



Fino a poco tempo fa, quando si pensava alla tubercolosi la si associava a epoche o a mondi lontani. Certamente, in Italia, come nel resto dei Paesi occidentali, questa malattia sembrava ormai un ricordo, mentre nuove infezioni iniziavano a prendere piede. Ma, in seguito agli imponenti flussi migratori degli ultimi anni, il bacillo di Koch, *Mycobacterium tuberculosis*, è ritornato a far parlare di sé.

Vecchia come il mondo (sono state rinvenute tracce nei mammut e nelle mummie), a differenza di infezioni da agenti patogeni più aggressivi, come

per esempio l'Ebola, che uccidono in pochi giorni esaurendosi in fretta, la tubercolosi ha un grande bacino di infettati, il dieci per cento dei quali si ammala passando alla forma attiva, mentre il novanta per cento rimane nella forma quiescente, anche per tutta una vita. Pur non avendo un alto tasso di mortalità, può uccidere anch'essa, se non è curata. Inoltre, non assicura un'immunità del tipo tutto o nulla, motivo per cui un individuo si può infettare e ammalare più volte nell'arco della sua vita.

Il quadro, come si vede, è quello di un batterio che non fa molto rumore ma

può creare parecchi problemi, come quello dei ceppi resistenti a tutti i farmaci, che sta creando preoccupazione nel mondo intero.

SE SI RISVEGLIA IL CAN CHE DORME

I bacilli sono trasmessi in special modo con i colpi di tosse attraverso goccioline (goccioline di flugge) che, in un ambiente con scarsa ventilazione e con poca esposizione solare (i raggi ultravioletti uccidono i bacilli), possono rimanere nell'aria per ore o, quelle di dimensioni più piccole, per diversi giorni. Non è facile infettarsi: si stima siano necessarie otto ore

A volte ritornano

continuative o cumulative nel giro di pochi giorni in un ambiente chiuso senza ricircolo d'aria e il colpo di tosse deve essere molto forte e con una carica batterica così elevata da permettere la trasmissione. Il contagio sembra, in realtà, più frequente nell'ambito familiare.

Una volta arrivati nel polmone, i bacilli sono circondati, nell'individuo immunocompetente, dal sistema immunitario, in special modo di tipo T. In questa fase l'individuo è infetto ma non è malato, non ha sintomi ma diventa positivo al test della tubercolina. I bacilli rimangono dormienti all'interno di una lesione di solito localizzata sotto l'apice del polmone e, se il sistema immunitario si indebolisce, iniziano a replicarsi e a formare un infiltrato che, trasformandosi in cavità, finisce per erodere il bronco. Da qui in poi i bacilli dalla cavità possono andare all'esterno e l'individuo sviluppa la malattia vera e propria e diventa contagioso. «La tubercolosi colpisce chi ha problemi di immunità», afferma Giovanni Battista Migliori, direttore del Centro di collaborazione Oms per la tubercolosi e le malattie respiratorie della Fondazione S. Maugeri di Tradate, «e quindi va di pari passo con l'Hiv, come succede nell'Africa subsahariana e nei Paesi dell'ex Unione sovietica, dove tutti sono infettati da *M. tuberculosis* e la grande diffusione dell'Hiv ha determinato il passaggio alla forma attiva in gran parte della popolazione. Diversa è la situazione nei Paesi occidentali, dove i malati di tubercolosi sono per lo più gli anziani, di solito non infettati dall'Hiv».

Il sistema immunitario è indebolito anche da situazioni di stress, come, per esempio, accade nelle società con problemi socioeconomici, di nutrizione, di guerra o di post guerra. «Del resto», continua Migliori, «proprio il miglioramento delle condizioni socioeconomi-

Lo spettro della tubercolosi è ricomparso nei Paesi occidentali, portando con sé ceppi resistenti a ogni tipo di cura. Diagnosi precoce e strategie comportamentali insieme alla ricerca di nuove terapie efficaci sono le armi per combatterli

DI ANNALISA GANDINI, FARMACISTA

che, più che l'utilizzo dei farmaci, è alla base della scomparsa della tubercolosi dai Paesi occidentali».

Quando, poi, il sistema immunitario ha un decadimento più drastico, come per esempio succede per l'Hiv sotto un certo numero di Cd4 o in seguito a una terapia immunosoppressiva o nell'anziano malato, i bacilli possono andare nel sangue e raggiungere tutti gli organi e apparati dell'organismo, dando le forme di tubercolosi cosiddette extrapolmonari.

LATENTE, ATTIVA O EXTRAPOLMONARE

Esistono diversi strumenti per indagare un'infezione tubercolare latente. Uno di questi è la reazione cutanea al test alla tubercolina (derivato proteico purificato di *Mycobacterium tuberculosis*), che individua un'infezione recente ma non è in grado di stabilire se si tratta solo di un'infezione o della forma attiva. «È utilizzata in special modo nei programmi di screening o per testare, per esempio, i componenti di un nucleo familiare in cui si è manifestato un caso di tubercolosi», sottolinea Migliori. «Il rischio che l'infezione diventi malattia si concentra quasi tutto nei primi due anni dal contagio, motivo per cui se per esempio all'interno di un programma di screening il test cutaneo indica una nuova conversione alla

positività, si esegue la profilassi che consiste nella somministrazione di isoniazide per sei mesi». Esistono anche test recenti, più sensibili, eseguiti su sangue venoso, che si basano sulla misurazione dell'interferone gamma prodotto dai linfociti esposti al bacillo (Igra, *Interferon gamma release assays*).

Per appurare, poi, se si tratta di tubercolosi attiva si utilizzano la radiografia del torace e l'esame dell'espettorato. «La radiografia dà un'idea morfologica», afferma Migliori, «l'espettorato, in cui si vedono i bacilli, fornisce in poco tempo la diagnosi ed è l'esame più importante. Se ci sono i bacilli nell'espettorato un individuo è considerato positivo e contagioso, se non ci sono è negativo e non contagioso. Se una persona ha una tubercolosi extrapolmonare, per esempio delle ossa o una meningite tubercolare, non è contagiosa. Per essere contagiosi occorre avere la cavità aperta, cioè collegata al bronco. Con la coltura batterica dell'espettorato dopo quattro settimane si può eseguire anche l'antibiogramma».

«La più grande novità nel campo della diagnosi», continua Migliori, «è l'Hain test, un test rapido per individuare in modo immediato nell'espettorato le forme resistenti ai farmaci, senza aspettare l'antibiogramma. Ha un costo contenuto ed è già utilizzato in Africa. Sono quasi pronti



anche i test rapidi per determinare le forme resistenti ai chinoloni e ai farmaci iniettabili, così da ottenere una diagnosi di tubercolosi resistente quasi istantanea». Per indagare le infezioni extrapulmonari, infine, sono utilizzati gli esami per immagini, come per esempio la Tac, e nelle forme ginecologiche è possibile eseguire la coltura del liquido mestruale.

MDR E XDR: DUE SIGLE EMBLEMATICHE

«Un grande problema sono i casi di tubercolosi resistente, definiti Mdr (*Multi-*

drug resistant) e Xdr (*Extensively drug resistant*)», afferma Migliori. «Le forme Mdr sono resistenti a isoniazide e rifampicina, due farmaci che insieme a etambutolo, pirazinamide e streptomina costituiscono la terapia di prima linea. Una resistenza a tutti i farmaci di prima linea di solito è una conseguenza di errori nell'applicazione della terapia farmacologica, come spesso succede nei Paesi dell'ex Unione sovietica, dove ci sono anche molti casi Xdr. Quest'ultima è una forma di Mdr resistente però anche ad alcuni farmaci di seconda linea, vale a dire a un chinolonico (uno della classe) e a un iniettabile (capreomicina, kanamicina o amikacina)».

In Italia si contano dai tremila ai cinquemila casi di tubercolosi all'anno e circa cinquecento morti, molti dei quali attribuibili all'età e si stima ci siano 150-200 casi di Mdr e 30-50 di Xdr. In realtà è difficile stabilire dati precisi. «Può succedere che si definisca un caso come Mdr senza sapere se potrebbe essere un Xdr, perché non è stato eseguito l'antibiogramma su tutti i farmaci disponibili», sostiene Migliori. «I test per i farmaci di seconda linea sono costosi e complicati e nel nostro Paese sono eseguiti in pochi laboratori. Per la diagnosi di Xdr occorre indagare tutti i farmaci di prima e seconda linea (chinolonici, amikacina, kanamicina, capreomicina, etionamide, protionamide e acido paraaminosalicilico), ma non esiste l'obbligo di inviare un caso di tubercolosi nei laboratori attrezzati. Curare un caso di Mdr senza sapere se è un Xdr comporta, oltre al fallimento terapeutico, anche la formazione di pericolose resistenze. Le forme Xdr e Mdr derivano più da una mal gestione del malato che da un contagio diretto». La scarsa compliance da parte dei malati può anch'essa creare ceppi resistenti; per questo è prevista dalle linee guida internazionali una strategia (Dot, *Directly observed therapy*), non molto seguita in Italia, che consiste nella diretta osservazione della corretta assunzione dei farmaci.

SPERANZA DI NUOVE MOLECOLE

I farmaci per la tubercolosi sono usati in associazione e sono tutti tossici. Gli effetti collaterali vanno dalle epatopatie alle

neuropatie, dalle tendenze suicide al vomito, dai problemi di sordità a quelli di equilibrio, per cui occorre ricoverare il malato. «La terapia, se il ceppo batterico non è resistente, dura di norma sei mesi», spiega Migliori. «I primi due mesi sono somministrati rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide e nei quattro mesi a seguire isoniazide con rifampicina. Nel ceppo sensibile, di solito, questa terapia ha un successo del 99,9 per cento. Per le forme Xdr e Mdr sono invece necessari 24 mesi o più di terapia. Per l'Mdr occorrono almeno cinque farmaci attivi, mentre per l'Xdr si possono utilizzare i pochi farmaci a cui il ceppo è sensibile e il linezolid, una molecola molto attiva ma tossica, impiegata come terapia compassionevole *off label* in ambiente specialistico. Sono stati da poco pubblicati i risultati di un nostro studio osservazionale retrospettivo controllato e non randomizzato (GB Migliori et al. *A retrospective Tbnat assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in Mdr-tb*. Eur respir j. 2009. 34: 387-93), in cui abbiamo osservato qual è la dose giornaliera ottimale di linezolid (600 mg/die) per la cura della tubercolosi che, a parità di efficacia, dà meno effetti collaterali. Dallo studio, inoltre, si può concludere che questo farmaco è indicato solo per i casi Mdr/Xdr complicati con più di sette resistenze. Il linezolid e la moxifloxacina, l'unico farmaco chinolonico con poche resistenze, sono in questo momento i farmaci più efficaci per il trattamento delle forme Mdr e Xdr».

Tra le novità, i benzotiazinoni (vedi box), una nuova classe di farmaci non ancora in commercio, lasciano ben sperare. «Per quanto riguarda il vaccino», conclude Migliori, «per ora disponiamo solo del vaccino Bcg (bacillo di Calmette-Guerin) che, indicato per la vaccinazione alla nascita nei Paesi ad alta incidenza di tubercolosi, protegge dalle meningiti tubercolari e dalle forme ematologiche massive dell'infanzia, ma offre una copertura limitata nel tempo. Infine, si sta indagando su alcuni effetti della vitamina D, tra cui anche una sua possibile azione adiuvante, essendo in grado, sembra, di innalzare i livelli sierici dei farmaci utilizzati nella terapia».

Una nuova classe

I benzotiazinoni sono una classe di farmaci che inibisce un enzima cruciale della parete batterica del *M. tuberculosis*, l'Rv3790. Questo enzima è coinvolto nella sintesi dell'arabinogalattano. Allo studio dei benzotiazinoni ha lavorato un team di ricerca internazionale all'interno del quale alcuni ricercatori italiani dell'Università di Pavia, guidati da Giovanna Riccardi (ordinario di microbiologia dell'università), hanno da poco individuato l'enzima bersaglio. «La parete del bacillo della tubercolosi è costituita da tre parti», afferma Giovanna Riccardi, «immaginatela come un muro: la prima parte sono le fondamenta poi c'è quella intermedia, che collega la prima porzione all'ultima e, infine, la parte più esterna che è il tetto. L'isoniazide impedisce la formazione del tetto, mentre i benzotiazinoni, bloccando la costituzione della sezione centrale, interferiscono in misura maggiore con la costruzione della parete». L'importante scoperta è stata pubblicata su *Science*

(Makarov V. et al. *Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis*. *Science*, 2009. 324: 801-4).

