ciò avvalorava ulteriormente il ruolo patogenetico preminente del sistema immunitario rispetto alle caratteristiche del microrganismo.

### Alterazioni degli esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio di routine sono scarsamente utili, ad eccezione degli indici infiammatori (VES e proteina C reattiva) che possono costituire un ausilio importante principalmente nel corso del follow-up del paziente.

### Quadri radiologici

La realizzazione di esami radiologici è fondamentale ai fini della diagnosi della malattia tubercolare. I quadri radiologici sono dipendenti dalla localizzazione della malattia; la radiografia del torace eventualmente implementata dalla tomografia computerizzata del torace (con o senza mezzo di contrasto) rappresenta un cardine della diagnostica delle forme di tubercolosi polmonare. Peraltro una radiografia del torace negativa non esclude una diagnosi di tubercolosi polmonare, ma tale esame sicuramente permette di identificare con relativa certezza quadri patognomici quali le cavitazioni polmonari e le forme miliari. Le caverne polmonari appaiono alla radiografia del torace quali aree iperdiafane circondate da un cerchio ipodiafano che corrisponde a tessuto fibrotico. I tubercoli miliari appaiono come piccole lesioni ipodiafane nodulari (< 1 mm) multiple, bilaterali, che determinano un aspetto reticolo-nodulare del parenchima polmonare alla radiografia del torace. Relativamente alle altre localizzazioni di malattia, l'apporto della radiologia alla diagnosi si basa essenzialmente sulla realizzazione mirata della tomografia computerizzata (TC) e/o della risonanza magnetica (RM).



Caverna tubercolare apice polmonare sn  
[Rx torace (A), TC torace (B)]



Spondilodiscite  
tubercolare D6-D9 (RM)

## Diagnosi

In generale la diagnosi di malattia tubercolare si basa su criteri di valutazione clinica, radiologica, microbiologica e immunologica. La radiografia del torace, eventualmente implementata dalla tomografia computerizzata (TC) del torace (con o senza mezzo di contrasto), rappresenta un cardine della diagnostica delle forme di tubercolosi polmonare. Relativamente alle altre localizzazioni di malattia, l'apporto della radiologia alla diagnosi si basa essenzialmente sulla realizzazione mirata della TC e/o della risonanza magnetica (RM).

La diagnosi di certezza tradizionale si basa sull'isolamento del micobatterio mediante esame microbiologico (microscopico diretto e colturale) sul materiale prelevato dal paziente a seconda della sospetta localizzazione di malattia (espettorato, liquido di broncolavaggio, liquido pleurico, urine, materiale biotico, liquor cefalorachidiano, succo gastrico, ecc.). Come già detto il micobatterio è tipicamente alcool-acido resistente (colorazione di Ziehl-Neelsen) e tale caratteristica è fondamentale per la sua identificazione all'esame microscopico diretto. L'esame colturale deve essere condotto in aerobiosi e la crescita micobatterica è generalmente lenta; grazie all'introduzione del metodo radiometrico BACTEC l'identificazione micobatterica da esame colturale è divenuta più rapida (9-16 giorni). L'isolamento del microrganismo, oltre a confermare il sospetto diagnostico clinico-radiologico, permette di realizzare l'antibiogramma al fine di identificare al meglio il profilo di suscettibilità del micobatterio ai diversi farmaci ad attività antitubercolare. Le tecniche molecolari basate sull'amplificazione del DNA micobatterico sono per il momento di relativa utilità diagnostica in quanto la loro sensibilità è variabile a seconda del tipo di campione organico sul quale vengono applicate.

In caso di localizzazione meningea della malattia tubercolare, l'esame del liquor cefalorachidiano è di fondamentale importanza: l'aspetto è limpido, la proteinorachia è aumentata, la glicorachia diminuita, i cloruri e l'adenosina deaminasi sono ridotti ed è presente pleiocitosi linfocitaria (generalmente < 500/mm<sup>3</sup>) alla conta cellule con esame microscopico. Lasciando sedimentare in una provetta il liquor, dopo alcune ore si forma un fine reticolo di fibrina (reticolo di Mya).

L'intradermoreazione (test di Mantoux) è a tutt'oggi di notevole utilità per la realizzazione di studi epidemiologici, ma la sua importanza in ambito di diagnostica clinica è relativa sia per la sua bassa sensibilità nelle forme attive nei soggetti immunodepressi, sia per la sua ridotta specificità in quanto cross-reagisce in caso di micobatteriosi atipiche e vaccinazione con BCG (Bacillo di Calmette-Guerin). Si tratta di una reazione di ipersensibilità ritardata provocata dall'inoculo intradermico di PPD (purified protein derivative), il cui grado di reazione locale (eritema, edema, indurimento, ulcerazione) è legato all'interazione dell'antigene con i T-linfociti sensibilizzati da un precedente contatto con il germe. Pertanto una positività all'intradermoreazione con PPD (5 UI in soggetti immunocompetenti, 10 UI se immunodepressi) che si osserva a 48-72 ore dall'inoculo, indica semplicemente un pregresso contatto o una pregressa vaccinazione con BCG, ma non fornisce informazioni diagnostiche sulla malattia in atto, tranne nei casi in cui sia osservabile un viraggio da negatività a positività della reazione. Da sottolineare infine che, in caso di soggetti particolarmente immunodepressi, una PPD negativa non esclude la possibilità che il paziente sia entrato in contatto con il germe, né tanto meno può permettere di escludere un'infezione tubercolare in atto.

Negli ultimi anni stanno acquisendo sempre più importanza i cosiddetti test immuologici (Quantiferon, Elispot) per la diagnosi di malattia tubercolare. Tali test si basano essenzialmente sulla produzione di IFN- $\gamma$  da parte di linfociti T in risposta a stimoli antigenici specifici (proteine ESAT-6 e CFP-10 codificate dal gene RD-1 di *M. tuberculosis*). L'Elispot misura il numero di cellule T attivate che producono IFN- $\gamma$ , mentre il Quantiferon dosa l'IFN- $\gamma$  prodotto dalle cellule T attivate. La specificità antigenica, inoltre, evita la cross-reattività in caso di infezione con micobatteri non tubercolari ed in pazienti vaccinati con BCG. Tali test hanno una sensibilità del 74-80% calcolata su pazienti con tubercolosi attiva ed una specificità del 71-99% calcolata su pazienti con bassa probabilità di tubercolosi. Tali test sono particolarmente utili per l'identificazione di infezioni tubercolari latenti, la valutazione diagnostica in soggetti immunodepressi e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica.

## **Prognosi**

La prognosi della malattia tubercolare dipende dalla competenza immunologica del paziente, dalla localizzazione di malattia, dalla tempestività e congruità del trattamento antitubercolare, dalla compliance del paziente alla terapia e dalla suscettibilità micobatterica ai farmaci antitubercolari. L'avvento della terapia antimicobatterica di combinazione ha determinato una drastica riduzione della mortalità, sia per le forme polmonari che extra-polmonari. Ad oggi la prognosi, in assenza di immunodepressione, è tendenzialmente favorevole laddove la compliance del paziente sia buona ed il micobatterio non abbia sviluppato importanti profili di resistenza.

## **Terapia**

La chemioterapia antibiotica di combinazione antitubercolare, oltre ad aver drammaticamente migliorato la prognosi dei pazienti, ha provocato una diminuzione della contagiosità con indiscutibili vantaggi socio-economici sia perché viene preservata la salute collettiva, sia perché viene ridotta la durata di ospedalizzazione del paziente. La popolazione micobatterica infettante è costituita da bacilli in diverse fasi replicative, determinate anche dal microambiente nel quale si trovano. Nel materiale caseoso delle caverne tubercolari, grazie all'ambiente aerofilo, si ritrova la maggior parte dei bacilli in rapida crescita, mentre nei macrofagi e nelle zone con *caseum* particolarmente denso i bacilli si moltiplicano lentamente o entrano in fase di latenza. I farmaci antitubercolari devono pertanto esser capaci di aggredire i micobatteri in ambiente intra ed extracellulare ed il razionale terapeutico consiste nell'associazione di più farmaci al fine anche di ridurre il rischio di insorgenza di resistenza farmacologica. I farmaci antitubercolari di prima e seconda scelta sono elencati nella tabella 3. In linea di massima, in assenza di resistenza farmacologica, la terapia della tubercolosi consiste nell'associazione di 3 o 4 farmaci antitubercolari (isoniazide, rifampicina, pirazinamide  $\pm$  etambutolo) per 2 mesi quale terapia di attacco, seguita da una terapia di mantenimento a 2 farmaci (isoniazide, rifampicina) la cui durata può variare da 4 mesi nelle forme polmonari, fino a 10 mesi nelle forme extrapolmonari gravi (es. meningite tubercolare). In caso di infezioni con ceppi di *M. tuberculosis* farmaco-resistenti, la terapia dovrà essere adattata sulla base dell'antibiogramma, e la sua durata complessiva può essere di 18-24 mesi.

Tabella 3: Farmaci antitubercolari

Farmaci antitubercolari di I <sup>a</sup> scelta	Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo Streptomina
Farmaci antitubercolari di II <sup>a</sup> scelta	Amikacina Kanamicina Capreomicina Rifabutina Ciprofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina Macrolidi (Azitromicina, Claritromicina) Linezolid Amoxicillina/acido clavulanico Etionamide Cicloserina PAS

In caso di tubercolosi in gravidanza bisognerà evitare di somministrare la streptomina (per il rischio di neurotossicità fetale) e la pirazinamide (dati di sicurezza in gravidanza insufficienti) e la durata della terapia deve essere di circa 9 mesi. In soggetti HIV positivi con deficit immunitario ed affetti da tubercolosi la durata del trattamento può essere superiore a quella dei soggetti immunocompetenti; inoltre, in caso di contemporanea assunzione di terapia antiretrovirale comprendente inibitori della proteasi, considerata l'interazione di questi farmaci con la rifampicina, quest'ultima è sostituita dalla rifabutina.

I farmaci anti-infiammatori steroidei sono indicati nelle fasi iniziali delle forme tubercolari a rilevante componente essudativa (es. meningite, pericardite, pleurite) in quanto riducono il rischio di esiti cicatriziali. Il trattamento in regime ospedaliero è indicato in caso di malattia tubercolare estesa o meningite, compromissione dello stato generale, immunodepressione, espettorato positivo, presenza o sospetto di resistenza ai farmaci antitubercolari. In caso di sospetto di forme di resistenza o scarsa compliance terapeutica del paziente è indicata la somministrazione della terapia in regime di DOT (*directly observed therapy*); in molti paesi in via di sviluppo endemici per tubercolosi, la DOT rappresenta la norma nella fase di attacco del trattamento. All'inizio del trattamento preventivo è opportuno controllare l'emocromo, l'azotemia, le transaminasi e l'uricemia. Controlli ematochimici periodici devono essere eseguiti a giudizio del centro specialistico di riferimento, ma in linea generale è opportuno il dosaggio delle transaminasi e dell'uricemia almeno ogni due mesi.

## Prevenzione

La chemiopprofilassi antitubercolare ha l'obiettivo di prevenire la progressione della malattia tubercolare in soggetti che presentano un viraggio dell'intradermoreazione (da negativo a positivo) o un'intradermoreazione positiva, in particolare se presentano condizioni che potrebbero facilitare la riattivazione micobatterica (diabete, immunodepressione, ecc.). Prima di iniziare la

chemioterapia preventiva è indispensabile eseguire un approfondito esame clinico e gli esami necessari per escludere la presenza di una tubercolosi attiva. La chemioterapia preventiva antitubercolare, efficace nel 54-88% dei casi, si basa essenzialmente sulla somministrazione quotidiana di isoniazide per 6 mesi (fino a 12 mesi in caso di infezione da HIV). La somministrazione di isoniazide è controindicata in soggetti epatopatici per il rischio di un'epatite fulminante iatrogena. La vaccinazione antitubercolare si avvale del BCG (Bacillo di Calmette-Guerin) che deriva da un ceppo di *M. bovis* privato della propria virulenza grazie a vari passaggi culturali. Questo vaccino viene eseguito alla nascita in molti paesi in via di sviluppo endemici per tubercolosi e, nei paesi industrializzati, solo in specifiche categorie di persone esposte a rischio di tubercolosi. La somministrazione del vaccino deve essere preceduta dalla realizzazione di un'intradermoreazione e va limitata solo ai soggetti con cutireazione negativa. La vaccinazione non protegge completamente dall'infezione, ma può ridurre significativamente la diffusione del processo tubercolare.

### **Lecture consigliate**

- WHO. *Global Tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report 2007.
- Zignol M et al (Stop TB Department, WHO) *Global incidence of Multi-Drug Resistant tuberculosis*. The Journal of Infectious Diseases 2006; 194: 479-485.
- Istituto Superiore di Sanità, *Epidemiologia della tubercolosi in Italia (anni 1995-2005)*. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/tbc05-ita.pdf>
- SMIRA/TBNET Study group. *Mycobacterium tuberculosis Complex Drug Resistance in Italy*. Emerging Infectious Diseases 2004; 10 (4): 752-753.
- SMIRA/TBNET Study Group. *Extensively Drug Resistant tuberculosis, Italy and Germany*. Emerging Infectious Diseases 2007; 13 (5): 780-782.
- Lew W et al., *Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis*. Annals of Internal Medicine 2008; 149:123-134.
- Maartens G, Wilkinson RJ. *Tuberculosis*. The Lancet 2007; 370: 2030-2043.
- Hopewell PC et al., *International standards for tuberculosis care*. The Lancet Infectious Diseases 2006; 6: 710-725.
- Newton SM et al., *Paediatric tuberculosis*. The Lancet Infectious Diseases 2008; 8: 498-510.