TUBERCOLOSI

conoscere per prevenire

INSIEME POSSIAMO FERMARLA

stop TB

INTRODUZIONE - 1

- Perché la tubercolosi è ancora oggi un problema?
- Cos'è la tubercolosi ?
- Come si trasmette?

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE - 4

- Cos'è l'infezione tubercolare latente?
- Come si distingue l'infezione tubercolare latente dalla malattia?
- Individuazione delle persone infettate, non ancora ammalate
- Come si fa la diagnosi di infezione?
- Come si previene lo sviluppo della malattia?

LA MALATTIA TUBERCOLARE - 7

- Come si sviluppa la malattia tubercolare?
- Come si manifesta la malattia?
- La tubercolosi extrapolmonare
- Come si fa la diagnosi?
- Come si cura?
- I farmaci antitubercolari
- Come si previene la trasmissione della malattia?

TUBERCOLOSI FARMACO RESISTENTE - 18

- Cos'è la tubercolosi multi-farmaco resistente?
- Come si diventa resistenti ai farmaci?
- Come si previene?

GLOSSARIO - 21

LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI SULLA TUBERCOLOSI - 23

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo opuscolo è spiegare alla popolazione, nella maniera più semplice possibile, che cos'è la tubercolosi, come può essere diagnosticata, curata e come si può prevenire.

Oggi, grazie ai progressi della medicina, questa può essere considerata, nei Paesi con risorse avanzate, una malattia quasi scomparsa. Tuttavia è ancora nel mondo la malattia infettiva più letale ed è riconosciuta oggi un'emergenza sanitaria globale.

Conoscere quindi come la malattia si manifesta e come possiamo combatterla è uno dei modi migliori per contrastarla, cercando di superare quelle diffidenze e paure che il nome stesso evoca e che l'hanno resa protagonista indiscussa non solo nella storia della medicina ma anche nella storia dell'uomo.

- **Perché la tubercolosi è ancora oggi un problema?**

La tubercolosi rappresenta una delle minacce più gravi per la salute pubblica nel mondo ed è un'importante causa di mortalità evitabile nella popolazione adulta.

Un secolo fa, da noi come anche nella maggior parte dei Paesi occidentali, 4 persone su mille morivano ogni anno di tubercolosi e per la maggior parte si trattava di giovani adulti. Il miglioramento delle condizioni di vita e di igiene e l'introduzione di un trattamento efficace hanno cambiato fondamentalmente la situazione.

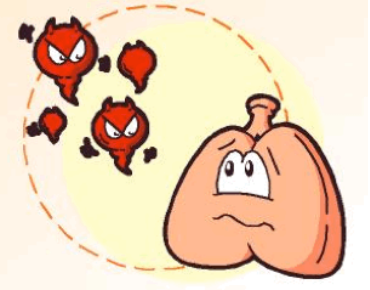
Le tubercolosi continua però a rimanere un problema globale: nel mondo la tubercolosi resta una delle malattie infettive più frequenti e più gravi, perché ogni anno si registrano quasi 8 milioni di nuovi casi. Le organizzazioni internazionali attive nella lotta antitubercolosi (Organizzazione Mondiale della Sanità, Unione Internazionale contro la Tubercolosi) hanno definito i principi per un trattamento efficace, utilizzabile anche nei Paesi più poveri dove, tuttavia, la crescita demografica, la diffusione dell'AIDS, la crescita demografica, i disordini sociali e politici, la mancanza di sostegno da parte delle autorità sanitarie e il disinteresse dell'opinione pubblica sono ostacolo all'applicazione rigorosa di questi programmi. Si assiste dunque ad una situazione paradossale in cui una malattia facilmente curabile, la cui causa e il cui trattamento sono ben noti, continua a colpire un numero crescente di persone.

Uno dei problemi più spinosi è inoltre il fatto che un numero importante di malati che vive in alcuni Paesi è colpito da forme di tubercolosi causate da un germe resistente ai medicinali antitubercolari. L'espansione di queste forme di tubercolosi, detta resistente, potrebbe portare ad un ritorno alla situazione che esisteva prima della scoperta dei medicinali antitubercolari.

- **Cos'è la tubercolosi ?**

La tubercolosi è una malattia infettiva causata da batteri a crescita lenta: i bacilli tubercolari. La forma più frequente è la tubercolosi polmonare. Una persona ammalata di tubercolosi può contagiare la propria famiglia e altre persone. I bambini e i soggetti con difese immunitarie indebolite sono più esposti al pericolo di contagio. Se trattata correttamente, la malattia è guaribile.

Il germe che provoca la tubercolosi è il Mycobacterium Tuberculosis, o Bacillo di Koch (B.K.), dal nome di Robert Koch, il medico tedesco che lo scoprì nel 1882. Nella maggior parte dei casi interessa i polmoni anche se qualsiasi organo del corpo può esserne colpito.



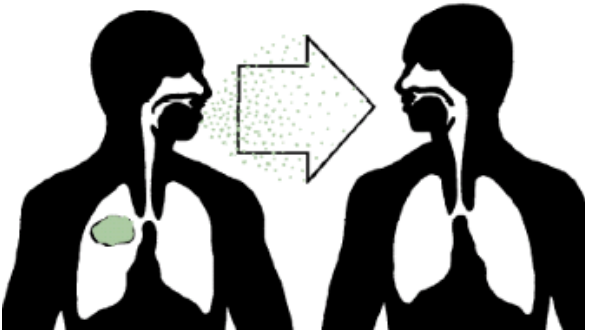
- **Come si trasmette?**

Il contagio avviene da uomo a uomo tramite le vie respiratorie.

Tossendo, la persona ammalata emette nell'aria circostante delle minuscole goccioline che contengono bacilli tubercolari. Questi possono essere respirati da un'altra persona. Il pericolo di contagio sussiste in caso di contatto con una persona ammalata di tubercolosi polmonare. Questo pericolo è tanto maggiore, quanto più lungo e ravvicinato è il contatto. Sono considerati contagiosi gli ammalati che emettono con la tosse una quantità di bacilli tubercolari tali da essere visibili al microscopio negli esami di laboratorio.

La trasmissione del bacillo non è frequente. Occorre che si verifichino determinate condizioni: l'ammalato deve essere affetto da TBC polmonare bacillifera detta anche "aperta", cioè la parte malata deve essere comunicante con l'albero bronchiale e, quindi, con l'esterno; deve esserci una carica batterica molto elevata; il paziente non deve essere in terapia e il ricambio d'aria dell'ambiente frequentato deve essere scarso o addirittura assente.

Se i bacilli tubercolari riescono a raggiungere le vie respiratorie di una persona sana possono svilupparsi lentamente e provocare la malattia nel il nuovo ospite. L'organismo della maggior parte delle persone contagiate (circa il 90%) riesce a tenere sotto controllo l'infezione senza ammalarsi.



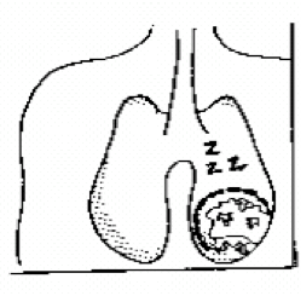
Solo il 10% circa delle persone che sono state contagiate svilupperà un giorno la tubercolosi, spesso molti anni dopo l'infezione. Le altre non si ammaleranno, ma manterranno il "ricordo" del contagio che si può dimostrare con un test cutaneo molto semplice: il test tubercolinico (o Mantoux) o con un test su sangue (Gamma interferone).

I bambini piccoli (sotto i 5 anni) e le persone con malattie immunodepressive, (per esempio infezione HIV, trattamento di lunga durata al cortisone, chemioterapia anticancerogena ma anche diabete, abuso d'alcool, ecc.) si ammalano con maggiore frequenza e in modo più grave.

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

- **Cos'è l'infezione tubercolare latente?**

I germi della tubercolosi sono dormienti nel nostro organismo. Quando un organismo viene a contatto con il bacillo tubercolare il suo sistema immunitario produce specifici anticorpi e mette il germe sotto controllo impedendone la crescita e la diffusione. Il bacillo può rimanere per anni in uno stato inattivo. Questa condizione di presenza inoffensiva del bacillo in un individuo viene chiamata "infezione tubercolare latente".



Più del 90% delle persone con infezioni tubercolari latenti non svilupperanno mai la malattia. In questa condizione i soggetti: non presentano sintomi e non sono malati; non possono trasmettere la TBC ad altri e hanno scarse possibilità di sviluppare la malattia.

I bacilli tubercolari si trovano allo stato inattivo a livello dei polmoni ma in circostanze di particolare stress potrebbero moltiplicarsi e provocare la malattia attiva. Esistono dei farmaci (Rifampicina, Isoniazide) che possono impedire che l'infezione si trasformi in malattia e per questo vengono utilizzate per la prevenzione delle tubercolosi.

- **Come si distingue l'infezione tubercolare latente dalla malattia?**

Solamente le persone che sono state in stretto contatto con un malato colpito da tubercolosi possono sviluppare a loro volta la malattia. La situazione più frequente è quella dei bambini i cui genitori o nonni hanno sofferto di tubercolosi e ne sono stati contagiati.

Un malato può contagiare chiunque si trovi a stretto contatto con lui: amici, colleghi, personale medico.

Perché si verifichi il contagio si stima che si debba rimanere almeno una o due ore nelle vicinanze di un malato nello stesso locale senza ventilazione. L'infezione all'aria aperta o in occasione di contatti rapidi o distanti è eccezionale. Un malato che segue un trattamento appropriato a base di antibiotici e che non tossisce più non può praticamente più contagiare chi gli sta vicino. Per questo motivo un malato autorizzato ad uscire dall'ospedale non rappresenta più nessun pericolo

per il suo entourage, a condizione che il trattamento venga seguito sino alla guarigione completa della malattia.

- **Individuazione delle persone infettate, non ancora ammalate**

Le persone che sono state a stretto contatto con un malato contagioso devono essere sottoposte ad esami poiché possono essere state infettate e quindi ammalarsi in un secondo tempo e contagiare a loro volta altre persone.

- **Come si fa la diagnosi di infezione?**

Circa 8 settimane dopo il contagio, con un test cutaneo o un'analisi del sangue, si può accertare se è avvenuta l'infezione con i bacilli tubercolari.

1. Test tubercolinico (Mantoux)

Il test tubercolinico è un test cutaneo che viene eseguito sull'avambraccio. Se dopo 48-72 h si verifica un indurimento nel punto di inoculazione, ciò indica un possibile contagio con bacilli tubercolari.

2. Test del sangue (test del gamma interferone)

Mediante l'analisi di un campione di sangue si verifica se la persona è stata contagiata.

Se uno o entrambi i test rivelano un'infezione, il medico, dopo un accurato esame clinico, richiederà una radiografia del torace per escludere che l'infezione latente non si sia già trasformata in malattia tubercolare attiva.

- **Come si previene lo sviluppo della malattia?**

Se la radiografia del torace risulta negativa, cioè normale, e il soggetto non presenta controindicazioni individuali all'assunzione del farmaco per la terapia preventiva, si inizierà la somministrazione quotidiana, solitamente di isoniazide e/o rifampicina, per impedire che la malattia si manifesti.

Il farmaco utilizzato blocca la moltiplicazione dei bacilli tubercolari all'interno del polmone, impedisce cioè che l'infezione si trasformi in malattia. L'isoniazide e rifampicina sono di solito ben tollerati in particolare dal bambino.

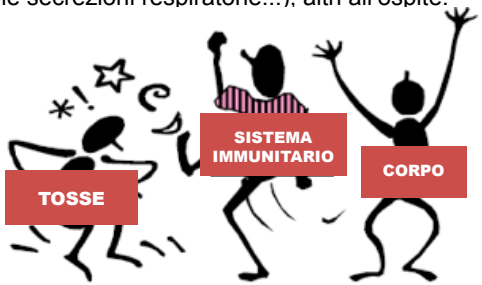
Il principale effetto avverso, comunque molto raro, è un'alterazione della funzionalità epatica che, sospendendo il farmaco, rapidamente si normalizza.

Nei bambini piccoli e nelle persone immunodepresse ciò è particolarmente importante. Per i bambini piccoli esposti al contagio si ritiene più sicuro iniziare subito il trattamento, indipendentemente dal risultato del test (che diventa positivo solo due mesi dopo l'avvenuto contagio).

LA MALATTIA TUBERCOLARE

- **Come si sviluppa la malattia tubercolare?**

Lo sviluppo e l'evoluzione dell'infezione tubercolare sono condizionati da diversi fattori, alcuni legati al microrganismo (carica microbica, quantità di bacilli presenti ad esempio nelle secrezioni respiratorie...), altri all'ospite.



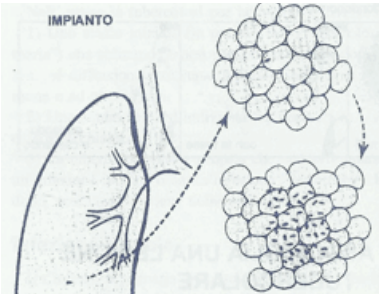
Tra i fattori legati all'ospite sono fondamentali le buone difese immunitarie. Le difese immunitarie del nostro organismo sono rappresentate da diversi elementi proprio come in una squadra di calcio. Ogni giocatore ha un ruolo importante nel proteggerci dalle infezioni. I linfociti sono cellule in grado di riconoscere un germe e attivare una risposta adeguata per il suo contenimento o la sua eliminazione. I macrofagi, anche detti cellule spazzine, sono in grado invece di mangiare e distruggere il germe all'interno delle cellule infettate.

Se i macrofagi non riescono ad eliminare i bacilli inalati è possibile assistere ad una fase nella quale questi si moltiplicano nei macrofagi senza che questi attivino i processi di uccisione dei germi.

I meccanismi dell'ipersensibilità di tipo ritardato e dell'immunità cellulare hanno un ruolo patogenetico essenziale nel determinare la storia naturale dell'infezione nel singolo paziente.

La funzionalità dei macrofagi e dei linfociti può essere influenzata e ridotta da molteplici condizioni patologiche come il diabete, l'infezione da HIV, e altre condizioni di immunodeficienza. Dal momento che il potere battericida dei macrofagi alveolari è essenziale nel determinare l'eventuale sviluppo della patologia tubercolare, è fondamentale escludere quelle condizioni che rendano questo processo meno funzionante. Pertanto ogni paziente per il quale si pone il sospetto di tubercolosi è invitato, dopo un colloquio con il medico curante, a sottoporsi al test dell'HIV.

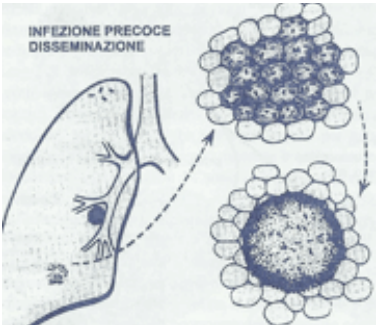
1. L'infezione comincia quando i bacilli tubercolari vengono inalati dentro i polmoni.



Il giorno dell'infezione piccole quantità di bacilli entrano nei piccoli sacchi polmonari (alveoli).

Dopo 2-3 settimane i bacilli si moltiplicano ma l'organismo non reagisce ancora.

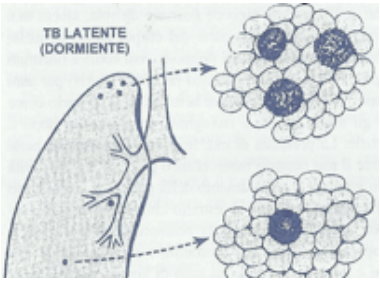
2. La difesa dell'organismo si sta organizzando, ma alcuni bacilli sono sfuggiti attraverso il sangue in altre zone del corpo.



Dopo 4-5 settimane i bacilli diventano numerosi e inizia la difesa dell'organismo.

Dopo 6-8 settimane la difesa dell'organismo comincia a diventare efficace.

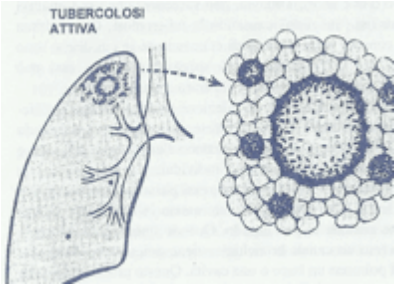
3. L'infezione abitualmente guarisce (nel 90% dei casi). Nel 10% dei casi i bacilli sopravvivono spesso addormentati all'interno di cicatrici situate nel polmone o altrove.



Bacilli murati dentro la cicatrice agli apici polmonari.

Infezione iniziale guarita.

4. La tubercolosi può svilupparsi anche molti anni dopo l'infezione se la difesa immunitaria si riduce, permettendo ai bacilli di moltiplicarsi.



La tubercolosi si risveglia e forma dei "buchi" nei polmoni.

- **Come si manifesta la malattia?**

Lo sviluppo dei batteri nei polmoni provoca delle reazioni simili a quelle di una polmonite ma la malattia evolve in genere lentamente, per diverse settimane o diversi mesi.

I sintomi più frequenti della tubercolosi sono:

– tosse, talvolta con presenza di sangue

– perdita di peso

– inappetenza

– stanchezza–leggera febbre

– sudorazione notturna

- dolori al petto

Non tutti i malati di tubercolosi si sentono gravemente malati. Se la tosse persiste per oltre 2–3 settimane e insorgono altri disturbi tra quelli sopraelencati, è necessario consultare un medico.

La diagnosi viene in genere sospettata sulla base della radiografia toracica nella quale si notano le immagini di un'infiammazione e di perdita di sostanza («caverne»). Le immagini, tuttavia, non sono una prova sicura della tubercolosi, perché molte altre malattie possono provocare delle immagini simili. La diagnosi definitiva può essere fatta solamente tramite l'analisi al microscopio dell'espettorato che mostra la presenza dei germi della tubercolosi (micobatteri). L'espettorato messo in coltura su un mezzo appropriato mostra la crescita di batteri tipici. In alcuni casi di malattia insorta da poco o con lesioni poco estese, l'analisi al microscopio dell'espettorato è negativa e solo la coltura potrà confermare la diagnosi. L'espettorato viene sottoposto a test molecolari rapidi come Xpert® MTB/RIF Ultra di Cepheid® che permettono, attraverso la tecnica PCR (reazione polimerasica a catena), di identificare il M. tuberculosis complex e fornire informazioni sulla resistenza ai farmaci antitubercolari in 2-8 ore.

- **La Tubercolosi Extrapolmonare**

La tubercolosi può colpire anche altri organi, in particolare le ghiandole linfatiche, le ossa, le articolazioni, l'intestino, le meningi e il sistema nervoso.

I sintomi della malattia dipendono dall'organo colpito.

pleurite

pericardite

meningite

linfoghiandolare superficiale

laringea

surrenalica

renale

genito-urinaria

osteo-articolare

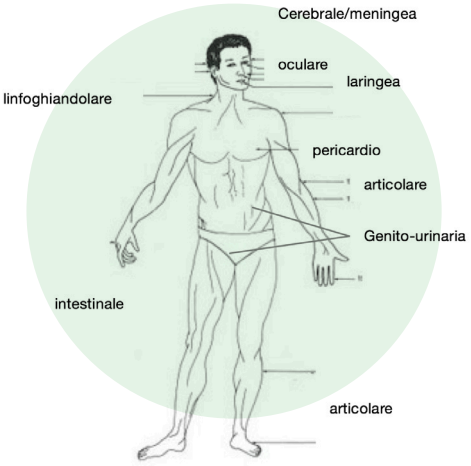
intestinale

peritonite

oculare

disseminazione ematogena di micobatteri in qualsiasi organo

diffusione per contiguità dal polmone a pleura e pericardio



La diagnosi può essere molto difficile se non può essere effettuata un'analisi al microscopio.

Come si vede, tutti gli organi possono essere colpiti dalla tubercolosi; si calcola che nel 20% circa dei casi la malattia si localizza in altri organi, diversi dal polmone. I più frequentemente colpiti sono:

- le ossa: soprattutto la colonna vertebrale (morbo di Pott) ma anche le grandi e piccole articolazioni. E' una delle patologie più difficilmente diagnosticabili, soprattutto se mancano le lesioni polmonari che possono indurre il sospetto diagnostico. Si calcola che il ritardo diagnostico possa arrivare anche a due anni, a riprova che la malattia tubercolare si esprime in tempi molto lunghi e ha un andamento subacuto, a volte cronico. La diagnosi è affidata alle tecniche di immagine (TAC, risonanza magnetica) ma soprattutto alla biopsia ossea, non sempre praticabile e a volte rischiosa. In molti casi la diagnosi è ottenuta attraverso il cosiddetto criterio ex-adiuvantibus: si inizia cioè la terapia antitubercolare sulla base di una alta probabilità della malattia, e attraverso il miglioramento clinico e radiologico si conferma la diagnosi di tubercolosi ossea "a posteriori".

- i linfonodi del collo: la cosiddetta "scrofola", molto frequente in passato, soprattutto nei bambini. Clinicamente si manifesta con ingrossamento di una o più ghiandole del collo; a volte la cute è arrossata e i linfonodi, piuttosto molli, possono colliquare e aprirsi all'esterno, con fuoriuscita di materiale purulento. In questo caso il materiale può essere contagioso e deve essere trattato con tutte le precauzioni del caso. Spesso la diagnosi differenziale si pone con i linfomi, ed è indispensabile giungere alla diagnosi di certezza con la biopsia, dopo aver eseguito una ecografia.

- i reni: tutto l'apparato urinario può essere colpito dalla tubercolosi, oggi molto meno frequentemente che in passato. La clinica è piuttosto scarsa e subdola, talvolta caratterizzata da ematuria. La diagnosi è affidata all'ecografia, alla TAC renale ed alla ricerca del bacillo di Koch nelle urine. Talvolta si rende necessaria la biopsia.

Tutte le altre forme di tubercolosi extrapolmonare sono piuttosto rare e rappresentano spesso una "sorpresa" anche per il clinico.

- **Come si fa la diagnosi?**

Schematicamente queste sono le possibilità di cui si dispone per accertare la malattia tubercolare.

1. Ricerca dei bacilli tubercolari

I bacilli vengono ricercati nell'espettorato del paziente. In laboratorio, la ricerca di tali microrganismi può essere eseguita con esame microscopico, test molecolari ed esame colturale. L'esame microscopico è un test molto rapido basato su una particolare tecnica di colorazione capace di rendere visibile al microscopio i micobatteri. Tuttavia, l'esame microscopico è scarsamente capace di rilevare quantità troppo piccole di micobatteri, ed inoltre la sua positività può essere dovuta a qualsiasi micobatterio e non necessariamente a quello della tubercolosi (M. tuberculosis complex). Questo metodo, quindi, fornisce un risultato preliminare che può essere utilizzato nelle scelte terapeutiche in attesa dell'esecuzione di test più sensibili e specifici come i test molecolari o l'esame colturale. Pertanto, per una maggiore conferma di diagnosi, l'espettorato viene sottoposto a dei test molecolari rapidi che permettono, attraverso la tecnica PCR (reazione polimerasica a catena), di identificare specificatamente il M. tuberculosis complex e fornire informazioni sulla resistenza ai farmaci antitubercolari in 2-8 ore. La possibilità di utilizzare la metodica GeneXpert con Xpert® MTB/RIF Ultra di Cepheid® ha accorciato molto i tempi diagnostici dando anche importanti informazioni sulla scelta dei farmaci che possono essere utilizzati.

Tuttavia la conferma definitiva della diagnosi richiede l'esecuzione dell'esame colturale per assicurarsi che i micobatteri, eventualmente trovati negli esami precedenti, siano vivi e in grado di replicarsi. L'esame colturale è il test più sensibile a disposizione ma richiede tempi abbastanza lunghi. L'esame può essere effettuato su terreni convenzionali (Lowenstein-Jensen, Petragnani) e può ottenere un risultato, ossia una crescita, in 4-12 settimane. In alcuni laboratori più specializzati si può utilizzare un altro metodo di coltura capace di fornire un risultato, in 1-2 settimane. In caso di crescita di micobatteri in coltura questi devono essere identificati e, se l'isolato risulta appartenere al M. tuberculosis complex, deve essere eseguito l'antibiogramma per rilevare l'eventuale resistenza ai farmaci antitubercolari.

2. Radiografia del torace

Anche se un'anomalia evidenziata dalla radiografia può indicare una tubercolosi,

questo esame non fornisce tuttavia una risposta sicura. Esistono infatti altre malattie che possono presentare un quadro simile. Per questo motivo è sempre necessario effettuare un'analisi di laboratorio per verificare la presenza di bacilli tubercolari nell'espettorato.

3. Broncoscopia

Se non vengono individuati bacilli, per una diagnosi definitiva può rendersi necessaria anche una broncoscopia. Tramite una sottile sonda vengono ispezionate le vie aeree e vengono prelevati dei campioni da esaminare in laboratorio.

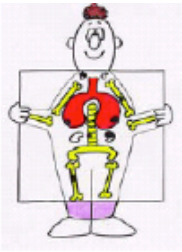
- **Come si cura?**

L'obiettivo del trattamento è la distruzione dei bacilli tubercolari. Il trattamento con diversi medicinali specifici dura generalmente 6 mesi, poiché i bacilli reagiscono solo molto lentamente al trattamento. Anche se la persona ammalata si sente meglio dopo alcune settimane, dovrà assolutamente continuare ad assumere i medicinali ogni giorno per tutto il periodo necessario e in modo regolare.

Se l'assunzione dei medicinali non viene rispettata in maniera corretta, la malattia può ripresentarsi (recidiva) e la persone dell'ambiante circostante possono nuovamente essere contagiate. Queste forme di tubercolosi non possono più essere curate con certezza, poiché i medicinali potrebbero non fare più effetto.

Senza una valida collaborazione da parte del paziente, anche i migliori medicinali non possono fare niente contro la tubercolosi!

La tubercolosi è trattata mediante antibiotici speciali che agiscono esclusivamente sul germe responsabile della malattia. Fino al 1943, anno delle scoperta della streptomicina, la tubercolosi è stata trattata con la dieta, il riposo, l'elioterapia, con il pneumotorace e la chirurgia. Nel 1952 venne poi introdotto in terapia l'isoniazide e nel 1966 l'utilizzo di terapia antibiotica combinata.



Nonostante i progressi della medicina, il trattamento rimane lungo: era di almeno due anni verso il 1950, 18 mesi nel 1970, un anno nel 1980. Attualmente dura ancora 6 mesi.

Gli antibiotici devono essere presi regolarmente, seguendo attentamente la prescrizione medica. Il malato deve essere controllato periodicamente da un medico esperto nel trattamento della tubercolosi per verificare se i farmaci sono ben tollerati e se vi è una risposta terapeutica.

Per evitare che i batteri diventino resistenti ai farmaci questi devono essere assunti rispettando gli orari prescritti, i consigli dietetici e le giuste dosi.

Le interruzioni di trattamenti, gli errori di dose, il confondere i medicinali possono portare allo sviluppo molto temuto di batteri resistenti agli antibiotici.

I malati, il cui espettorato contiene dei batteri, e che sono quindi contagiosi, vengono in genere isolati in ospedale all'inizio del trattamento, sino a quando l'espettorato non contiene più germi. I malati colpiti da una forma meno grave di tubercolosi e il cui espettorato non contiene dei batteri, o coloro che sono colpiti da una tubercolosi di un altro organo, non essendo contagiosi per la comunità vengono ricoverati in ospedale solo se il loro stato lo esige (per esempio se soffrono anche di un'altra malattia o di una forma grave di tubercolosi).

Quando lo stato del malato è sufficientemente migliorato e il numero di bacilli è diminuito, la fase finale del trattamento viene effettuata di solito ambulatoriamente.

Dopo qualche settimana di trattamento la maggior parte dei malati può riprendere l'attività professionale senza pericolo per le altre persone.

- **I farmaci antitubercolari**

I farmaci utilizzati nella terapia della tubercolosi hanno modalità di funzionamento differente, utili a trattare la patologia nelle diverse fasi in cui questa si presenta. Come visto, infatti, la tubercolosi è una patologia complessa in cui si alternano fasi di veloce replicazione del micobatterio ed altre in cui invece questo è del tutto quiesciente. Anche gli effetti collaterali indesiderati (elencati nella tabella sottostante) sono diversi tra i differenti farmaci.

	efficacia	effetti collaterali
Rifampicina	Con l'isoniazide è il farmaco antitubercolare battericida più efficace, sia contro i bacilli intra-, sia verso quelli extracellulari.	Tossicità epatica (può peggiorare la tossicità dell'isoniazide caratterizzata dall'incremento delle transaminasi e della bilirubina e può essere anche fulminante). Altri effetti sono probabilmente mediati da meccanismi immunitari (anemia emolitica, trombocitopenia, insufficienza renale acuta). Essendo un forte induttore epatico può alterare il metabolismo di altri farmaci (anticoagulanti, antidiabetici, estro-progestinici, e corticosteroidi). E' quindi importante informare il proprio medico dei farmaci che si stanno assumendo in concomitanza.
Isoniazide	Con la rifampicina è il farmaco antitubercolare battericida più efficace, sia contro i bacilli intra-, sia verso quelli extracellulari.	Neurite tossica: dose dipendente e provocata dalla deplezione di piridossina (soprattutto in soggetti malnutriti può essere somministrata una integrazione di piridossina, cioè la vitamina B6). Tossicità a carico di: sistema nervoso centrale (possono manifestarsi insonnia, irrequietezza, spasmi muscolari). fegato (occorre prevenire la tossicità epatica misurando ogni due settimane gli enzimi epatici e sospendere la terapia nel caso che questi superino di cinque volte i valori normali o di due volte con sintomi associati. La terapia può essere ripresa quando gli enzimi rientrano nella normalità). ipersensibilità (possibili rash cutanei). febbre.

Streptomicina	Funziona come battericida solo nei confronti dei bacilli extracellulari.	Tossicità otovestibolare, rash cutanei.
Pirazinamide	Non è battericida ma è attiva nel rallentare la crescita del micobatterio all'interno delle lesioni caseose.	Ha una bassa tossicità. Può comunque provocare tossicità epatica, iperuricemia (cui possono conseguire dolori articolari che possono rendere necessario un trattamento con antinfiammatori, disturbi gastrointestinali.
Etambutolo	E' battericida o batteriostatico contro i bacilli extra- e intracellulari a seconda della concentrazione impiegata.	Può determinare una neurite ottica parzialmente reversibile dose-dipendente. Per questo motivo non va utilizzato a dose piena per più di due mesi. All'inizio è consigliata una valutazione dell'acuità visiva e ogni cambiamento della vista va segnalato al proprio medico.

Considerando le differenti capacità di azione sono pertanto state impostate diverse combinazioni di farmaci. In genere il trattamento prevede una fase iniziale "intensiva" e una fase successiva di più lunga durata chiamata di "mantenimento".

Un'associazione di rifampicina, isoniazide per 6 mesi, in combinazione con pirazinamide ed etambutolo o streptomicina nei primi 2 mesi, ha dimostrato di ottenere tassi di guarigione maggiori del 95%.

In casi di tubercolosi ossea o del sistema nervoso centrale la durata della terapia è maggiore (12 mesi totali).

È meglio che i farmaci vengano assunti ogni giorno sempre alla stessa ora, come indicato dal proprio medico. I farmaci devono essere assunti a stomaco vuoto o pieno a seconda delle specifiche indicazioni fornite. È molto importante, anche se il paziente non è più sintomatico (non più tosse, febbre, stanchezza), non interrompere mai l'assunzione dei farmaci fino a quando il medico non comunicherà la guarigione.

- **Come si previene la trasmissione della malattia?**

Quando un paziente è ammalato di tubercolosi contagiosa può trasmettere l'infezione a tutti coloro con cui viene a contatto. Il momento più pericoloso per la trasmissione è quando il malato non sa ancora di avere la tubercolosi, per cui non prende quelle precauzioni che sarebbero in grado di limitare la diffusione del contagi. I soggetti più esposti a questo rischio sono i familiari, soprattutto coloro che dormono nella stessa stanza, in quanto durante la notte si tossisce senza ripararsi la bocca (ciò riduce del 90% l'emissione delle particelle pericolose!!).

Al momento della diagnosi, se il paziente viene ricoverato, l'isolamento protegge i familiari fino a quando il malato non è più contagioso. Normalmente dopo 15-20 giorni di cura la contagiosità scompare e il paziente può essere riammesso in famiglia. Altre volte il paziente non viene ricoverato: ciò accade solo se nel nucleo familiare non vi sono bambini o immunodepressi, se vi sono condizioni igieniche sanitarie compatibili (può dormire da solo!) e se il malato assicura una buona aderenza alla terapia prescritta. In questo caso è buona norma ricorrere a tutte quelle precauzioni igieniche che abbattono il rischio di trasmissione aerea: mettere la mano davanti alla bocca quando si tossisce, aprire le finestre per assicurare un buon ricambio d'aria, esporre l'ambiente per quanto possibile alla luce solare, usare stoviglie proprie, portare una mascherina chirurgica nei momenti di maggior contatto con i familiari, evitare la convivenza notturna.

La condizione indispensabile per continuare a vivere in famiglia è tuttavia la corretta assunzione dei farmaci, nei modi e alle dosi che vengono prescritti e per tutto il tempo necessario. Se ciò non accade, il paziente deve essere ricoverato perché il rischio che possa sviluppare delle resistenze ai farmaci è estremamente elevato, tanto quanto la possibilità di sviluppare una forma cronica e quindi persistentemente contagiosa.

TUBERCOLOSI FARMACO-RESISTENTE

- **Cos'è la tubercolosi multifarmaco-resistente?**

Un paziente con tubercolosi sensibile ai principali farmaci impiegati può sviluppare una resistenza (definita "secondaria" o "resistenza acquisita") durante la terapia antitubercolare a causa di un trattamento inadeguato, del non mantenimento delle cure prescritte o dell'utilizzo di medicine di bassa qualità. La "resistenza primaria" avviene invece nelle persone che sono state infettate da un ceppo resistente di TB pur non avendo mai assunto farmaci.

La tubercolosi resistente ai farmaci può, a seconda del farmaco divenuto inefficace, richiedere tempi di terapia più lunghi e farmaci meno efficaci e di minor tollerabilità. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2015 ci sono stati 10.4 milioni di casi di tubercolosi di cui 480.000 casi di tubercolosi multi-resistente. La Multidrug-Resistant Tubercolosis (MDR-TB) è causata da batteri resistenti ai due medicinali più efficaci di prima linea: rifampicina ed isoniazide. La diagnosi precoce di MDR-TB è possibile grazie alle nuove metodiche di biologia molecolare, ma rimane fondamentale l'esecuzione dell'esame colturale del micobatterio al fine di avere il profilo di sensibilità ai farmaci antimicobatterici. Secondo le nuove indicazioni dell'OMS, nel caso di micobatteri resistenti a rifampicina (Rifa-R), si dovrà impostare la terapia come da infezione MDR-TB; questo poiché nel 80-95% dei casi la resistenza a rifampicina è associata alla resistenza ad isoniazide (Khue et al, 2007). Nel caso di MDR-TB il trattamento prevede l'utilizzo di almeno 4-5 farmaci attivi (utilizzando farmaci cosiddetti di II linea) ed una durata di terapia più prolungata. I pazienti con MDR-TB sono a rischio personale e rappresentano un grave pericolo per la comunità. Nel caso in cui al profilo di MDR-TB si associ resistenza a fluoro-chinolinici e a farmaci iniettabili di II linea, si parla di Extensively-Drug-Resistant Tubercolosis (XDR-TB). Nonostante gli sforzi tesi a semplificare e schematizzare l'impiego di agenti antitubercolari nelle forme farmaco-resistenti, il trattamento della MDR-TB e della XDR-TB resta un intervento sanitario molto complesso sia per la scarsa reperibilità nel nostro Paese di alcuni farmaci di seconda linea, sia per la più elevata mortalità. Il paziente deve pertanto poter iniziare il trattamento in regime di ricovero presso un centro specializzato dove è assicurata particolare esperienza e competenza nell'impostare lo stesso, nel monitorare inizialmente la tollerabilità ai farmaci e nel valutare le iniziali risposte clinico-radiologiche e batteriologiche.

- **Come si diventa resistenti ai farmaci?**

Come già detto, in natura è praticamente impossibile trovare dei micobatteri resistenti a più farmaci, in quanto le probabilità statistiche che si verifichino delle mutazioni in tal senso sono irrilevanti. Perché ciò accada è necessario che il paziente non assuma correttamente i farmaci che vengono prescritti; solo una terapia mal eseguita può far sviluppare le resistenze!

La terapia è prevenzione primaria nei confronti della collettività perché elimina le sorgenti di infezione e, se ben condotta, impedisce la comparsa delle resistenze e delle forme croniche che potrebbero amplificare il contagio.

Il solo modo per prevenire la comparsa delle resistenze è assumere correttamente i farmaci prescritti!

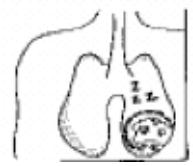
- **Come si previene?**

Poiché curare queste forme è estremamente difficile e a volte impossibile, la prevenzione diventa l'aspetto più importante per controllare questo fenomeno. Infatti, i pazienti affetti da MDR-TB che non raggiungono la guarigione e vanno incontro a forme di tubercolosi cronica pongono rilevanti problemi di salute pubblica.

Essi devono essere isolati in quanto vi è il rischio che trasmettano una malattia incurabile. Una loro prolungata ospedalizzazione comporta problemi etici, economici e realizza un'occasione difficilmente controllabile di diffusione ospedaliera della malattia. D'altra parte, la quarantena dei pazienti nelle loro abitazioni, che costituirebbe un potenziale rimedio alla diffusione della malattia, è raramente possibile. In qualsiasi modo attuato, l'isolamento dei pazienti multiresistenti non può che amplificarne l'emarginazione.

IN BREVE

INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE



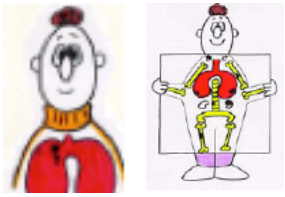
Germi addormentati nel polmone

Test cutaneo positivo

Non contagiosa

Curabile con un farmaco

MALATTIA TUBERCOLARE



Germi attivi nel polmone

Sintomi della tubercolosi

Contagiosa

Curabile con più farmaci

GLOSSARIO

Amplificazione genica: esame di laboratorio che si esegue su campioni biologici forniti dal paziente che è in grado aiutare nella diagnosi di tubercolosi. Se risulta positivo indica la presenza del germe responsabile della tubercolosi, vivo o morto, nel materiale esaminato.

Antibiogramma: esame di laboratorio che consente di verificare la suscettibilità del germe isolato ai farmaci impiegati nel trattamento. In base all'esito si decidono eventuali modifiche alla cura. E' un esame che richiede diverse settimane (circa 3 settimane dal momento della diagnosi).

Bacillo di Koch: germe della tubercolosi Mycobacterium tuberculosis, o Bacillo di Koch (B.K.), dal nome di Robert Koch, il medico tedesco che lo scoprì nel 1882.

Coltura: esame di laboratorio che si esegue su campioni biologici forniti dal paziente e che è in grado di confermare in modo definitivo la diagnosi di tubercolosi. Evidenzia che i bacilli sono vivi e si moltiplicano. A seconda del laboratorio in cui viene eseguito, il test può richiedere dai 15 ai 60 giorni.

Espettorato/escreato: materiale che proviene dall'albero bronchiale in genere dopo colpi di tosse. La sua presenza rappresenta un sintomo della malattia polmonare. Su questo materiale vengono eseguiti tutti gli esami di laboratorio per la diagnosi di tubercolosi (esame microscopico diretto, esame colturale, amplificazione genica, antibiogramma..).

Effetto collaterale: evento correlato all'assunzione di farmaci. Va prontamente segnalato al medico curante.

Infezione tubercolare latente: definisce la presenza di germi dormienti nell'organismo di un soggetto non ammalato ma che è venuto a contatto con un malato contagioso.

Multi Drug Resistant (MDR): forma di tubercolosi causata da un germe resistente ai due farmaci principali contro la tubercolosi: rifampicina e isoniazide.

Mycobacterium tuberculosis: bacillo responsabile della tubercolosi e dell'infezione tubercolare latente.

Resistente: si riferisce al germe della tubercolosi quando non è più suscettibile ad una certa medicina.

Test cutaneo secondo Mantoux: un test utilizzato per la diagnosi dell'infezione tubercolare latente. Un derivato del micobatterio viene iniettato nel sottocute dell'avambraccio. Dopo 48-72 h si esegue la lettura del test: è positivo se si è verificato un indurimento nella sede dell'inoculo.

Xpert® MTB/RIF Ultra: è un test molecolare su espettorato che ha lo scopo di identificare immediatamente se si è stati infettati dal batterio della tubercolosi.

LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI SULLA TUBERCOLOSI

E' vero che la tubercolosi esiste ancora?

Certo, è una delle malattie più frequenti al mondo: circa 8-9 milioni di nuovi casi all'anno. In Italia la malattia è invece rara e colpisce circa 5.000-6.000 persone all'anno.

E' vero che la tubercolosi si può prendere anche in autobus?

No. Perché si possa essere contagiati il contatto con un malato deve essere molto stretto e prolungato nel tempo. In autobus, anche se il contatto è ravvicinato, in genere il tempo è limitato e non è sufficiente per sviluppare il contagio. Diverso è il caso di lunghi viaggi in treno o in aereo, dove invece il contagio è possibile.

Come ci si può difendere dal contagio?

La malattia si trasmette per via aerea, per cui è necessario evitare i luoghi scarsamente aerati, sovraffollati o starvi per lungo tempo. Le mascherine chirurgiche non sono efficaci. Servono solo mascherine più complesse con filtri facciali che però vengono utilizzate solo negli ospedali.

Se siamo contagiati possiamo trasmettere l'infezione?

No, il contagio si limita a far sviluppare l'infezione tubercolare, che diviene malattia solo nel 10% dei casi. Quando si è infetti è necessario eseguire la radiografia del torace. Se non vi è la malattia non si può essere contagiosi.

Qual è il pericolo reale della tubercolosi?

Oggi la malattia è facilmente guaribile. Il pericolo reale è quello di essere ammalati senza sapere di esserlo. In questo caso si può trasmettere l'infezione ai familiari e alle persone circostanti e la malattia può evolvere in modo subdolo anche per molti anni distruggendo il tessuto polmonare che, anche in caso di terapia corretta, lascerebbe gravi conseguenze sulla respirazione.

Si muore ancora di tubercolosi?

Sì, soprattutto nei Paesi poveri che non hanno mezzi per diagnosticarla e per

curarla e dove incide molto anche la fame. In Italia la mortalità è legata soprattutto alle forme di tubercolosi multiresistente dovute a cure inadeguate che hanno reso i farmaci inefficaci.

Cosa possiamo fare per combattere questa malattia nel mondo?

Abbiamo molte possibilità di intervento: sostenendo le associazioni che si occupano di controllo della tubercolosi nel mondo come Stop TB Italia; diffondendo agli altri le informazioni che abbiamo sulla tubercolosi e sulle possibilità di prevenirla; aiutando il mondo in via di sviluppo a debellare la fame e la povertà, terreno fertile per la sua diffusione.

a cura di:

Riccardo Alagna

Giorgio Besozzi

Paola Castellotti

Stefania Chiappetta

Luigi Codecasa

Ilaria Motta

Possiamo combattere le malattie solo se le conosciamo bene.

INSIEME POSSIAMO FERMARLA

stop TB

Stop TB Italia
Villa Marelli, Ospedale di Niguarda
Viale Zara, 81 20159 Milano
tel. 0264445886
stoptbitalia@gmail.com
www.stoptb.it

Per donazioni: Stop TB Italia Onlus IBAN: IT79 L052 1601 6160 0000 0000 537