



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**LA TUBERCOLOSI
NELL'ERA DELLA GLOBALIZZAZIONE:
CASISTICA DELL'AV4**

Relatore:
Fiorella Mecozzi

Tesi di Laurea di:
Carola Di Donato

Correlatore:
Giampietro Beltrami

A.A. 2018/2019

INDICE

<u>Introduzione</u>	pag. 1
1. <u>Capitolo 1</u>	
1.1 Storia della tubercolosi	pag. 3
1.2 Storia naturale	pag. 4
1.3 Patogenesi	pag. 5
1.4 Manifestazioni cliniche	pag. 7
1.4.1. Tubercolosi polmonare	pag. 8
1.4.2. Tubercolosi extrapolmonare	pag. 9
2. <u>Capitolo 2</u>	
2.1 Diagnosi di tubercolosi	pag. 13
2.1.1. Criteri microbiologici	pag. 13
2.1.2. Criteri radiologici	pag. 17
2.1.3. Criteri immunologici	pag. 17
2.2 Trattamento antitubercolare	pag. 20
2.3 Farmacoresistenza Mdr-Tb/Xdr-Tb	pag. 22
2.4 Vaccinazione	pag. 24

3. <u>Capitolo 3</u>	
3.1 Situazione epidemiologica globale	pag. 26
3.2 Situazione epidemiologia europea ed italiana	pag. 29
4. <u>Capitolo 4</u>	
4.1 Tubercolosi e globalizzazione	pag. 35
4.2 Casistica AV4	pag. 41
<u>Conclusioni</u>	pag. 48
<u>Bibliografia</u>	pag. 51

Introduzione

La tubercolosi è una malattia infettiva nota da secoli e nonostante i progressi conseguiti in seguito alla scoperta del suo agente eziologico e le conoscenze acquisite circa la diagnosi ed il trattamento, continua ad essere un fenomeno globale estremamente attuale e costituisce una tra le prime dieci cause di morte a livello mondiale.

Diversi sono i fattori che hanno contribuito a rendere la tubercolosi un'emergenza sanitaria a partire dai flussi migratori che caratterizzano l'era globalizzata, l'emergenza dell'infezione da HIV e di recente la comparsa e la diffusione di ceppi resistenti ai farmaci.

L'incidenza e la distribuzione della malattia variano nelle diverse parti del mondo, sicuramente rivestono un ruolo importante nei paesi in via di sviluppo dove l'incidenza può raggiungere 150-400 casi ogni 100.000 abitanti.

Per riuscire a ridurre significativamente l'incidenza, è nata nel 2001 l'alleanza globale Stop Tb, un network di oltre 1700 organizzazioni internazionali, Paesi e associazioni pubbliche e private coordinate dall'Oms, che lanciando nel corso degli anni 4 Piani globali per fermare la Tb (Global Plan to End TB 2001-2005; 2006-2015; 2011-2015; 2016-2020) ha fissato come obiettivo quello di eliminare l'epidemia di Tb nel mondo entro il 2030, così come espresso anche nei Sustainable Development Goals dell'Onu.

Lo scopo di questo lavoro è illustrare la situazione epidemiologia globale della tubercolosi, e riportare la casistica della patologia tubercolare diagnostica e trattata nell' Area Vasta 4 nel periodo compreso tra il 2012 e 2018.

1.1 Storia della tubercolosi

La tubercolosi è una malattia infettiva nota da secoli che con l'avvento della Rivoluzione industriale del 1700, ha avuto enorme diffusione ed impatto sulla salute pubblica, a causa delle condizioni sociali particolarmente problematiche correlate ad essa, come ambienti di lavoro chiusi, scarsamente ventilati e sovraffollati, primitivi servizi igienico-sanitari e malnutrizione.

Dopo numerosi esperimenti e tentativi di contenere la malattia, il primo rimedio efficace fu quello di istituire dei rudimentali sanatori, strutture situate solitamente in montagna che proponevano di curare i pazienti con terapie blande quali aria fresca, bagni di sole e sana alimentazione.

Molti anni dopo, nel 1882, Robert Koch [1] riuscì ad isolare il bacillo tubercolare, che battezzò con il suo nome. Oltre all'identificazione del M.tuberculosis, a Koch viene attribuita la produzione della tubercolina, estratto ottenuto dal bacillo tubercolare, utilizzata per decenni nella diagnosi di tubercolosi.

Successivamente, a tale traguardo, se ne aggiunsero altri di notevole importanza, dallo sviluppo del vaccino antitubercolare ad opera del batteriologo Albert Calmette e della veterinaria Camille Guérin, alla scoperta della streptomina, primo antibiotico efficace contro la tubercolosi, frutto del lavoro del microbiologo Selman Waksman, che gli valse il premio Nobel per la medicina

nel 1952.

Nonostante gli innumerevoli progressi, la tubercolosi rimane, ad oggi, una malattia ad altissima incidenza, soprattutto in alcune aree del mondo, tanto da rappresentare una delle maggiori emergenze globali per la salute pubblica.

1.2 Storia naturale

M. tuberculosis, batterio Gram positivo, alcol-acido resistente, viene rilasciato nell'ambiente da soggetti affetti da tubercolosi polmonare attiva attraverso tosse, starnuti o fonazione. Si può dunque dedurre che la più frequente via di trasmissione sia quella aerogena dovuta all'inalazione di droplet disperse in aria. È sufficiente inalare pochi micobatteri perché l'infezione possa instaurarsi. Altre vie di acquisizione, seppur più insolite, sono rappresentate dall'apparato gastrointestinale, a seguito di ingestione di alimenti infetti come nel caso di latte contenente *M. Bovis* ottenuto da mucche tubercolotiche, nonché per via cutanea che interessa invece principalmente personale di laboratorio.

Il rischio di trasmissione di *M. tuberculosis* dipende da fattori propri del patogeno come la sua carica microbica e da altri caratteristici dell'ospite, inoltre è favorito da condizioni ambientali come luoghi chiusi, affollati e poco ventilati e da un contatto frequente e prolungato.

Ogni paziente contagioso è in grado di infettare a sua volta altri 7-10 contatti,

dei quali una piccola percentuale contrae immediatamente una tubercolosi attiva mentre circa un 90% sviluppa un'infezione tubercolare latente che nel 5-10% dei casi è destinata a modificarsi in malattia attiva nel corso della vita. Le condizioni di immunodepressione (HIV, terapie farmacologiche), malnutrizione, malattie croniche (diabete, IRC) e neoplasie possono favorire la riattivazione dell'infezione.

1.3 Patogenesi

Un primo contatto tra l'ospite umano e *M. tuberculosis* avviene a livello degli alveoli polmonari a seguito dell'inalazione di goccioline infette. Tuttavia, non tutti i microrganismi riescono a raggiungere tale livello in quanto buona parte di essi viene trattenuta ed eliminata dalla clearance mucociliare. Si stima che circa solo il 10% riesca a spingersi fino agli alveoli. I bacilli, quindi, vengono inglobati dai macrofagi non specificatamente attivati, i quali possono andare incontro a due destini: limitare la crescita batterica o subire una lisi con conseguente proliferazione bacillare. L'esito è influenzato dalla virulenza del ceppo e dalla capacità micobattericida propria del macrofago. In risposta all'aumentata moltiplicazione batterica, qualora si verificasse, vengono reclutate in loco cellule immunitarie, in particolare monociti e linfociti, provenienti dal sangue circolante. Queste vanno a delimitare il patogeno, non potendo

eradicarlo, contribuendo a generare una struttura denominata granuloma. Tale formazione presenta una disposizione concentrica costituita dall'esterno all'interno da linfociti, cellule multinucleate di Langhans, cellule epitelioidi e macrofagi mentre l'area centrale è occupata da necrosi. Il focolaio di necrosi non è altro che il risultato di un'ipersensibilità di tipo ritardato che determina la morte dei macrofagi non attivati contenenti i bacilli e rappresenta una modalità di controllo della replicazione del patogeno. Apparentemente tale reazione risulta lesiva per l'organismo ospite ma costituisce in realtà un ambiente sfavorevole per la crescita dei micobatteri a causa della bassa tensione di ossigeno e basso pH. Nella maggior parte dei casi il focolaio evolve in una lesione fibrotica e calcificata all'interno del quale i bacilli possono rimanere dormienti per un periodo variabile di tempo o per tutta la vita. Un'altra modalità attraverso il quale l'organismo riesce a fronteggiare l'infezione è l'immunità cellulo-mediata, una risposta che consiste nell'attivazione dei macrofagi conferendo loro la massima capacità battericida nei confronti dell'agente infettante. In questa fase i macrofagi sono capaci di neutralizzare i bacilli grazie alla loro potenziata attività di killing e contemporaneamente si va incontro a un progressivo arresto del danno tissutale. In una minoranza di casi la lesione tende a ingrandirsi ulteriormente accompagnata da una massiva distruzione tissutale. Al centro, il materiale caseoso va incontro a liquefazione, generando un

microambiente favorevole per le esigenze nutrizionali dei bacilli. I tessuti adiacenti come pareti bronchiali e vasi necrotizzano creando fessure che rispondono al nome di caverne tubercolari. L'apertura creata tende a drenare il materiale liquefatto attraverso i bronchi, rendendo l'individuo contagioso, in grado di diffondere il bacillo all'esterno tramite l'emissione di goccioline tipiche.

1.4 Manifestazioni cliniche

Il decorso clinico della tubercolosi attraversa differenti stadi, ognuno dei quali si contraddistingue per la presenza di caratteristiche specifiche. In un primo momento, l'interazione tra *M. tuberculosis* e l'organismo ospite può dare origine ad un'infezione tubercolare, che decorre in maniera quasi del tutto asintomatica, per poi evolvere in malattia attiva a localizzazione polmonare o extrapolmonare. L'infezione primaria è la prima conseguenza del contatto tra il micobatterio e l'essere umano. Se l'individuo è immunocompetente tale fase non avanza e le lesioni create tendono a regredire verso una forma fibrotica e calcificata. La sintomatologia clinica, a questo livello, è praticamente assente e l'unico modo di rilevare l'infezione è verificarne la presenza tramite esami radiologici o per mezzo di prova tubercolinica, di cui se ne riscontra la positività. Al contrario, la malattia tubercolare attiva si sviluppa nel momento in cui il soggetto presenta

una debole risposta immunitaria.

La più comune manifestazione clinica è quella polmonare, essendo l'aerogena la principale via di trasmissione del micobatterio. La malattia può, però, invadere anche altri organi, si parla per cui di tubercolosi extrapolmonare.

1.4.1 Tubercolosi polmonare

La tosse è il sintomo più comune, all'inizio può essere secca ma successivamente, a seguito della fase infiammatoria, diventa produttiva, mentre è più rara l'emottisi. È spesso accompagnata da sintomi sistemici quali febbre, inappetenza, calo ponderale, debolezza, sudorazione notturna e malessere generale. Sono, però, segni altamente aspecifici, che non necessariamente indicano malattia tubercolare. Inoltre molti dei pazienti che sviluppano la malattia polmonare spesso presentano comorbidità, come l' infezione da HIV, diabete mellito o insufficienza renale i cui segni e sintomi possono oscurare quelli di una tubercolosi attiva rallentando i tempi di diagnosi. Radiograficamente la tubercolosi polmonare primaria si distingue per la presenza di alterazioni nella zona media e inferiore del polmone, mentre la post-primaria predilige gli apici di uno o entrambi gli organi deputati alla respirazione.

1.4.2 Tubercolosi extrapolmonare

Le forme extrapolmonari rappresentano circa il 20% di tutti i casi di tubercolosi. Si manifestano con i classici sintomi sistemici in associazione a disturbi organo-specifici che variano in base al distretto coinvolto. Tra i siti anatomici maggiormente colpiti compaiono la pleura, i linfonodi, il sistema nervoso centrale, l'apparato osteo-articolare, il genito-urinario e il gastroenterico. Ne esiste un'ulteriore forma con interessamento multiorgano denominata tubercolosi miliare.

Tubercolosi pleurica

La tubercolosi pleurica rappresenta la seconda forma più comune di tubercolosi extrapolmonare. L'infezione da *M. tuberculosis* in sede pleurica determina versamento pleurico tubercolare, un accumulo cronico di fluido e cellule infiammatorie tra i due foglietti omonimi. Il coinvolgimento pleurico si manifesta generalmente con insorgenza acuta, in particolare tra i giovani pazienti immunocompetenti. I sintomi comprendono tosse non produttiva, dolore toracico pleuritico e dispnea qualora il versamento sia di notevole entità. Nella maggior parte dei casi a questi si aggiunge uno stato febbrile. Il versamento è di solito unilaterale e si risolve spontaneamente nell'arco di 2-4 mesi.

Tubercolosi linfonodale

La tubercolosi linfonodale è la prima forma di tubercolosi extrapolmonare più frequente. Colpisce maggiormente la fascia di età compresa tra i 20 e i 40 anni. Si caratterizza per la presenza di tumefazioni non dolenti localizzate spesso in sede cervicale, ma anche tutte le altre stazioni linfonodali, comprese inguinali, ascellari, mesenteriche, mediastiniche e intramammarie, possono prendere parte al processo. Se non trattata, la nodulazione diviene sempre più evidente, il materiale che occupa la sezione centrale può colliquare e portare alla formazione di tratti fistolosi drenanti l'ascesso.

Tubercolosi del sistema nervoso centrale

La meningite tubercolare e il tubercoloma intracranico sono le due principali forme di tubercolosi a carico del sistema nervoso centrale. La meningite è il risultato di un'intensa infiammazione delle meningi conseguente alla rottura di un tubercolo nello spazio subaracnoideo. I sintomi, inizialmente lievi e aspecifici, tendono ad aggravarsi nell'arco di poco tempo; tra questi si annoverano cefalea, confusione mentale, rigidità nucale, fotosensibilità, nausea e vomito. Il tubercoloma, un agglomerato di tubercoli, costituisce, invece, una lesione da cui possono derivare complicazioni ancor più gravi quali convulsioni, danni cerebrali, ipertensione intracranica.

Tubercolosi osteo-articolare

La tubercolosi osteo-articolare copre una percentuale pari al 35% rispetto al totale dei casi di tubercolosi extrapolmonare. Tutte le articolazioni e tutti i segmenti ossei possono essere colpiti, sebbene la localizzazione tipica della malattia sia il rachide. La patologia a tale livello prende il nome di spondilite tubercolare o morbo di Pott. Il bacillo tubercolare a livello vertebrale, distrugge progressivamente i tessuti intervertebrali riducendo la distanza tra una vertebra e l'altra ed il sintomo più comune è il dolore.

Tubercolosi addominale

La tubercolosi addominale può interessare tutti gli organi intraddominali e con manifestazioni cliniche differenti che variano in relazione alla zona colpita. Può essere il risultato dell'ingestione di alimenti infetti, di una diffusione ematogena o di una espansione diretta dagli organi adiacenti. Tra le aree maggiormente colpite rientrano l'ileo terminale e il cieco. I sintomi includono dolore addominale e diarrea nonché melena, sanguinamento rettale e distensione addominale. Le complicanze maggiori sono occlusione intestinale, perforazione e formazione di fistole.

Tubercolosi miliare

La tubercolosi miliare è una forma potenzialmente fatale di TB disseminata, che si verifica in ambito di malattia primaria o post-primaria. È caratterizzata da una massiva disseminazione linfoematogena di un focolaio polmonare o extrapolmonare carico di *M. tuberculosis*, che una volta in circolo, può liberamente raggiungere altri organi. In particolare le sedi più colpite sono quelle ad elevato flusso sanguigno come milza, fegato, polmoni, midollo osseo, reni e ghiandole. I sintomi con i quali la malattia tende a manifestarsi sono, anche qui, variabili e aspecifici, includendo febbre, tosse, calo ponderale e astenia. La forma più temuta, quella acuta, può rapidamente evolvere in prognosi infausta per il paziente e implica shock settico, sindrome da distress respiratorio acuto e insufficienza multiorgano. La peculiarità della malattia è, appunto, la presenza di tubercoli, dall'aspetto di grani di miglio da cui prende la patologia stessa prende il nome.

2.1 Diagnosi di tubercolosi

La diagnosi di certezza della tubercolosi si basa sull'isolamento di *M. tuberculosis* in campioni scelti e appositamente prelevati. La ricerca può essere effettuata su qualsiasi tipo di materiale biologico raccolto sia a livello polmonare che extrapolmonare. Nonostante quanto appena detto, anche indagini radiologiche e immunologiche assumono grande rilevanza al fine della diagnosi.

2.1.1 Criteri microbiologici

Esame microscopico diretto

L'esame microscopico diretto ha come fine quello di investigare l'esistenza di bacilli acido-alcol resistenti (BAAR) in campioni scelti. È un test rapido ed economico, dotato purtroppo di scarsa sensibilità, richiede infatti la presenza di almeno 5.000-10.000 micobatteri per ml di materiale biologico perché questi possano essere rilevati. Questa caratteristica conferisce all'esame una sensibilità che oscilla tra il 22 e il 78%, dato che varia in funzione del tipo di campione, della specie micobatterica, del metodo di rilevamento utilizzato e dell'esperienza di chi legge il preparato. Altro limite è rappresentato dalla scarsa specificità, è possibile infatti che l'esame risulti positivo anche in presenza di micobatteri non tubercolari o altri microrganismi acido-alcol resistenti. L'esame può essere eseguito su tutti i tipi di materiali biologici ad eccezione del sangue dove la

carica batterica è solitamente sempre troppo bassa per poter essere individuata.

Per il sospetto di tubercolosi polmonare, il campione più indicato è l'espettorato o espettorato indotto tramite aerosol di soluzione salina ipertonica. In alternativa grazie alla broncoscopia si possono ottenere campioni prelevando liquido di lavaggio bronco-alveolare o broncoaspirato. Il materiale prelevato viene centrifugato per aumentarne la sensibilità e poi posto in contatto con specifici coloranti (colorazioni di Ziehl-Neelsen o colorazioni con auramina e sue varianti).

La risposta dell'esame microscopico positivo va comunicata al medico richiedente il più precocemente possibile e comunque non oltre 24 ore dal momento del ricevimento del campione. Il risultato dell'esame assume grande rilevanza in fase diagnostica dove fornisce informazioni sulla contagiosità nonché sulla necessità di isolamento del paziente, di fatto il rischio di trasmissione dell'infezione è tanto maggiore quanto più alto è il numero di micobatteri presenti nell'escreato. Mentre risulta particolarmente utile in fase di follow-up per il monitoraggio dell'efficacia della terapia riconducibile a una progressiva riduzione della carica micobatterica.

Test in PCR

Dal momento che l'esame microscopico non permette di distinguere tra le varie

specie micobatteriche, i test di amplificazione possono risultare determinanti per una veloce ed accurata diagnosi del tipo di infezione micobatterica. I test molecolari dimostrano una sensibilità dell'89% ed una specificità del 96%, risultano più sensibili dell'esame microscopico che dimostrava negli stessi campioni una sensibilità e specificità rispettivamente del 72 e del 95%, rispettivamente.

Sebbene i test di amplificazione permettano di identificare *Mycobacterium tuberculosis* complex in tempi estremamente brevi, la loro sensibilità è attualmente inferiore a quella della coltura. Al riguardo è fortemente raccomandato che l'uso dei test di amplificazione non prescinda in nessun caso dalla contemporanea esecuzione dei test tradizionali (microscopia e coltura). Inoltre, dal momento che l'amplificazione degli acidi nucleici (particolarmente, ma non solo il DNA) coinvolge anche i micobatteri non più vitali è inutile l'uso di tali test a scopo prognostico nei pazienti in corso di terapia.

Esame colturale

L'esame colturale dei bacilli tubercolari rappresenta il gold standard per fare diagnosi di tubercolosi. È dotato di elevata sensibilità, superiore di circa 500 volte a quella dell'esame microscopico diretto, motivo per il quale un numero ridotto di bacilli da 10 a 100 mic/ml sono sufficienti per sostenere l'esame. Alla

coltura sono spesso associati altri test che tendono a identificare i micobatteri presenti (genotipizzazione) nonché la loro sensibilità ai farmaci.

Per un'ottimale identificazione dei micobatteri è bene che l'esame venga eseguito sia su terreni solidi che su terreni liquidi. Nonostante ciò, la coltura in terreni liquidi permette di avere una riduzione dei tempi di isolamento rispetto a quella in terreni solidi avendo essi rispettivamente tempi medi di 7-15 giorni e 3-6 settimane. L'esito positivo deve essere comunicato tempestivamente al medico richiedente, mentre per la certezza di negatività si devono attendere otto settimane che corrispondono al tempo di incubazione dei micobatteri in terreno solido.

L'esame è eseguibile su qualsiasi materiale biologico previo specifico trattamento. Alcuni di questi come, ad esempio, il liquido cefalorachidiano o i liquidi cavitari sono fisiologicamente sterili, altri invece contaminati da flora residente rischiano di alterare il risultato. Per tale ragione questi materiali vanno preventivamente trattati con l'ausilio di sostanze in grado di uccidere i contaminanti mantenendo però illesi i micobatteri.

Un esame colturale che risulti negativo al termine di un trattamento è indice di guarigione dalla malattia tubercolare. Pertanto risulta essere un valido alleato anche nel controllo microbiologico dei risultati della terapia se regolarmente eseguito.

2.1.2 Criteri radiologici

La diagnostica per immagini svolge un ruolo importante nel porre il sospetto clinico di tubercolosi, definendo morfologia ed entità delle lesioni (sede apicale). La radiografia standard del torace è una metodica poco costosa e di rapida esecuzione adatta ad essere utilizzata in presenza di tubercolosi a localizzazione polmonare.

Le alterazioni radiografiche non necessariamente sono indice di tubercolosi così come un quadro radiografico considerato normale non permette di escludere a priori il sospetto di malattia. Per tale motivo la diagnostica per immagini va affiancata ai dati clinici e microbiologici disponibili.

Altre tecniche di imaging devono essere prese in considerazione per la diagnosi di tubercolosi extrapolmonare. Si parla ad esempio di TC, RM e US, scelte accuratamente in base al distretto interessato.

2.1.3 Criteri immunologici

Intradermoreazione secondo Mantoux

L'intradermoreazione secondo Mantoux è la tecnica più utilizzata per l'esecuzione dei test cutanei tubercolinici (o TST: Tubercolin Skin Test). Viene eseguita tramite iniezione intradermica di un derivato proteico purificato (PPD: purified protein derivate) costituito da una gran quantità di antigeni

micobatterici estratti da *M. tuberculosis*, alcuni dei quali comuni a diverse specie di micobatteri non tubercolari e al ceppo vaccinale di *M. bovis* BCG. Il test tende a valutare la reazione di ipersensibilità di tipo ritardato dei soggetti esposti agli antigeni manifestando, in sede di iniezione, una caratteristica zona infiltrata in caso di positività.

Viene eseguito inoculando 5 unità di PPD, corrispondenti a circa 0,1 ml, per via intradermica, nella superficie volare dell'avambraccio. Dopo 48 - 72 ore l'iniezione è possibile effettuare la lettura, mediante la misurazione in millimetri dell'area infiltrata. Esiste un cut-off di positività in relazione alla presenza di fattori dei rischi.

Cut-off di positività		
≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 999915 mm
Hiv positivi Contatti recenti di TB Immunodepressi trapiantati	Immigrati di recente da aree ad alta prevalenza TD ev Residenti e operatori di ambienti a rischio Silicosi, diabete mellito, ICR, carcinomi	

Purtroppo l'esame è soggetto a forti limitazioni, di fatto presenta una scarsa sensibilità nei pazienti immunodepressi, basti pensare che in pazienti affetti da infezione da HIV la reazione al PPD è positiva solo nel 40-70% dei casi.

Inoltre non distingue tra una positività dovuta alla reale infezione o a pregressa

vaccinazione con bacillo di Calmette-Guérin (BCG) o a infezione da micobatteri non tubercolari sinonimo di scarsa specificità. Infine c'è il limite di una interpretazione soggettiva e può rappresentare un'ulteriore barriera la necessità di una seconda visita per la lettura.

Test immunologici

Recentemente sono stati messi a punto dei test di laboratorio basati sul rilascio IFN- γ (IGRA) da parte dei linfociti circolanti quando incubati con antigeni specifici di *M. tuberculosis*.

Ci sono 2 test commerciali disponibili: il QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT), e il T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK).

Gli IGRA hanno, nelle persone immunocompetenti, una sensibilità comparabile a quella del test alla tubercolina, ma una specificità maggiore in particolare nelle persone vaccinate con BCG. I test ematici IGRA hanno perciò il vantaggio, rispetto al test alla tubercolina, di non fornire risultati falsamente positivi sia per una precedente vaccinazione BCG, sia per precedenti contatti con micobatteri non tubercolari. Inoltre sono riproducibili, non necessitano di un effetto booster e la loro interpretazione è indipendente dall'operatore. La stabilità dei risultati dei test è, in caso di ripetizioni, soddisfacente; tuttavia è stato documentato che l'esecuzione della Mantoux può, anche dopo una settimana, provocare un

leggero aumento dell'intensità del test IGRA eseguito. Si raccomanda perciò di effettuare un test IGRA entro pochi giorni dall'esecuzione di un test della tuberculina. Nei pazienti immunodeficienti, gli IGRA (soprattutto il T SPOT TB) sembrano meno dipendenti dal numero delle cellule CD4 di quanto lo sia la intradermoreazione di Mantoux. La necessità di eseguire un prelievo di sangue venoso, (operazione che può risultare difficile in paesi in via di sviluppo), logistica del trasporto del prelievo di sangue dalla sede del prelievo al laboratorio mantenendo temperatura e conservazione idonee ed il costo rappresentano i limiti di tale metodica. Inoltre i test IGRA, come del resto anche l'intradermoreazione di Mantoux, non permettono di differenziare tra malattia attiva ed infezione tubercolare latente.

2.2 Trattamento antitubercolare

La terapia antitubercolare si basa fundamentalmente su tre principi cardine ovvero l'utilizzo di più farmaci in contemporanea, la suddivisione del trattamento in due fasi ben distinte e la durata prolungata, condizioni necessarie per l'eradicazione del patogeno e per la prevenzione delle sue recidive. Dei farmaci attualmente disponibili, cinque compongono la prima linea terapeutica in quanto dotati di elevata efficacia e bassa tossicità. A questo gruppo appartengono Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo, Pirazinamide e

Streptomycin. I farmaci di seconda scelta vengono, invece, presi in considerazione qualora il soggetto risulti intollerante o resistente a quelli sopracitati.

Lo schema di trattamento prevede che il paziente assuma Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo e Pirazinamide per un periodo iniziale della durata di 2 mesi, intervallo di tempo opportuno per l'eliminazione della maggior parte dei bacilli. A questa segue una fase di mantenimento di circa 4 mesi con Rifampicina e Isoniazide, ad eccezione di pazienti con forme disseminate, meningee, osteoarticolari o in presenza di condizioni di immunosoppressione per cui la fase di continuazione può essere prolungata a 7-9 mesi.

L'assunzione della terapia in regime di DOT (daily observed therapy) 3 volte a settimana sotto osservazione del personale sanitario risulta essere maggiormente associata ad un aumento delle resistenze, pertanto la somministrazione giornaliera dei farmaci per l'intero periodo rappresenta il regime terapeutico più appropriato.

Fondamentale in corso di terapia antitubercolare è il periodico monitoraggio dell'aderenza, dell'efficacia e degli effetti collaterali della terapia.

Per le forme polmonari è consigliabile effettuare un esame dell'espettorato (esame diretto o coltura) al termine dei due mesi, entro i quali la carica bacillare dovrebbe risultare notevolmente ridotta per effetto di un efficace trattamento e

uno in corrispondenza del quinto mese. La persistenza dei sintomi o una positività all'esame diretto può far sospettare una ridotta compliance da parte del paziente, problemi di malassorbimento o la presenza di farmacoresistenza. In questi casi il trattamento è considerato nullo e vi è la necessità di rivedere il regime terapeutico.

Esami ematochimici e strumentali assumono grande rilevanza nella valutazione dei possibili effetti collaterali a carico di fegato, sistema nervoso e cute.

2.3 Farmaco resistenza MDR-TB/XDR-TB

La comparsa di resistenza ai farmaci è un problema rilevante che compromette in modo significativo gli sforzi per eradicare la tubercolosi. Le MDR TB sono definite come resistenza ai 2 farmaci di prima linea più potenti per il trattamento della tubercolosi: isoniazide (INH) e rifampicina (RIF). La tubercolosi con estesa farmacoresistenza (extensively drug-resistant TB, XDR TB) è un tipo di MDR TB resistente a INH e RIF, nonché a qualsiasi fluorochinolone (FQ) e ad almeno uno di tre farmaci di seconda linea iniettabili: amicacina (AMK), kanamicina (KAN), o capreomicina (CAP).

La farmacoresistenza nel *M. tuberculosis* è dovuta esclusivamente a mutazioni di geni specifici ed è stata associata a > 20 mutazioni in > 11 geni e regioni promotrici.

La multiresistenza ai farmaci è la conseguenza dell'accumulo di molte di queste mutazioni.

Quindi i test di suscettibilità ai farmaci sono cruciali per guidare la selezione del farmaco e determinare se una scarsa risposta clinica sia dovuta allo sviluppo di resistenza.

Tradizionalmente, lo standard di riferimento per i test di suscettibilità sono i metodi fenotipici basati sulle colture. Tuttavia, questi metodi hanno il grande svantaggio di richiedere un intervallo estremamente lungo prima che i risultati siano disponibili. A causa della lenta crescita del *M. tuberculosis*, i risultati richiedono da sei a otto settimane usando mezzi solidi e da quattro a cinque settimane usando mezzi liquidi. Inoltre presentano un notevole rischio biologico che necessita di livelli elevati di pratiche di biosicurezza e personale qualificato. Per superare questi inconvenienti, sono stati sviluppati test di sensibilità genetica rapidi che riducono le tempistiche da mesi a poche ore. La diagnosi rapida di farmacoresistenza con metodi molecolari è cruciale per iniziare immediatamente un'efficace terapia antibiotica e quindi migliorare gli esiti di trattamento e ridurre la trasmissione di MDR TB. Oltre ad essere veloci, questi test genetici devono essere anche accurati, e, per essere utili nei paesi poveri di risorse in cui risiede la maggior parte dei pazienti Mdr Tb, devono essere semplici da usare ed economici.

2.4 Vaccinazione antitubercolare

Il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) è l'unico vaccino ad azione antitubercolare attualmente disponibile per l'utilizzo umano. Il vaccino, che porta il nome dei suoi inventori, contiene un ceppo vivo attenuato derivato da *M. bovis*, ottenuto dopo un periodo di ben 13 anni di lavorazione. La sua efficacia protettiva in soggetti adulti è altamente variabile, sembra invece particolarmente utile nel proteggere bambini e infanti da alcune tipologie di tubercolosi, come la TB miliare e cerebrale. Questo fa sì che vi sia la necessità di avere a disposizione vaccini molto più efficaci che offrano una copertura contro tutte le forme di tubercolosi e in tutte le fasce di età. In Italia la vaccinazione è obbligatoria per neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con TST negativo, conviventi o in stretto contatto con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio. È inoltre prevista per personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, con TST negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmaco-resistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici [10].

Le linee guida del Ministero della salute del 2009 consigliano inoltre la vaccinazione ai neonati e bambini con età inferiore ai 5 anni, con TST negativo,

che siano esposti ad elevato rischio di acquisizione dell'infezione, ad esempio che viaggino verso un paese ad alta endemia per un periodo superiore a 6 mesi.

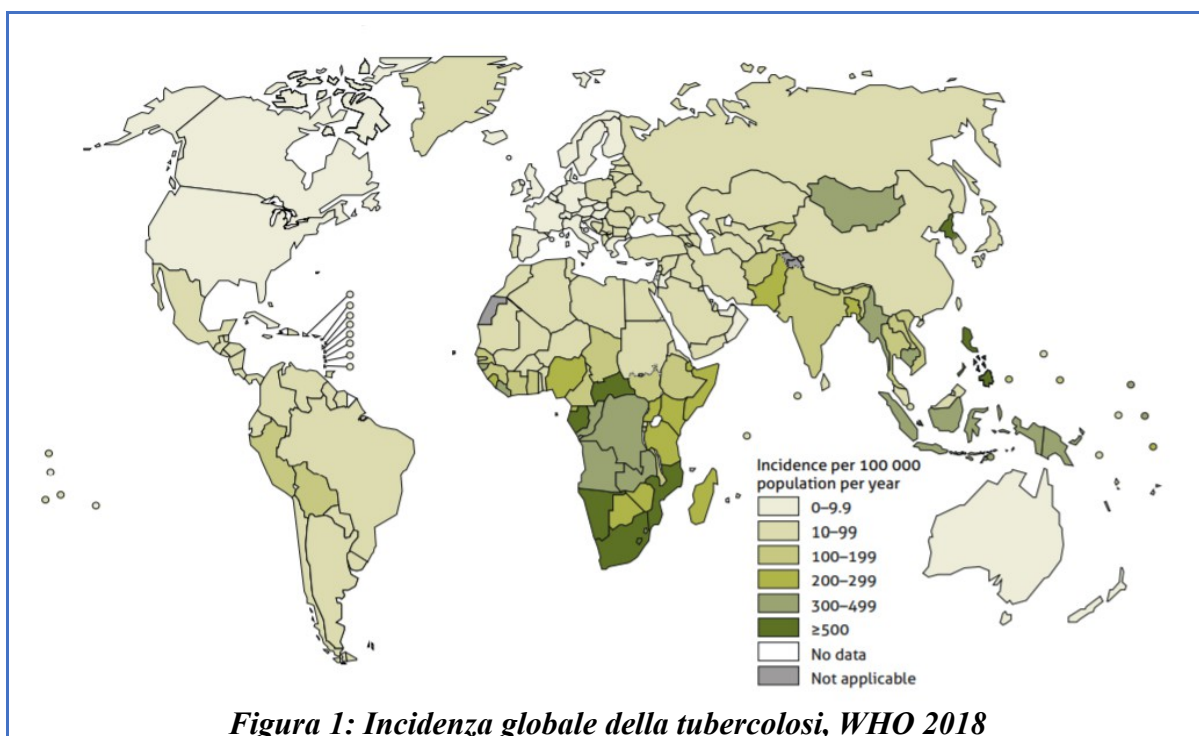
3.1 Situazione epidemiologica globale

I dati più aggiornati relativi allo stato epidemiologico mondiale, vengono, ad oggi, forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tramite il Global Tuberculosis Report, redatto annualmente dal 1997. Secondo tale rapporto, nel 2018 a livello globale, 10 milioni di persone hanno sviluppato la malattia tubercolare, l'equivalente di 132 casi ogni 100 000 abitanti.

La maggior parte dei casi si concentra nelle regioni del Sud-est asiatico (44%), regioni africane (24%) e nel Pacifico occidentale (18%), mentre percentuali minori si registrano nel Mediterraneo orientale (8,1%), regioni americane (2,9%) e regioni europee (2,6%).

Sono stati identificati 30 stati ad alta incidenza di tubercolosi (*High TB Burden Countries*) che da soli rappresentano l'87% di tutti i casi di malattia relativi all'anno 2018; di questi, circa due terzi si concentrano in soli otto paesi: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filippine (6%), Pakistan (6%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) e Sud Africa (3%).

La distribuzione della malattia è altamente variabile; in molti paesi ad alto reddito l'incidenza rimane sotto i 10 casi ogni 100 000 abitanti, mentre sale fino a 150-400 casi in molti dei 30 paesi ad elevata endemia, fino a superare i 500 in Namibia, Lesotho, Mozambico, Sudafrica, Filippine, Repubblica popolare democratica di Corea.



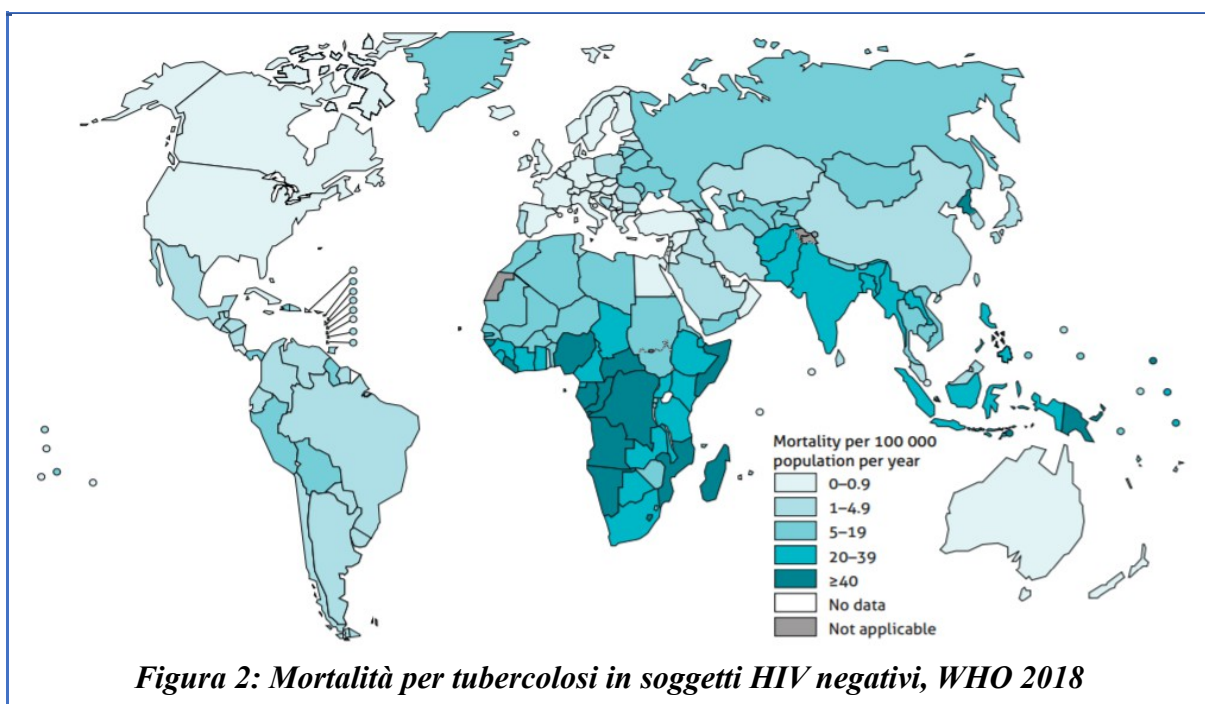
Dei casi notificati nel 2018, un 8.6% fa riferimento a persone con coinfezione da HIV, molti dei quali, ancora una volta, localizzati maggiormente nelle regioni africane.

Nonostante la tubercolosi colpisca entrambi i sessi, in qualsiasi fascia di età, l'incidenza maggiore la si riscontra tra gli uomini adulti; questi ammontano al 57% del totale, in opposizione ad un 32% tra le donne adulte e ad un 11% nei bambini.

In accordo con i precedenti report sulla tubercolosi, il numero dei casi sta lentamente diminuendo; a livello globale il tasso medio di declino è stato dell'1,6% all'anno nel periodo 2000-2018 e del 2.0% tra il 2017 e il 2018. Tali

cambiamenti risultano essere, però, ancora troppo lenti per raggiungere gli obiettivi della End Tb Strategy; riduzione del 90% del numero dei decessi di tubercolosi entro l'anno 2030 e riduzione dell'80% dell'incidenza rispetto al 2015.

Il tasso di mortalità, nello stesso anno, si aggira intorno a 1.3 milioni di decessi tra persone HIV negative, a cui si aggiungono ulteriori 300 000 morti tra quelle HIV positive, numeri in ribasso rispetto agli anni precedenti.



La tubercolosi è, ad oggi, considerata una tra le prime dieci cause di morte tra persone HIV negative, tanto da aver causato nell'ultimo anno 1.2 milioni di decessi a cui si vanno, poi, a sommare le 251.000 morti tra soggetti HIV positivi. In particolare l'85% dei decessi totali si sono verificati nel continente

africano e nel sud-est asiatico.

Un ulteriore rilevante problema di sanità pubblica è la comparsa della farmacoresistenza. La proporzione globale di casi multiresistenti sul totale delle nuove diagnosi di tubercolosi è di circa il 3,4%; se si considerano tutti i casi precedentemente trattati tale proporzione sale al 18%. Nel 2018 le morti per MDR-TB sono state 214 000 su un totale di 484 000 ammalati a causa di tale patologia nello stesso anno.

I dati disponibili confermano che India, China e Russia continuano ad avere la percentuale maggiore di MDR-TB.

Nonostante l'incidenza stimata della malattia tubercolare continui a diminuire, vi è un leggero aumento dei casi multiresistenti.

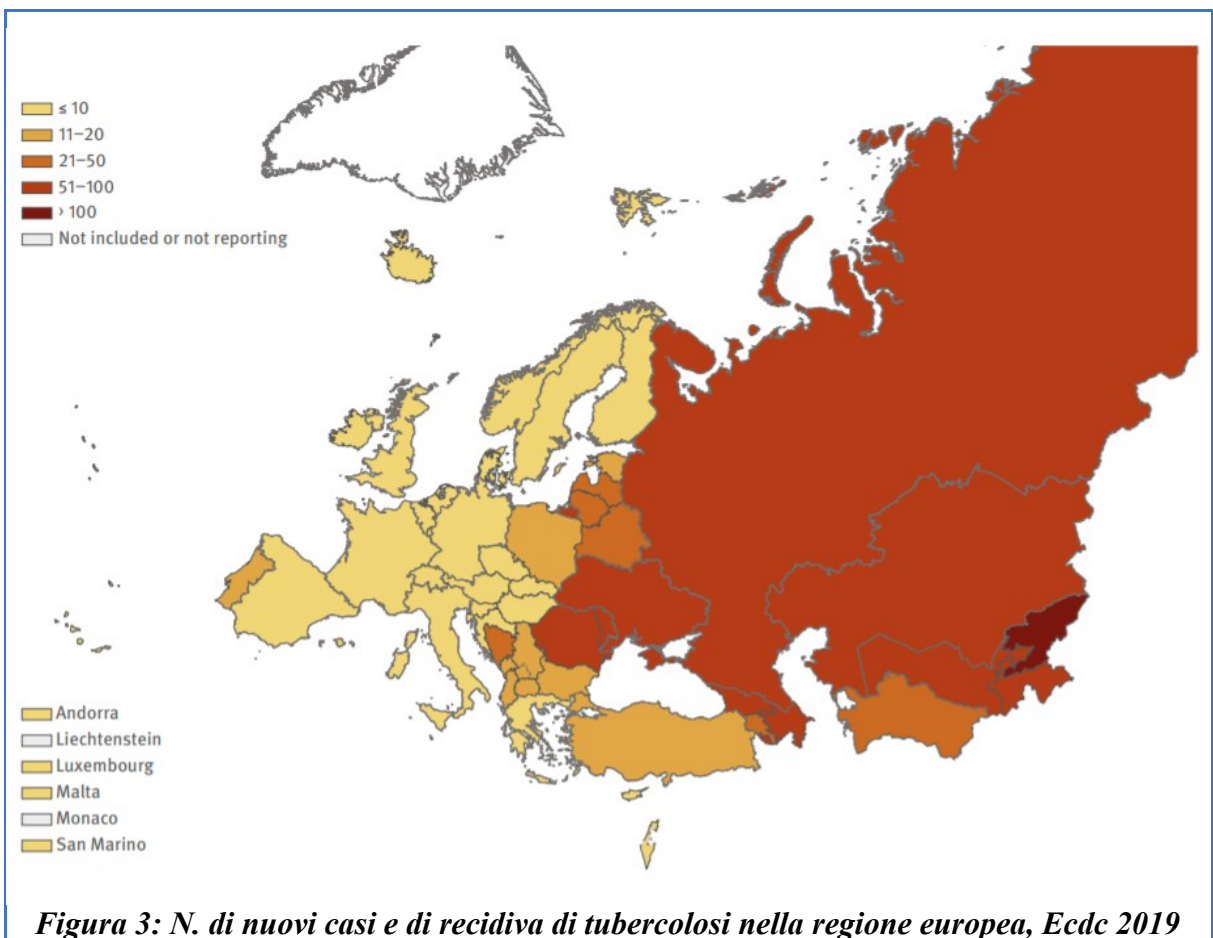
L'impatto economico dell'antibiotico resistenza è notevole infatti se il trattamento per una tubercolosi comune si aggira intorno ai 250 dollari, quello per le MDR ne costa 6700 mentre per le XDR 26.392 dollari.

3.2 Situazione epidemiologica europea ed italiana

Secondo il documento “Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019”, nell'anno 2017, nella regione europea dell'Oms, comprendente ben 52 nazioni, la stima dei nuovi casi di tubercolosi si aggira attorno ai 275 000 soggetti, l'equivalente di 30 casi ogni 100 000 abitanti, rappresentando il 2,8% di

tutti i nuovi episodi di Tb nel mondo.

L'83% delle nuove diagnosi è concentrata in 18 paesi a maggior prevalenza (*HPC, High Prevalence Country*), dove l'incidenza media della malattia è di 56,3 casi ogni 100 000 abitanti, circa quattro volte superiore a quella delle restanti regioni.



Il tasso di notifica varia ampiamente tra i paesi toccando lo 0 nella Repubblica di San Marino e il 110.6 dei casi in Kirghizistan. Delle 52 nazioni prese in considerazione, 38 tra quelle ad alto reddito, principalmente localizzate nella

parte centrale e occidentale della regione presentano bassi tassi di notifica, meno di 20 casi ogni 100.000 abitanti, 6 possiedono valori tra i 20 e 50 casi, mentre nei restanti paesi si registrano gli indici più elevati di malattia (50/100 casi ogni 100.000 abitanti): Moldova (82.9), Kazakistan (68.4), Georgia (66.4), Tagikistan (66.1), Romania (62.7), Ucraina (61.6), Russia (58.7), Azerbaijan (53.2) e Uzbekistan (52.8).

Di fatto, nel 2017, la percentuale più elevata di episodi nuovi e di ricaduta viene fornita dalla Russia (35.4%, 84510 casi) nonostante ammonti solo al 16% della popolazione europea.

Il trend di incidenza è diminuito costantemente dall'anno 2000, facendo registrare una discesa del 4.7% annuo nel periodo 2008-2017; purtroppo alcuni paesi ne rimangono ancora esclusi: Azerbaijan, Kazakistan e Uzbekistan.

Nel 2017 si sono verificate 24.000 morti (2.6/100.000) tra persone HIV negative attribuibili all'infezione da *M. tuberculosis*. Il tasso di mortalità più elevato si è registrato in Turkmenistan (9.9/100 000), seguita da Ucraina (8.7) e Azerbaijan (8.7). Insieme, i 18 paesi *HPC* ammontano a più dell'83% delle morti per tubercolosi nella regione europea. La mortalità è diminuita del 59%, da un iniziale 6.3 nel 2008 si è arrivati a 2.6 decessi ogni 100 000 abitanti nell'anno 2017, con un declino medio annuo del 9.3%.

Dei 275.000 casi di malattia, il 12% è attribuibile ad individui con coinfezione

HIV; Ucraina (21.6%) e Russia (20.9%) sono i due paesi che hanno contribuito maggiormente, seguono Francia (14.1%) e Portogallo (12.5%).

Il genere maschile è coinvolto circa il doppio di quello femminile. La fascia di età compresa tra 25 e 44 anni è quella più colpita.

Per quanto riguarda la tubercolosi multiresistente, 9 dei 30 paesi con le più alte percentuali di MDR-TB si trovano nella regione europea dell'OMS. 109.000 sono i casi europei stimati di tubercolosi MDR nel 2017; rispetto al totale, un 17% di nuovi episodi e un 53% tra i precedentemente trattati fanno riferimento alle multiresistenze, di questi, circa 77.000 sarebbero associati a forme polmonari.

Analizzando, invece, i dati provenienti dall'area EU/EEA (*European Union and European Economic Area*), che è composta da 31 stati membri, l'incidenza è stata di 10.7/100.000, con un numero di casi di tubercolosi denunciati pari a 55.337 nell'anno 2017, dati che confermano una tendenza alla riduzione della malattia.

Come nei cinque anni precedenti, Polonia, Romania e Regno Unito hanno rappresentato quasi il 45% di tutti i casi segnalati, con la sola Romania che rappresenta il 23.5% rispetto al totale.

Il tasso di notifica più elevato è stato osservato nella fascia di età 25-44 anni (12.9/100.000), mentre tra i bambini al di sotto dei 15 anni, i casi notificati sono

stati 2.340 che equivalgono a circa il 4.4% degli episodi totali. In quasi tutte le aree EU/EEA la malattia si è verificata con più frequenza nel genere maschile rispetto a quello femminile.

In tutti gli stati membri decresce progressivamente il numero di casi di tubercolosi fra la popolazione autoctona a fronte di un aumento tra le persone di origine straniera; il 33% delle nuove diagnosi avviene negli immigrati, percentuale che raggiunge i valori maggiori in Svezia, Norvegia e Malta (80%).

I dati a disposizione, relativi alla coinfezione da HIV nelle aree UE/EEA sono, ad oggi, piuttosto incompleti. Nonostante ciò la percentuale dei casi di tubercolosi associata ad infezione da Hiv mostra un trend in diminuzione dal 2013, confermandosi del 3.9% nell'anno 2017.

Nello stesso anno, la MDR-TB è stata rilevata nel 3.8% (1041) dei casi sottoposti al test di suscettibilità; di questi, 187 soggetti hanno mostrato una resistenza anche a farmaci di seconda linea, facendo registrare una percentuale del 24.3% di XDR-TB, in aumento rispetto agli anni precedenti.

Per quanto riguarda la situazione epidemiologica italiana, risulta che nel 2017 sono stati notificati 3.944 casi di tubercolosi, che corrispondono a un'incidenza nella popolazione di 6.5/100 000 abitanti, in leggero calo rispetto agli ultimi 10 anni. Dal 2012 al 2016 in Italia il tasso di notifica di Tubercolosi è diminuito in media del 1.8% per anno. Dei casi totali notificati nel 2017, 3.828 sono stati

classificati come casi nuovi (non precedentemente trattati). Il 70.3% dei casi totali ha presentato una localizzazione polmonare.

Sono stati notificati 66 casi di Tuberculosis multiresistente (Mdr-Tb, 2.5% del totale dei casi notificati) di cui 5 estremamente multi resistente (Xdt Tb).

Il 66.2% dei casi totali notificati si è verificato in persone di origine straniera.

Il 12.3% (470) dei casi totali di tubercolosi in Italia avevano una coinfezione HIV.

4.1 Tubercolosi e globalizzazione

A partire dal ventesimo secolo il concetto di globalizzazione ha investito, con grande impeto, economie, costumi e culture appartenenti a differenti paesi, con lo scopo di creare una fitta rete di connessioni tra una parte e l'altra del pianeta. Tale fenomeno coinvolge, su scala globale, sia paesi maggiormente industrializzati che paesi sottosviluppati e i cui effetti interessano diversi aspetti del quotidiano, da quello economico a quelli sanitario e sociale.

Sebbene la globalizzazione abbia apportato notevoli cambiamenti in una parte del mondo, come il miglioramento della qualità della vita, al tempo stesso i paesi in via di sviluppo non ne hanno beneficiato, rimanendone esclusi e amplificando maggiormente il divario tra i due. Tale disparità riguarda in particolar modo come vengono distribuite le ricchezze, in termini economici, con importanti ripercussioni sui livelli di assistenza sanitaria, non sempre garantita in tutte le nazioni. Secondo un recente sondaggio della WHO, sembrerebbe infatti che circa metà della popolazione mondiale non sia provvista di una copertura completa dei servizi sanitari essenziali. Questo spiegherebbe perché molte patologie, considerate rare in alcuni paesi, costituiscano, invece in altri, le principali cause di morte. Di fatto, la tubercolosi ha un'elevata incidenza in località come India, Cina e buona parte dell'Africa, mentre se ne registrano pochi casi in Europa.

Ad ogni modo, la globalizzazione ha permesso che popoli e culture appartenenti a paesi diversi venissero in contatto. Il motore di tale fenomeno è rappresentato in larga parte dai flussi migratori; migranti economici, rifugiati, richiedenti asilo, profughi. Molti di questi soggetti seppur in buone condizioni al momento della partenza, sono in realtà serbatoio di un'infezione latente acquisita nel paese di origine, destinata almeno in un 10% dei casi ad evolvere in malattia tubercolare. Tale evenienza è favorita da precarietà, malnutrizione, povertà, cattive condizioni abitative o difficoltà di accesso ai servizi sanitari che caratterizzano lo status di immigrato. Nonostante ciò alcuni studi hanno dimostrato che la trasmissione da parte degli immigrati alla popolazione residente è un evento raro. Tuttavia è doveroso non sottovalutare la situazione, bensì attuare degli interventi finalizzati a favorire l'accesso alle cure dei soggetti stranieri e accompagnarli nel processo di prevenzione e trattamento.

A tal proposito nel contesto italiano è stata siglata nel 2014 l' *“Intesa tra il Governo, le Regioni, e gli Enti locali sul piano nazionale per fronteggiare il flusso straordinario di cittadini extracomunitari, adulti, famiglie, minori stranieri non accompagnati”*. L' intesa prevede di inscenare interventi di tipo strutturale, realizzati in collaborazione fra i diversi livelli istituzionali (Prefetture, Regioni, Comuni).

Si tratta di provvedimenti da attuarsi sin dal momento dello sbarco di questi

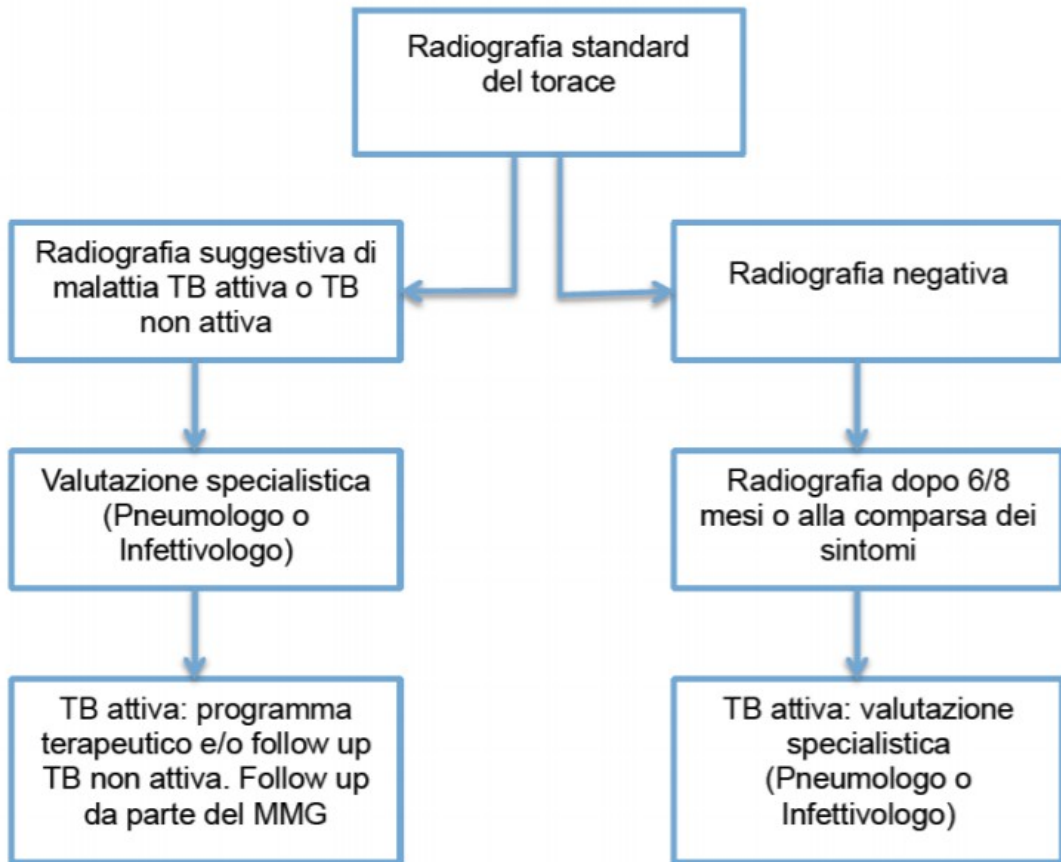
soggetti, che offrano loro attività di primissimo soccorso e li convogliano in strutture di accoglienza per la prima assistenza, per poi, una volta completate le procedure di identificazione essere trasferiti nella rete della seconda accoglienza (SPRAR), sistema unico di accoglienza delle persone richiedenti o titolari di protezione internazionale e di tutti i minori stranieri non accompagnati.

Anche la regione Marche ha accolto la proposta, stipulando anch'essa un accordo denominato “*Protocollo di Intesa tra la Regione Marche, le Prefetture, l'ANCI, per la realizzazione di interventi di accoglienza e di integrazione atti a fronteggiare il flusso straordinario di cittadini stranieri provenienti dai paesi terzi*” (DGR Marche n.857 del 12/10/2015) [14]. Tale stesura ha lo scopo di rendere note le procedure per la realizzazione dell'accoglienza sanitaria e uniformarne la risposta presso le Aree Vaste dell' ASUR Marche.

Come accennato precedentemente, al loro arrivo, i migranti vengono convogliati in strutture di “primissima accoglienza” dotate di requisiti minimi essenziali (letto pulito, cambio abiti, servizi igienici, spazi adeguati e riscaldati) e dove vengono, inoltre, effettuate le visite mediche “preventive”. Contestualmente le Questure provvedono alla loro identificazione e ad estendere l'informazione della notizia del loro arrivo ai Distretti Sanitari e ai Servizi di Igiene e Sanità pubblica (SISP) delle rispettive Aree Vaste. In occasione della prima visita, qualora fossero presenti chiare situazioni di urgenza/emergenza il migrante va

inviato al pronto Soccorso ospedaliero; in caso contrario, una volta affidato all'Ente gestore dell'accoglienza, sarò quest'ultimo a gestire gli eventuali ulteriori accertamenti sanitari. A tale livello gli operatori del Distretto Sanitario procedono alla valutazione clinica e alla compilazione della scheda individuale e prescriveranno gli esami necessari alla luce dei disturbi presentati, della storia personale del paziente, nonché legati al paese di provenienza. Il medico che effettua la prima valutazione clinica avvia, in contemporanea, anche il percorso per il controllo della malattia tubercolare. Il gruppo di lavoro regionale ASUR Marche ha deciso di restringere il campo ricercando le forme polmonari attive di malattia nel migrante forzato adulto attraverso la rilevazione dei sintomi e la radiografia standard del torace. Il migrante adulto (con età superiore 18 anni) con radiografia del torace suggestiva di malattia tubercolare attiva o tbc non attiva, viene inviato a valutazione specialistica per definire la diagnosi e il programma terapeutico più appropriato, mentre con radiografia negativa, questa dovrà essere ripetuta a distanza di 6/8 mesi o alla comparsa dei primi sintomi. L'utilizzo del TST è, invece, consigliato per i soggetti di età inferiore ai 18 anni nonché alle donne in stato di gravidanza.

**Migrante adulto ≥ 18 anni
(escluse le donne in gravidanza)**



4.2 Casistica AREA VASTA 4

L'Unità Operativa di Malattia Infettive dell'Ospedale “A. Murri” è da sempre il punto di riferimento nel territorio fermano per tutti quei pazienti che necessitano di servizi di prevenzione, diagnosi e trattamento delle patologie infettive, inclusa la malattia causata dal bacillo di Koch.

A tale proposito, prendendo in considerazione l'arco temporale tra l'anno 2012 e l'anno 2018, nel reparto di Malattie Infettive sono stati ricoverati 152 pazienti con sospetta malattia tubercolare secondo un andamento temporale riportato nella figura 4.

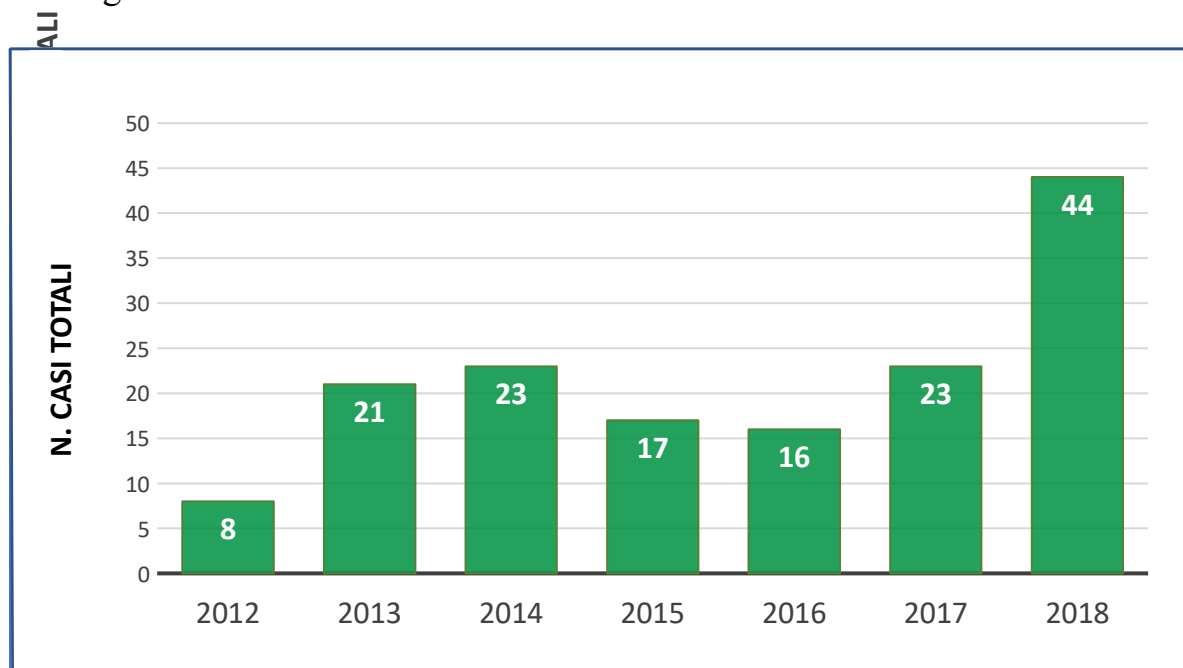


Figura 4: Andamento temporale dei casi ricoverati per sospetta TBC; Area Vasta 4.

Di questi, la malattia tubercolare è stata confermata in 84 pazienti (figura 5), in 81 si trattava di nuove diagnosi ed in 3 erano recidive.

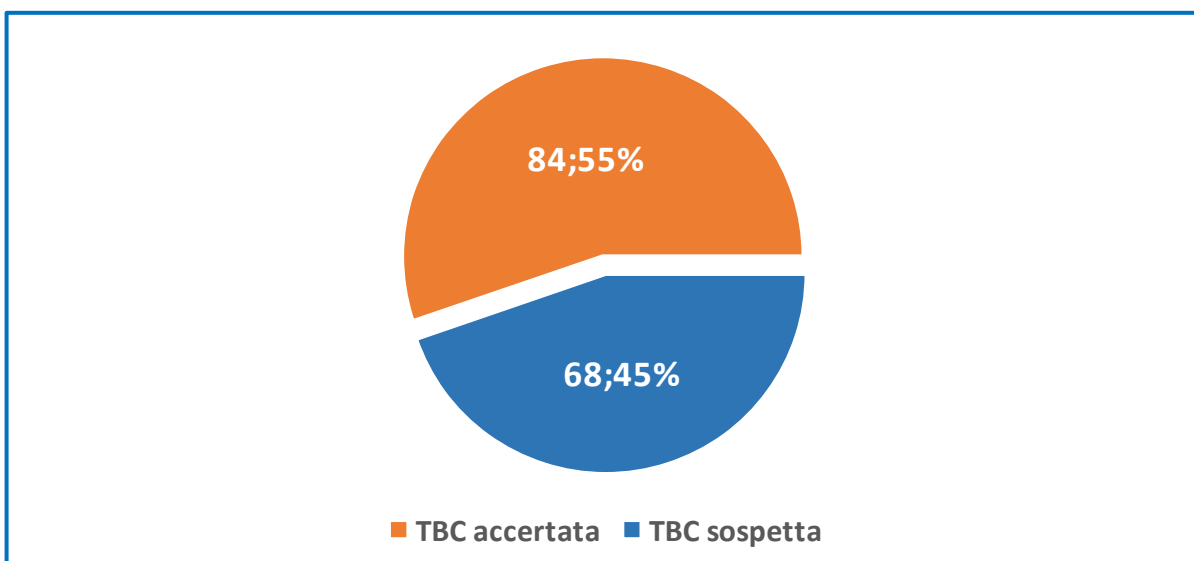


Figura 5: Casi accertati o sospetti di TBC; Area Vasta 4.

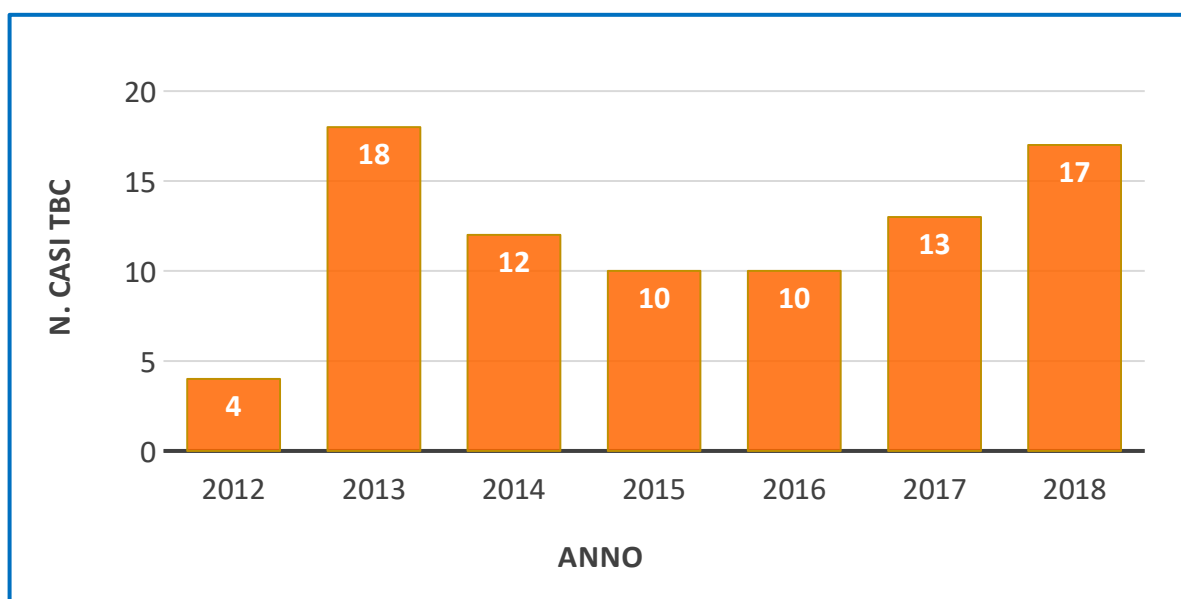


Figura 6: Casi accertati di TBC; Area Vasta 4.

Nella figura 6 viene riportato il numero dei casi di tubercolosi diagnosticata per anno a partire dal 2012.

La malattia tubercolare è stata diagnosticata nell'83% dei casi in soggetti nati all'estero, ben 70 pazienti, contro i 14 casi di soggetti italiani (Fig7).

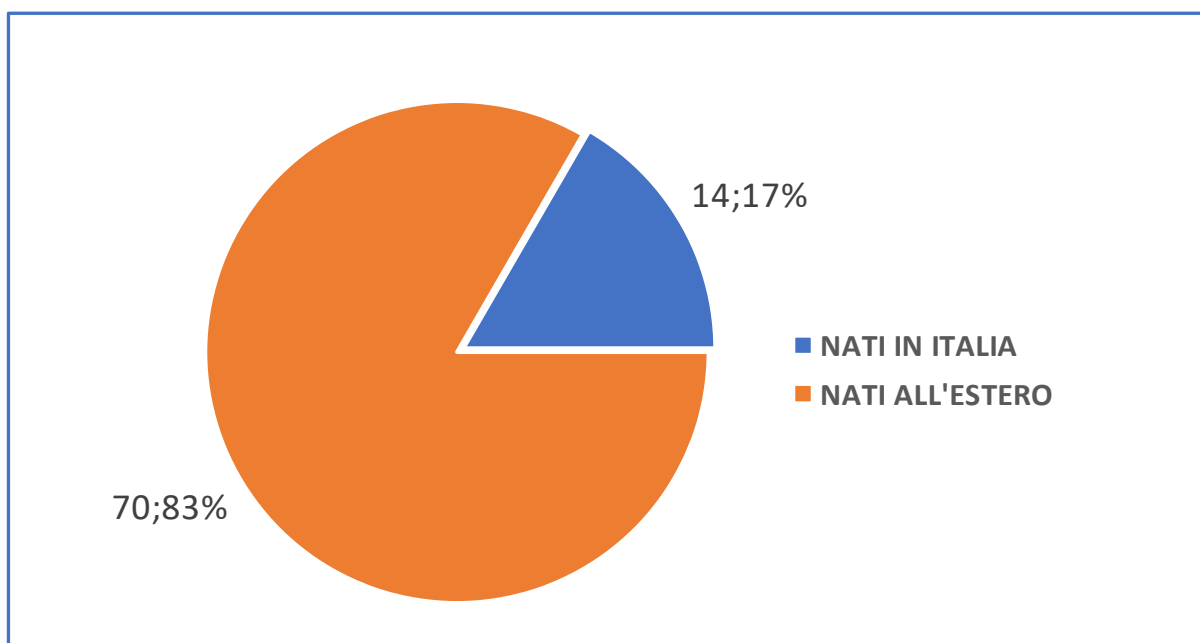


Figura 7: Rapporto italiani, stranieri tra i casi accertati di TBC; Area Vasta 4.

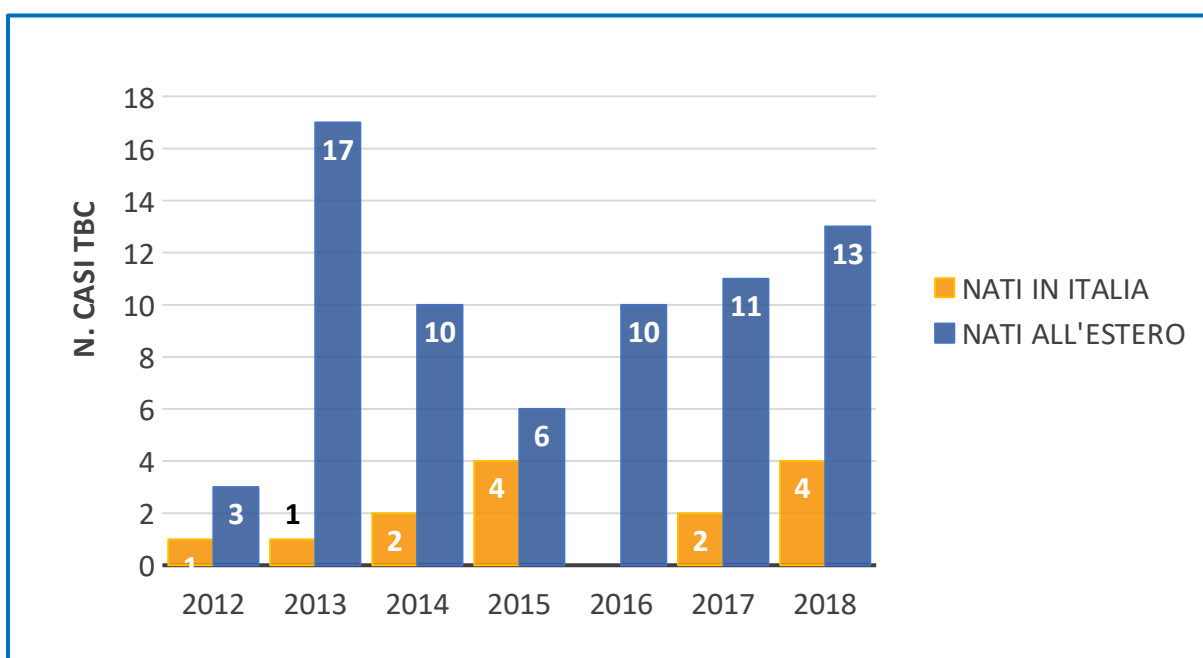


Figura 8: Andamento temporale tra italiani, stranieri tra i casi accertati di TBC; AV 4.

Negli ultimi anni il numero di diagnosi di tubercolosi nei pazienti stranieri sembrerebbe lievemente in crescita, mentre rimane sostanzialmente stabile e basso il numero di casi accertati tra i pazienti italiani (Fig 8).

Per quanto riguarda la provenienza, si trattava prevalentemente di pazienti dall’Africa subsahariana (Gambia, Senegal, Costa D’Avorio, Nigeria, Somalia) e in minori percentuali dal Marocco e Ciad. Al secondo e terzo posto vi sono rispettivamente il continente asiatico con Afganistan, India e Cina e l’Europa orientale (Romania, Bulgaria, Moldavia, Ucraina), mentre solo due casi erano relativi a pazienti provenienti dall’America meridionale (Perù e Brasile) (Fig.9).

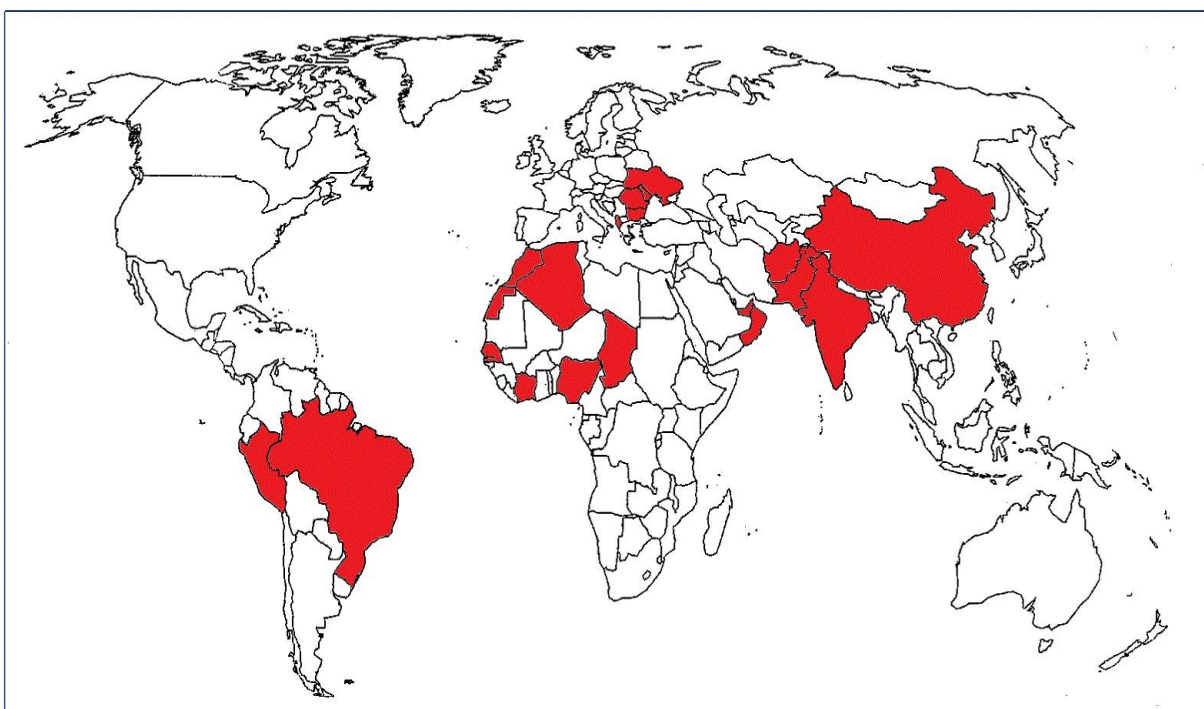


Figura 9: Paesi di provenienza dei pazienti stranieri con TBC; Area Vasta 4.

La malattia tubercolare nel 66% dei casi è stata diagnosticata nei soggetti di sesso maschile, con età media di 42 anni (15-92). Una differenza significativa riguardo l'età si è invece riscontrata tra i soggetti italiani e stranieri. Infatti l'età media tra gli italiani è stata 72 anni; tra gli stranieri, come atteso, di 31 anni.

La durata media del ricovero si aggira sui 22 giorni, con range compreso tra 3 e 227 giorni.

Tra le 81 nuove diagnosi formulate nel periodo 2012-2018, la localizzazione polmonare si è confermata in 55 pazienti, di questi 5 casi presentavano un concomitante interessamento extrapolmonare (Fig10).

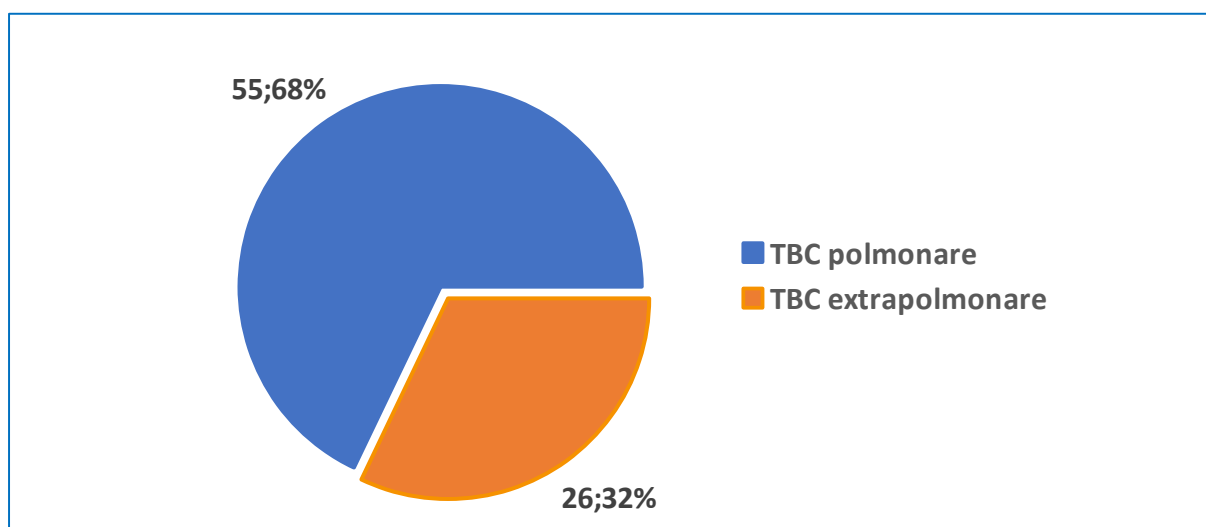


Figura 10: Localizzazione polmonare ed extrapolmonare di Tbc; Area Vasta 4.

I casi con localizzazione esclusivamente extrapolmonare sono stati 26 (34,6% del totale,), la localizzazione più frequente è stata quella linfonodale, seguono le forme di tubercolosi miliare (6 casi) e quelle osteo-articolari (4 casi), nella figura 11 sono riportate le localizzazioni riscontrate.

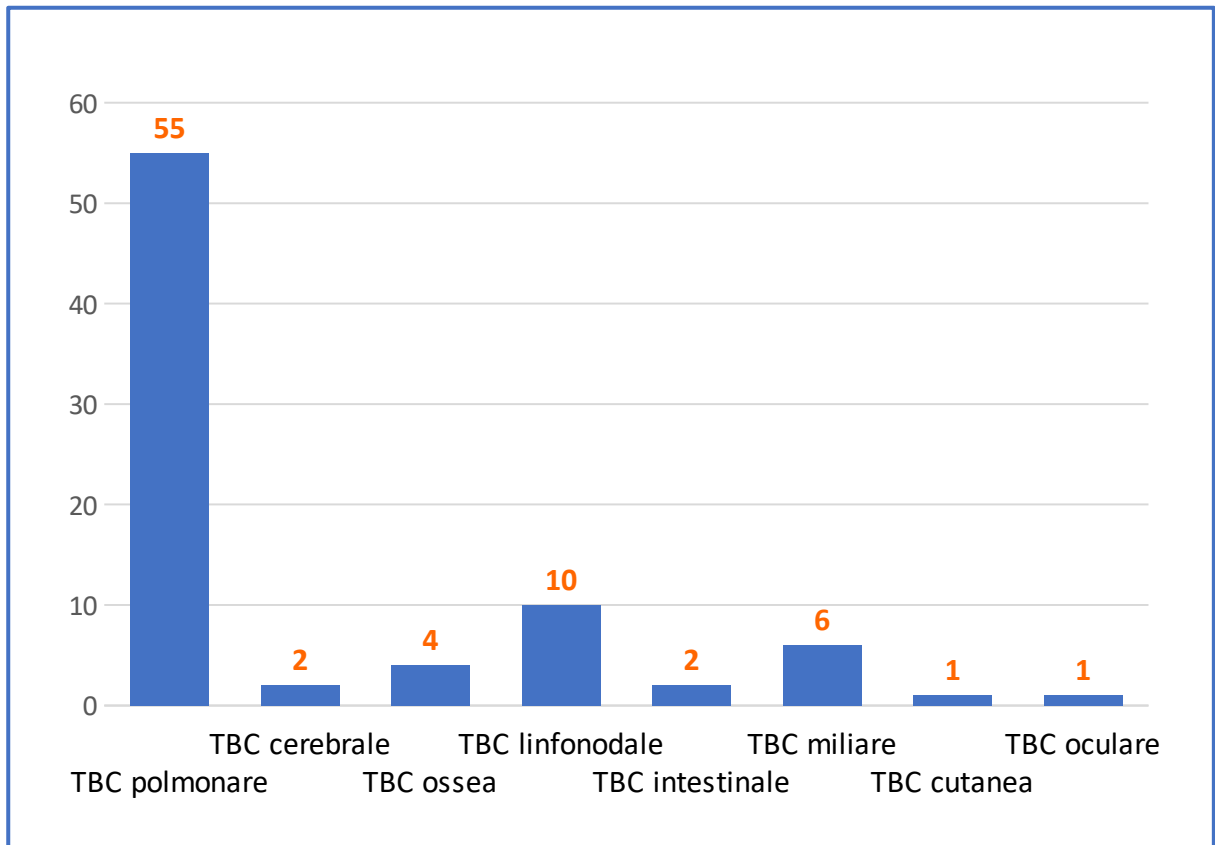


Figura 11: Localizzazione tubercolare riscontrate; Area Vasta 4.

Rispetto alla tubercolosi polmonare la diagnosi è stata eseguita tramite esame diretto su BAL o su escreato (con la colorazione di Ziehl-Neelsen e con tecniche di amplificazione genica) ed esame colturale. In 26 casi (47%) la positività del campione è stata rivelata già all'esame diretto, mediante la colorazione di Ziehl-Neelsen, di questi in 18 casi su escreato ed in 8 su BAL, tutti casi confermati, poi, dalla positività all'esame colturale. Questo dato è indicativo, insieme alla presenza di tosse, della contagiosità del paziente. Mentre in 29 casi la positività è stata riscontrata solo con la PCR ed esame colturale. In 4 pazienti la diagnosi di tubercolosi polmonare è stata possibile solo mediante esito positivo

dell'esame colturale, questo a conferma che tale esame, ancora oggi, rimane il gold standard per fare diagnosi di tubercolosi.

Conclusioni

I dati appena presentati, riferiti all'AV4, mostrano diversi aspetti in linea con la situazione epidemiologica europea ed italiana. Infatti le nuove diagnosi di malattia tubercolare sono riscontrate più frequentemente nella popolazione straniera, soprattutto immigrati, in particolare in soggetti provenienti dall'Africa e dall'Asia. Aree geografiche dove l'incidenza della malattia è decisamente più alta rispetto a quella italiana. In questi pazienti l'età media è più bassa rispetto alla popolazione residente e gli individui maggiormente colpiti sono soggetti di sesso maschile.

Dato rilevante in questa casistica, nei sei anni considerati, è l'assenza di casi di farmacoresistenza, anche nei casi di recidiva.

Per quanto riguarda il trend della patologia tubercolare, questa mostra un andamento relativamente stabile negli anni in particolare tra la popolazione italiana, mentre sembrerebbe in crescita tra la quella straniera, forse, a fronte di un aumento dei fenomeni migratori.

Tutti i pazienti hanno iniziato una terapia antitubercolare, ma rimane di fondamentale importanza eseguire attività di follow up al fine di valutare la risposta clinica, l'aderenza al trattamento nonché la comparsa di eventuali eventi collaterali.

In ogni tappa del percorso infatti bisogna tener conto delle difficoltà sia emotive

sia legate, nel paziente straniero, alla barriera linguistica e a problematiche culturali, per tale motivo sarebbe necessario costituire un team multiprofessionale formato da operatori sanitari, medici ed infermieri ed operatori sociali, in grado di garantire una presa in carico globale del paziente. Per il paziente straniero o immigrato, una volta garantito l'accesso alle cure, è di fondamentale importanza provvedere al mantenimento delle stesse, con strategie pratiche per migliorarne la compliance e per ridurre al minimo le perdite al follow up. Le linee guida suggeriscono il ricorso, ove possibile, a regimi di trattamento semplificati e contatti frequenti con il paziente per incoraggiare il proseguimento della terapia. Oppure viene suggerita l'erogazione diretta dei farmaci (DOT: Directly Observed Therapy) e l'impiego della mediazione interculturale nel caso di un profondo divario linguistico.

Infine, in considerazione dei dati epidemiologici e della casistica presentata è necessario considerare l'eziologia tubercolare nella diagnostica differenziale non solo delle polmoniti ma anche per patologie riguardanti diversi organi ed apparati.

Bibliografia

1. I. Barberis, N.L. Bragazzi, L. Galluzzo, M. Martini, The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus, *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 2017; 58(1): E9–E12;
2. G. Churchyard, P. Kim, S. Shah, R. Rustomjee, N. Gandhi, B. Mathema, D. Dowdy, A. Kasmai, V. Cardenas, What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview, *The Journal of Infectious Diseases*, 2016; 216(6): S629–S635;
3. I. Smith, Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence, *Clinical Microbiology Reviews*, 2003; 16(3): 463-496;
4. M.P. Golden, H.R. Vikram, Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview, *American Family Physician*, 2005; 72(9): 1761-1768;
5. K. Zhai, Y. Lu, H. Shi, Tuberculous pleural effusion, *Journal of Toracic Disease*, 2016; 8(7): E486–E494;
6. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani”. Protocollo di gestione clinica della tubercolosi. Roma, Italia; 2017;
7. Ministero della Salute. Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi. Roma, Italia; 2002;

8. Ministero della Salute. Linee guida per il controllo della malattia tubercolare. Roma, Italia; 1998;
9. C. Leung, C. Chee and Y. Zhang, Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges, *Respirology*, 2018; 23(4): 359-368;
10. DPR 07 Novembre 2001, n. 465 “Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare;
11. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2019. Geneva, Switzerland. 2019;
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019. Stockholm, Denmark. 2019;
13. Ministero della Salute. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata. Roma, Italia; 2010;
14. L. D'ambrosio, R. Centis, M. Dara, I. Solovic, G. Sulis, A. Zumla, G.B. Migliori, European policies in the management of tuberculosis among migrants, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017; 56: 85-89;
15. Azienda Regionale Sanitaria, Osservatorio sulle Disuguaglianze nella Salute. Protocollo di Intesa tra la Regione Marche, le Prefetture, l'ANCI per la realizzazione di interventi di accoglienza e di integrazione atti a fronteggiare il flusso straordinario di cittadini stranieri provenienti dai paesi terzi. Marche 2017;