

Tubercolosi oggi: una nuova sfida

Giorgio Besozzi
Giuseppina De Iaco
 U.O. di Tisiologia
 AOVV Presidio di Sondalo (SO)

La perdita di esperienza pratica e la frattura tra sistema clinico e preventivo ha creato una perdita di controllo della TB di cui solo ora si cominciano a vedere gli effetti, tra cui la tubercolosi multiresistente ai farmaci. L'importanza del medico di famiglia in questa fase storica della malattia è vitale, così come l'interazione dei medici del territorio con le strutture specialistiche

La tubercolosi (TB) rappresenta ancora oggi una emergenza sanitaria nel mondo. Si calcola che un terzo della popolazione mondiale sia infettato dal micobatterio tubercolare: più di due miliardi di persone che rappresentano un inesauribile serbatoio di futuri casi. Le ultime stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riportano 8 milioni di nuovi casi all'anno, con circa 1.800.000 decessi nel 2006 (figura 1). La tubercolosi è ancora la malattia dovuta a un singolo agente infettivo che uccide di più al mondo. A fronte di questi dati si stanno mol-

tiplicando le iniziative di sostegno ai programmi di controllo della malattia nei Paesi che registrano i più alti tassi di incidenza (le zone più critiche sono rappresentate dall'Africa subsahariana e dal Sud-Est asiatico), mentre i Paesi produttori di più casi in termini numerici sono Cina e India. Fortunatamente in Italia la situazione è ben diversa e l'epidemiologia si allinea a quella dei Paesi industrializzati, nonostante si sia registrato dagli anni '90 un arresto del trend in discesa che aveva caratterizzato gli anni precedenti. Tale modifica è stata causata so-

stanzialmente da due fattori che simultaneamente sono intervenuti a impattare sull'epidemiologia tubercolare: il fenomeno HIV e l'immigrazione da Paesi ad alta endemia.

Alla fine degli anni Ottanta abbiamo assistito a una rapida ripresa della malattia dovuta a questi due fattori, che ha stimolato gli operatori e il sistema politico a intervenire con documenti, circolari, linee guida nazionali e regionali che ripristinassero il sistema di controllo, pressoché scomparso dopo la legge n. 833 del 1978: con quella legge infatti si chiudevano i sanatori e la rete dispensariale dei consorzi anti-tubercolari, delegando l'intervento di diagnosi e cura alle strutture sanitarie e gli interventi preventivi alle Asl.

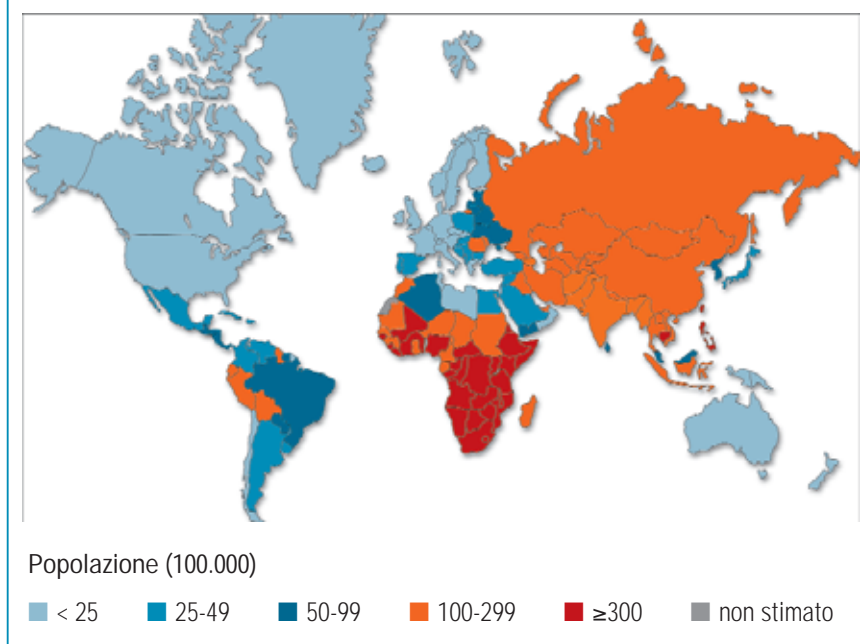
Tale operazione, ampiamente giustificata dalla situazione epidemiologica del momento, di fatto però scindeva il momento preventivo da quello clinico, ponendo i presupposti per la comparsa dei problemi clinici con cui oggi dobbiamo confrontarci.

Oggi vengono notificati circa 6.000 casi ogni anno, con una incidenza annua che si aggira tra il 7-8/100.000 abitanti e, come in tutti i Paesi a bassa endemia, la tubercolosi si concentra in particolari soggetti o popolazioni che vengono definiti come "gruppi a rischio".

Il rischio è motivato sostanzialmente da fattori individuali (malattie favorenti, terapie immunodepressive, esiti tubercolari mai trattati in precedenza) o per motivi so-

Figura 1

Incidenza della tubercolosi nel mondo (OMS, 2006)



ciali (povertà, immigrazione, comunità, lavoratori sanitari in situazioni a rischio).

La popolazione generale non è più considerata esposta a un rischio particolare di malattia e quindi non viene più sottoposta a indagini preventive come nel passato, quando alimentaristi e insegnanti dovevano sottoporsi annualmente a controlli antitubercolari, in quanto se si fossero ammalati il contagio avrebbe potuto rapidamente espandersi in virtù della loro attività lavorativa. Oggi i controlli sono indirizzati esclusivamente verso quelle persone o popolazioni che hanno elevati rischi di malattia. Vengono perciò sottoposti a indagini di profilassi antitubercolare i familiari di un caso contagioso, sicuramente i più esposti al rischio di infezione, i soggetti HIV positivi, che hanno un rischio triplicato rispetto ai soggetti immunocompetenti, il personale sanitario di ospedali e case di riposo, i pazienti che per motivi clinici possono più facilmente andare incontro al passaggio tra infezione e malattia a seguito di comorbidità favorevole o terapie immunosoppressive.

La ricerca attiva dei casi e dell'infezione non è attualmente prevista per le popolazioni di immigrati da Paesi ad alta endemia; in questi casi però, auspicando un libero accesso ai servizi sanitari, è raccomandata l'esecuzione del test tubercolinico in occasione dell'approccio alla struttura sanitaria pubblica.

■ Profilassi

L'esecuzione del test tubercolinico o dei nuovi test su sangue basati sulla determinazione di interferon-gamma consente l'identificazione dei soggetti infetti e la terapia preventiva dell'infezione latente.

Con questo termine si identifica il soggetto che è venuto a contatto con il bacillo di Koch, si è infettato e non presenta segni clinici o radiologici di malattia. In questa condizione il soggetto infetto ha mediamente il rischio di sviluppa-

re la malattia nel corso della vita del 10% circa; tale percentuale aumenta sensibilmente in presenza di altri fattori che compromettano il sistema immunitario oppure in presenza di un contagio recente e ripetuto. È il caso dei soggetti HIV positivi o dei soggetti immigrati da Paesi ad alta endemia che, in virtù di fattori sociali che li espongono più facilmente a contatto con malati contagiosi, vedono il rischio di malattia amplificato.

Sono infatti numerose le segnalazioni di tassi di incidenza superiori nelle varie etnie rispetto al Paese di origine, proprio per la somma di più fattori di rischio nella stessa persona.

Il reale rischio identificato con le procedure citate condiziona l'esecuzione della terapia preventiva dell'infezione tubercolare latente.

Le linee guida nazionali prevedono che al soggetto infetto con rischio di sviluppare la malattia debba essere offerta la terapia preventiva o chemioprolifassi, normalmente con isoniazide per sei mesi, che consente di eliminare al 90% tale rischio.

L'esecuzione della terapia preventiva, qualora condotta con ottimale aderenza da parte del paziente, rappresenta una misura preventiva efficace, ma non protegge l'individuo da ulteriori future esposizioni al bacillo. È utile ricordare inoltre che la terapia preventiva non comporta la negativizzazione del test tubercolinico o dell'interferon-gamma.

Gli aspetti preventivi assumono importanza rilevante soprattutto in occasione dell'indagine epidemiologica che viene attivata in occasione di una notifica di TB polmonare contagiosa. I familiari vengono contattati dall'Asl di competenza e vengono sottoposti al test tubercolinico; qualora il test risulti positivo, dopo avere escluso la presenza clinica o radiologica di malattia, viene consigliata la terapia preventiva. Se il test risulta negativo, viene ripetuto a distanza di due-tre mesi: in caso di persistente negatività il soggetto è considerato non

infetto e non deve sottoporsi a ulteriori indagini; nel caso di conversione tubercolinica, viene eseguita una radiografia del torace e, se negativa, proposta la terapia preventiva.

Diverso il caso dei bambini che in caso di negatività al primo controllo devono essere trattati con la chemioprolifassi per due mesi, in attesa del successivo controllo. Tale procedura è necessaria in quanto la reattività immunologica ritardata compare dopo circa due mesi dal contagio, e la popolazione infantile - a maggiore rischio di malattia rispetto alla popolazione adulta e con maggiori probabilità di forme miliary acute - deve essere protetta nel periodo di maggiore rischio.

Ovviamente queste procedure sono condizionate dall'allontanamento dell'ammalato, in modo tale che non possa, nel periodo in esame, continuare a trasmettere l'infezione ai familiari.

■ Sospetto diagnostico

Il punto critico di ogni programma di controllo è il ritardo diagnostico. A differenza di quanto il sistema di finanziamento per DRG tenti di insinuare, la tubercolosi non è una malattia acuta.

I sintomi sono sfumati, subdoli, possono prolungarsi per mesi senza mai che il paziente ricorra al proprio medico o senza che il medico ritenga necessario eseguire una radiografia del torace. Febbricola saltuaria, stanchezza e sudorazioni notturne sono in genere i primi segni sistemici di malattia; tosse secca e dolore toracico non sono sempre presenti; l'emoftoe è un segno tardivo quando già le lesioni sono escavate e il malato da tempo contagioso.

Se consideriamo che in Italia si registrano 6-7000 casi/anno è facile intuire come molti medici curanti non vedano mai nella loro carriera un ammalato di tubercolosi; per contro in alcune zone la malattia è molto più diffusa (grandi metropoli, zone di forte immigrazione, ecc.).

La conoscenza epidemiologica dei gruppi a rischio e la ricostruzione di una cultura "tisiologica" nella classe medica sono elementi indispensabili per contenere il ritardo diagnostico.

Di fronte a un soggetto che appartiene a un gruppo a rischio e che lamenta disturbi anche lievi ma a impronta cronica, anche a fronte di esami ematochimici nella norma, è sempre opportuno porre il sospetto diagnostico e avviare il paziente all'esecuzione di una radiografia del torace.

Nel caso di addensamenti polmonari anche non tipici per forma specifica, è doveroso richiedere anche un esame dell'espettorato per la ricerca del bacillo di Koch, unico esame che conferma eziologicamente la malattia.

Radiografia del torace ed esame batteriologico sono ancora le indagini di elezione per la diagnosi di tubercolosi polmonare. Sono esami rapidi e poco costosi, in grado di avviare immediatamente il paziente al trattamento e interrompere la catena del contagio.

Un problema a parte è costituito dalla tubercolosi nell'anziano o in condizioni di polipatologia: nell'anziano i sintomi sono ancora più sfumati, coesistono altre patologie che tendono a confondere il quadro clinico che rendono ancora più difficile il sospetto diagnostico.

È quindi di estrema importanza rilevare come l'età avanzata sia essa stessa un fattore rischio di malattia tubercolare, in considerazione di un alto tasso di infezioni che risalgono ancora al periodo bellico o post-bellico, quando la malattia aveva ancora una diffusione ubiquitaria nella popolazione.

La coesistenza con l'infezione da HIV è frequente proprio perché l'immunodepressione conseguente risveglia più facilmente vecchie infezioni tubercolari o non riesce a contrastare un nuovo contagio. In questi pazienti normalmente la malattia è molto più acuta, i quadri radiologici sono atipici e tendono a disorientare il clinico, spesso manca il dato batteriologico perché le escavazioni sono molto meno frequenti. In questi pazienti deve sempre essere tenuta presente la possibilità di una doppia infezione e anche ai pazienti con tubercolosi deve sempre essere proposto il test per HIV.

Terapia

La terapia rappresenta il momento fondamentale di prevenzione primaria nei confronti della collettività. Coincide con l'eliminazione delle sorgenti micobatteriche (l'ammalato contagioso) e consente l'interruzione della catena di contagio. Una diagnosi e un trattamento precoci sono alla base di un programma di controllo efficace.

I farmaci attualmente considerati di prima scelta nel trattamento antitubercolare sono riportati in *tabella 1*.

La scelta dei farmaci e la loro posologia sono rigidamente schematizzate in linee guida nazionali e internazionali, quindi la impostazione di un trattamento efficace è di per sé semplice.

Il problema nasce con la gestione e il monitoraggio della terapia. Infatti tutti i farmaci utilizzati pongono problemi di tossicità e di tollerabilità che la durata della terapia (minimo sei mesi) tende ad

amplificare. Inoltre spesso il malato, dopo i primi mesi di trattamento, sta bene: la sintomatologia iniziale si è risolta e comincia ad avvertire i segni di sofferenza epatica o gastrica, effetti indesiderati tra i più comuni durante il periodo del trattamento. In questi casi spesso il paziente, non adeguatamente informato, tende ad autospendere la terapia, a sottodosarla, ad assumerla in modo incongruo, ponendo le basi per lo sviluppo di resistenze da parte dei micobatteri residui e quindi di recidive future.

In tal senso appare indispensabile un forte approccio educativo sul paziente da parte del medico prescrittore e un controllo "aggressivo" della sua aderenza al trattamento.

L'importanza del medico di famiglia, in questa fase, è vitale, così come nella fase del sospetto diagnostico; la gestione del trattamento, le sue complicanze, il corretto monitoraggio dell'aderenza alla terapia sono molto più efficaci e determinano un outcome positivo, quanto più la struttura specialistica è in grado di interagire con la medicina di famiglia.

Alla luce di quanto detto in precedenza, in questa fase di epidemiologia contenuta, ma comunque non controllabile a priori, in quanto il numero di casi dipende non solo dall'efficacia del programma di controllo, ma anche da eventi socio-politico-culturali, appare indispensabile un serio progetto di formazione sulla malattia in tutti i suoi aspetti, clinici, preventivi, terapeutici, di sanità pubblica, per recuperare la necessaria esperienza a fronteggiare una malattia trascurata e dimenticata per anni.

Il problema di domani infatti è legato non tanto alla tubercolosi come malattia trasmissibile, ma soprattutto alla tubercolosi sostenuta da ceppi di micobatteri diventati resistenti e quindi difficilmente curabile.

Infatti, la perdita di esperienza e la frattura tra sistema clinico e preventivo ha creato una perdita

Tabella 1

Trattamento antitubercolare: farmaci di prima scelta

➤ Isoniazide (INI)	5 mg/kg/die (max 300 mg/die) per sei mesi
➤ Rifampicina (RMP)	10-12 mg/kg/die (max 600 mg/die) per sei mesi
➤ Pirazinamide (PZA)	25 mg/kg/die (max 2 g/die) per i primi due mesi
➤ Etambutolo (ETB)	20 mg/kg/die (max 2 g/die) per i primi due mesi

di controllo della malattia di cui solo ora cominciamo a intravedere gli effetti: la tubercolosi resistente ai farmaci. Oggi, i pazienti autoctoni che muoiono di tubercolosi in Italia sono persone non adeguatamente trattate in precedenza e che a distanza di anni recidivano con ceppi divenuti resistenti ai farmaci.

■ Tubercolosi multiresistente

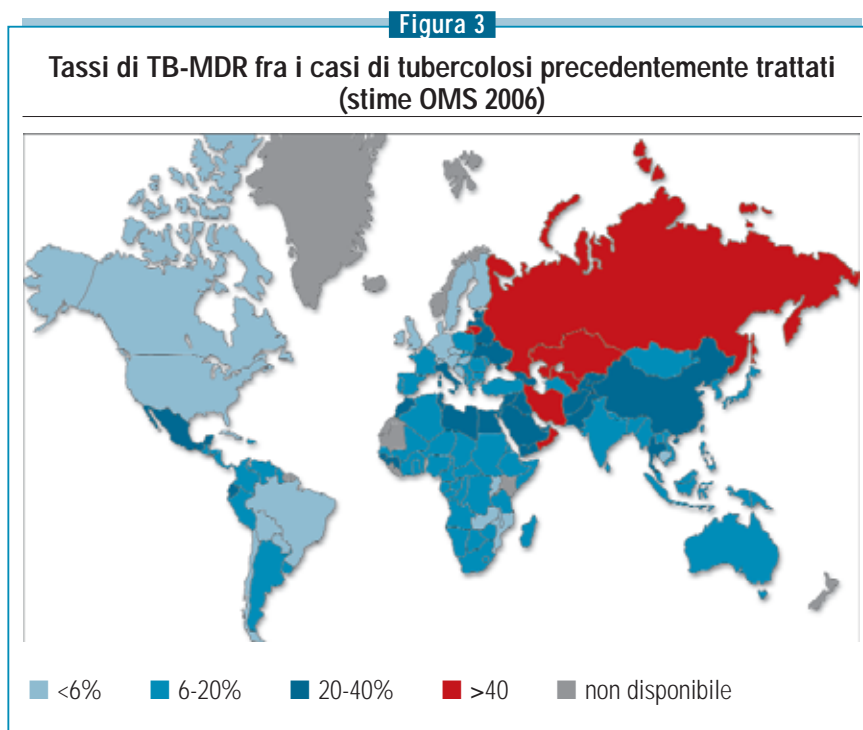
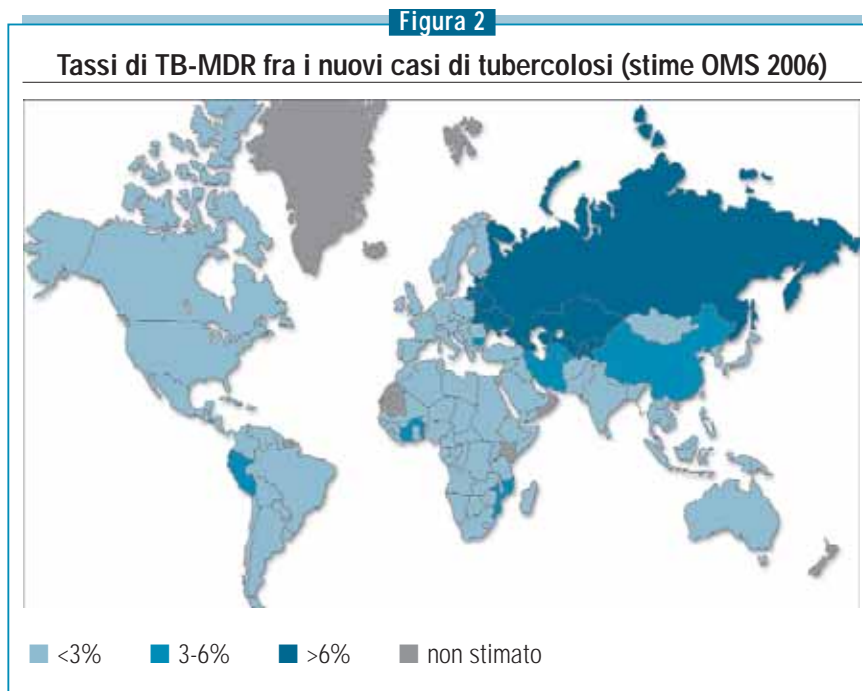
Nel nostro Paese la tubercolosi farmaco-resistente ha ancora scarso impatto epidemiologico, ma rappresenta il vero problema con cui ci si dovrà confrontare nei prossimi anni. La tubercolosi multidrug resistant (TB-MDR) è causata da un *Mycobacterium tuberculosis* (MT) resistente in vitro all'isoniazide e alla rifampicina, con o senza resistenza a qualunque altro farmaco.

Il Dipartimento "Stop TB" dell'OMS stima che nel 2003 l'incidenza di TB-MDR nel mondo sia stata pari a 458.000 casi. Queste stime includono i nuovi casi e anche i ritrattamenti.

Nelle figure 1 e 2 sono schematicamente rappresentati i tassi di TB-MDR a livello globale. I valori sono espressi in percentuale di casi di TB-MDR rispetto ai casi di TB-primario episodio (figura 2) e ai casi di TB precedentemente trattati (figura 3).

Bisogna tuttavia considerare che i pazienti con TB-MDR spesso vivono per diversi anni prima di soccombere alla malattia e si può pertanto stimare che la prevalenza dei casi MDR possa essere anche tre volte l'incidenza. Di conseguenza il reale numero dei casi di TB-MDR potrebbe eccedere il milione di unità.

Il termine XDR-TB è apparso per la prima volta nel marzo 2006, per descrivere una forma di tubercolosi causata da un ceppo *Mycobacterium tuberculosis* resistente non solo a rifampicina e isoniazide (quindi MDR), ma anche ai fluorochinoloni e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili impiegati nel tratta-



mento antitubercolare (capreomicina, kanamicina, amikacina).

La prima segnalazione è avvenuta in Sudafrica, a seguito di una grave epidemia che ha coinvolto per la maggior parte dei casi pazienti con infezione da HIV ed è stata

gravata da una letalità elevatissima. In seguito, casi di XDR-TB sono stati documentati in tutto il mondo (Asia, Americhe, Europa, Italia compresa).

Dal punto di vista biologico, la resistenza ai farmaci ha una base ben

comprensibile rappresentata dalla normale plasticità di ogni essere vivente, che la rende capace di adattarsi alle diverse condizioni ambientali.

La comparsa di mutanti farmacoresistenti si verifica sotto la pressione selettiva di una terapia inadeguata, per esempio quando un singolo farmaco viene utilizzato per trattare una vasta popolazione di bacilli. Perciò, se la monoresistenza può essere un fenomeno naturale, preesistente e indipendente dalla terapia farmacologica, la multiresistenza è un fenomeno essenzialmente iatrogeno. Un regime terapeutico inadeguato, per errata prescrizione o per mancata adesione alla prescrizione, permette al ceppo farmacoresistente di diventare quello dominante in un paziente con tubercolosi.

Dal momento che i ceppi resistenti e multiresistenti sono trasmissibili, alcuni pazienti si potranno infettare con bacilli originariamente resistenti a uno o più farmaci. Secondo le definizioni dell'OMS, la resistenza ai farmaci anti-TB nel singolo paziente viene definita primaria se il paziente non ha mai assunto in precedenza farmaci antitubercolari, e secondaria o acquisita se si sviluppa in seguito a un trattamento.

Un importante ausilio nella pratica clinica è rappresentato dalla conoscenza dei fattori di rischio legati alla farmacoresistenza. Tra i fattori che possono indurre al clinico un sospetto fondato di farmacoresistenza, l'acquisizione dell'infezione in Paesi ad elevata prevalenza di resistenza (Paesi dell'ex-Unione Sovietica, Asia, America Latina), il contatto con un caso di TB farmacoresistente, una storia di soggiorno in ambienti confinati come le carceri rappresentano i principali fattori di rischio per la farmacoresistenza primaria.

Una storia di precedente terapia anti-TB, una scarsa adesione del paziente alla terapia prescritta, la scelta di regimi farmacologici inadeguati o la mancanza di un regolare approvvigionamento dei far-

maci facilitano lo sviluppo di farmacoresistenza secondaria.

Le strategie terapeutiche per la TB-MDR, a differenza di quelle standard per la TB farmacosensibile, devono essere riservate ai casi nei quali tali forme siano per lo meno fondamentalmente sospettate. Infatti, un uso indiscriminato di tali protocolli non è giustificato sia per gli elevati rischi di tossicità, sia perché nei casi di TB farmacosensibile, che rimangono di gran lunga quelli prevalenti, le terapie standard basate su tre-quattro farmaci di prima linea rimangono quelle più efficaci.

Nel sospetto fondato di TB farmacoresistente la terapia dovrà includere almeno quattro farmaci che si presume essere attivi in attesa dei test di suscettibilità che, una volta disponibili, guideranno la scelta di una terapia mirata.

Nonostante gli sforzi tesi a semplificare e schematizzare l'impiego di agenti antitubercolari nelle forme farmacoresistenti, il trattamento della TB-MDR resta un intervento sanitario molto complesso e di difficile applicabilità, anche a causa della scarsa reperibilità nel nostro Paese di alcuni farmaci di seconda linea. Il paziente deve pertanto potere iniziare il trattamento in regime di ricovero presso un centro specializzato dove è assicurata particolare esperienza e competenza nell'impostare il trattamento, nel monitorare inizialmente la tollerabilità ai farmaci e nel valutare le iniziali risposte clinico-radiologiche e batteriologiche. Va sottolineato infatti come l'alta frequenza con cui si presentano gli eventi avversi (fino al 70% dei soggetti) rappresenti uno dei maggiori ostacoli per la prosecuzione e quindi l'efficacia del regime intrapreso.

Il soggetto con TB-MDR è più a rischio di sviluppare un comportamento di non-aderenza alla terapia, non solo per la lunga durata del regime terapeutico (fino a due anni) e per l'elevato numero di farmaci spesso con somministrazioni ripetute durante la giornata, ma

anche per l'alta frequenza di effetti collaterali.

L'aderenza alla terapia rappresenta inoltre un elemento fondamentale per la prevenzione di selezione di ceppi pan-resistenti e il conseguente rischio di diffusione alla comunità di germi virtualmente incurabili.

Tutte le strategie di promozione della compliance dovrebbero essere messe in atto per assicurare al paziente il supporto sociale, economico ma soprattutto psicologico di cui ha bisogno.

Nella tubercolosi MDR le probabilità di successo terapeutico sono correlate a un trattamento precoce e adeguato, basato su un numero di farmaci elevato. Tuttavia in condizioni ottimali si riesce a ottenere tassi di cura relativamente elevati anche se di gran lunga al di sotto rispetto alla forma farmacosensibile.

Conclusioni

Il concetto di prevenzione nel caso della tubercolosi abbraccia ogni singolo aspetto degli interventi effettuati.

Corrisponde al concetto di prevenzione studiare approfonditamente l'epidemiologia della malattia per identificare i gruppi a rischio su cui intervenire, identificare nuovi e più rapidi strumenti diagnostici e impostare correttamente la terapia per ridurre il periodo di potenziale contagiosità dei malati, educare i malati, i loro familiari e il personale sanitario a una migliore conoscenza della malattia. Il medico che ha un ruolo in uno qualunque di questi momenti diventa pertanto protagonista di un percorso di cui la clinica è solo uno degli aspetti. Citando l'introduzione degli *International standards of TB care* "chiunque valuti o tratti un caso di tubercolosi deve comprendere che non solo interviene su un singolo paziente, ma svolge un ruolo fondamentale di salute pubblica che prevede un elevato livello di responsabilità verso la comunità".