

Tuberculosis: Transmission and Pathogenesis

Christopher Vinnard, MD, MPH, MSCE
Clinical Assistant Professor
New Jersey Medical School
Rutgers, The State University of New Jersey

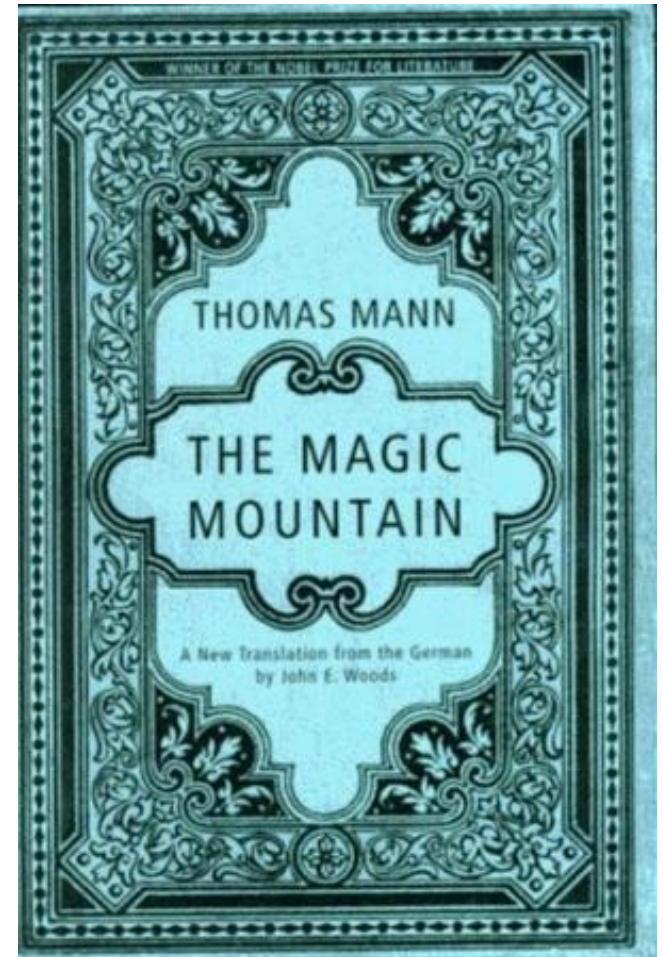
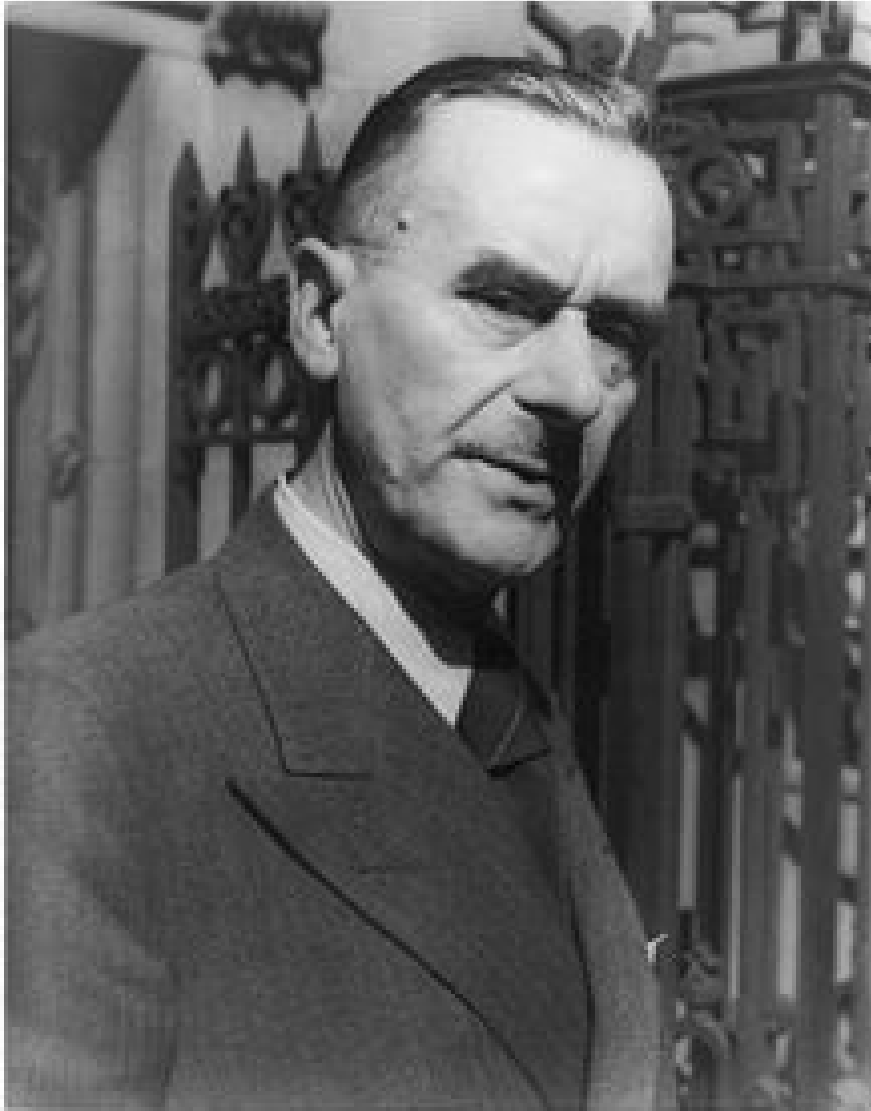
The logo for Rutgers University, featuring the word "RUTGERS" in a red, serif font. The letter "R" is stylized with a long, sweeping tail that extends downwards and to the left.

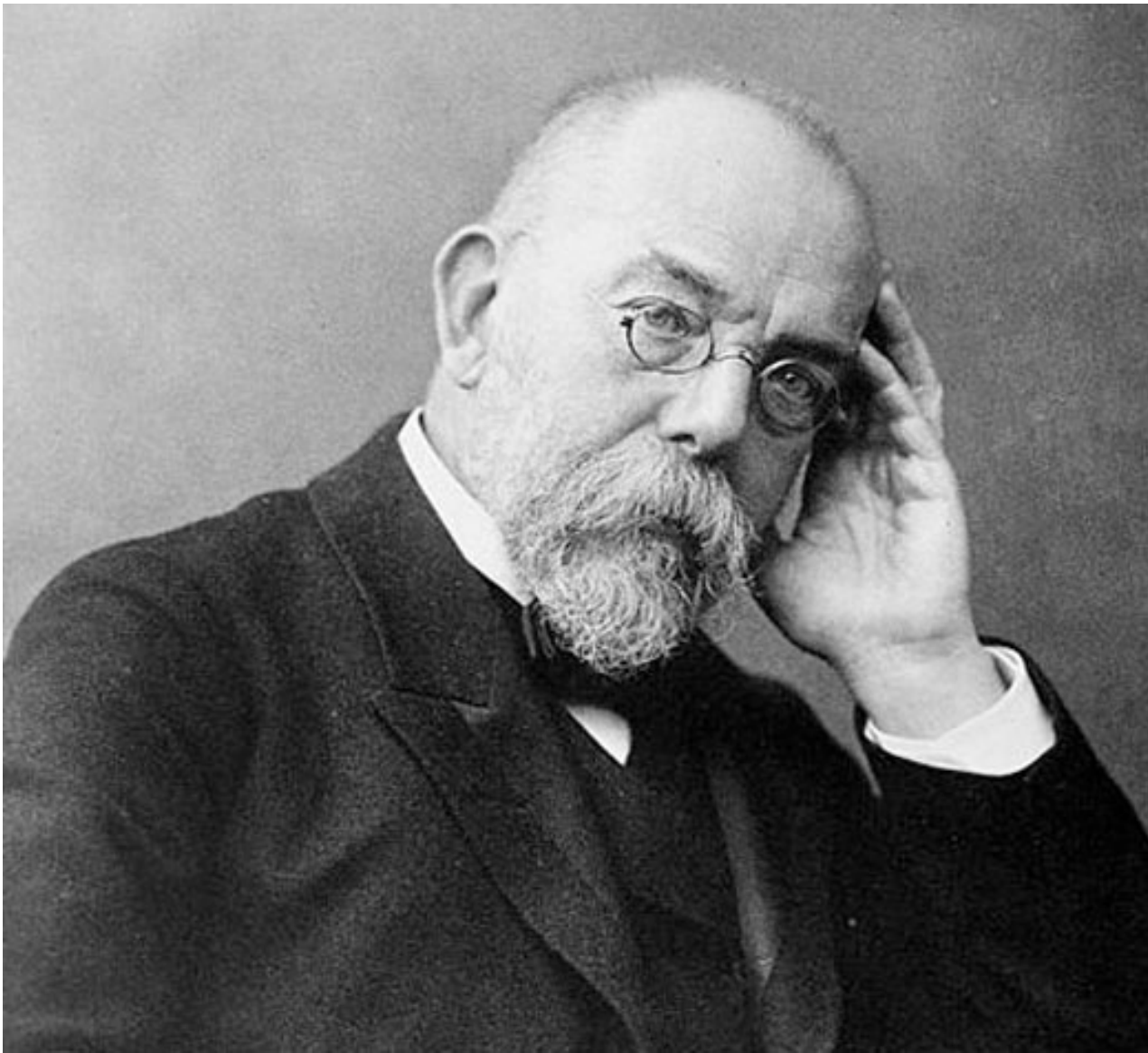




Liegekur.

No. 2139. Künzli-Tobler, Zürich.





BERLINER
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.
 Organ für praktische Aerzte.
 Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung
 nach amtlichen Mittheilungen.

Redacteur: Professor R. C. A. Koch. Verlag von August Hirschfeld & Sohn.
Montag, den 10. April 1882. N^o 15. Neunzehnter Jahrgang.

Inhalt: I. Koch: Die Aetiologie der Tuberculose. — II. Müller: Ueber einen Fall von Wucherblut. — III. Klotz: Ueber atypische Papillomkrebs (Carcinom). — IV. Verhandlung der Berliner Societät der Aerzte (Bericht von der Sitzung am 27. März). — V. Frenkel: (Nationalitätstheorie der Tuberculose Germanica, Bd. II). — Tagungsberichte (Köln). — VI. Amtliche Mittheilungen. — Sonstige Mittheilungen.

I. Die Aetiologie der Tuberculose.
 (Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März er. gehaltenen Vortrage)
 von
Dr. Robert Koch.
 (Vortragsgewinn in Kassel.)

Die von Villermé gemachte Entdeckung, dass die Tuberculose auf Thiere Überträger ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch unvollständig geblieben. Inzwischen sind Forschungen entstanden, so dass es bis vor wenigen Jahren unbestritten schien, dass die Tuberculose eine Infektionskrankheit sei oder auch, indem man nur die zuerst von Cohnheim und Salmonsen, später von Baumgarten ausgeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, besser die Injektionen von Tappinier und Andon in die Lebertrichter der Tuberculose gegen jeden Zweifel sicher gestellt und es man hat in Zürich ein Pflanz von der Infektionskrankheit angewiesen worden.

Wenn die Zahl der Opfer, welche eine Krankheit fordert, so Massenhaft für ihre Bedeutung zu geben hat, dass man sie als Krankheit, sammtlich aber die gefährlichsten Infektionskrankheiten, Pott, Cholerä u. s. w. weit hinter der Tuberculose zurücksetzt. Die Statistik lehrt, dass 1/3 aller Menschen an Tuberculose nicht, dass man sie in mittleren productionen Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberculose ein Drittel derselben und oft mehr dahinführt. Die öffentliche Gesundheitspflege hat also Grund genug, ihre Aufmerksamkeit einer so mörderischen Krankheit zu widmen, ganz abgesehen davon, dass noch andere Verhältnisse, von denen nur die Beziehungen der Tuberculose zur Fortwährligkeit erwähnt werden sollen, das Interesse der Gesundheitspflege in Anspruch nehmen.

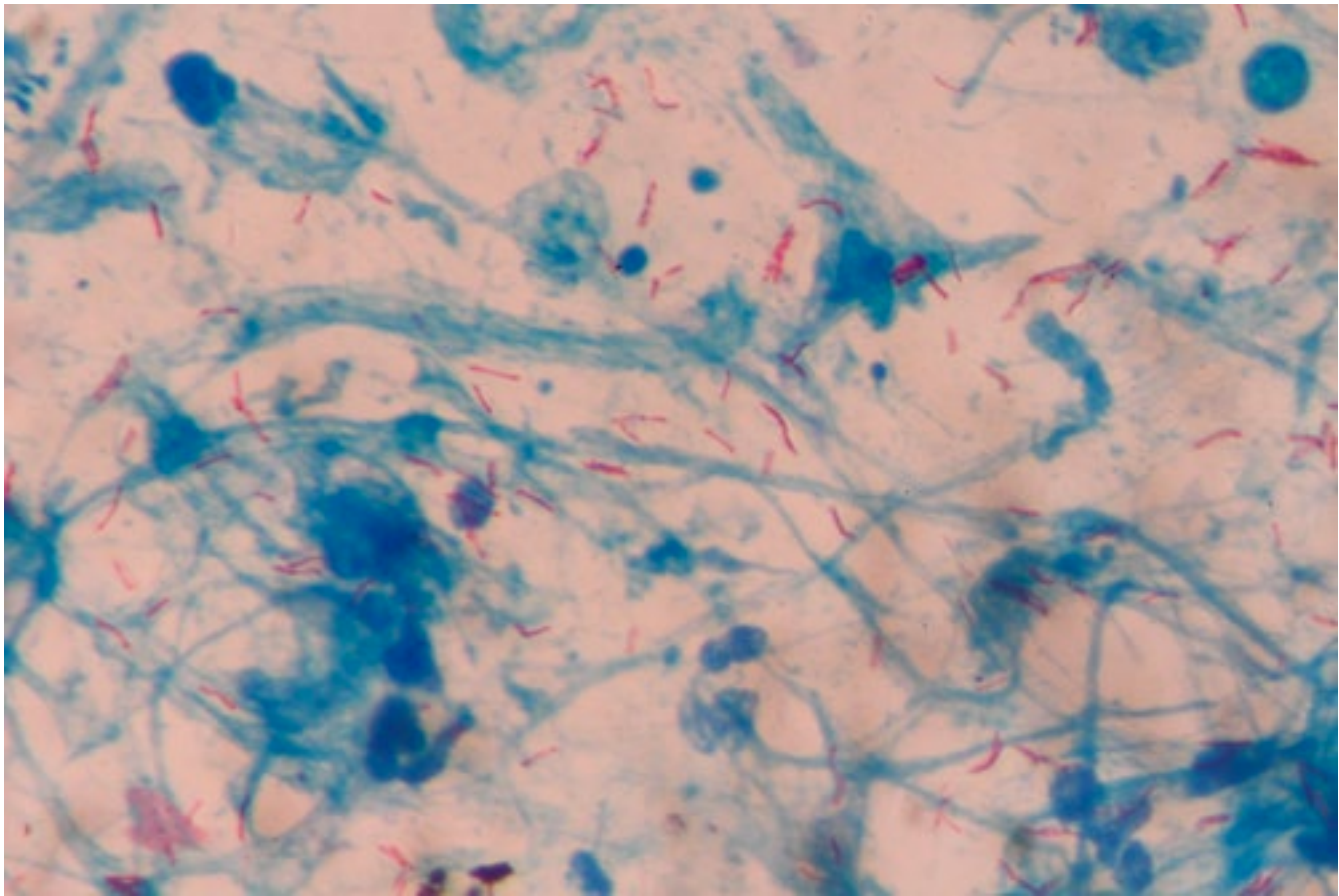
Da es nun zu den Aufgaben des Gesundheitswesens gehört, die Infektionskrankheiten von Standpunkte der Gesundheitspflege aus, also in erster Linie in Bezug auf ihre Aetiologie, zum Gegenstand von Ermittlungsarbeiten zu machen, so erschien es als eine dringende Pflicht, vor Allem über die Tuberculose eingehende Untersuchungen anzustellen.

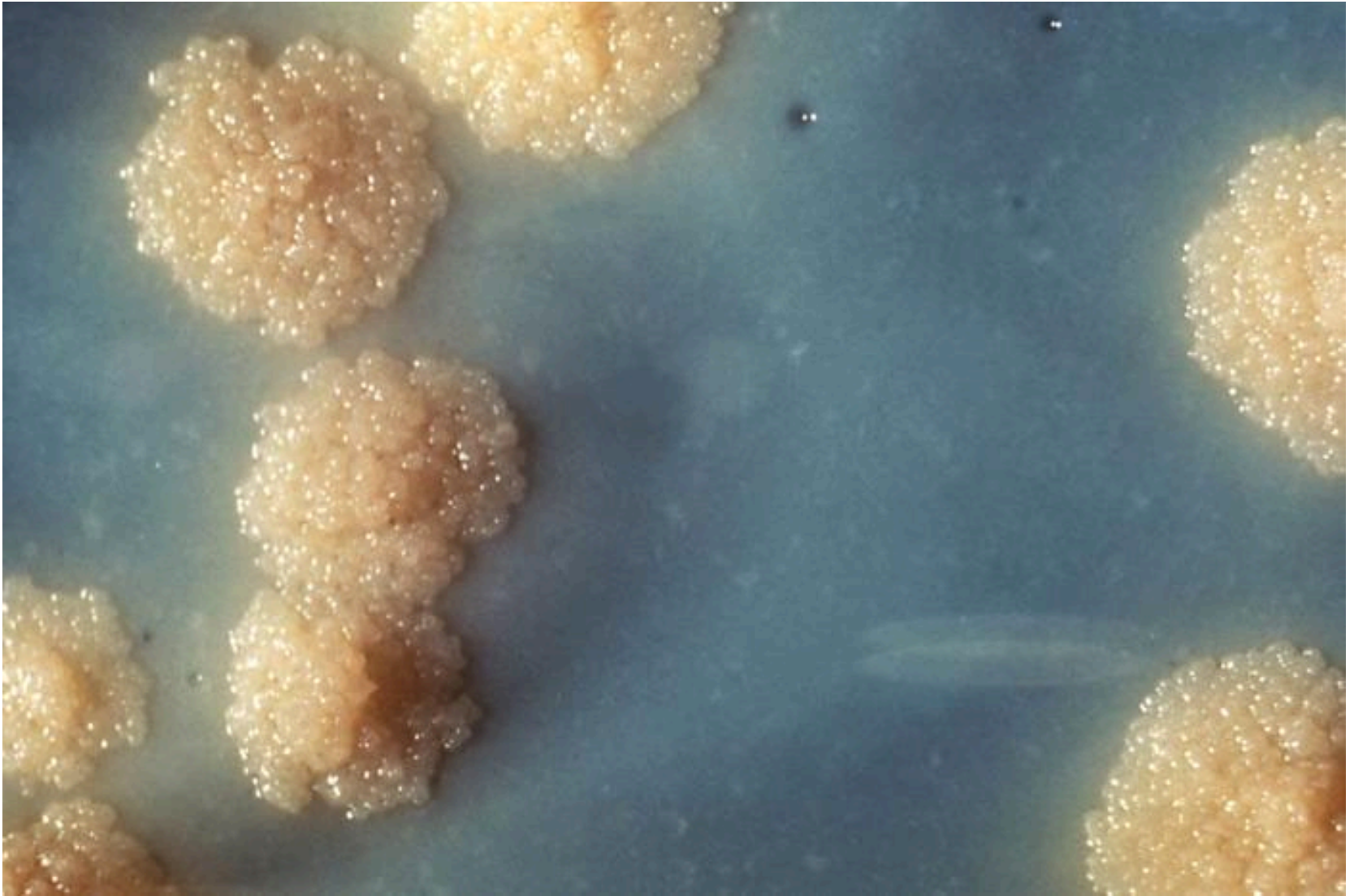
Das Wesen der Tuberculose zu ergreifen, ist schon wiederholt versucht, aber bis jetzt ohne Erfolg. Die zum Nachweise der pathogenen Mikroorganismen so vielfach bewährten Färbungsmethoden haben dieser Krankheit gegenüber im Stich gelassen und die zum Zwecke der Färbung und Züchtung des Tuberkel-Virus angebotenen Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so dass Cohnheim in der sechsten und letzten neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie „den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungeklärtes Problem“ bezeichnet musste.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberculose habe ich mich fast ausschließlich nach der bekannten Methode bedient, aber durch eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu gelangen. Aber durch einige glückliche Beobachtungen, wurde ich dann veranlasst, diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schliesslich auch zu positiven Resultaten führten.

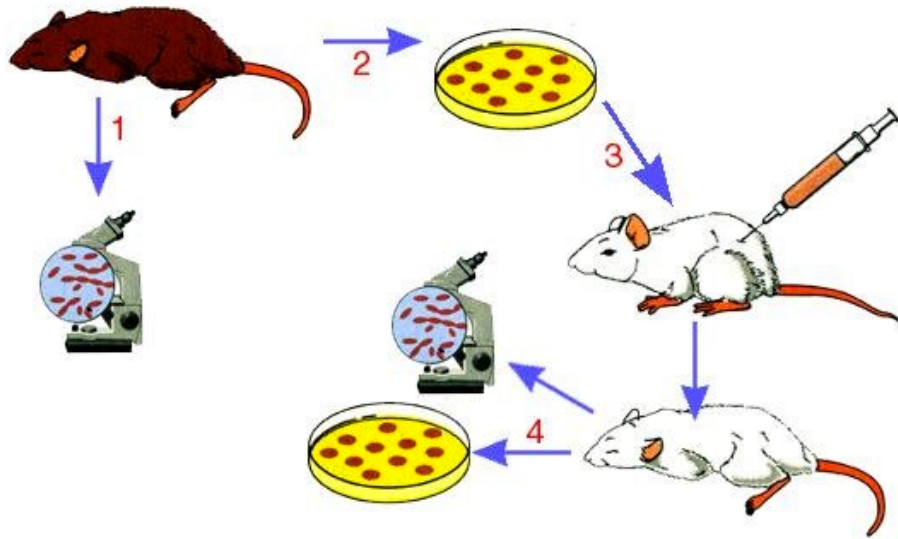
Das Ziel der Untersuchungen musste zunächst auf das Nachweis von irgend welcher, dem Körper fremdartigen, parasitären Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedacht werden konnten. Dieser Nachweis gelang auch in der That durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hilfe dessen in allen tuberculösen veränderten Organen charakteristische, bis dahin nicht bekannte Bacterien zu finden waren. Es wurde so weit geführt, den Weg, auf welchem ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.

Die Untersuchungs-Objecte werden in der bekannten, für Untersuchungen auf pathogene Bacterien üblichen Weise, vorbereitet und entweder auf dem Deckglas angebracht, getrocknet und erhitzt, oder nach Erhärtung in Alkohol in Schmelze zerlegt, die Deckgläschen oder Scheiben gelangen in eine Färbelösung von folgender Zusammensetzung: 200 Ccm. destillirten Wassers werden mit 1 Ccm. einer concentrirten alkoholischen Methylblau-Lösung versetzt, umgünstig und erhälten dann unter wiederholtem Schütteln noch einen Zusatz von 0.2 Ccm. einer 10% Kalklösung. Diese Mischung darf selbst nach tagelangem Stehen keinen Niederschlag geben. Die zu färbenden Objecte müssen in derselben 20 bis 24 Stunden, durch Erhitzen der Färbelösung auf 40° C. in Wasserbade kann diese Zeit auf 1/2 bis 1 Stunde abgekürzt werden. Die Deckgläschen werden darauf mit einer concentrirten wässrigen Lösung von Ferricyanid, welche vor jedesmaligen Gebrauche zu filtriren ist, überzogen und nach ein bis zwei Minuten mit destillirtem Wasser abgewaschen. Wenn die Deckgläschen aus dem Methylblau-Kochen, sich die ihnen abtheilende Schicht dunkelblau aus und ist stark





1. The pathogen must be present in all cases of disease.



2. The pathogen can be isolated from diseased host and grow in pure culture.

3. The pathogen from the pure culture must cause the disease when inoculated into a healthy, susceptible laboratory animal.

4. The pathogen must be reisolated from the new host and shown to be the same as the originally inoculated pathogen.



Contagion

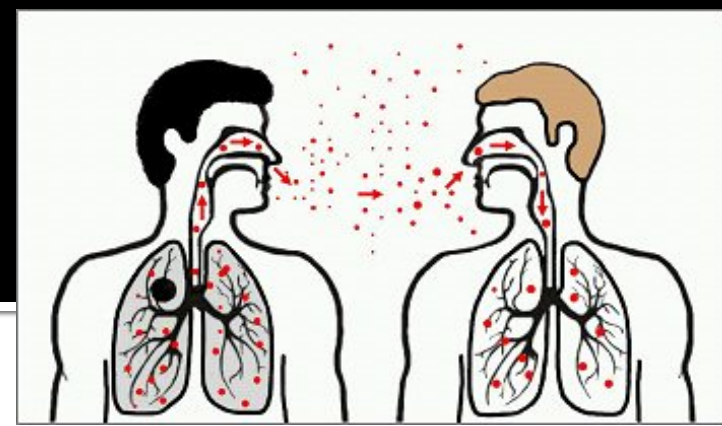
Disease

Infection

Exposure

Exposure  **Infection**

Airborne vs. Droplet



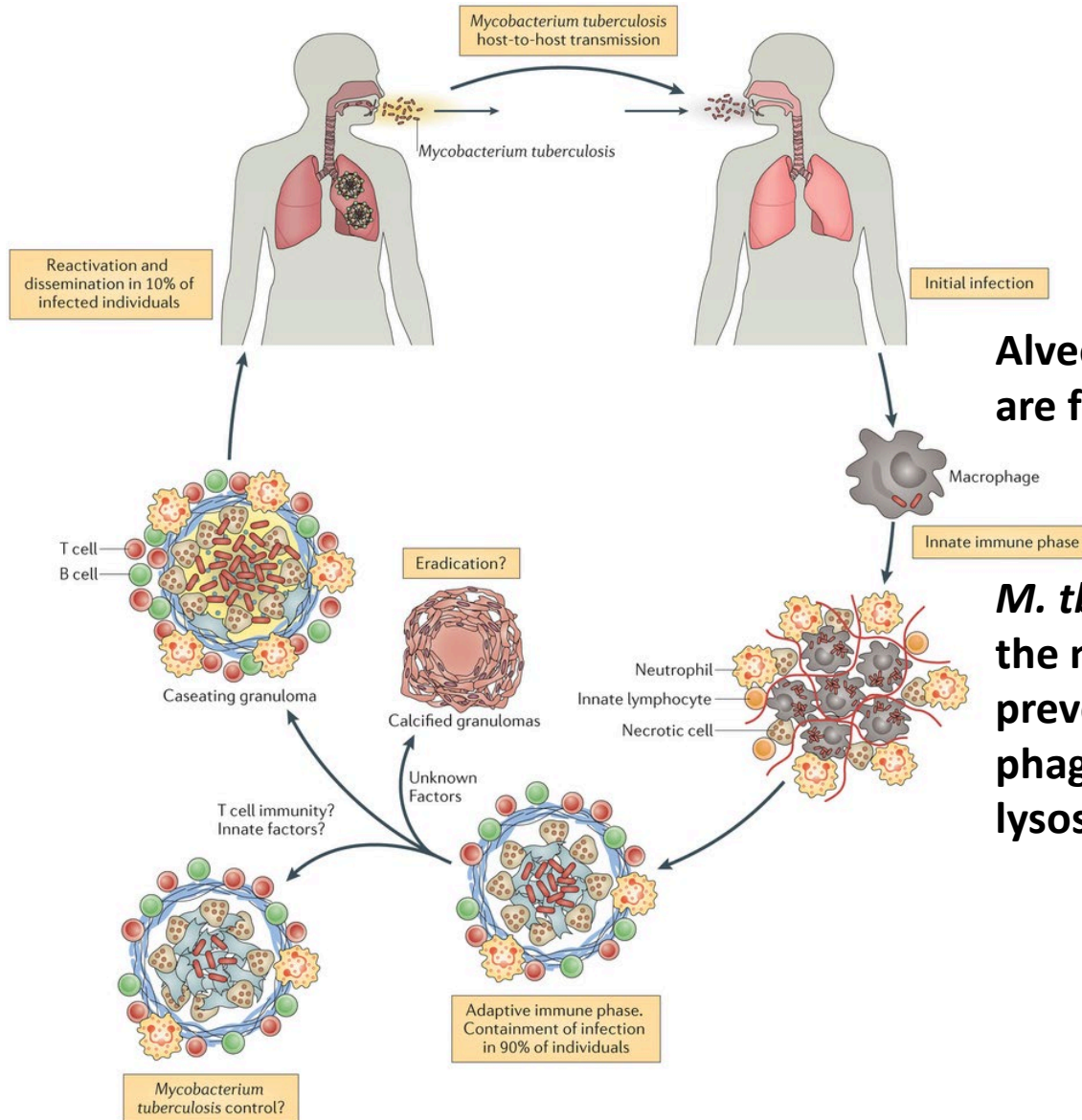
DROPLET

- Transmission within meter of source
- Inoculum typically has large numbers of organisms
- Access to vulnerable sites in oropharynx and upper airway
- Hand washing may be effective

AIRBORNE

- Transmission within shared breathing space
- Inoculum may have small numbers of organisms
- Access to vulnerable sites in alveoli
- Hand washing not effective

Airborne droplet nuclei up to 6 hours



Innate vs. Adaptive Immunity

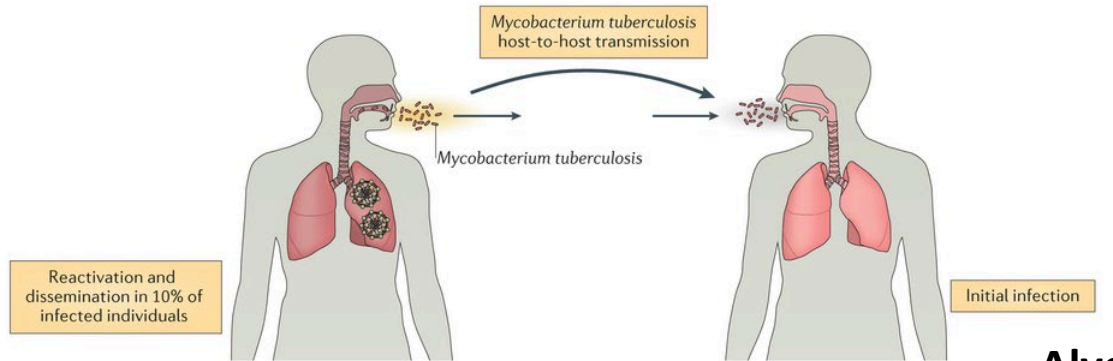
INNATE

- Nonspecific factors- within hours of exposure
- Triggered by chemical properties of the antigen
- Chemokines attract circulating monocytes, transform into macrophages

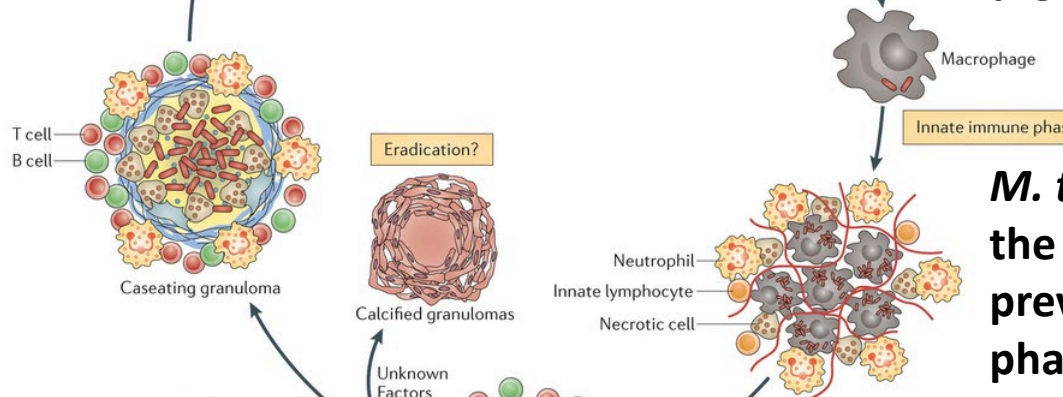
ADAPTIVE

- Antigen specific immune responses
- Slowly develops in TB infection
- Delayed response may contribute to latency

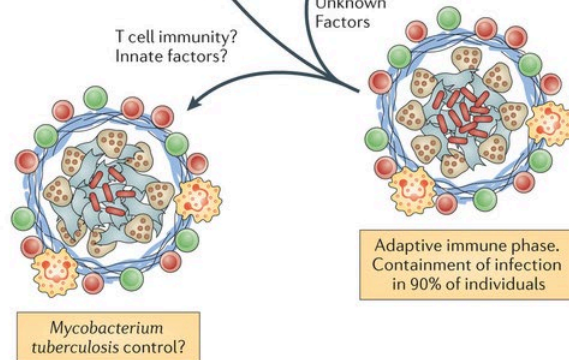
Airborne droplet nuclei up to 6 hours



Alveolar macrophages are first line of defense

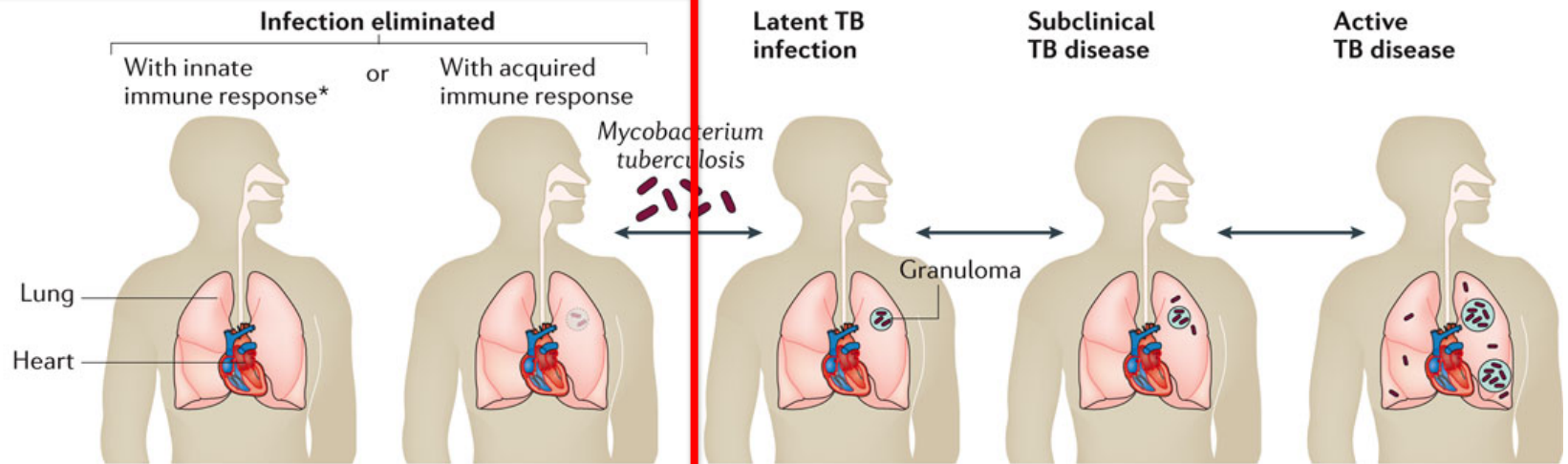


***M. tb* survives inside the macrophage—prevents fusion of phagosome and lysosome**



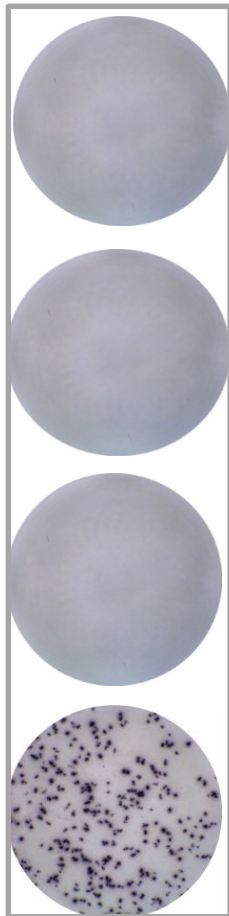
Containment of infection with adaptive immune response

The Spectrum of TB: From *M. tuberculosis* Infection to Active (pulmonary) TB Disease



	With innate immune response*	With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative	Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative	Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No	No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None	None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

T-SPOT®.TB

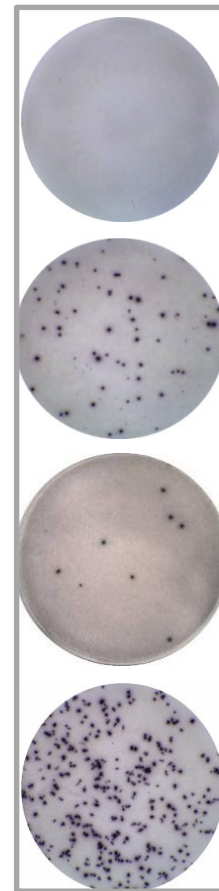


Nil Control

ESAT-6
Panel A

CFP10
Panel B

Positive
Control



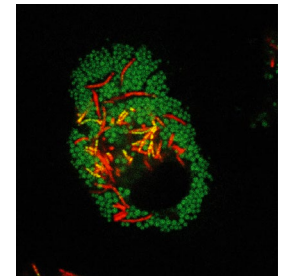
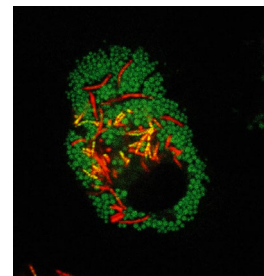
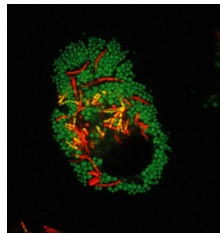
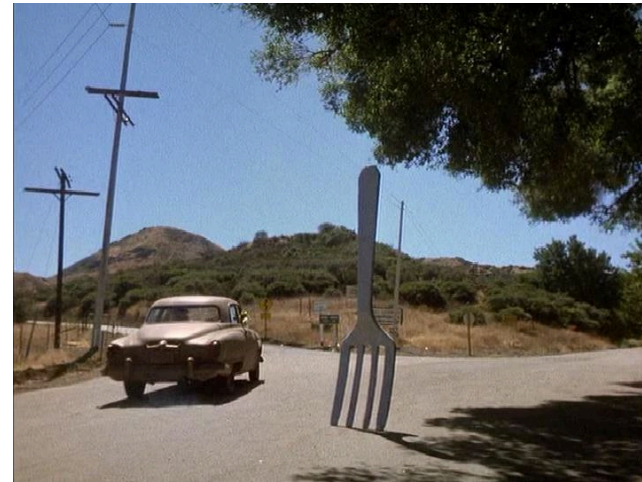
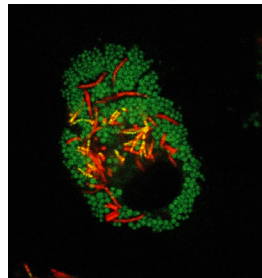
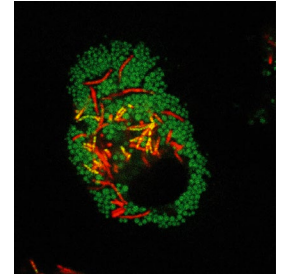
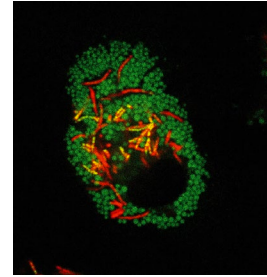
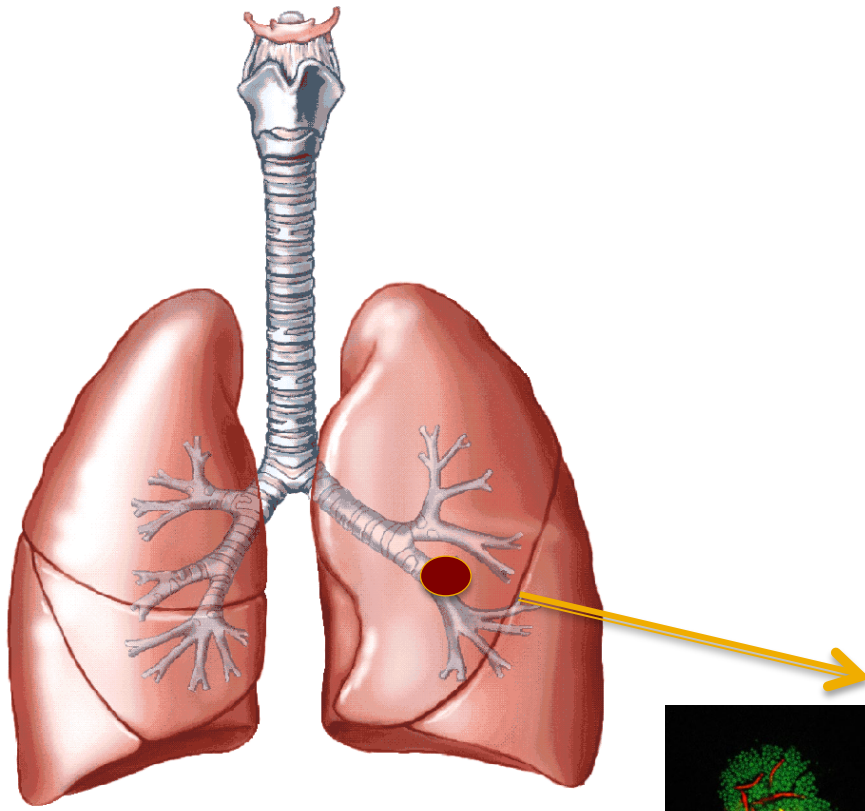
QuantiFERON®-TB Gold



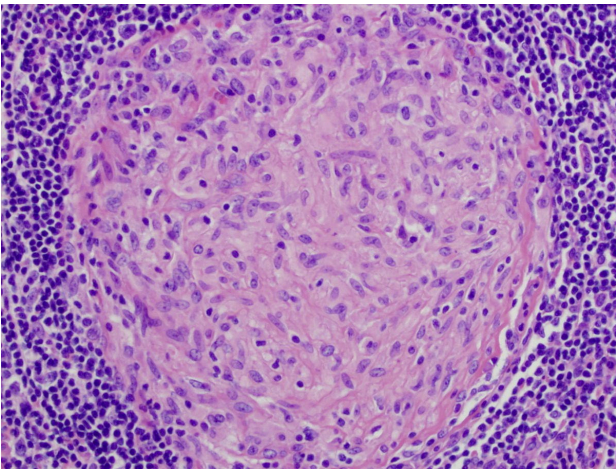
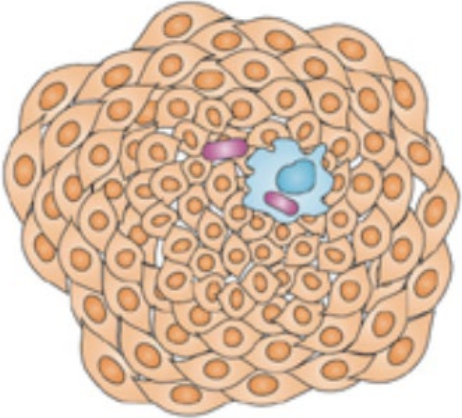
T-SPOT®.TB Package
Insert. Marlborough, MA:
Oxford Immunotec; 2010

QFT Result	Nil (IU/mL)	TB Ag-Nil (IU/mL)	Mitogen-Nil (IU/mL)
Positive	≤ 8.0	≥ 0.35 and ≥ 25% Nil value	Any
Negative	≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5
Indeterminate	≤ 8.0	≥ 0.35 and < 25% of Nil value	< 0.5
Indeterminate	> 8.0	Any	Any

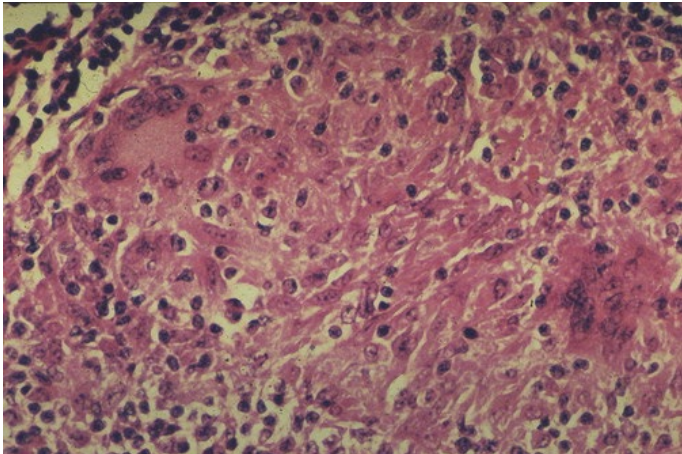
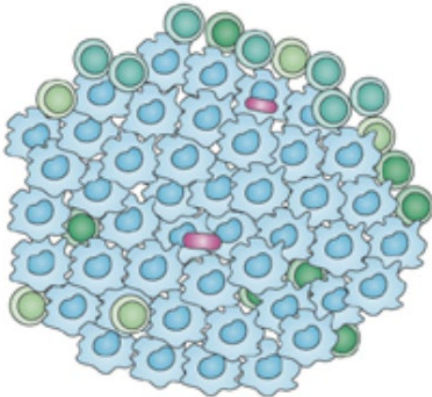
QuantiFERON®-TB Gold
Package Insert. Cellestis,
Inc. Valencia, CA; 2011



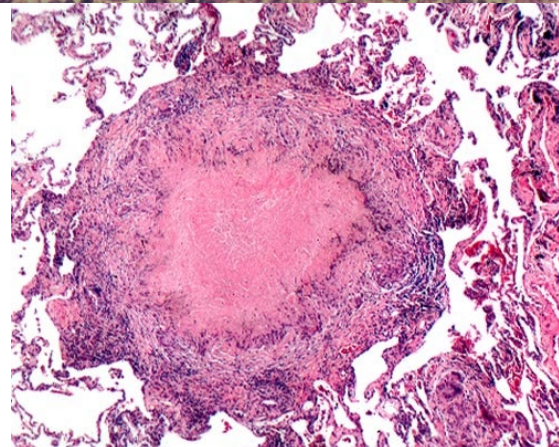
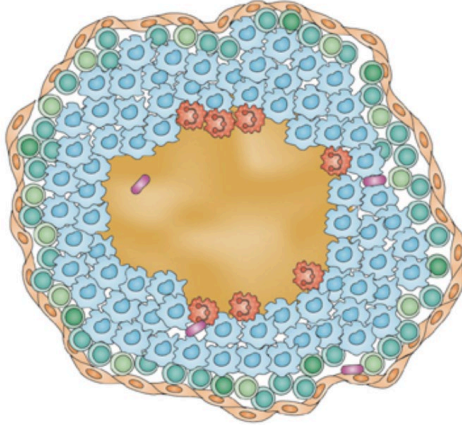
Fibrotic



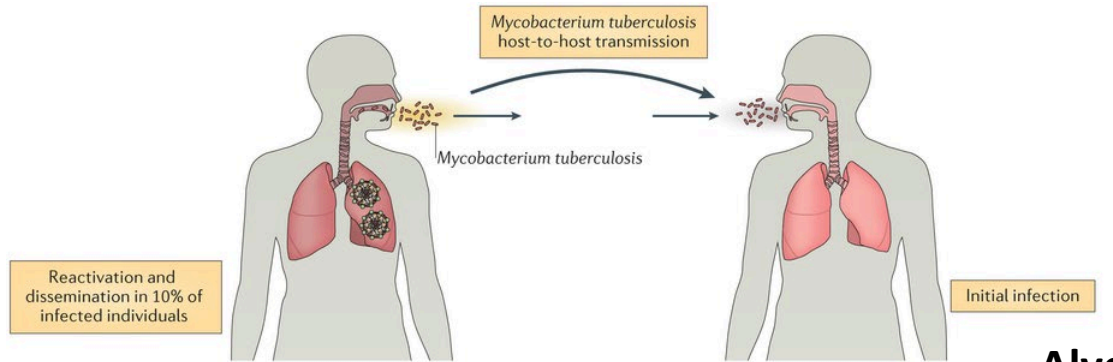
Non-necrotizing



Caseous



Airborne droplet nuclei up to 6 hours

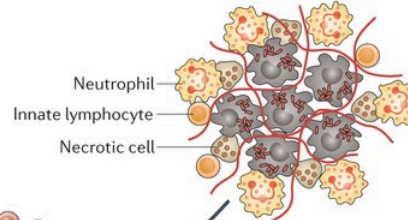


Alveolar macrophages are first line of defense

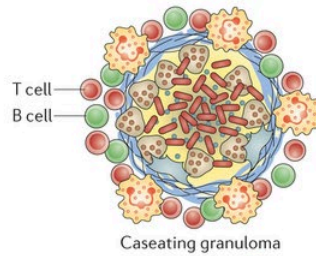


Innate immune phase

***M. tb* survives inside the macrophage—prevents fusion of phagosome and lysosome**

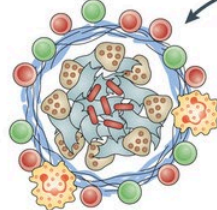


Containment of infection with adaptive immune response



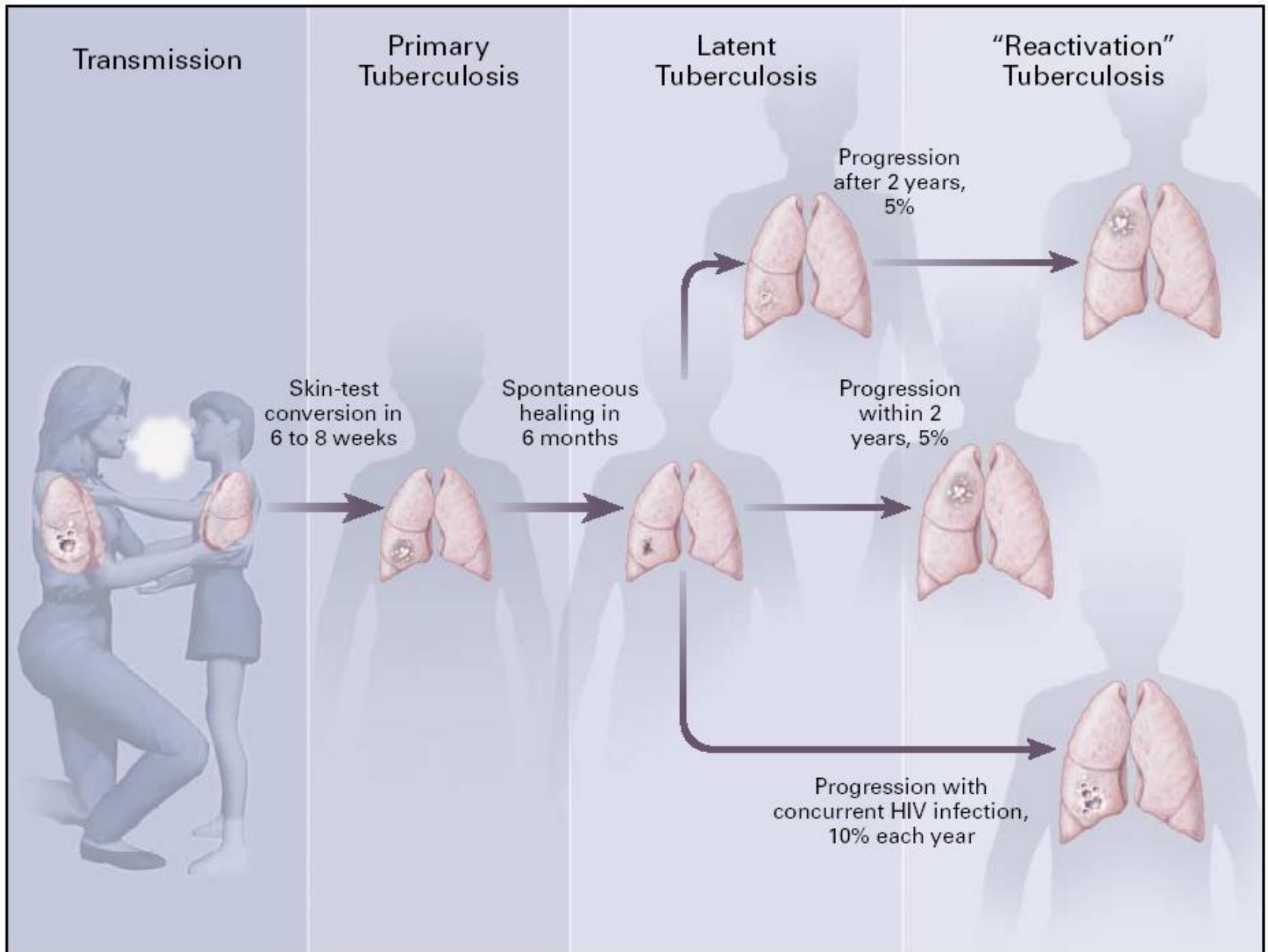
T cell immunity?
Innate factors?

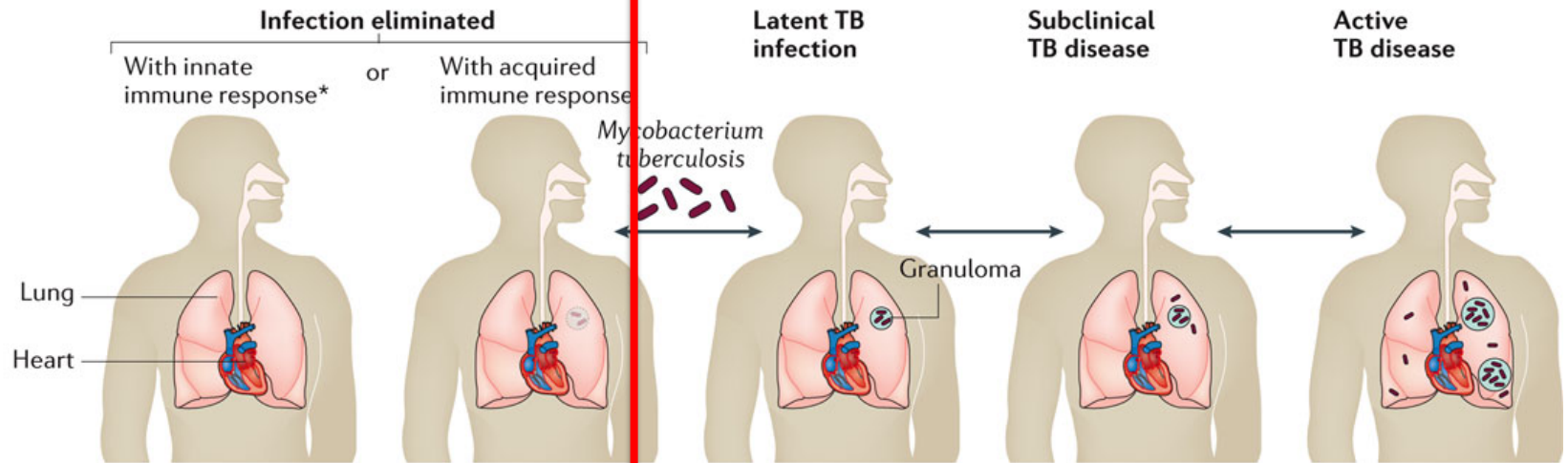
Tissue granulomas: microscopic +/- macroscopic



Adaptive immune phase.
Containment of infection in 90% of individuals

Infection  **Disease**





	Infection eliminated With innate immune response*	or With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative	Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative	Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No	No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None	None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

Advanced HIV

Close contact

**CXR evidence of old
TB (untreated)**

Chronic renal disease

TNF-alpha inhibitor

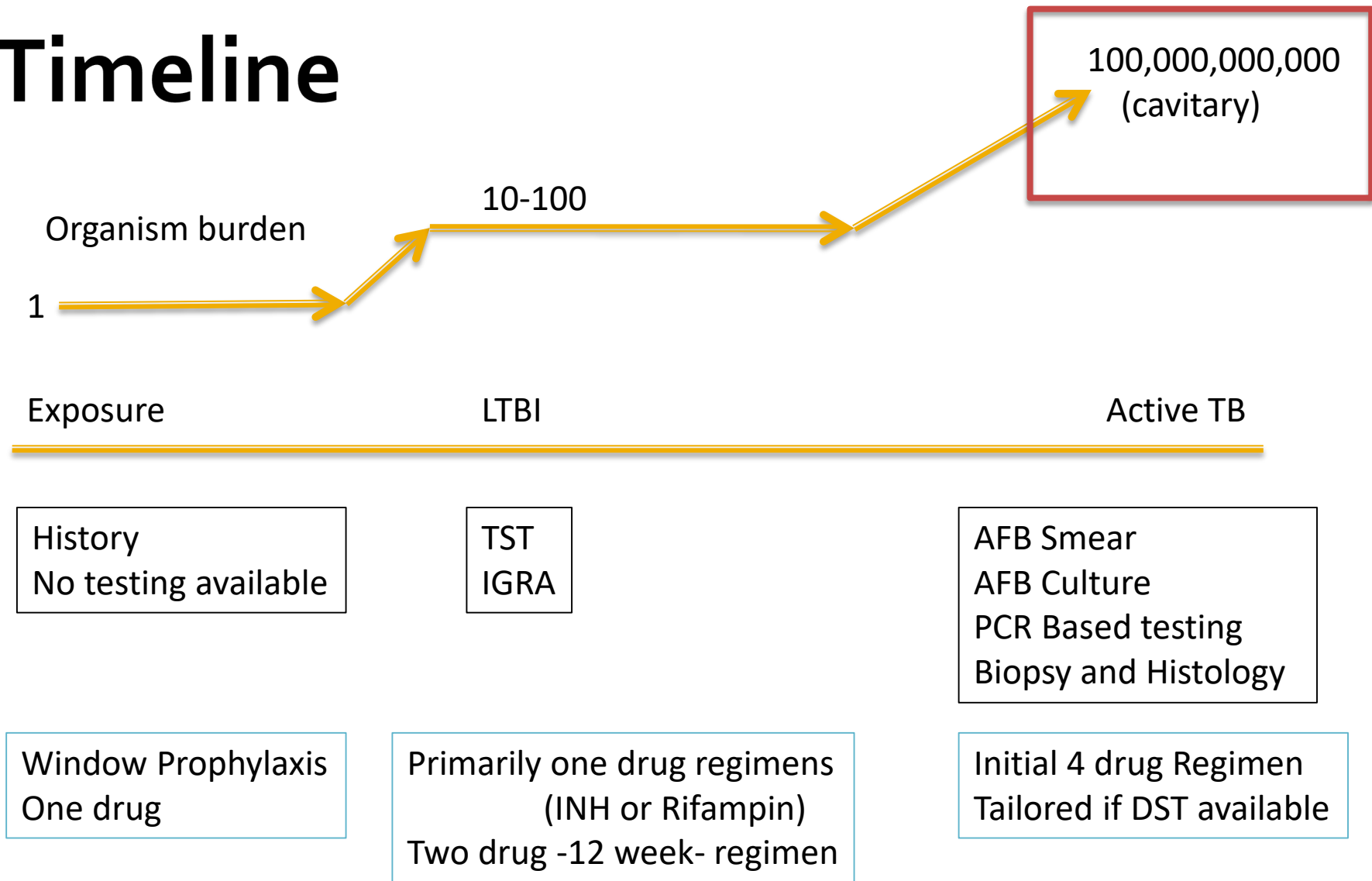
Poorly controlled DM

Underweight

Smoking

Risk Factor and Study	Relative Risk (95% CI) %
Advanced, untreated HIV infection	
Moss et al. ¹⁰	9.9 (8.7–11)
Pablos-Méndez et al. ¹⁶	9.5 (3.6–25)
Close contact with a person with infectious tuberculosis†	
Ferebee ¹⁷	6.1 (5.5–6.8)
Radiographic evidence of old, healed tuberculosis that was not treated	
Ferebee ¹⁷	5.2 (3.4–8.0)
Treatment with ≥15 mg of prednisone per day‡	
Jick et al. ¹⁸	2.8 (1.7–4.6)
Chronic renal failure	
Pablos-Méndez et al. ¹⁶	2.4 (2.1–2.8)
Treatment with TNF-α inhibitor	
Asking et al. ¹⁹	2.0 (1.1–3.5)
Poorly controlled diabetes	
Pablos-Méndez et al. ¹⁶	1.7 (1.5–2.2)
Weight ≥10% below normal	
Palmer et al. ²⁰	1.6 (1.1–2.2)
Smoking	
Bates et al. ²¹	1.5 (1.1–2.2)

Timeline



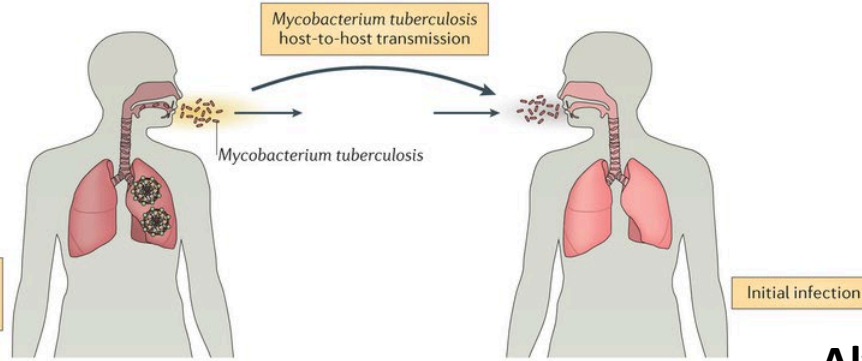
Exposure to LTBI (test conversion) = 8-10 weeks

LTBI to Active Disease timeline depends on Host Immune System – weeks to years

Airborne droplet nuclei up to 6 hours

**Active TB disease =
Primary progressive +
Reactivation from latency**

Reactivation and dissemination in 10% of infected individuals



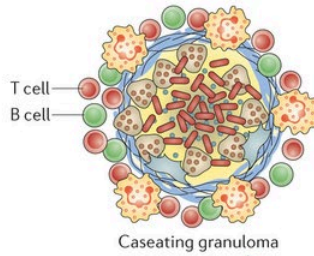
Alveolar macrophages are first line of defense



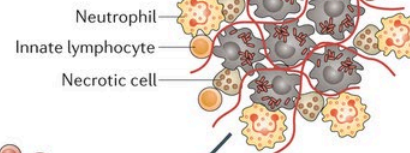
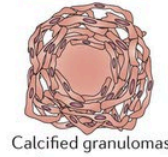
Innate immune phase

***M. tb* survives inside the macrophage—prevents fusion of phagosome and lysosome**

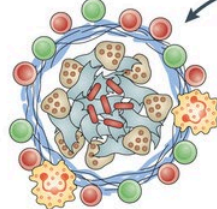
Tissue granulomas: microscopic +/- macroscopic



Eradication?



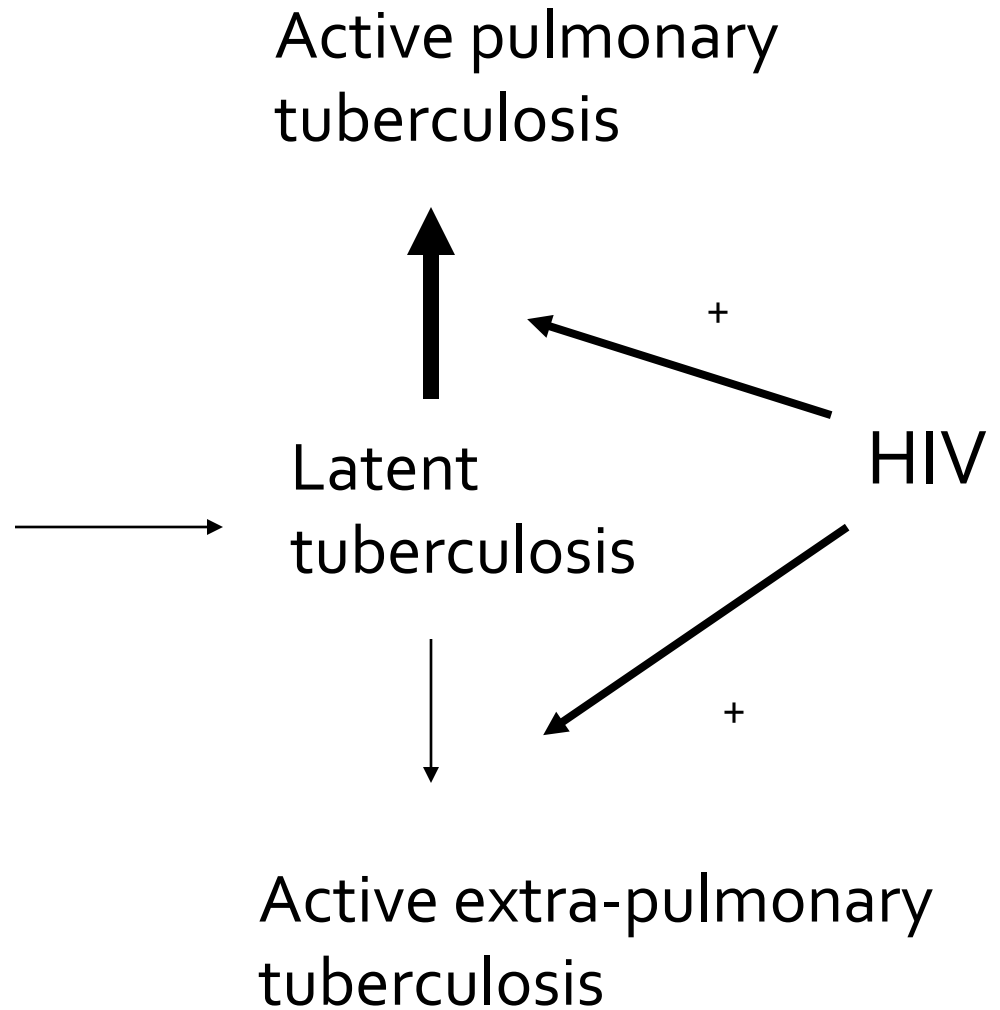
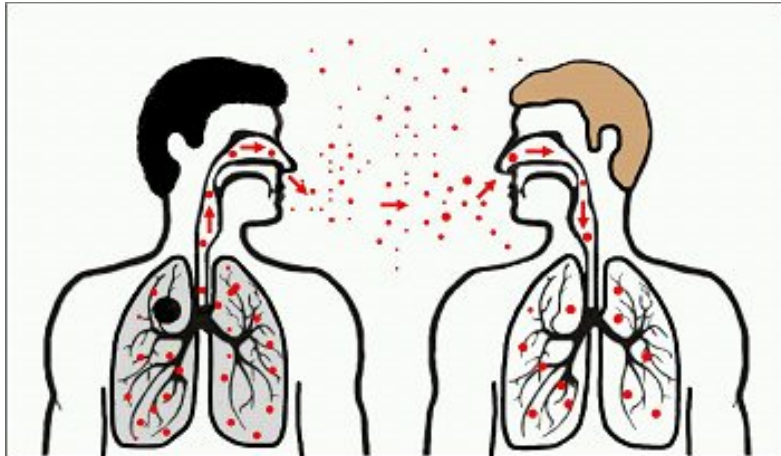
T cell immunity?
Innate factors?



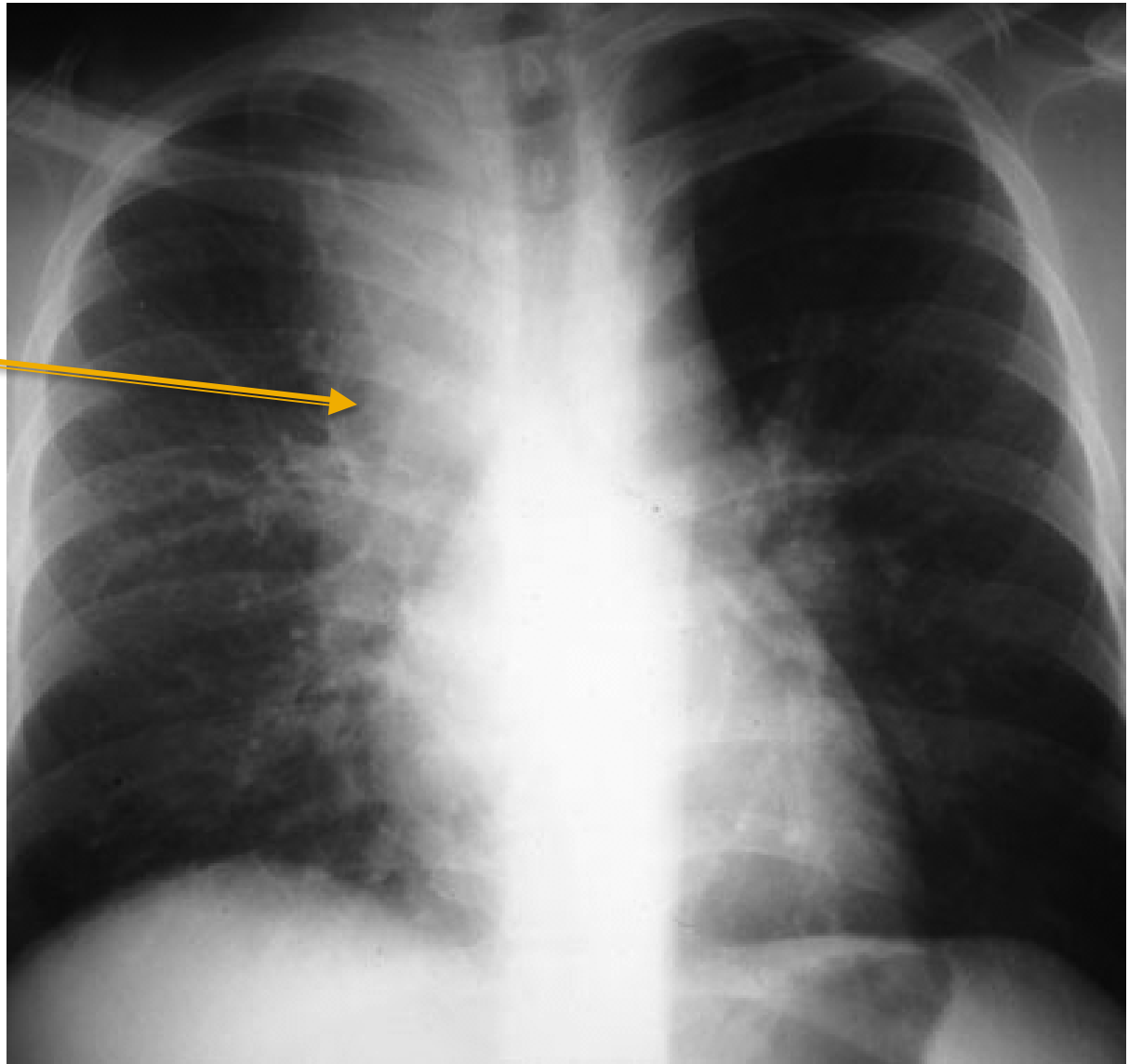
Adaptive immune phase.
Containment of infection in 90% of individuals

Containment of infection with adaptive immune response

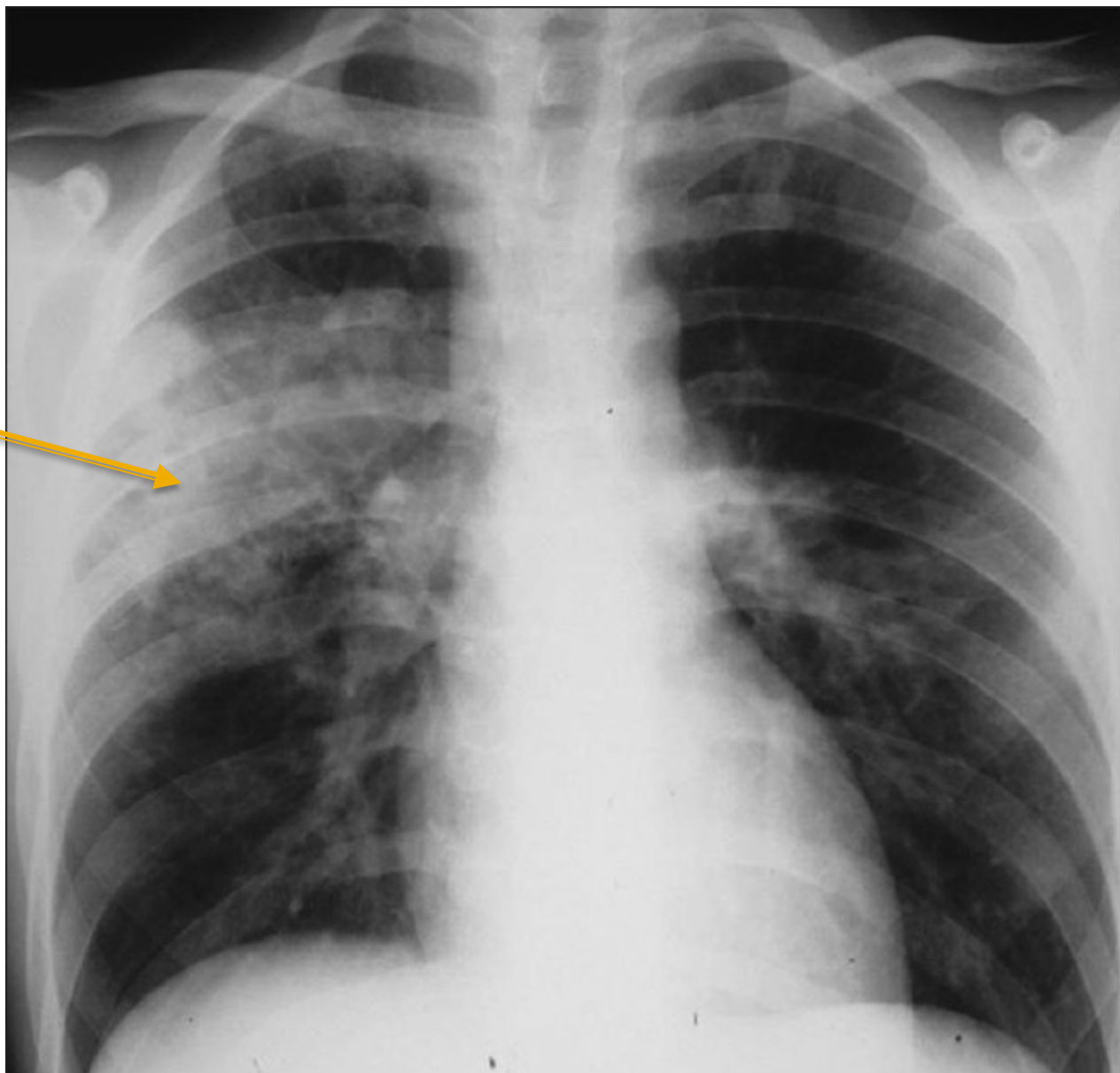
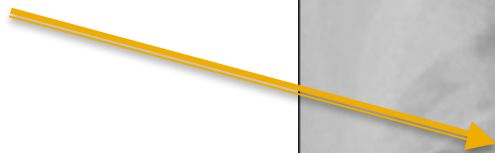
HIV and Tuberculosis

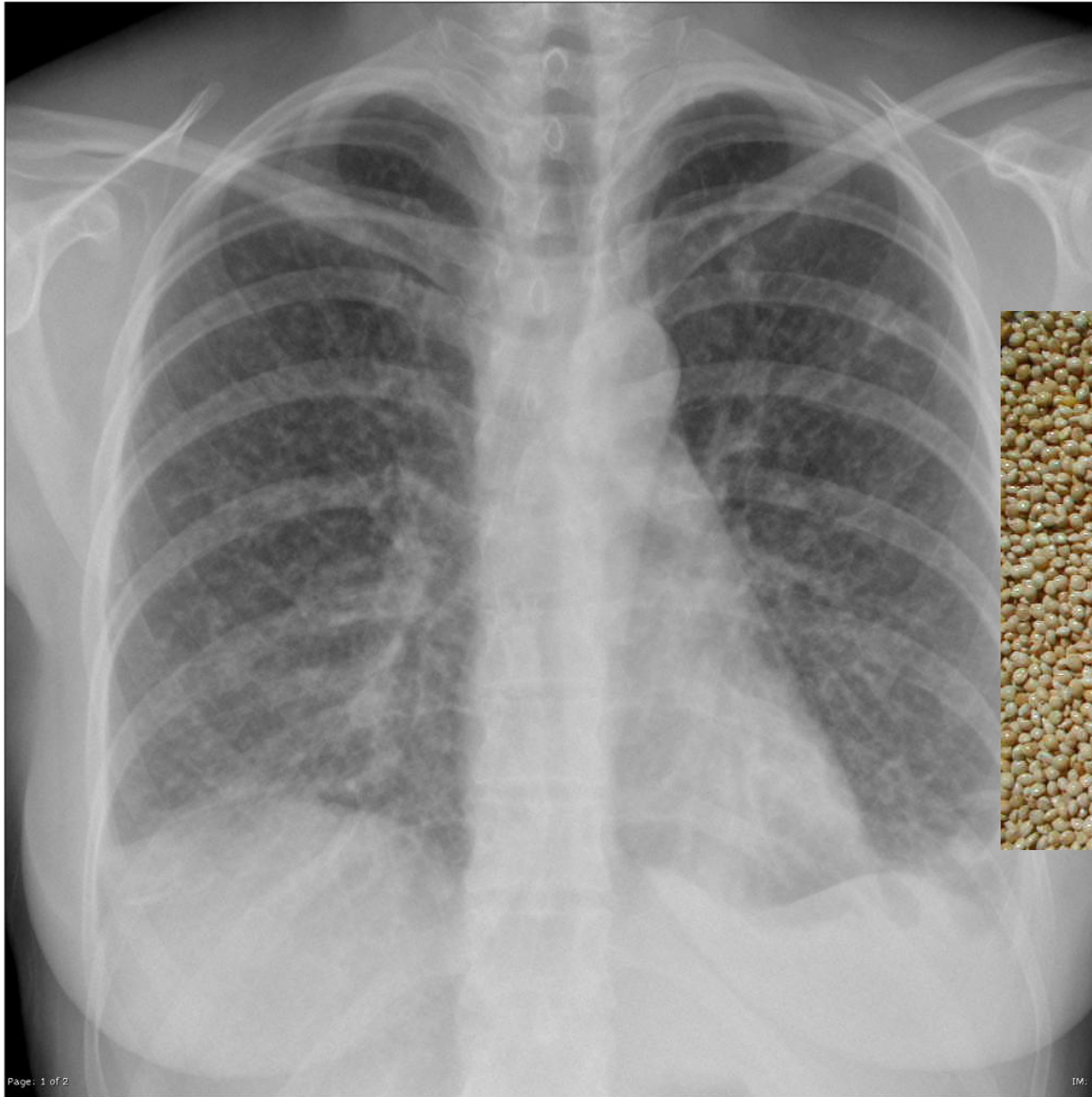


Paratracheal and hilar lymphadenopathy

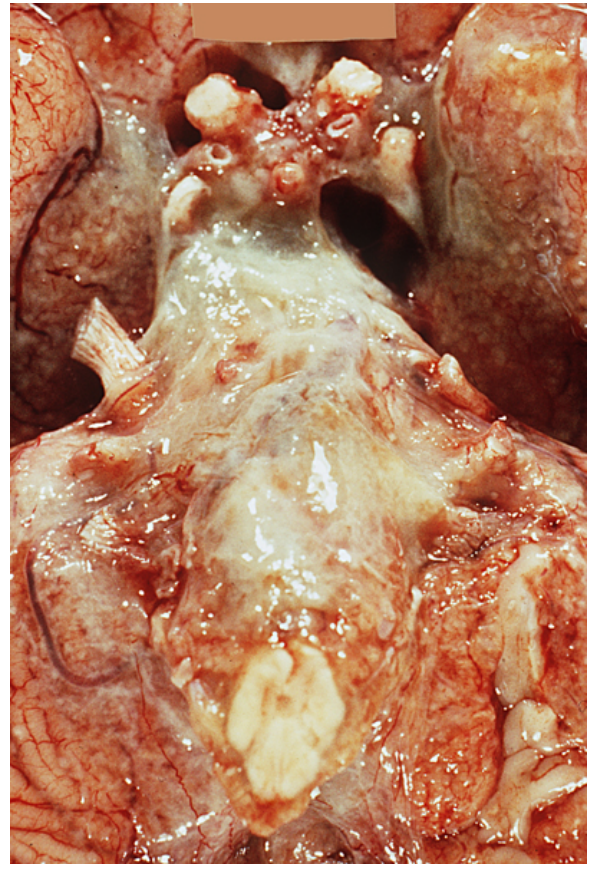
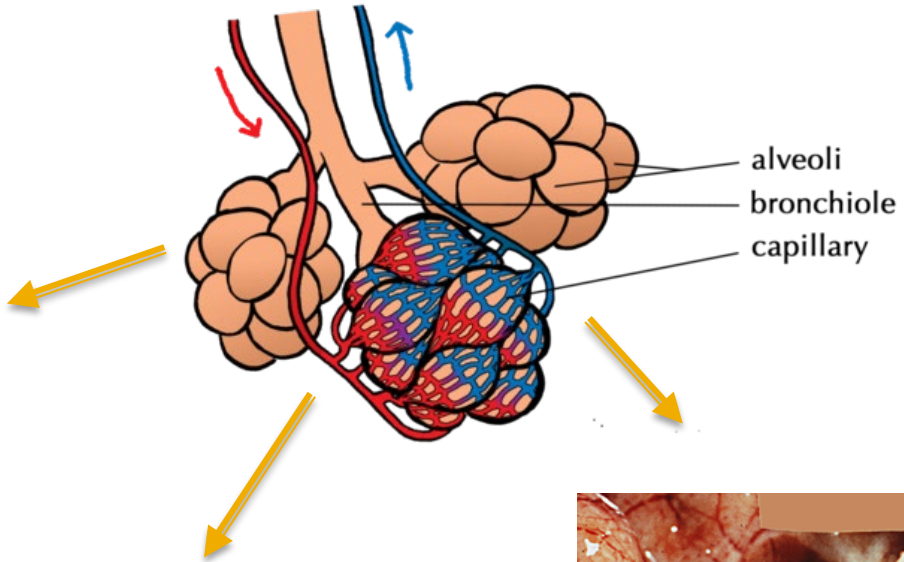


Right upper lobe
consolidation



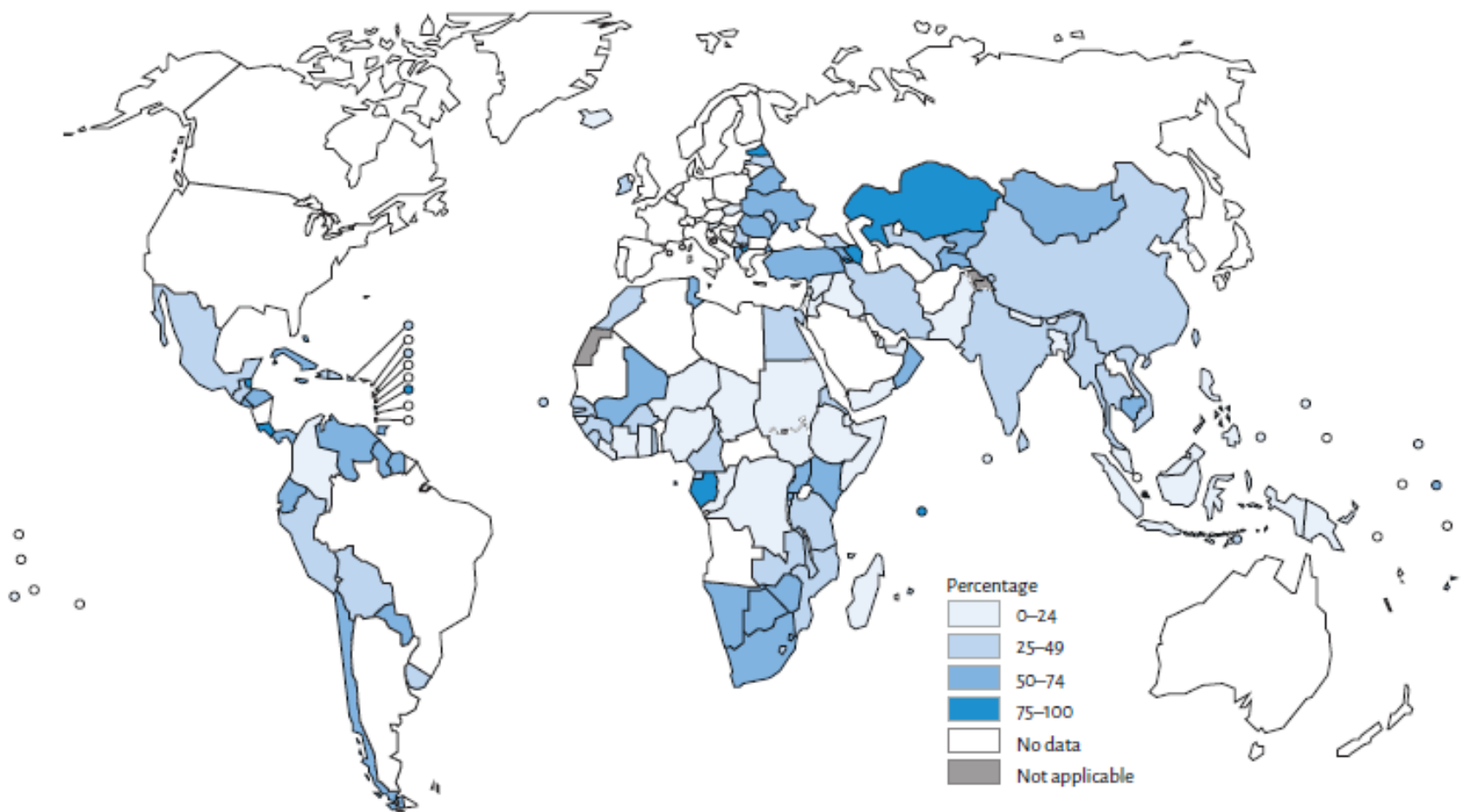


<https://radiopaedia.org/cases/miliary-tuberculosis-2>

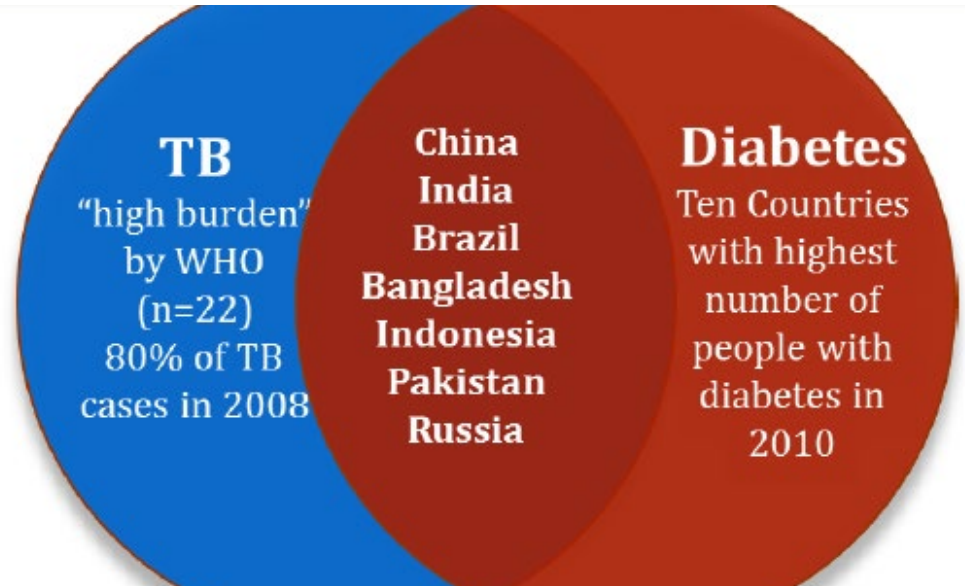
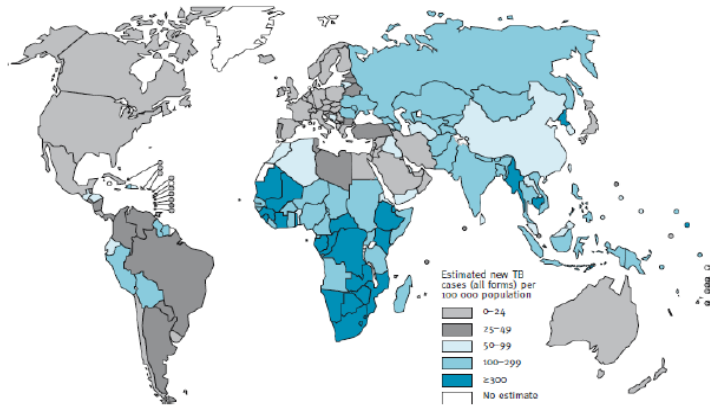


Number of HIV+ TB Patients on ART as a Percentage of Estimated HIV+ Incident TB Cases, 2014

Number of HIV-positive TB patients on ART as a percentage of estimated HIV-positive incident TB cases, 2014^a



Diabetes and Tuberculosis



- People with diabetes have a 2-3 times higher risk of developing TB disease compared to people without diabetes.
- People with TB and coexisting diabetes have 4 times higher risk of death during TB treatment and higher risk of TB relapse after treatment.
- People with TB and coexisting diabetes are more likely to be sputum positive and take longer to become sputum negative.
- TB is associated with worsening glycaemic control in people with diabetes.

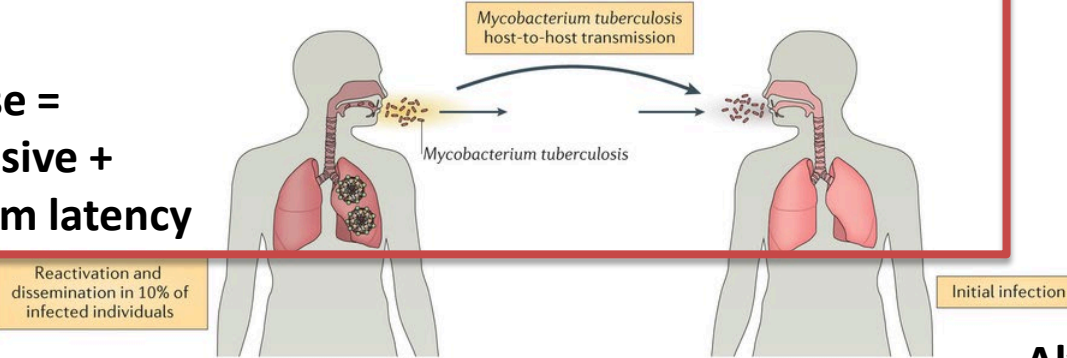
Disease



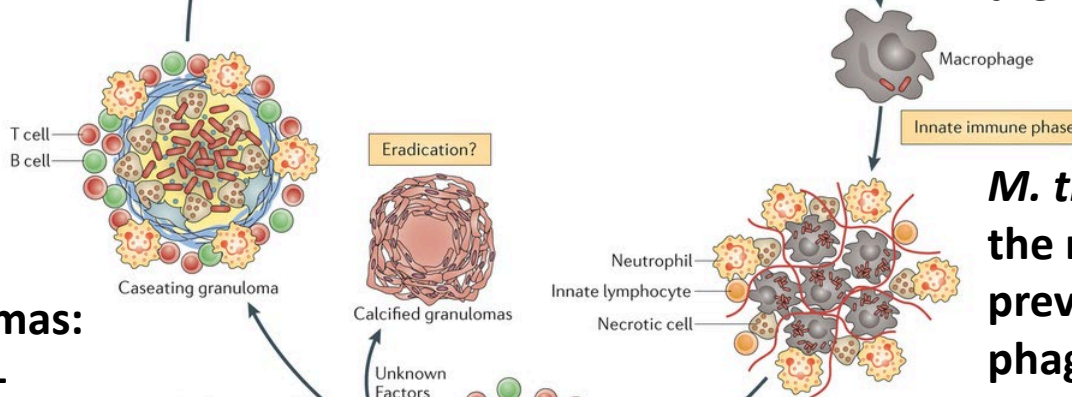
Contagion

Airborne droplet nuclei up to 6 hours

**Active TB disease =
Primary progressive +
Reactivation from latency**

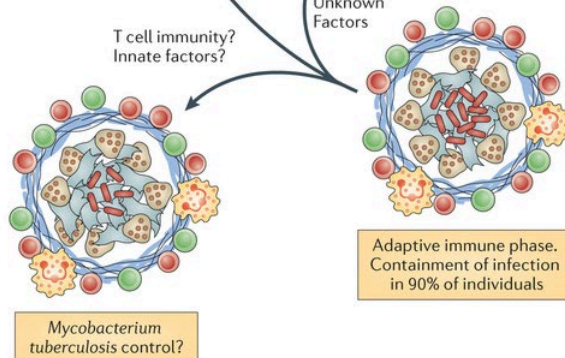


**Alveolar macrophages
are first line of defense**



***M. tb* survives inside the macrophage—prevents fusion of phagosome and lysosome**

**Tissue granulomas:
microscopic +/-
macroscopic**



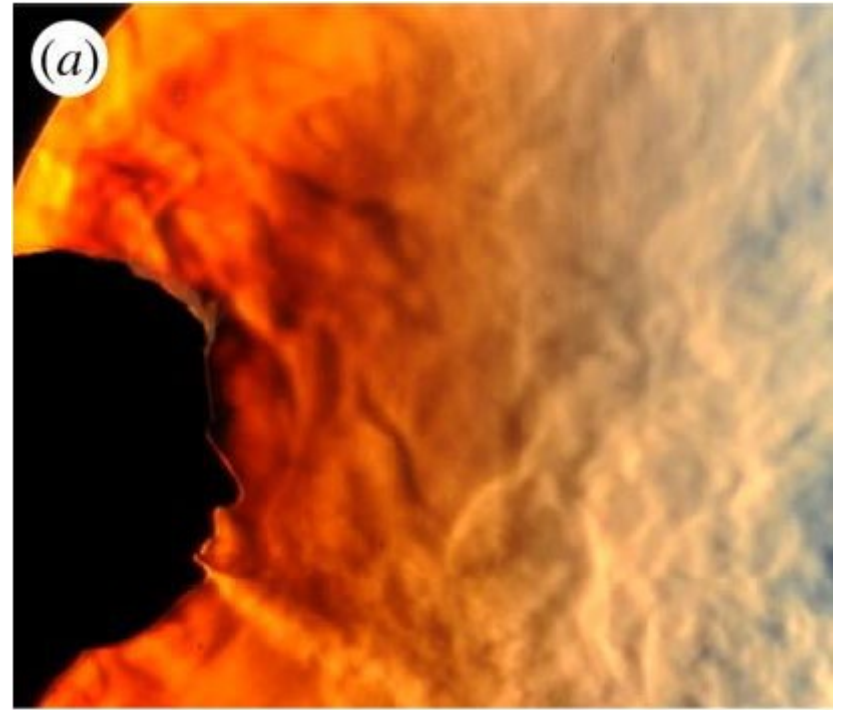
**Containment of
infection with adaptive
immune response**

Factors That Influence Transmission

- Infectiousness of index patient (source)
 - Cough
 - Smear microscopy grade
 - Cavitory disease
- Duration of exposure
- Virulence of *M. tuberculosis* strain
- Environment of exposure
 - Room size, air circulation

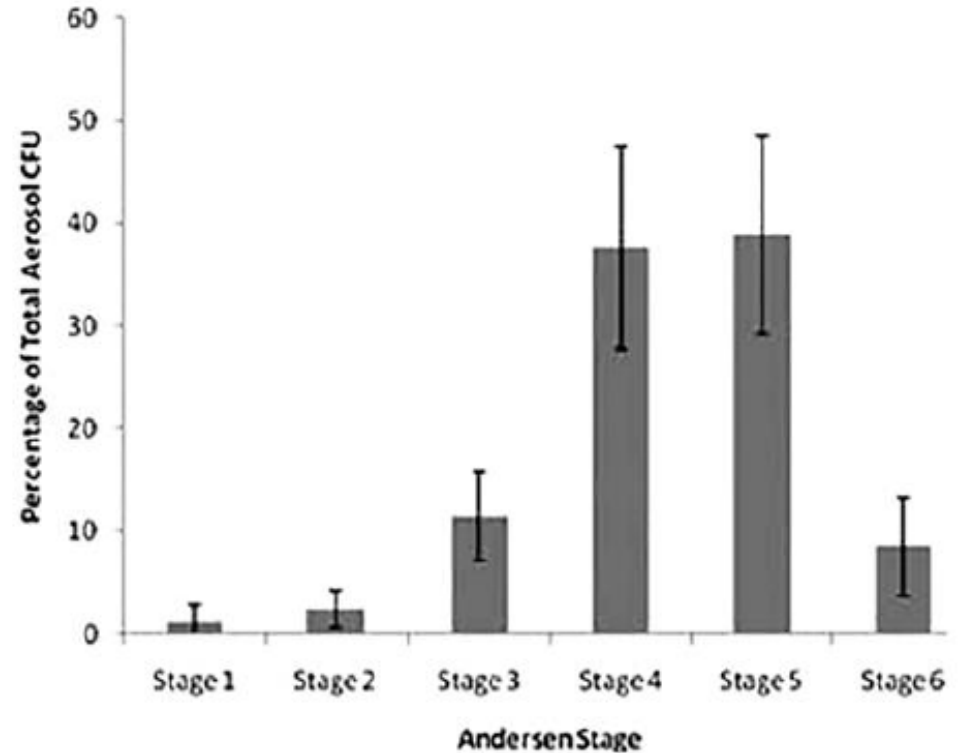


Not a cough



Cough

TB Transmission by Cough Aerosols

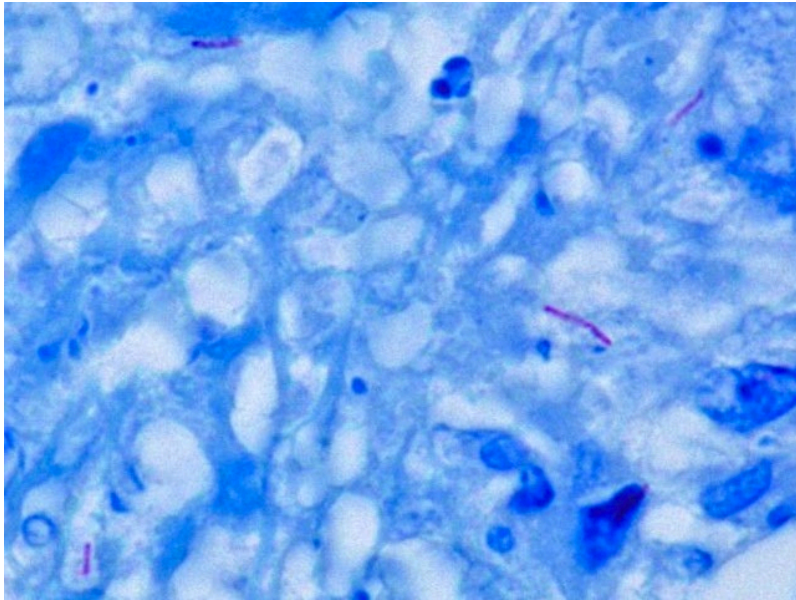


Lower limit of size range (μ)	7.0	4.7	3.3	2.1	1.1	0.65
Anatomical deposition	Upper airway	--	bronchi	--	alveoli	

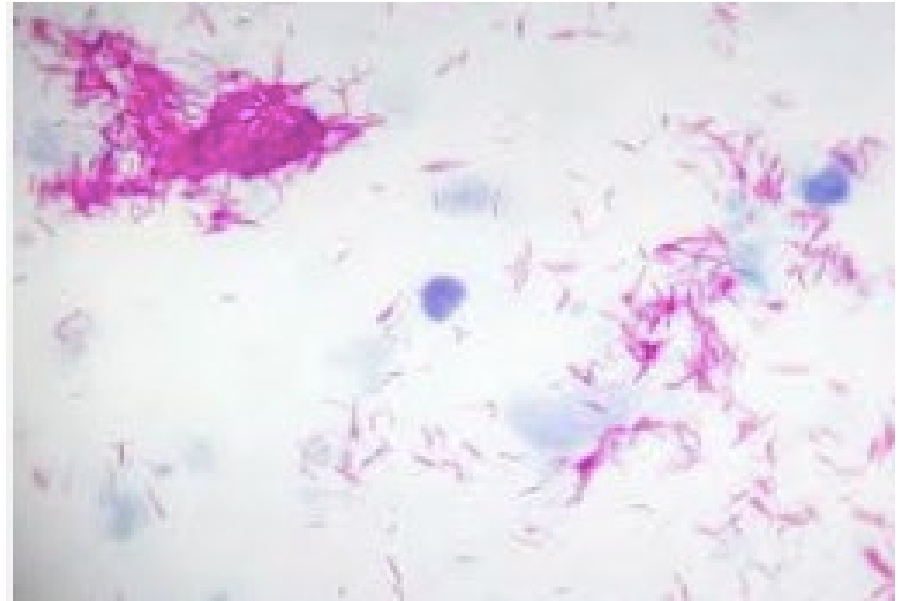
Hierarchy of Infection Control Measures to Prevent Nosocomial TB Transmission

- Administrative
 - Reduce risk of exposure
- Environmental
 - Prevent spread and reduce concentration of droplet nuclei
- Personal Respiratory Protection
 - Further reduce risk of exposure in special areas and circumstances

Less Transmission



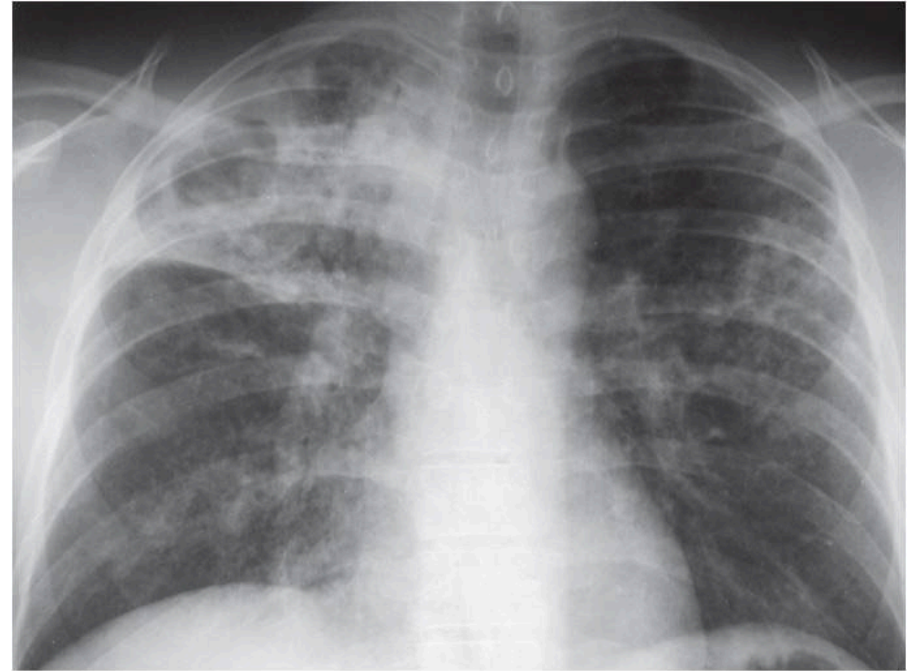
More Transmission



Less Transmission



More Transmission



Less Transmission



More Transmission

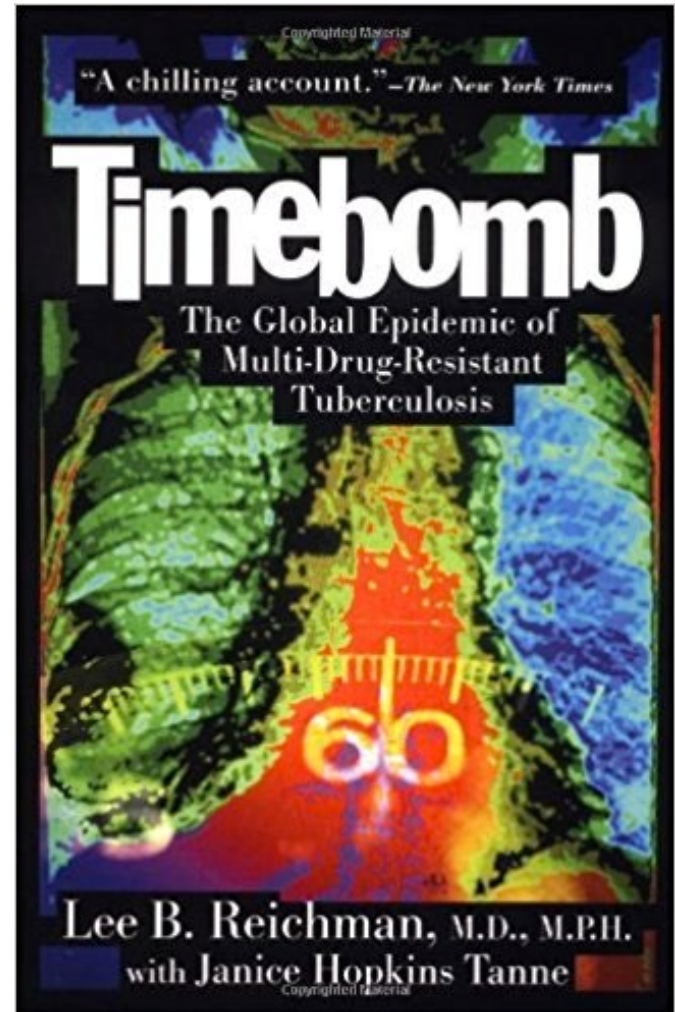
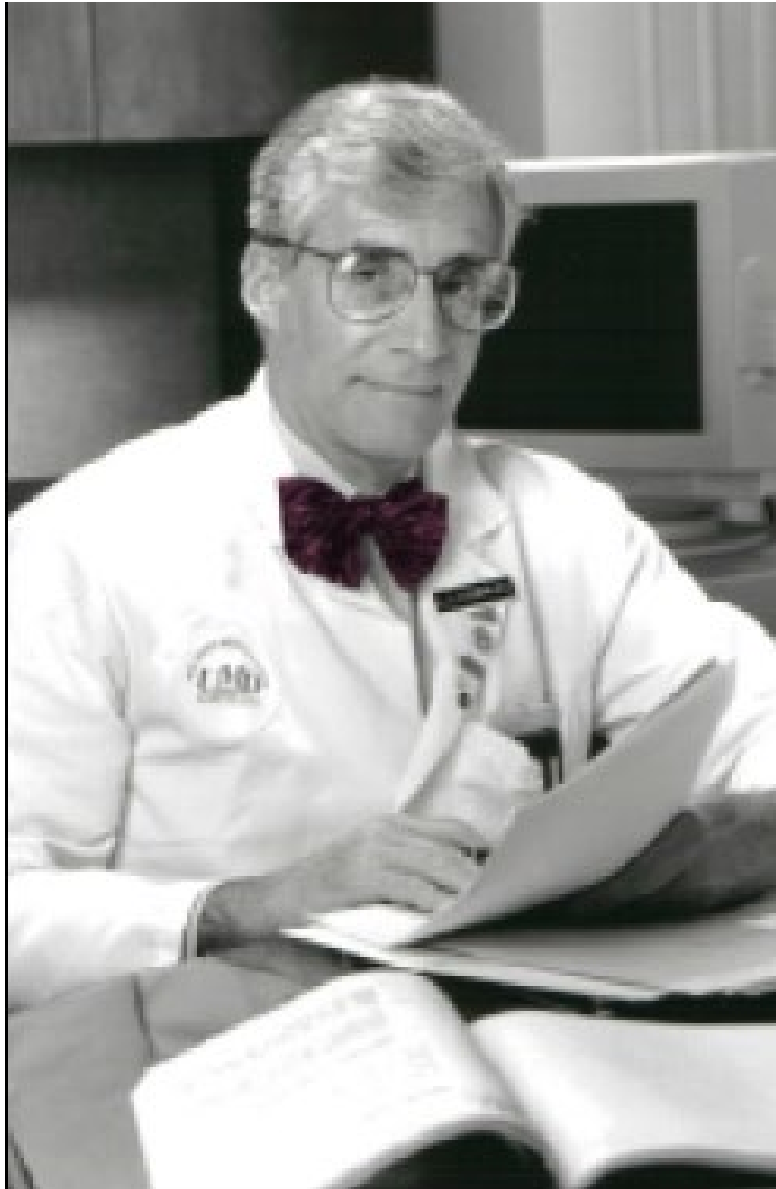


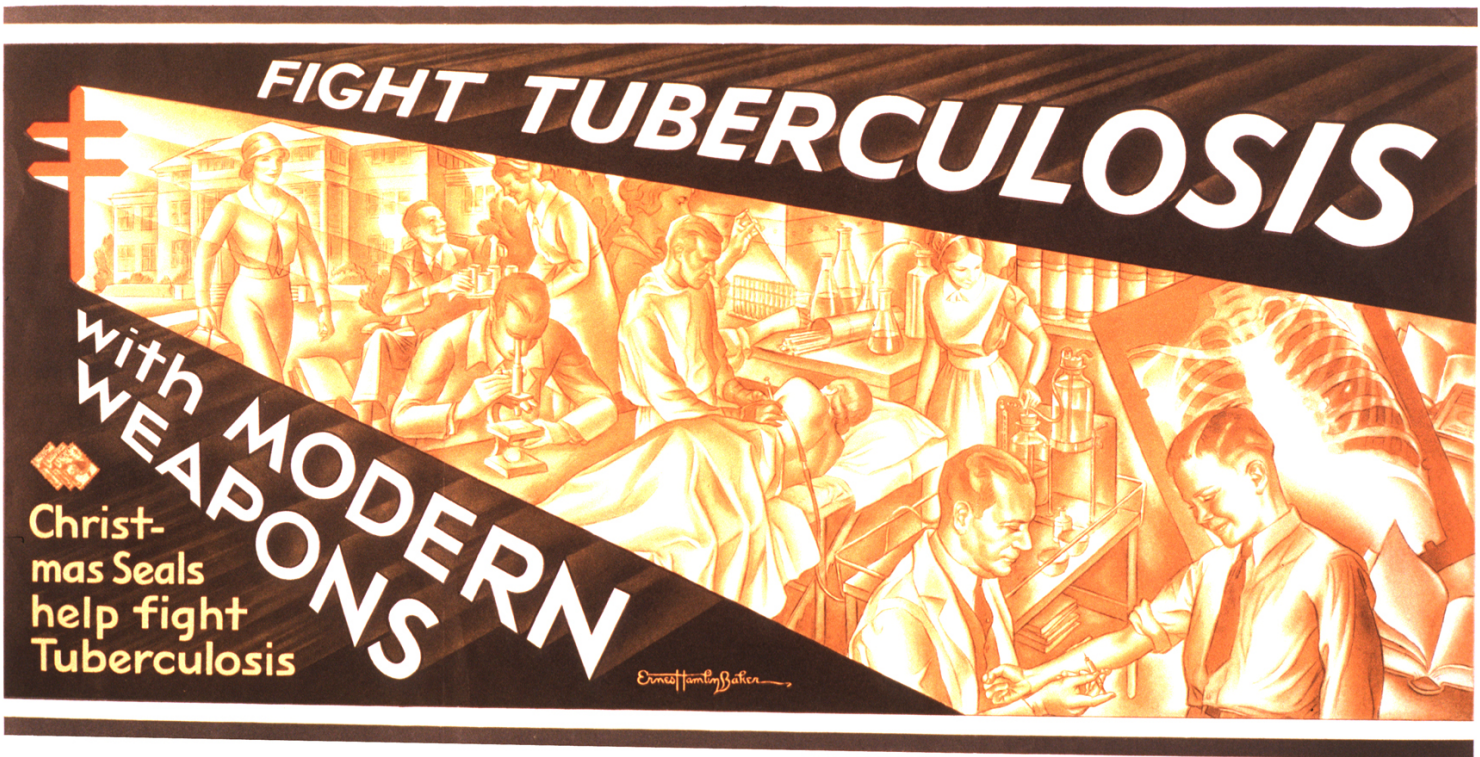
Reducing TB Transmission

- The best way to stop transmission is to:
 - Provide effective **treatment** to infectious persons as soon as possible
 - Decreases bacterial burden
 - Decreases symptoms
 - 2 weeks of effective therapy decreases contagion dramatically
 - **Isolate** infectious persons while contagious
 - Smear negative samples implies minimal contagion and allows for discontinuance of isolation
 - Zero transmission occurs once the index patient is culture negative



PATIENTS DANCE in a hallway at Sea View Hospital to demonstrate for a newspaper photographer how miraculously the drugs have restored their energy.





Thank you!

christopher.vinnard@njms.rutgers.edu