



Università degli Studi di Sassari
Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio
Direttore: Prof. Pietro Pirina



TUBERCOLOSI: epidemiologia e diffusione in ambito umano

Giorgio Deiola

Dirigente U.O. Pneumologia – Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio – Università degli Studi di Sassari

ZOONOSI

sorveglianza del rischio e tutela della salute pubblica

Budoni 17-18 Settembre 2007

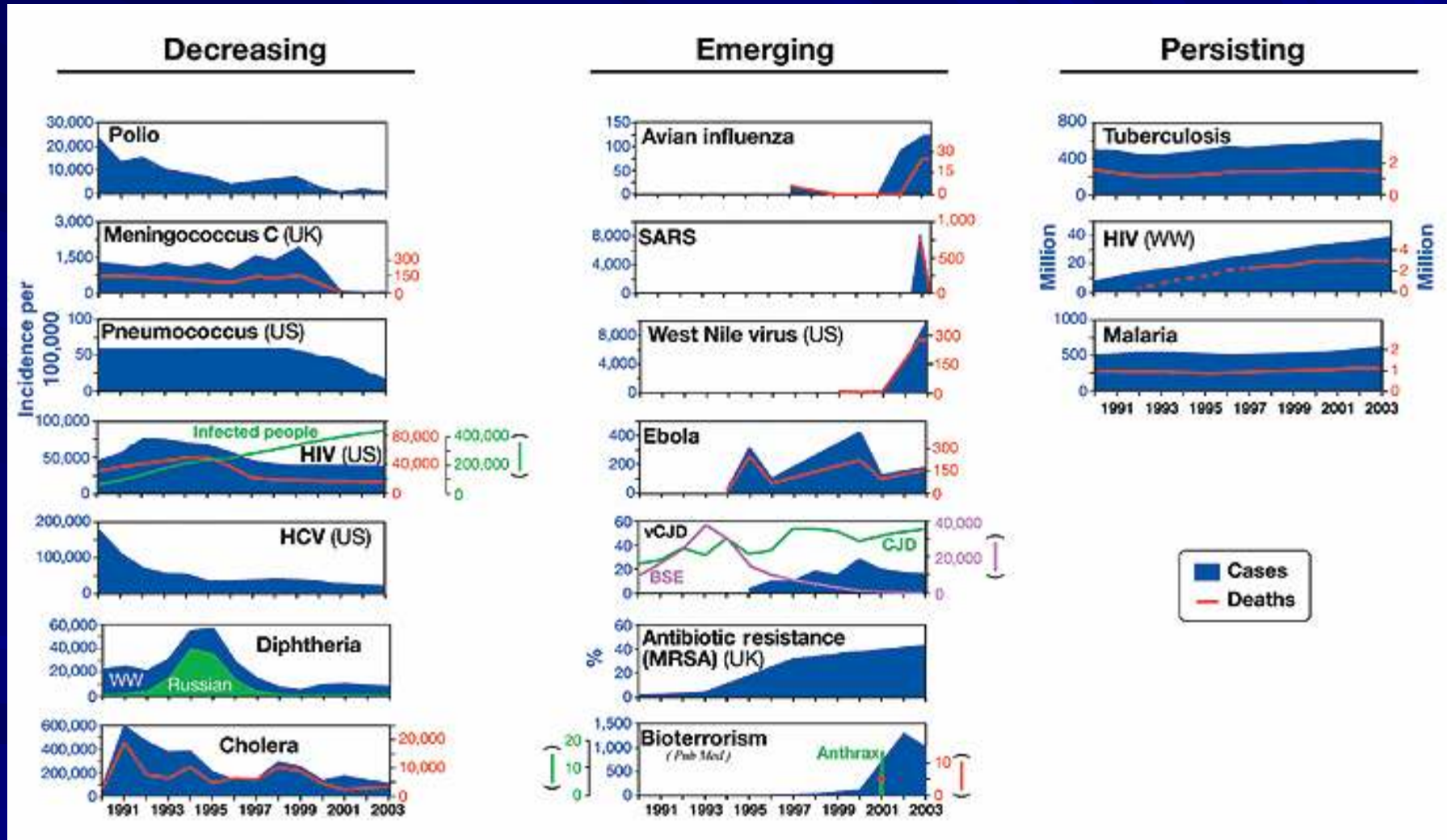
Le ragioni di una attenzione globale

- Nuovi casi per anno: 8 milioni
- Morti per anno: 2 milioni (esclusi HIV)
- Morti evitabili: ~ 30%

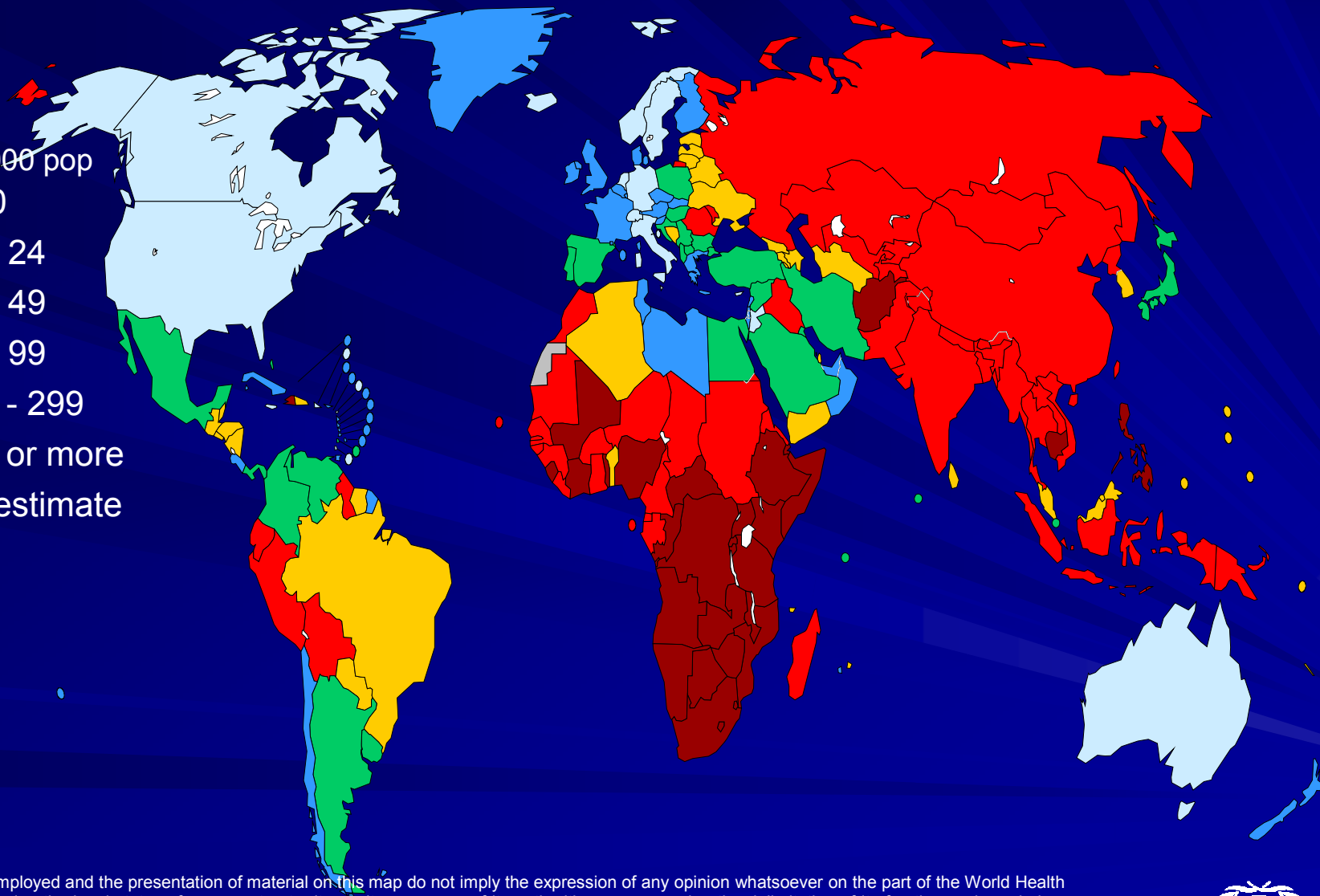
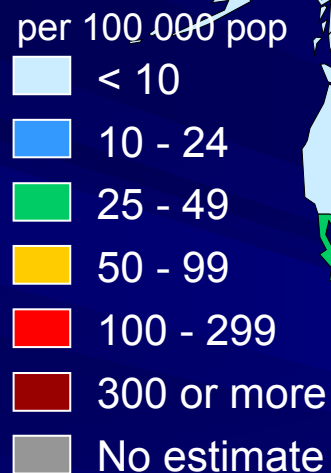
A distanza di oltre 120 anni dalla scoperta del bacillo tubercolare e nonostante l'efficacia dei farmaci, la TB è la prima causa di morte da singolo agente infettivo.

Tubercolosi: Epidemiologia

Una malattia persistente



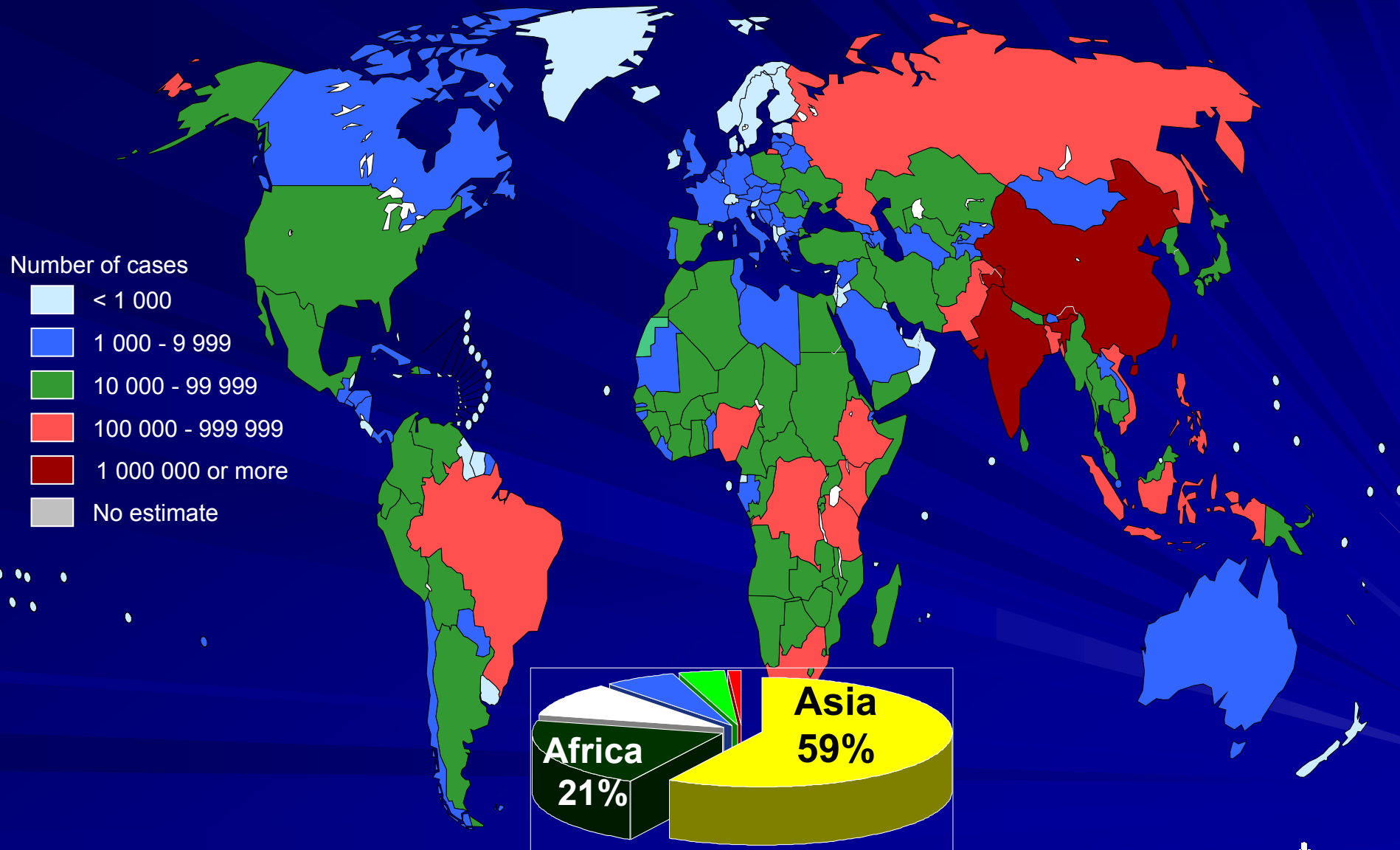
2003: highest estimated TB rates per capita were in Africa



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



2003: Most TB cases were in India and China



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





ALLARME TUBERCOLOSI NEL MONDO

- La tubercolosi (TB) è una malattia non ancora debellata
- Nei prossimi 20 anni **ucciderà** nel mondo **35 milioni** di persone !
- Oggi **uccide** all'anno quasi **2 milioni** di persone (1,7) !
- La diffusione nel mondo della TB è di proporzioni impensabili



ALLARME TUBERCOLOSI NEL MONDO

- Nel 2004 i nuovi casi TB sono stati 8,9 milioni e sono morte per TB 1,7 milioni di persone (media = 5 mila al giorno)
- Il 98 % delle morti in Paesi in via di sviluppo
- In Europa oggi 439.000 nuovi casi e 67.000 morti
- Nel mondo globalizzato il flusso migratorio oggi in atto ha rimesso in moto il contagio



ALLARME TUBERCOLOSI IN ITALIA

- 4.000 nuovi casi all'anno (sottonotifica)
- In realtà: 6.000 nuovi casi/anno
- A Milano: 400 nuovi casi/anno da circa 20 anni ma.....:

nel 1989: su dieci casi 7 italiani e 3 stranieri

oggi: su dieci casi 7 stranieri e 3 italiani

perché ?



ALLARME TUBERCOLOSI

Perché

la TB è una malattia della povertà ed il diffondersi del contagio è favorito dalle zone a forte concentrazione urbano e a scarso tasso di igiene

Why is TB so important in global public health?

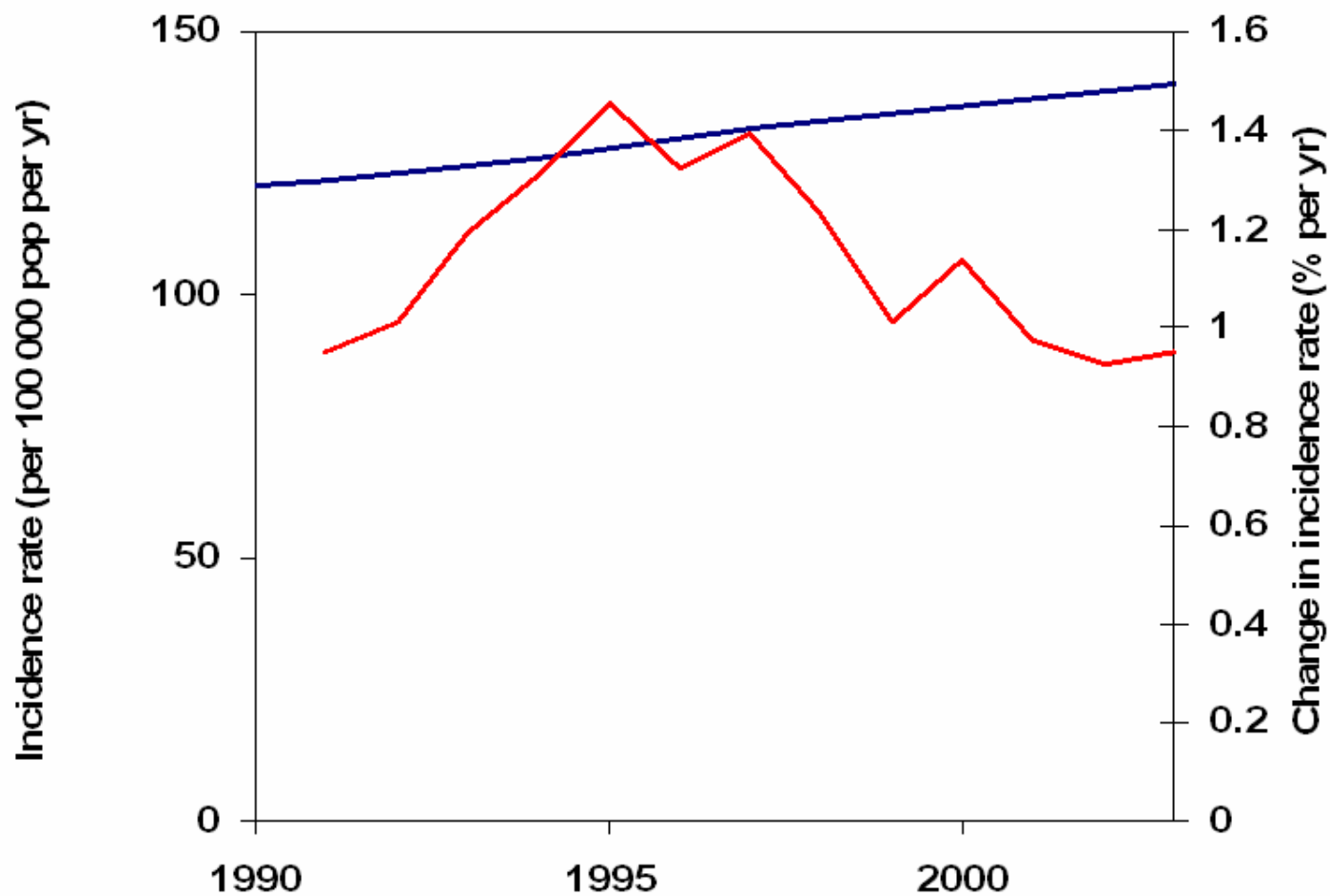


TB is an impediment to development

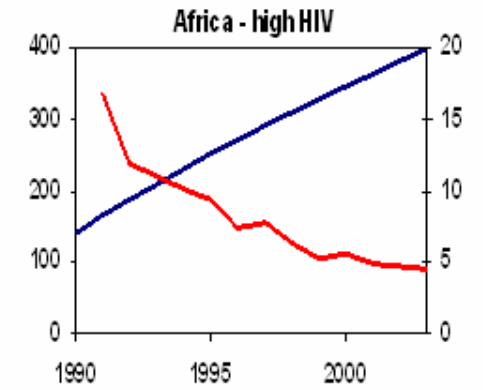
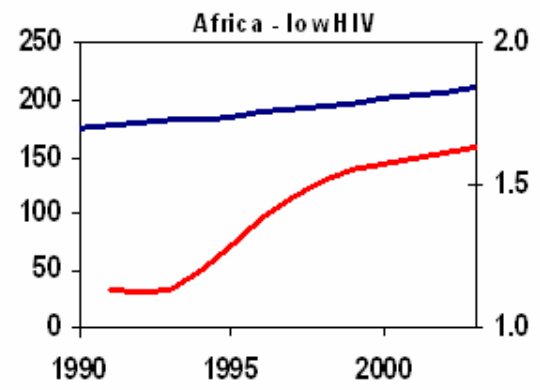
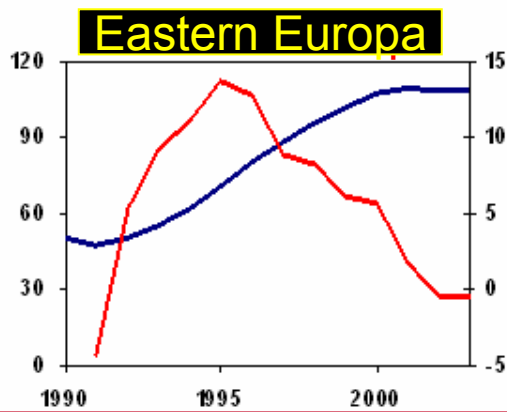
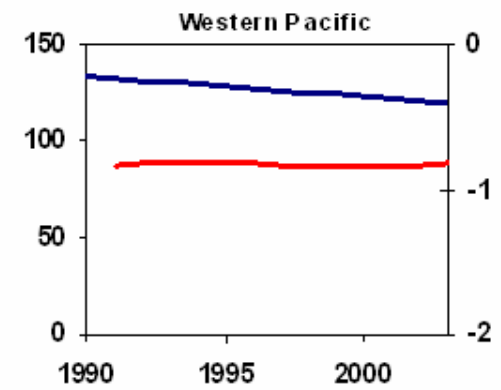
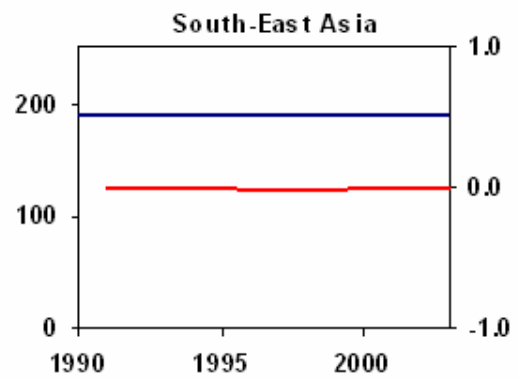
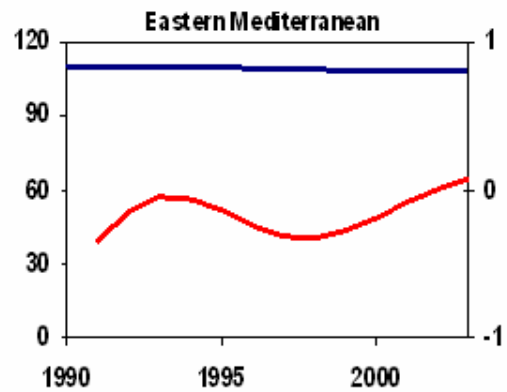
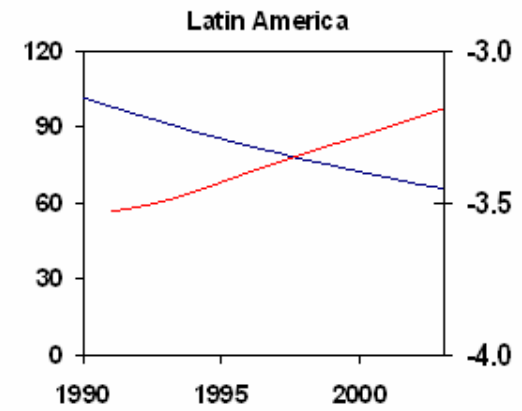
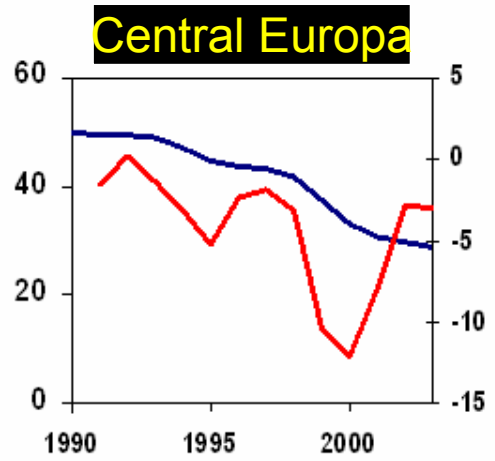
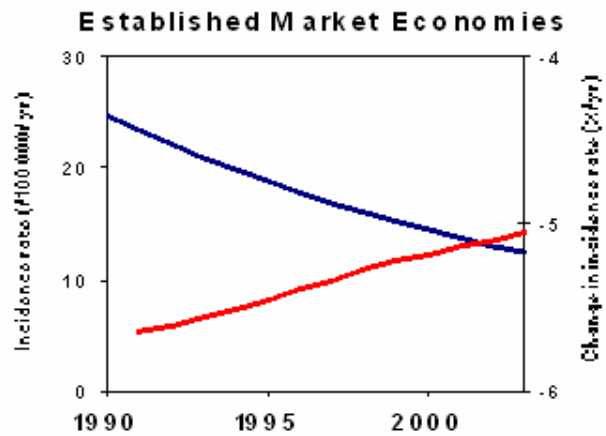


TB is a disease of
poverty by definition:
favoured by poverty
and producing
poverty

Trends in the estimated global TB incidence rate (blue line), and the annual change in incidence rate (red line), 1990-2003



Trends in estimated TB incidence rates (all forms, blue lines), and the annual change in incidence rates (red lines), for nine groups of countries, 1990-2003



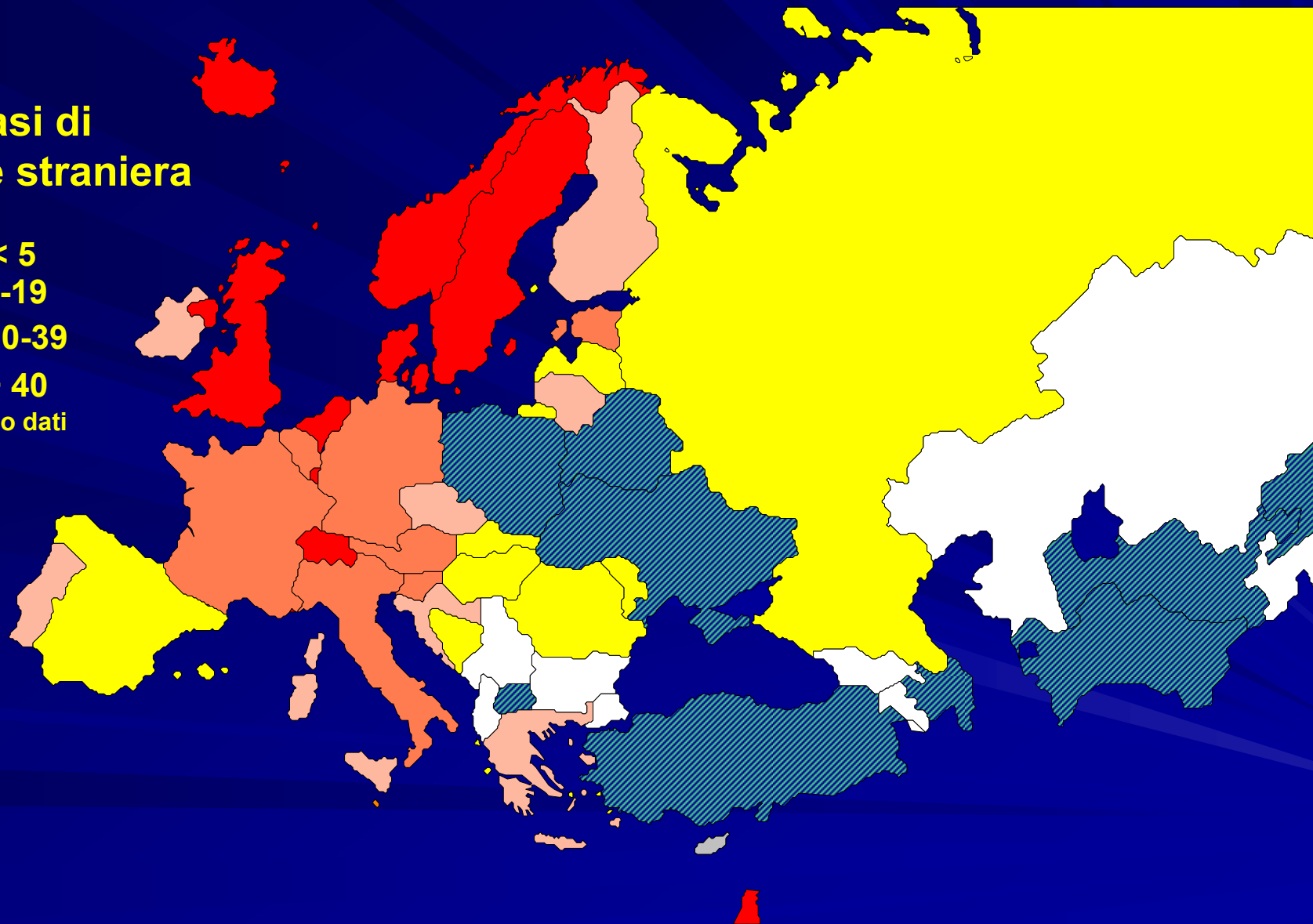
Blantyre Hospital, Malawi: TB Division, 1997

3 patients per bed



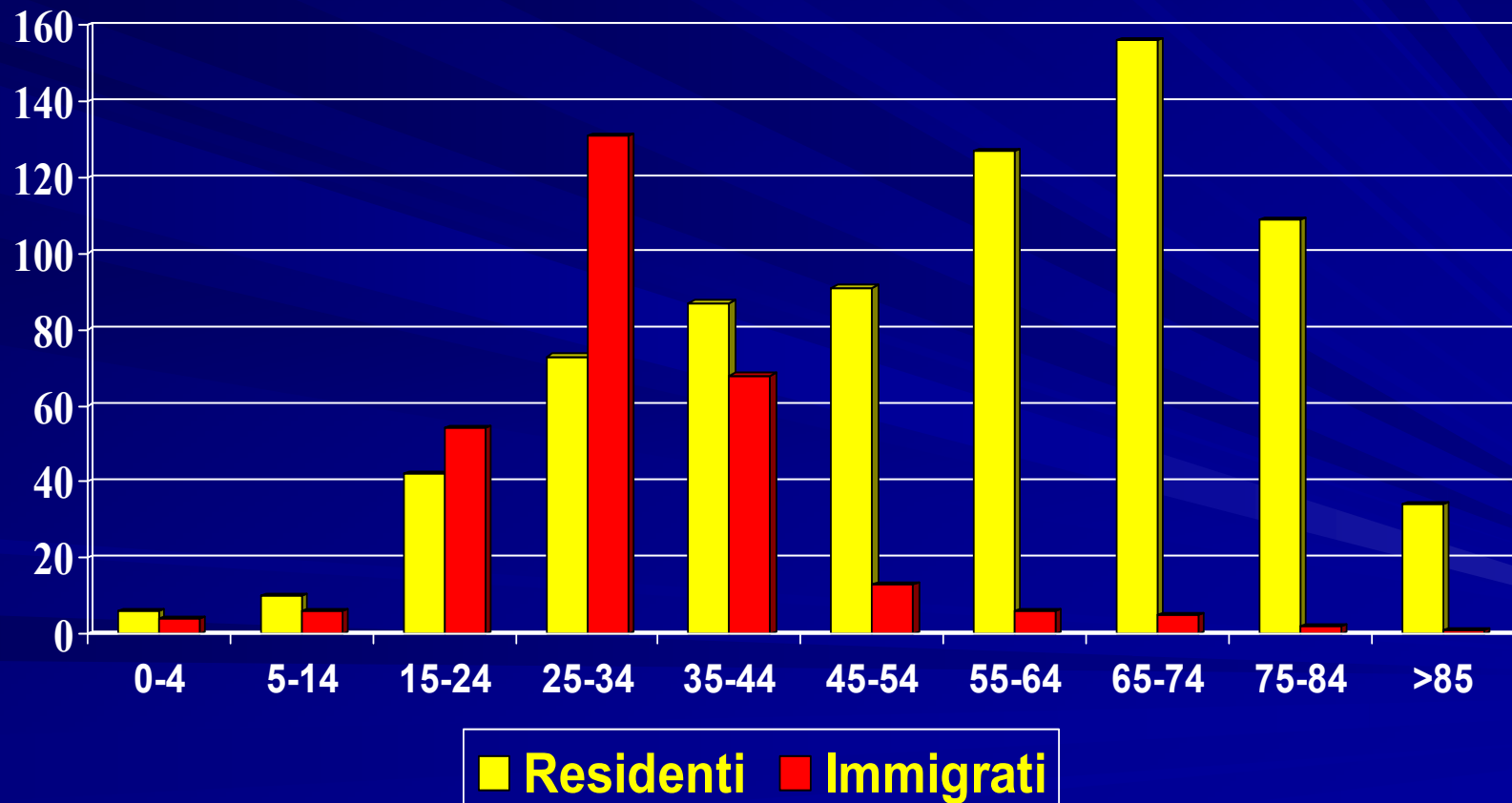
CASI DI TBC IN IMMIGRATI (2000)

% di casi di
origine straniera



Incidenza di TB nella popolazione residente e negli immigrati in Italia

(Studio SMIRA, GB Migliori et al. 1999)



Tubercolosi (TB) : Infezione e malattia

- . La TB è una malattia infettiva causata da *M. Tuberculosis* (MTB) ed, occasionalmente, da altri micobatteri del **M. tuberculosis complex** (*M.bovis*, *M.africanum*, *M. microti*)
- . L'infezione si sviluppa nel 40-90% dei soggetti esposti, questi sviluppano una reazione tubercolinica positiva (PPD+), che è quindi usata per diagnosticare l'infezione.
- . Entro due anni dal contatto l'infezione può determinare malattia manifesta nel 5-10% degli infetti ma rimane silente nel 90-95%, grazie alla capacità del sistema immune di limitare la crescita dell'MTB.
- . Dopo i primi 2 anni dal contatto, l'infezione latente può andare incontro a riattivazione causando malattia manifesta nello 0.1-0.5% dei soggetti infettati per anno a causa della caduta delle difese immuni dovuta all'invecchiamento o all'insorgenza di immunodeficienza.

Workshop PROFEA

Roma, 22 luglio 2005

Zoonosi in Europa: le stesse priorità anche in Italia?

Questionario sulla rilevanza delle
zoonosi in Sanità Pubblica Veterinaria

Maria Miceli ¹ - Gaia Scavia ²

¹ Istituto Zooprofilattico Sperimentale Del Lazio e Toscana

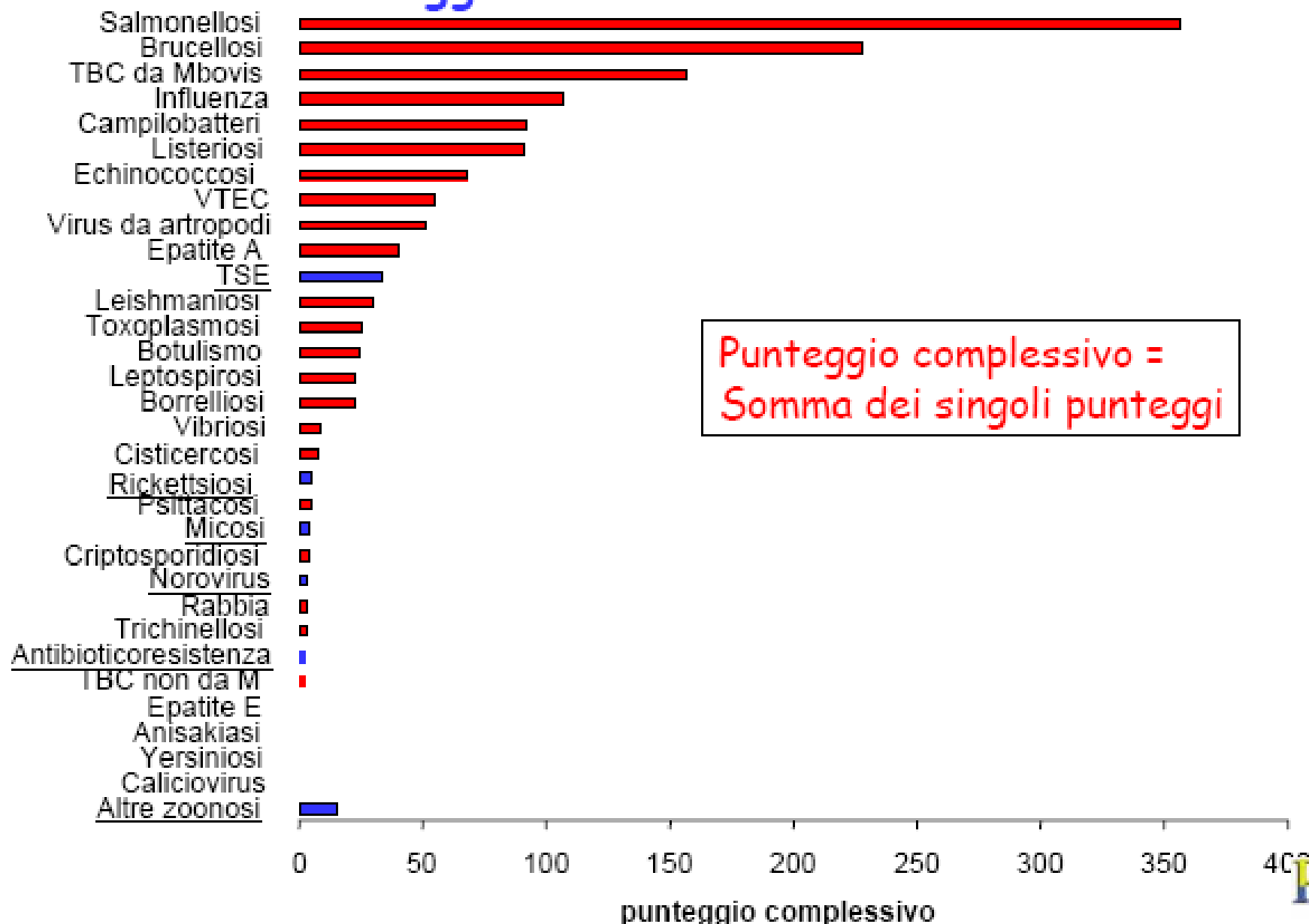
² Istituto Superiore di Sanità

Profea

Obiettivi

- Indagare la percezione della rilevanza sanitaria delle principali zoonosi per il nostro Paese tra operatori di SPV
- Individuare strumenti metodologici utili per il confronto tra la rilevanza delle zoonosi in Italia rispetto alle priorità stabilite a livello comunitario, nell'ambito di un progetto PROFEA

...indicare in ordine di importanza le cinque zoonosi che ritiene di maggiore rilevanza sanitaria in Italia...



Conclusioni (2)

Salmonellosi, Brucellosi, TBC:

le più incontrate, le più rilevanti...

...quanto l'esperienza personale
influenza la percezione soggettiva
della rilevanza sanitaria di una
zoonosi?

TB da *Mycobacterium bovis*

- *Mycobacterium bovis* (fam. Mycobacteriaceae):
 - ✓ bacillo acido-resistente, asporigeno, immobile, a lenta crescita, non cromogeno;
 - ✓ patogeno con il più vasto spettro di ospiti;
 - ✓ diagnosi → isolamento ed identificazione del *myc.bovis*
 - ✓ modello epidemiologico complesso



interazione infezione tra uomo, animali domestici e animali selvatici

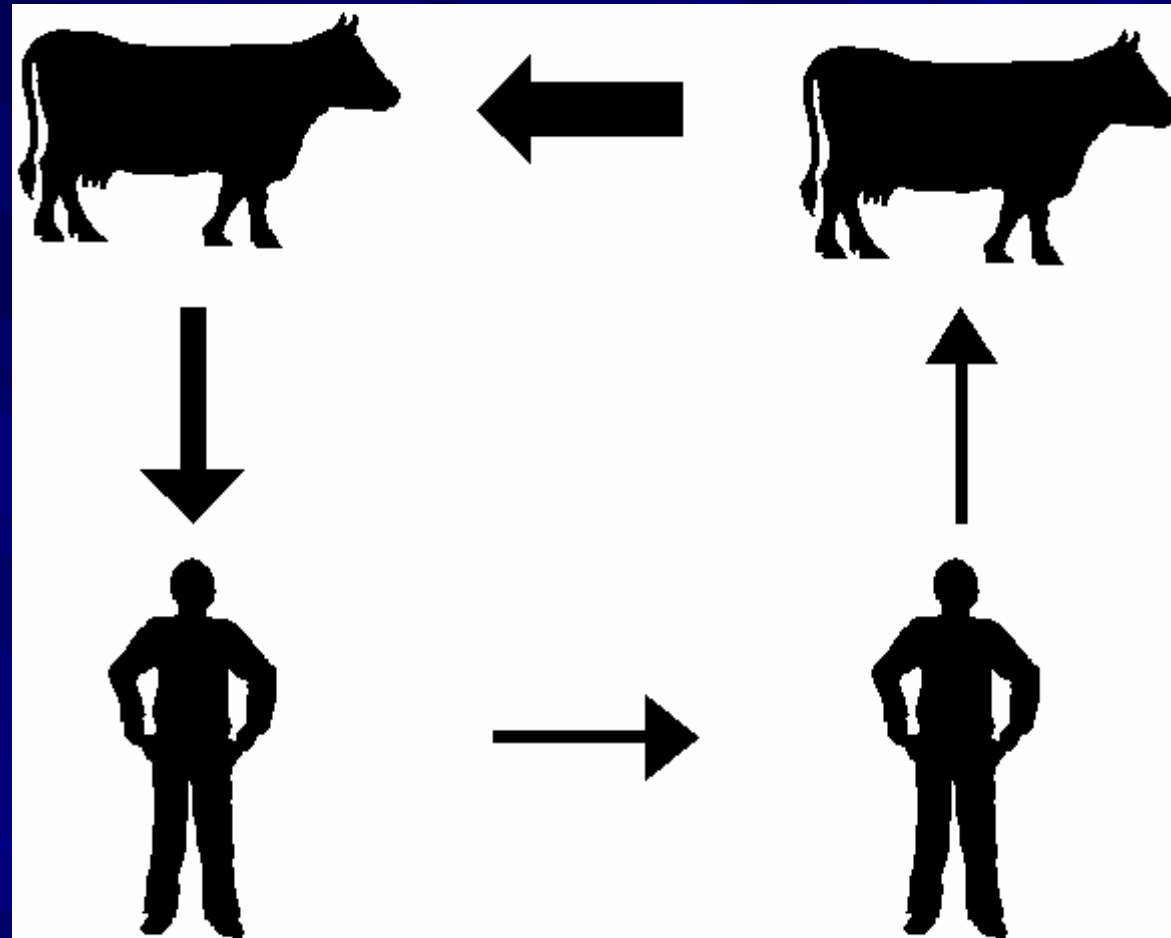
TB da *Mycobacterium bovis*: sintesi epidemiologica corrente

- In Italia malattia controllabile ed eradicabile
- L'abbattimento degli animali positivi alla prova intradermica è in grado di eliminare l'infezione negli allevamenti, a condizione che sia perseguita una stringente politica di controllo, che non permetta la persistenza dell'infezione (i.e. "culling")
- Status ospite di mantenimento (**reservoir**): bovini, tasso, opossum e varie specie ungulati (Irlanda del Nord e S-O Inghilterra)
- "**Spillover hosts**": ospiti che si infettano quando il livello di infezione è relativamente alto

Modelli di trasmissione nell'uomo

- Capacità del bacillo di infettare altri ospiti che non siano quelli naturali
- Trasmissione bovino-uomo:
 - ◆ via alimentare (ingestione latte e derivati non pastorizzati)
 - ◆ via respiratoria (inalazione di aerosol)
 - ◆ via cutanea (ferite alle mani negli operatori di macelli e laboratori di sezionamento)
- Incidenza di TB polmonare > nelle aree rurali rispetto all'ambiente urbano
- Rischio di infezione nell'uomo correlato alla prevalenza d'infezione tubercolare nei bovini

Cycle of *Mycobacterium bovis* transmission between cattle and humans



The thickness of the arrows suggests probability.

Adapted from *Collins and Grange (1987)*

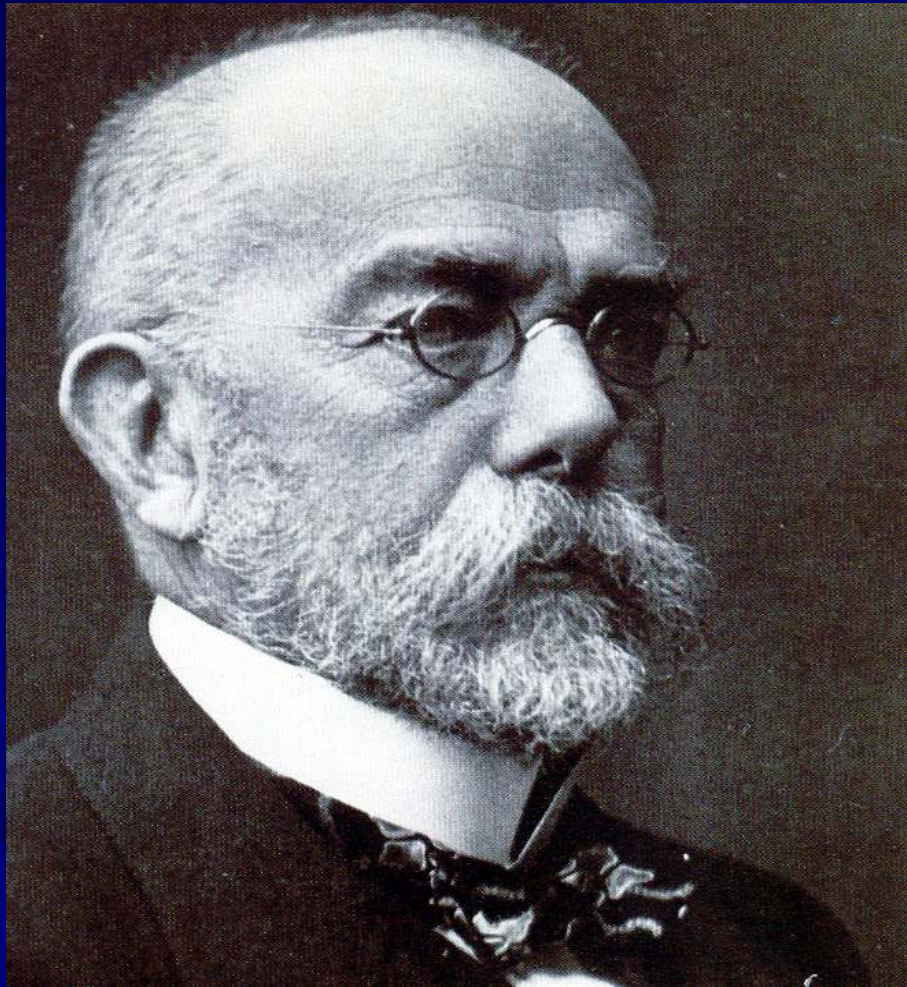
Infettività di *M.bovis* per l'uomo

- *M.bovis* è un patogeno importante per gli esseri umani
- Evidente ↓ nell'incidenza di TB nei bovini correlata a ↓ di incidenza di infezione negli uomini
- *M.bovis* è in grado di produrre molte forme di tubercolosi
- Sebbene le forme extrapolmonari di TB siano predominanti a livello statistico, si sono registrati diverse centinaia di casi di TB umana a localizzazione polmonare
- La bovina da latte con TB è una minaccia per la salute umana
- *M.bovis* dà origine alla forma classica di malattia
- La trasmissione uomo-uomo non è stata dimostrata; se ciò fosse, l'uomo sarebbe un vero e proprio ospite di mantenimento (reservoir)

In generale si può affermare che l'uomo è un ospite accidentale di *M.bovis* e che la sua infezione dipende dalla fonte animale. L'uomo colpito da TB polmonare da *M.bovis* può trasmettere l'infezione al bovino

La tubercolosi ieri ...

Berlino 1882



**Societa' di Fisiologia di
Berlino**

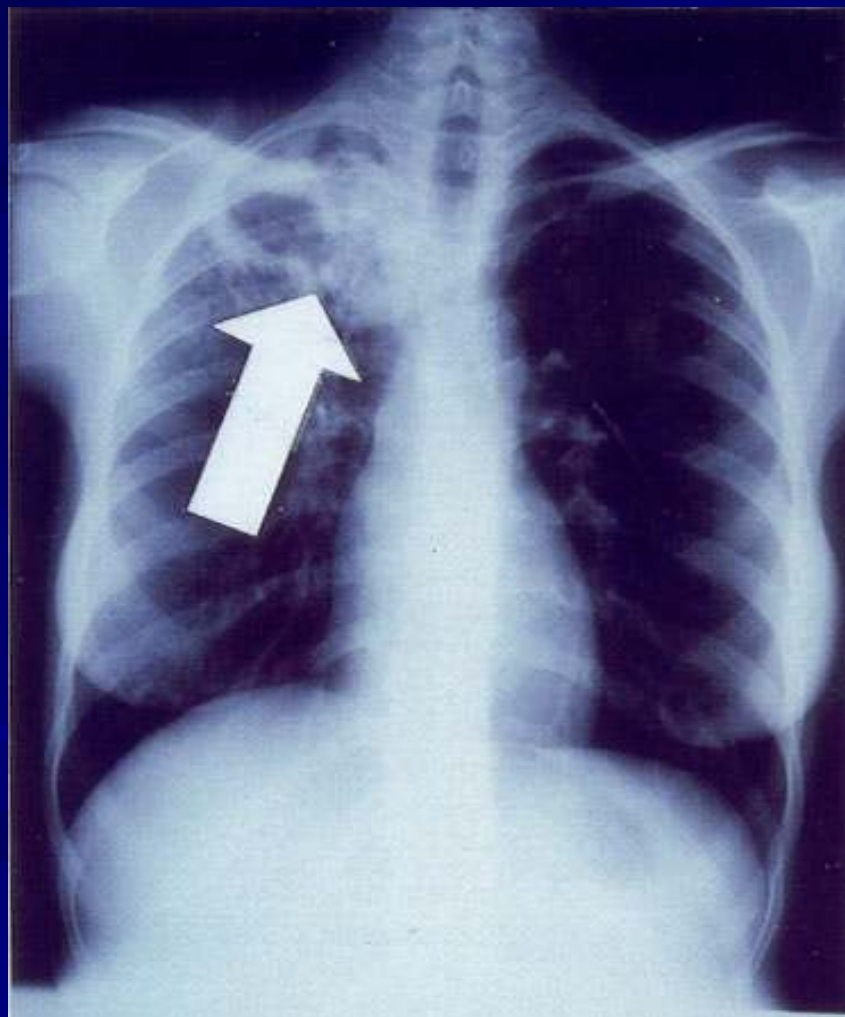
24 marzo 1882

Koch

comunica la

identificazione del

Mycobacterium tuberculosis



STORIA NATURALE

17° secolo: inizio della attuale epidemia in Inghilterra con raggiungimento dell'apice alla fine 18° secolo (industrializzazione con urbanizzazione di grandi masse di popolazione ↻ +++ diffusione del contagio)

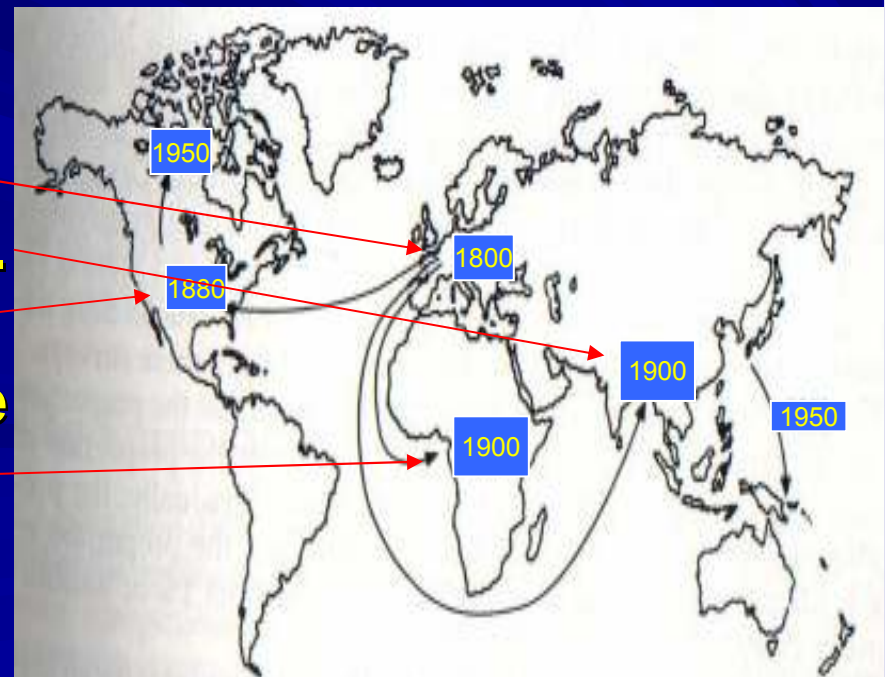
Picchi di incidenza epidemica

Inizio 19° sec. : Europa Occ.

Fine 19° sec.: Europa Orient.

Inizio 20° sec.: Americhe

Fine 20° sec.: fase crescente in Asia e Africa (apice previsto nel 21° secolo)



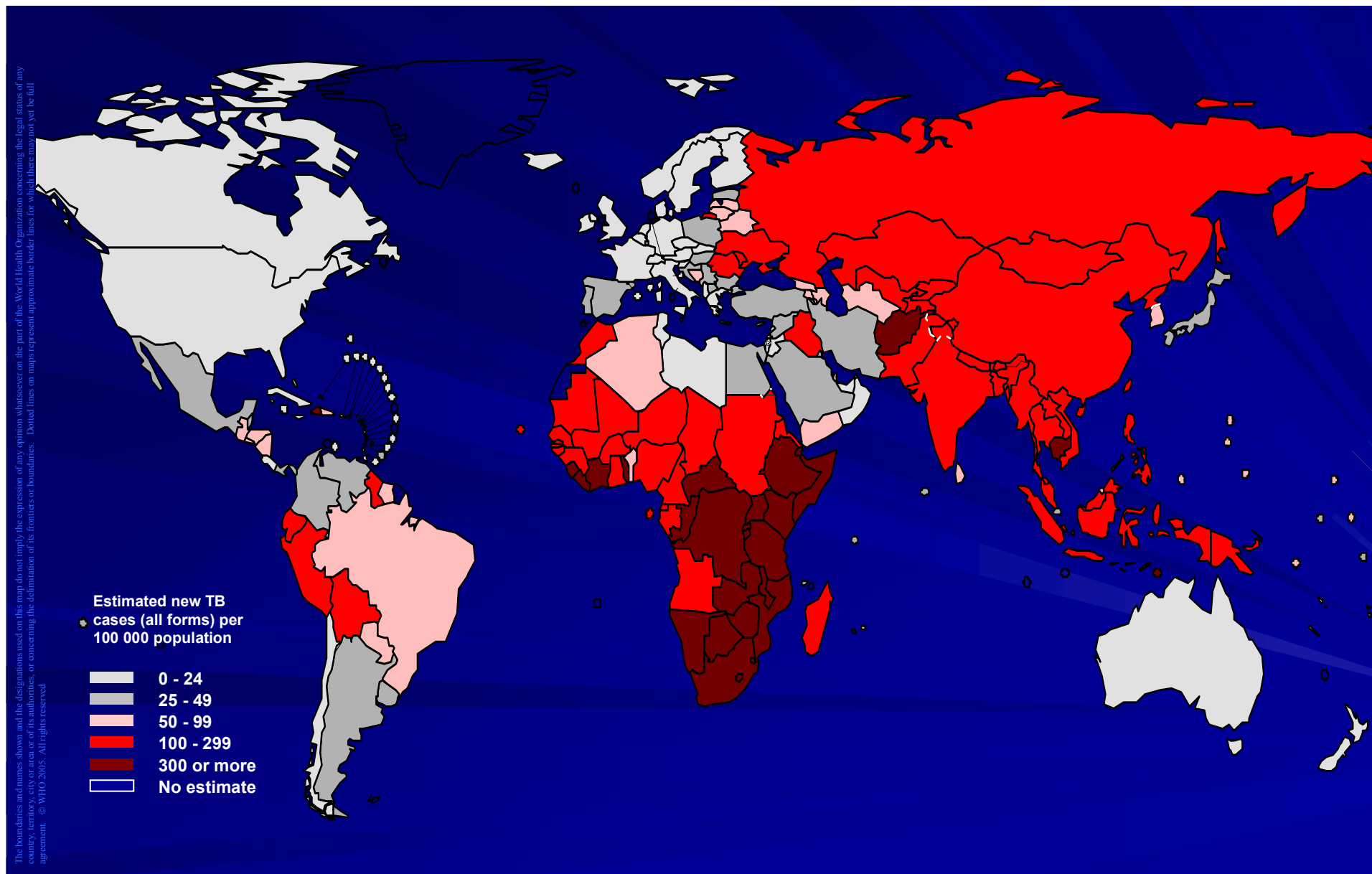
Fattori condizionanti l'andamento dell'epidemia tubercolare

- **Industrializzazione**
- **Urbanizzazione (migrazione dalle campagne alle aree urbane)**
- **Declino dell'epidemia all'inizio del XX secolo per:
introduzione del test tubercolinico
isolamento sanatoriale
vaccinazione con BCG
chemioterapia anti-TB**
conseguentemente
all'inizio degli anni '70 chiusura dei programmi di controllo sanitario della tubercolosi (in Europa e USA) e nuovo aumento di incidenza a metà degli anni '80 in USA ed Europa

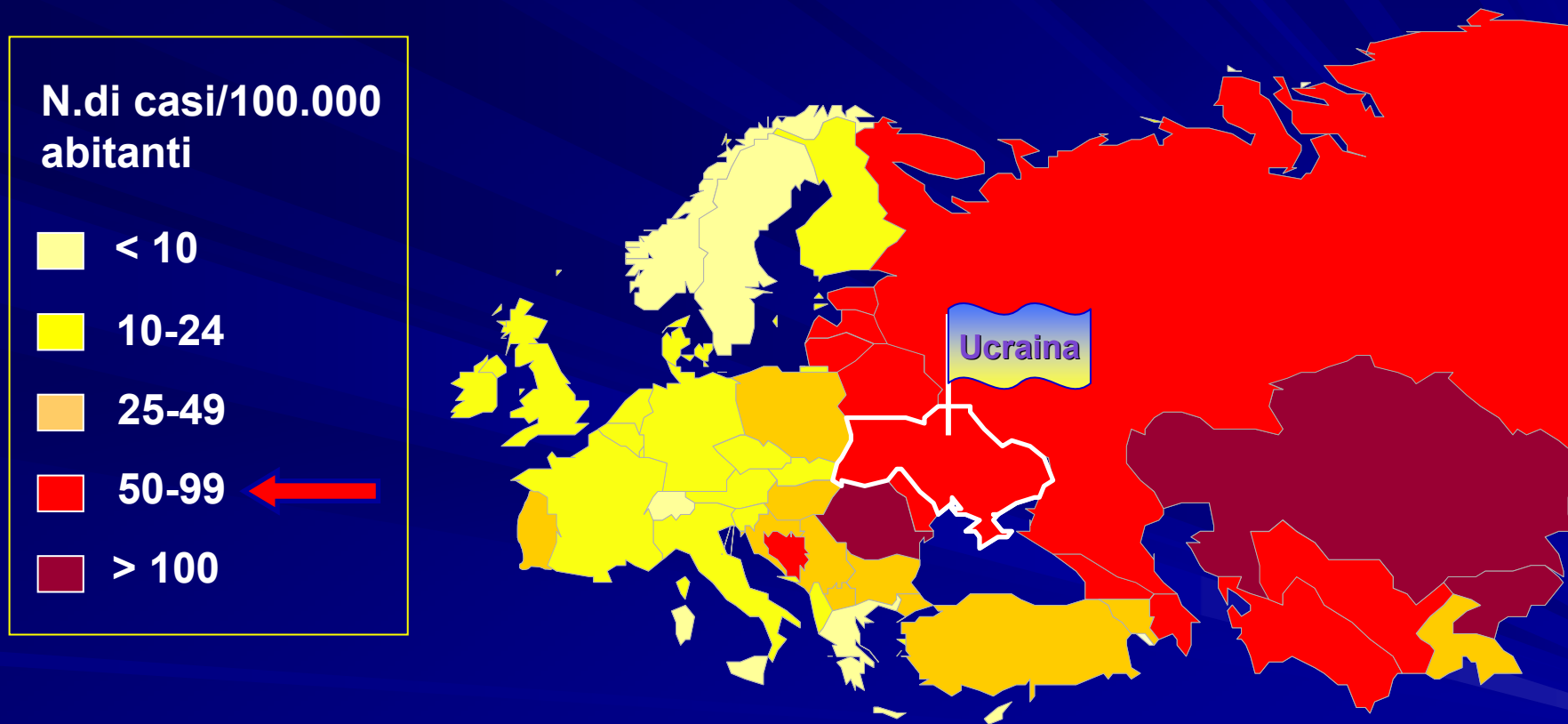
TB : Epidemiologia

- . L'infezione da MTB ha una prevalenza del 30% nella popolazione mondiale
- . L'incidenza della malattia è stimata in 9 milioni di nuovi casi di TB, con 3 milioni di morti all'anno.
- . In Europa Occidentale e Nord America l'incidenza della malattia è inferiore a 20 casi per 100.000 abitanti per anno, mentre è superiore a 100-200 casi per 100.000 abitanti per anno in Africa, Asia e Sud America

2005 – 8.8 million new TB cases and 1.6 million deaths due to TB



La tubercolosi in Europa oggi: dati epidemiologici



Attualmente sono più di 600.000 gli ammalati di tubercolosi in Ucraina, un quarto dei quali colpiti dalla malattia in stato avanzato

Epidemiologia della Tuberculosis In Europa Occidentale (1997)

Regione	Incidenza /100.000	BAAR+ /100.000	Prevalenza infezione % della popolazione generale	Casi HIV+
Italia	10	4	12	8
Francia	19	8	13	13
Regno Unito	19	8	13	2
Spagna	60	26	16	20

Epidemiologia della Tuberculosis In Europa Orientale (1997)

Regione	Incidenza /100.000	BAAR+ /100.000	Prevalenza infezione % della popolazione generale	Casi HIV+
Romania	121	54	18	1
Fed. Russa	106	48	18	1
Lituania	80	36	16	0
Kazakistan	104	47	18	0

L'epidemia tubercolare è oggi in aumento in Europa ?

- **Incidenza stabile o in diminuzione in Francia, Germania, Svezia e Norvegia, lievemente aumentata in Danimarca, Olanda e Italia (1985-1995)**
- **Aumento notevole di incidenza della TB in Europa Orientale, verosimilmente per effetto di migrazione “all’indietro” dell’infezione dalle aree “coloniali” di esportazione (19°secolo) verso le regioni industrializzate.**
- **Mortalità per TB:
0.3 - 1.8 /100.000 in Europa Occidentale
0.4 - 10.7 /100.000 in Europa Orientale**

Epidemiologia della TB nei gruppi ad alto rischio

Attualmente:

- Riduzione del rischio di contatto con *M. tuberculosis* per bambini e giovani adulti (per declino dei tassi di contagio, infezione e malattia in Europa e Nord-America) per cui:
- TB attualmente prevalente in soggetti >65 anni (pregressa infezione in età infantile)
- Oggi si ritiene che oltre il 90% dei casi di TB post-primaria siano dovuti a riattivazione di antichi *foci* latenti e che solo il 10% dei casi sia dovuto a re-infezione

Gruppi ad alto rischio per TB

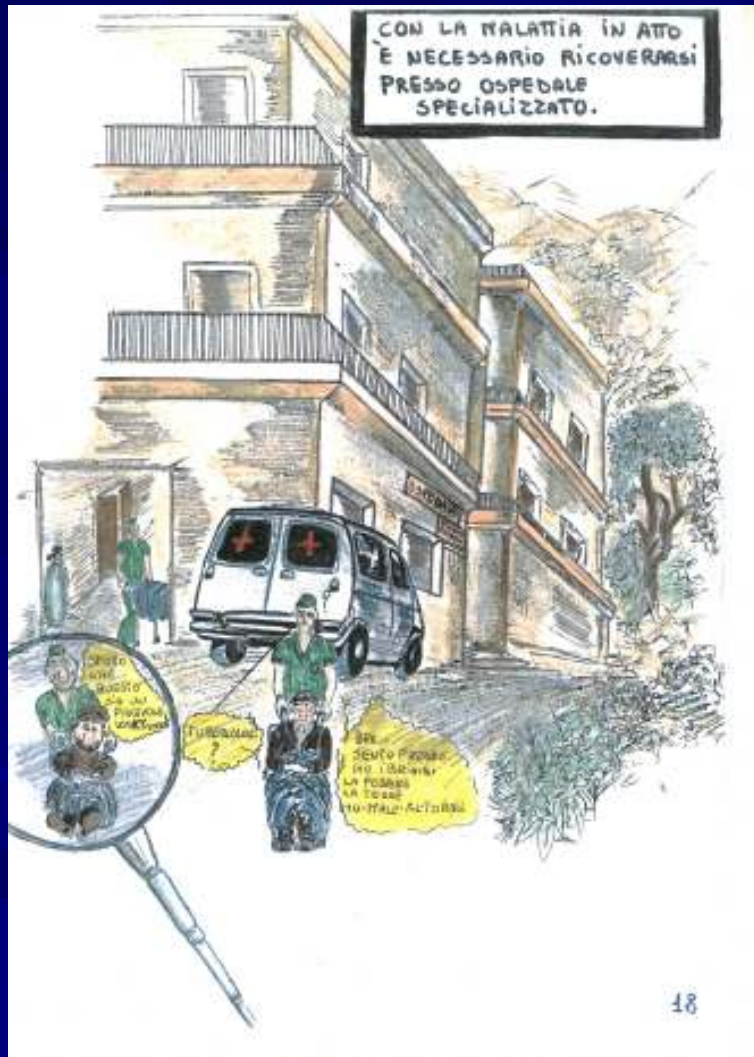
- immigrati
- disagiati in condizioni di povertà, senzatetto
- vecchi non autosufficienti
- malati di mente istituzionalizzati

ma

fra gli immigrati da paesi ad alta epidemia tubercolare, contrariamente a quanto si osserva per i residenti, sono i giovani ad essere a più alto rischio di TB da riattivazione o da nuovo contagio

La tubercolosi ieri ... in Italia

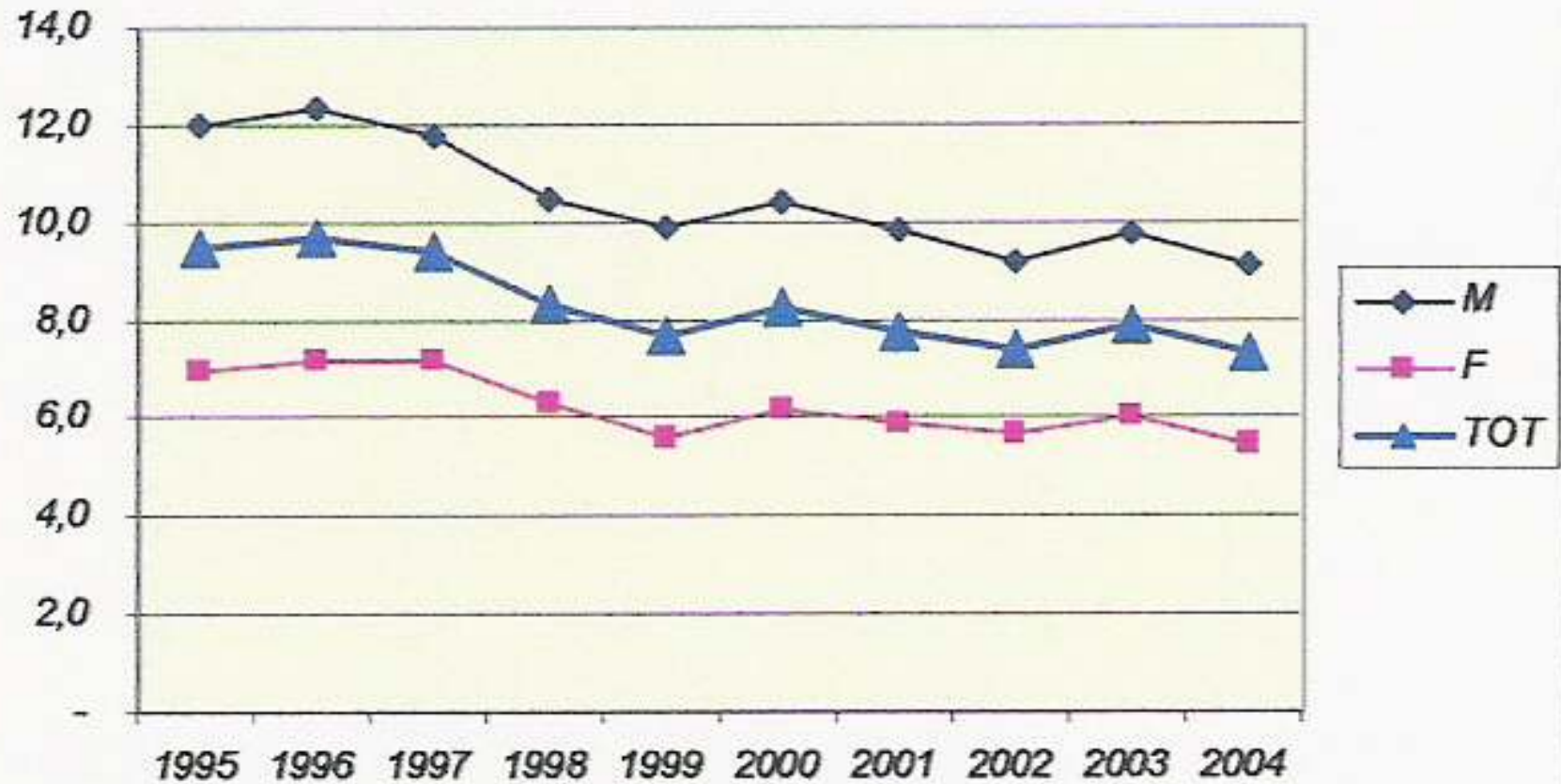
primi del '900



Dal 1928 nascono in Italia:

- i Consorzi Provli. AntiTB (CPA)
- i Dispensari
- i Sanatori
- l'Assicurazione per la TB

**Incidenza della TBC per sesso (casi per 100.000 abitanti)
Italia: anni 1995-2004**

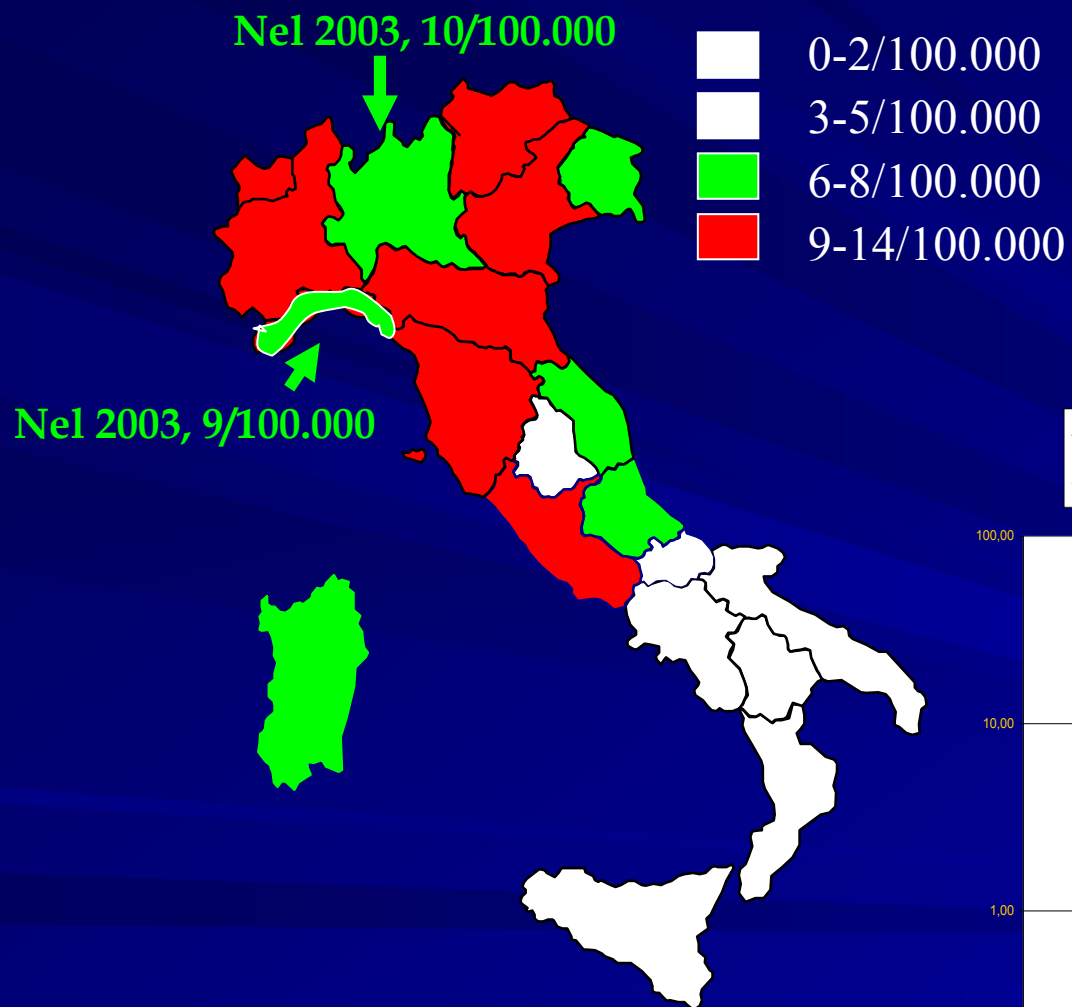


Casi notificati in Italia. Anni 1987-1998



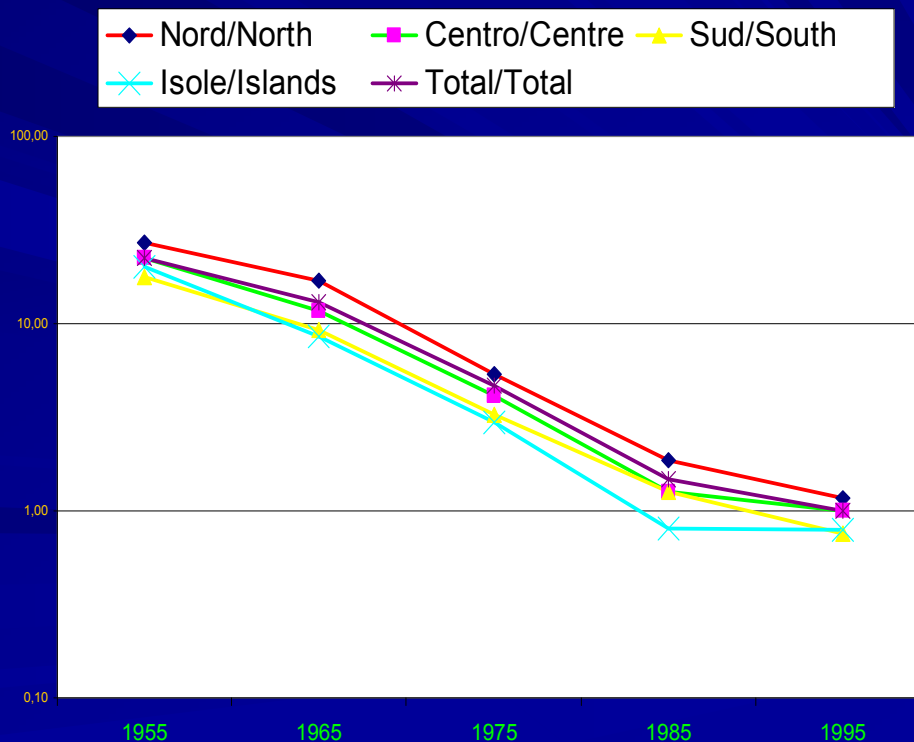
La tubercolosi oggi ... in Italia

incidenza di TB nel 2002



Moro M.L. 2004

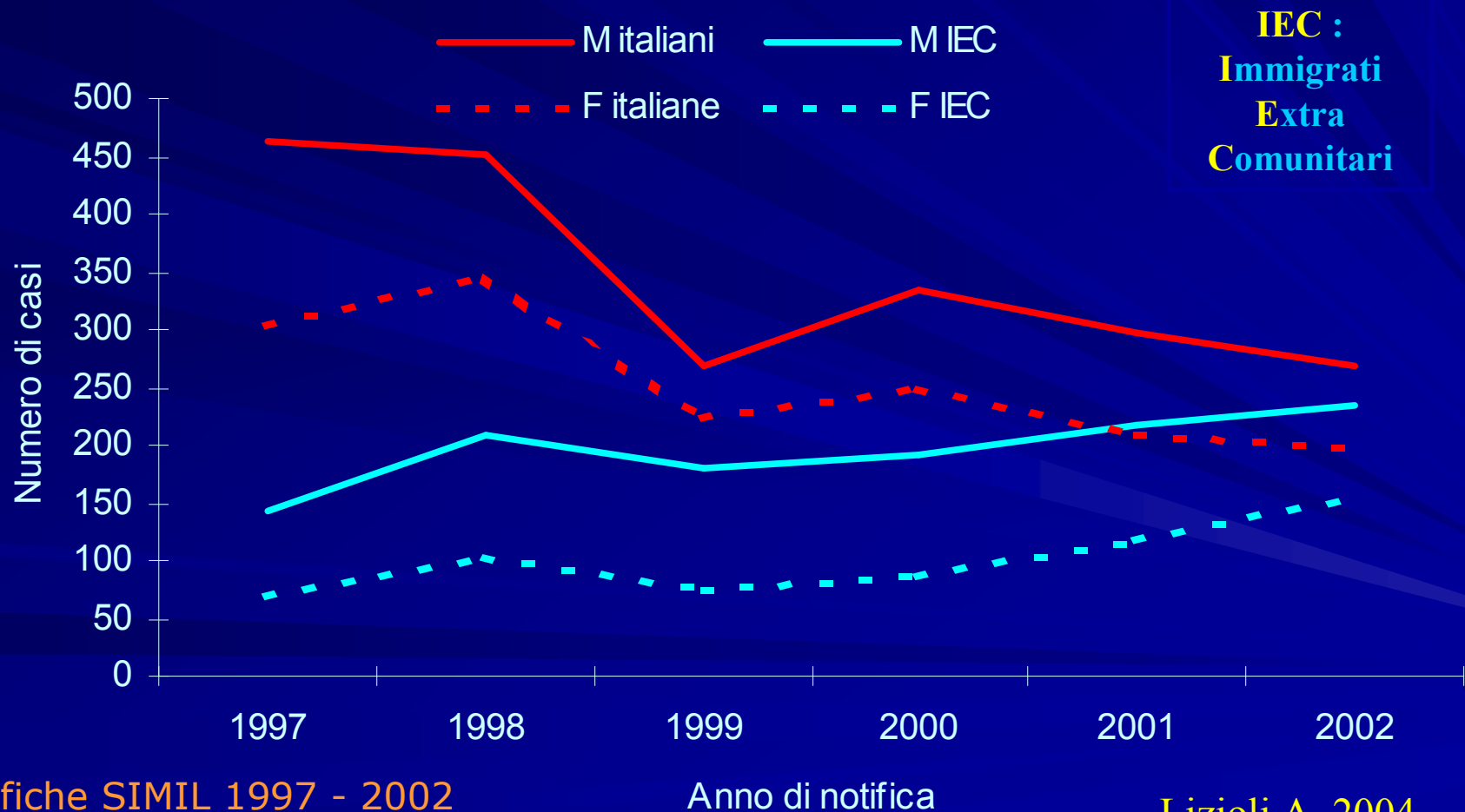
Tassi di mortalità per TBC per area geografica, 1955-95



La tubercolosi oggi ... in Italia

notifiche di TB dal 1997 al 2002

Numero di casi notificati per sesso e luogo di nascita dal 1997 al 2002



Notifiche SIMIL 1997 - 2002

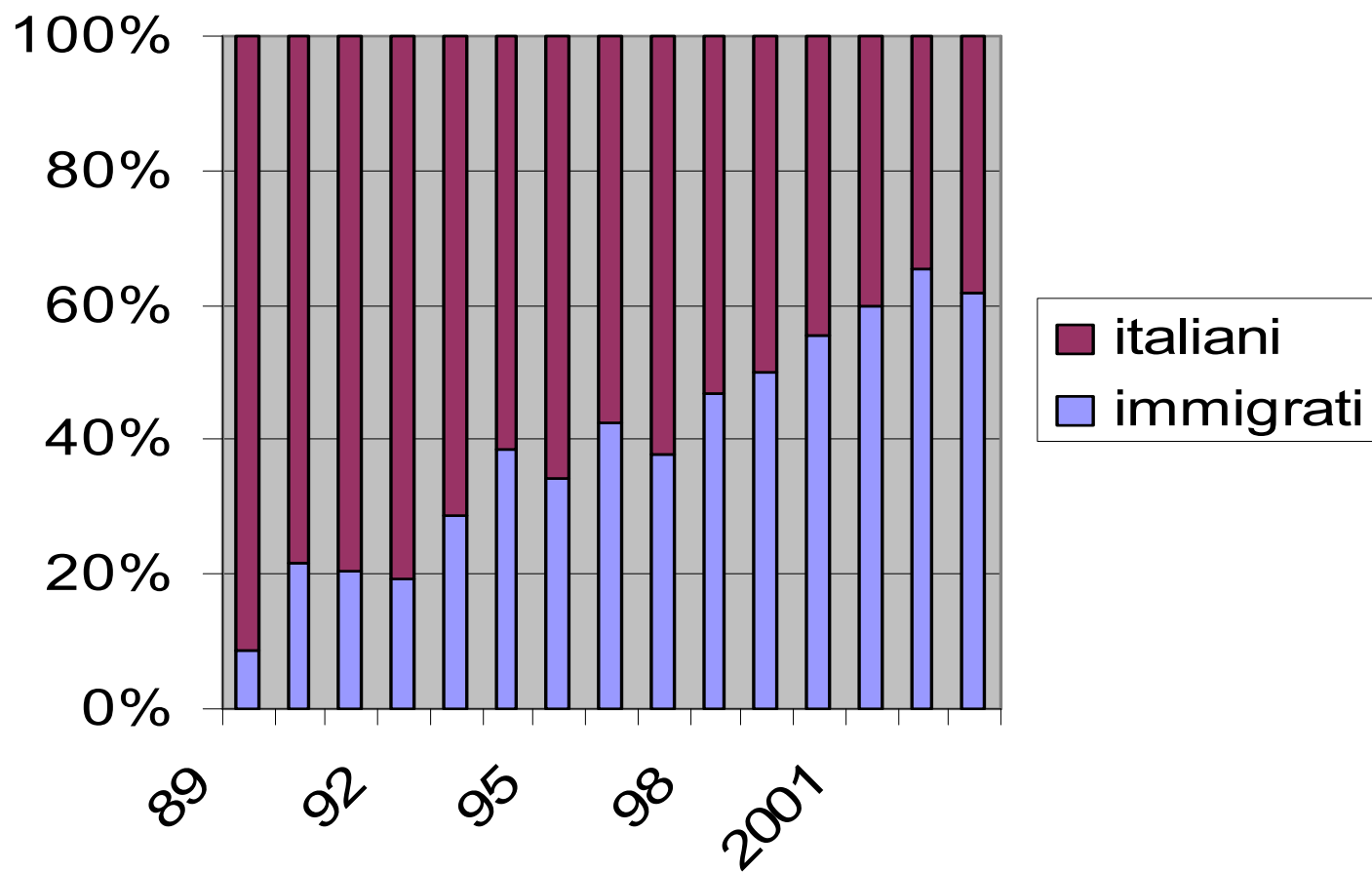
Anno di notifica

Lizioli A. 2004

La tubercolosi oggi ... in Italia

notifiche di TB dal 1989 al 2003

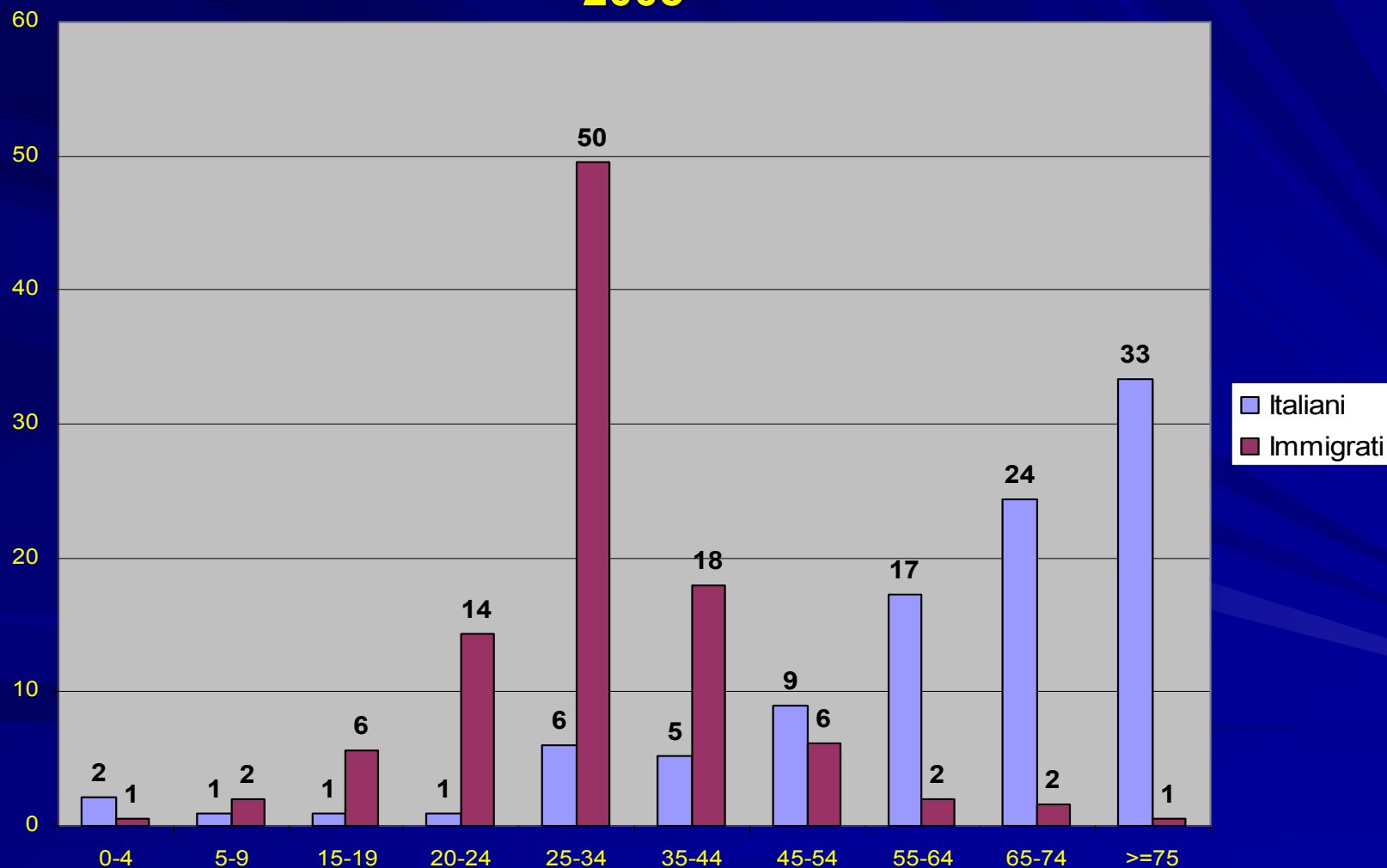
Notifiche Italiani/immigrati dal 1989 al 2003



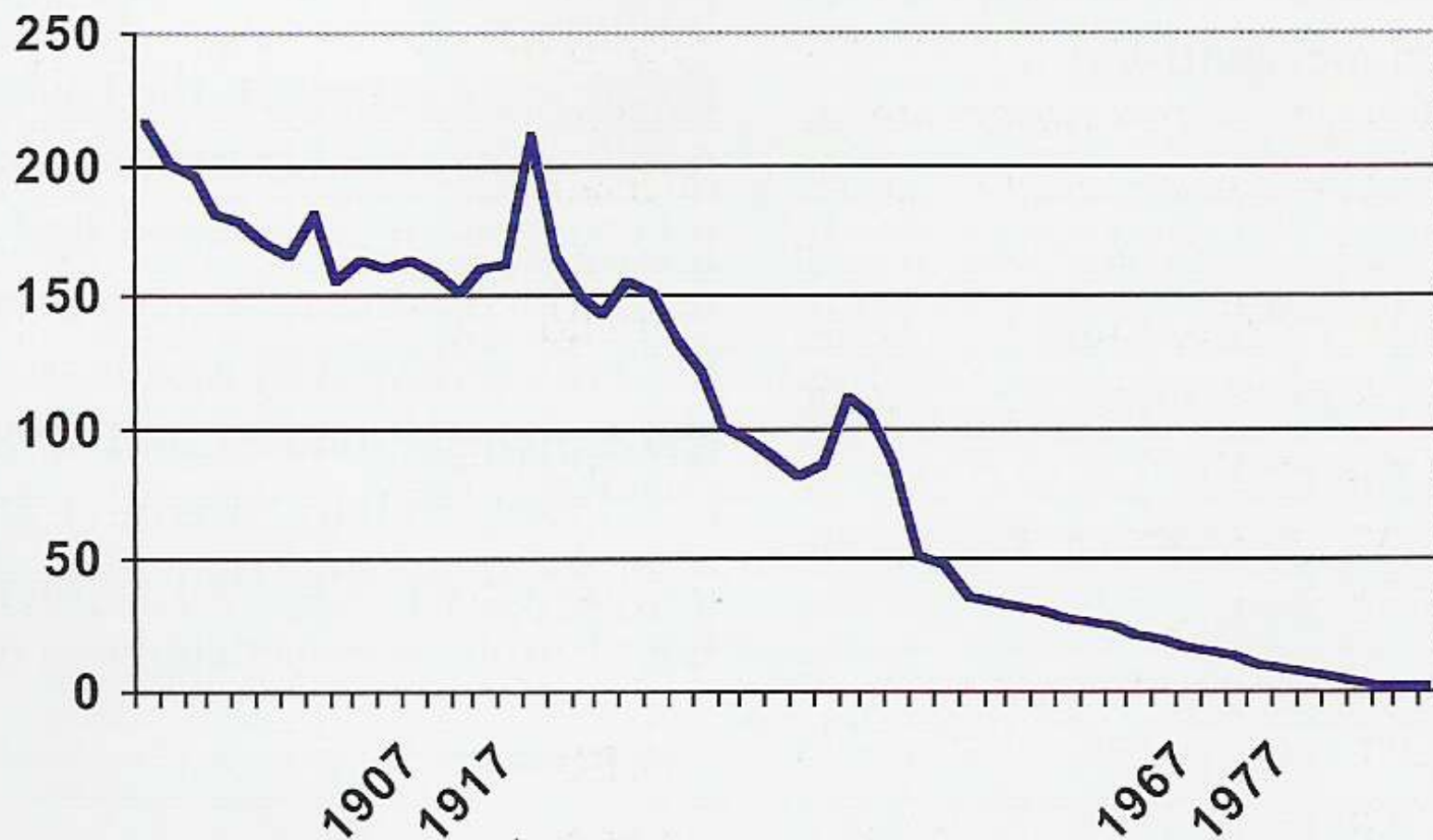
La tubercolosi oggi ... in Italia

notifiche di TB nel 2003

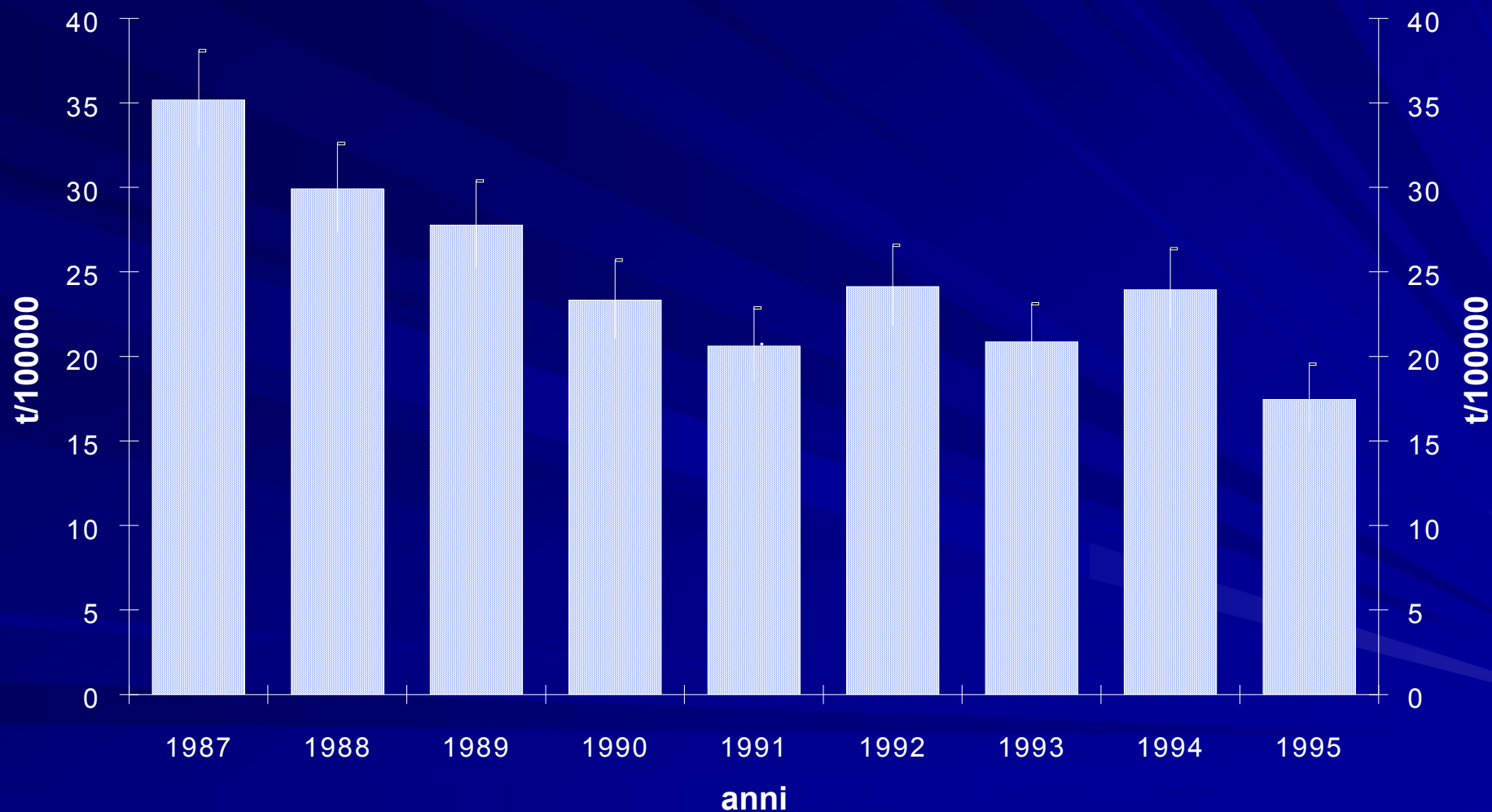
Distribuzione per fasce d'eta' (Italiani/immigrati) nel 2003



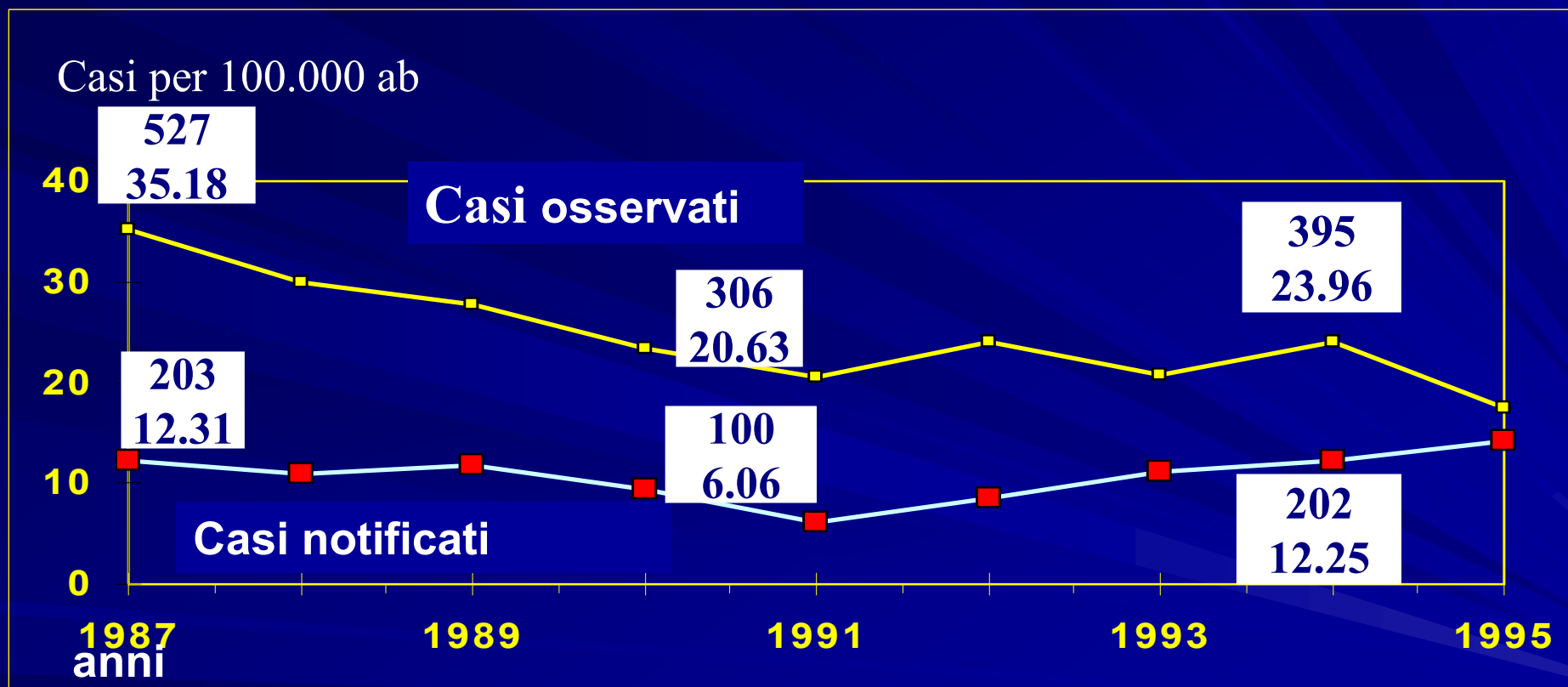
Mortalità in Italia dal 1897 al 1980



Andamento temporale dei casi di tubercolosi in Sardegna negli anni 1987 - 95



Tubercolosi - Confronto fra casi osservati e casi notificati in Sardegna tra il 1987 e il 1995

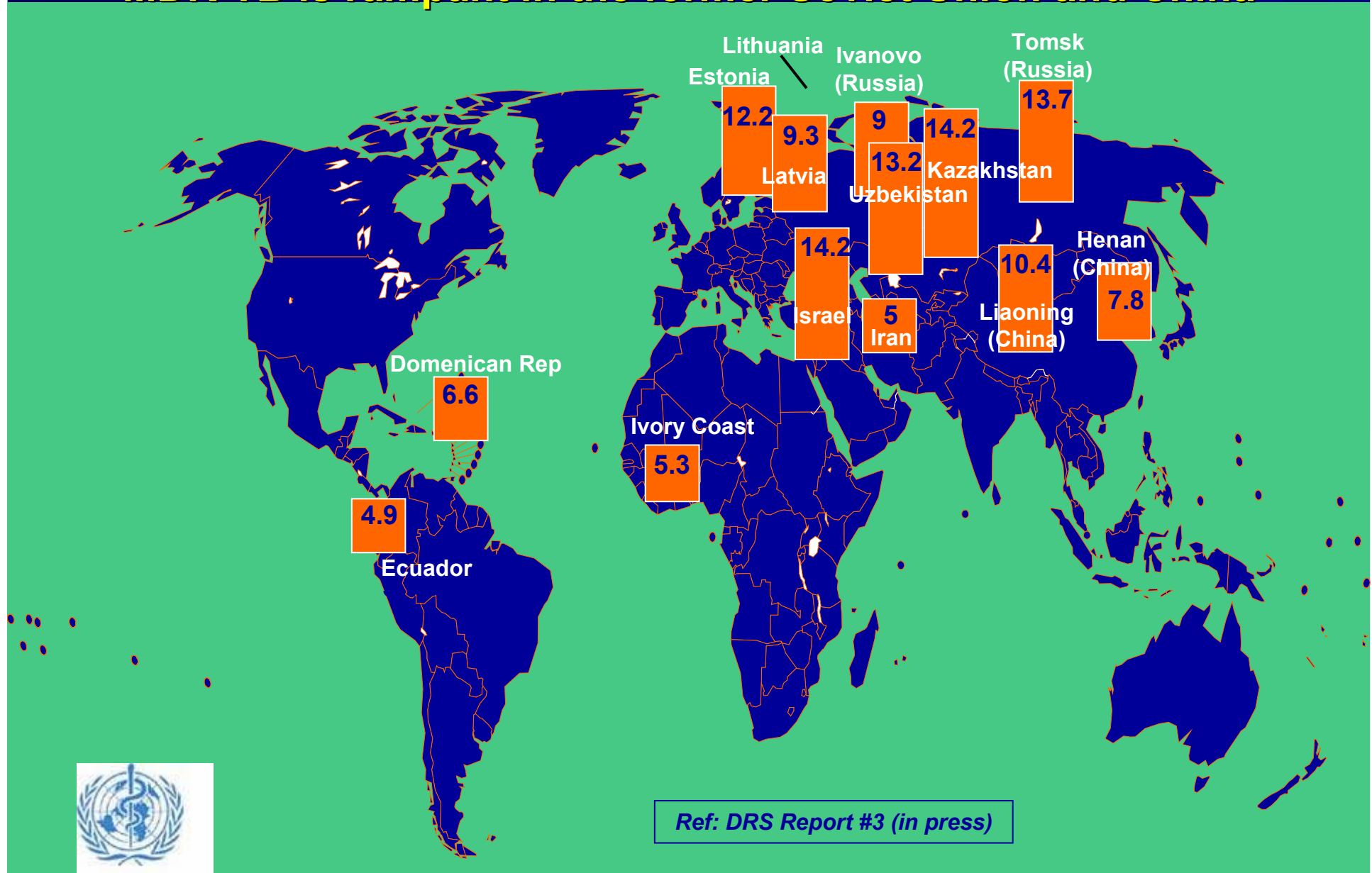


Multi-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB)

- Multi-drug-resistant TB (MDR-TB) is defined as a resistance to both isoniazid and rifampicin, with or without resistance to other first-line agents
- Isolates resistant to both first- and second-line agents → extensively drug-resistant TB (XDR-TB)
- Incidence of MDR-TB rapidly growing
- Estimated global incidence of MDR-TB:
 - 275,000 cases in 2000
 - 425,000 cases in 2004
 - 460,000 cases in 2005

MDR-TB prevalence in new cases: 1994-2003

MDR-TB is rampant in the former Soviet Union and China



Ref: DRS Report #3 (in press)



Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly

March 24, 2006 / Vol. 55 / No. 11

World TB Day — March 24, 2006

World TB Day is March 24. This annual event commemorates the date in 1882 when Robert Koch announced his discovery of *Mycobacterium tuberculosis*, the bacterium that causes tuberculosis (TB). Worldwide, TB remains one of the leading causes of death from infectious diseases, claiming 2 million lives annually.

Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs — Worldwide, 2000–2004

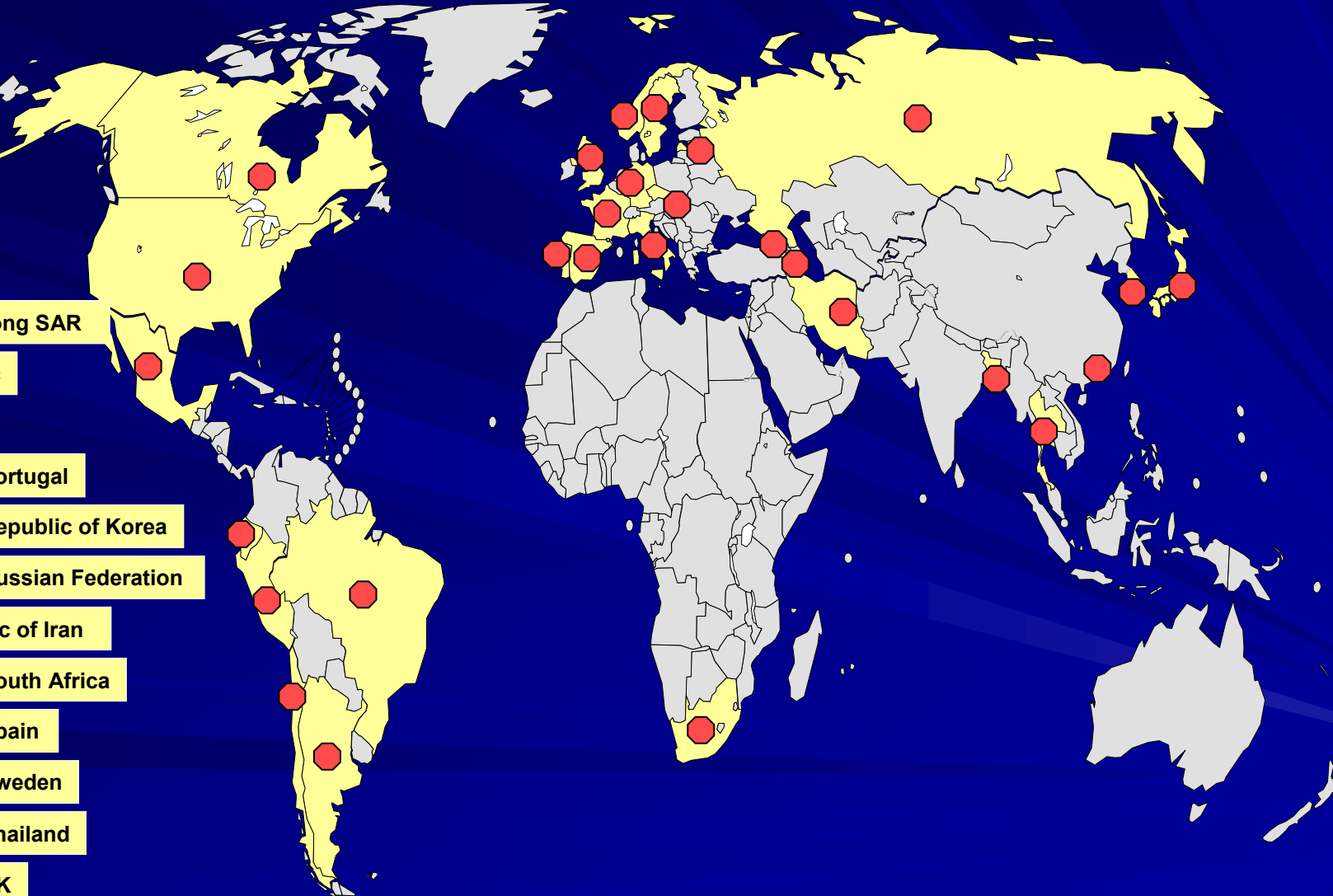
During the 1990s, multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampin, emerged as a threat to TB control, both in the United States

* Defined as cases in persons with TB whose isolates were resistant to isoniazid and rifampin and at least three of the six main classes of SLDs (aminoglycosides, polypeptides, fluoroquinolones, thioamides, cycloserine, and para-aminosalicylic acid).

Countries with XDR-TB Confirmed cases to date



- Argentina
- Armenia
- Bangladesh
- Brazil
- Canada
- Chile
- China, Hong Kong SAR
- Czech Republic
- Ecuador
- France
- Georgia
- Germany
- Islamic Republic of Iran
- Italy
- Japan
- Latvia
- Mexico
- Norway
- Peru
- Portugal
- Republic of Korea
- Russian Federation
- South Africa
- Spain
- Sweden
- Thailand
- UK
- USA



Based on information provided to WHO Stop TB Department March 2007

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, or sea area or its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2005. All rights reserved.

XDR-TB

The Facts



- Drug-resistant TB poses a grave public health threat especially in populations with high HIV rates
- XDR-TB occurs as a result of poorly-managed TB control programmes
- XDR-TB, if identified early, can be treated and cured in some cases under proper TB control conditions, based on the experiences in a few successful programmes where HIV prevalence was low
- Infection control measures must be strengthened everywhere, and especially where HIV prevalence is high, to protect the vulnerable and those at risk of XDR-TB
- XDR-TB strains have been found in all regions of the world, although still thought to be uncommon
- XDR-TB underlines the need for investment in the development of new TB diagnostics, treatments and vaccines, since the current tools are outdated and insufficient

The threat of XDR-TB

- Present in all regions – but distribution unknown
- High case fatality rate (95-97% in PLHIV), median survival time 16-43 days
- Cure rates of 30%, exceptionally up to 50%
- Not a single strain, thus indicates systemic failures in health sector and/or in TB control
- Diagnostic capacity to detect XDR-TB only in a few countries
- Threatens progress towards MDG

Key messages

- La TB è ancora oggi una delle principali cause di morte nel mondo
- La diagnosi eziologica di TB si basa sull'identificazione dell'agente patogeno in campioni biologici (generalmente espettorato). Peraltro un terzo dei casi rimangono microbiologicamente negativi
- La terapia della malattia attiva prevede schemi terapeutici standardizzati a più farmaci, per aumentare le probabilità di successo e limitare l'insorgenza di forme resistenti
- L'infezione tubercolare latente fin'ora poteva essere dimostrata solo con il test cutaneo alla tuberculina, scarsamente sensibile e specifico. Test in vitro di recente introduzione possono superare i limiti del test cutaneo
- Per contenere la diffusione della tubercolosi è fondamentale identificare i soggetti candidati al trattamento dell'infezione latente, soprattutto tra coloro che hanno rischio maggiore di sviluppare la malattia attiva

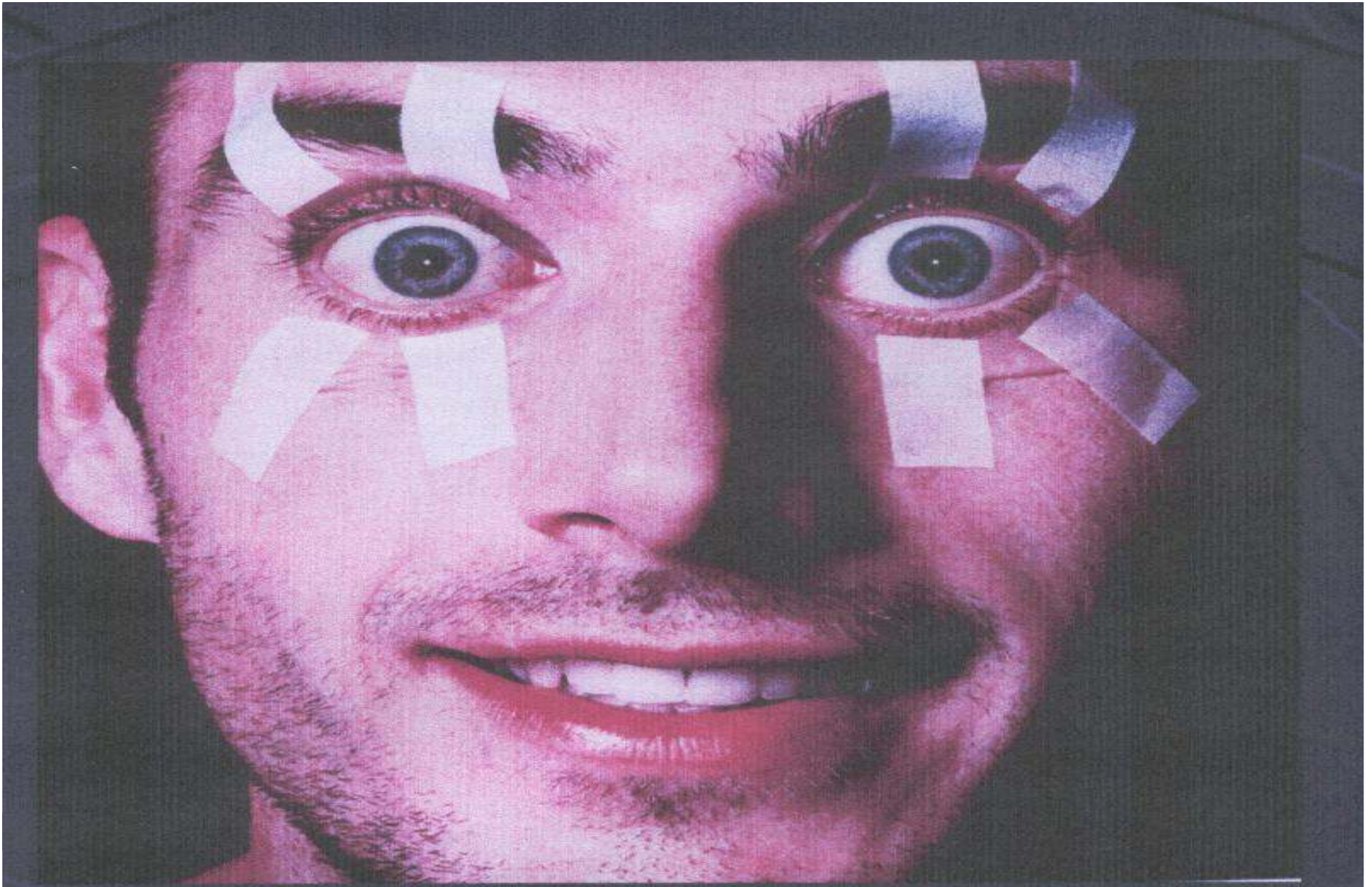


Die Credite die ein feil
 quod scribitur rutilius rutilius
 de hysto de contagio
 ita fertur fuisse lita daron
 Cadaveria fuit et an fuisse
 gleich wie der Corvus auf der Nigen
 Ab Credite. aber nicht dort bei
 dem Romo regius de Nigen.

Quis non deberet se agere
 für fuisse Regulator fuisse
 quia loquatur ab uno et fuisse
 und dicit per consilium
 Wie mancher Credit dazungeht
 das in tentis in fuisse
 Nequiquam hyst fuisse
 und auctum de y hyst fuisse

Wiedung wider den Tod zu Rom Anno 1656.
 Als gewisse Doctores Medici daz zu Rom wann sie die ander Pest begriffen
 sich beschon sie zu curiren und fragen sich wider Gott zu sichern ein länger Leben zu
 erlangen auch die Ansecht ist unklar. Sondern man hat sie große Crystalline Brillen mit
 Nadeln in langen Schnabeln an Trorschende Doctoren in der Hand welche mit Hand schühern
 mit versehen ist eine lange Lütze und darmit deuten sie man man thien und gebrauch ist

Abb. 62. Pestarzt in einer Schutzkleidung. Kpfr. von Paulus Jäsch nach J. Columbina 1656. München, Kupferstichkabinett.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE !