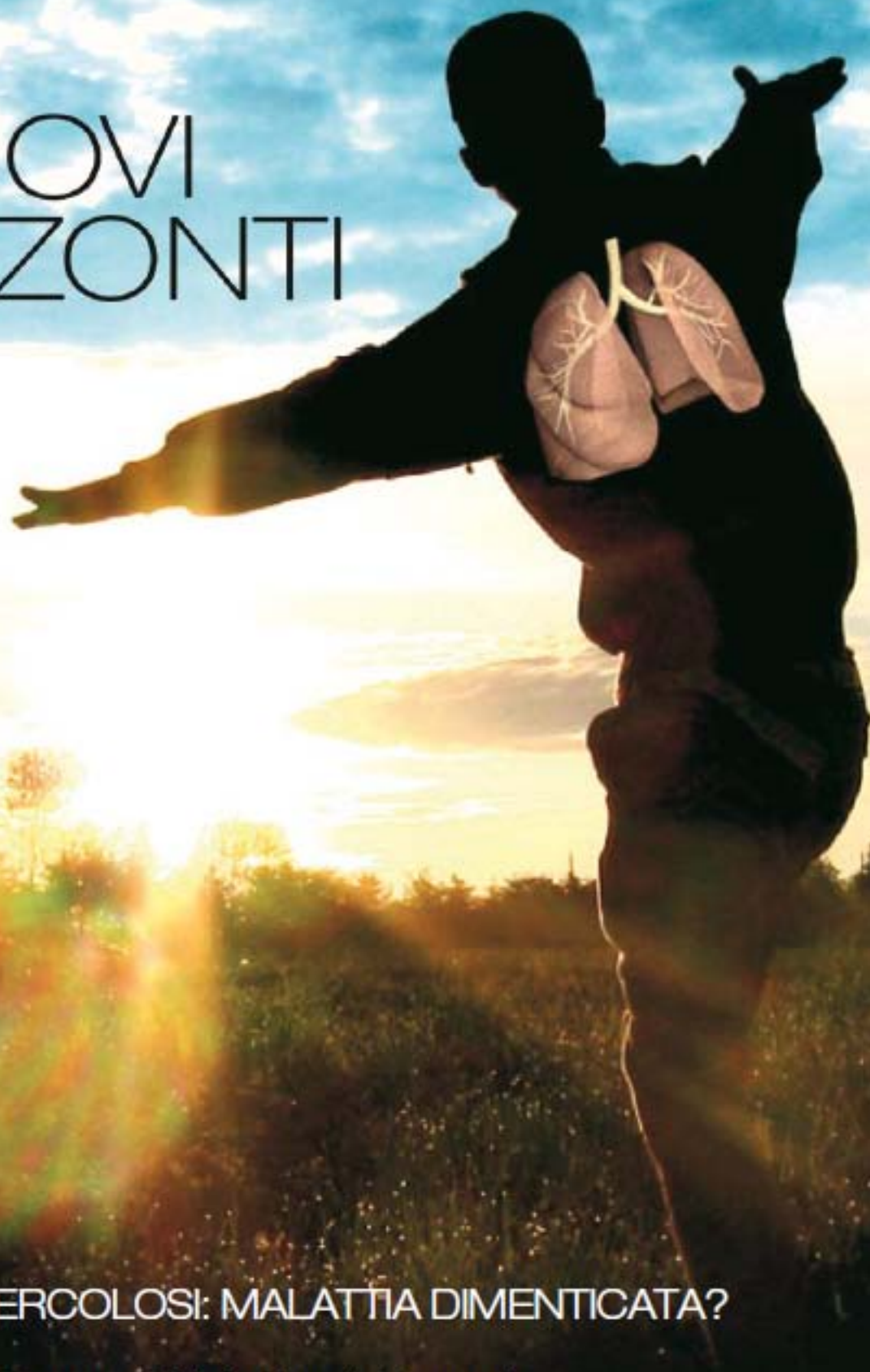


NUOVI ORIZZONTI



7

LA TUBERCOLOSI: MALATTIA DIMENTICATA?

a cura di Cesare Saltini, Giorgio Besozzi



AIPQ
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGII
OSPEDALIERI

LA TUBERCOLOSI: MALATTIA DIMENTICATA

a cura di Cesare Saltini (Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma “Tor Vergata”),
Giorgio Besozzi (U.O. di Broncopneumotisiologia II, Ospedale Morelli, Sondalo, SO)

con la collaborazione di Iacopo Baussano (Novara e London), Marialuisa Bocchino (Napoli),
Massimiliano Bugiani (Torino), Lucio Casali (Perugia), Stefania Cerri (Modena e Reggio Emilia),
Luigi Ruffo Codecasa (Milano), Lucia Crociani (Forlì), Giuseppina De Iaco (Sondalo, SO),
Monica Delmastro (Milano), Leonardo Fabbri (Modena e Reggio Emilia),
Giovanni Ferrara (Perugia e Terni), Maurizio Ferrarese (Milano) Fiorino Fiorentini (Forlì),
Monica Losi (Modena e Reggio Emilia), Almerico Marruchella (Roma),
Luca Richeldi (Modena e Reggio Emilia), Pietro Roversi (Modena e Reggio Emilia)

1. Epidemiologia
Massimiliano Bugiani, Iacopo Baussano pag. 5
 2. I nuovi test per la diagnosi di infezione tubercolare
*Luca Richeldi, Stefania Cerri, Monica Losi, Pietro Roversi,
Giovanni Ferrara, Leonardo Fabbri* » 23
 3. La diagnosi clinico radiologica
Fiorino Fiorentini, Lucia Crociani » 35
 4. Tubercolosi. La prevenzione
Luigi Ruffo Codecasa, Maurizio Ferrarese, Monica Delmastro » 47
 5. Il trattamento della tubercolosi
Lucio Casali, Giovanni Ferrara » 57
 6. Costi e gestione del paziente tubercolare
Marialuisa Bocchino » 83
 7. La tubercolosi MDR e XDR
Giuseppina De Iaco » 93
 8. Tubercolosi e AIDS
Almerico Marruchella » 115
-

EPIDEMIOLOGIA

Massimiliano Bugiani, Iacopo Baussano^{* **}

*S.C. di Pneumologia, Centro di Riferimento per la Prevenzione della Tuberculosis Umana in Piemonte, ASL Torino 2; *C.P.O., Piemonte, Novara; ** Imperial College, London*

Introduzione

La tubercolosi rimane una delle infezioni più diffuse ed a maggior impatto sulla salute globale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization – WHO*) stima che globalmente nell'anno 2005 si siano verificati 8,8 milioni di nuovi casi di malattia tubercolare, e che 1,7 milioni di malati siano morti di tubercolosi (TB), compresi 195.000 pazienti confettati con HIV¹. I tassi di prevalenza e di mortalità per TB sono andati decrescendo nel corso degli anni dalla metà dello scorso secolo: tuttavia a causa di fattori come l'epidemia di HIV/AIDS, l'instabilità socio-economica e politica di diverse aree del mondo, i flussi migratori, l'invecchiamento della popolazione e l'insorgenza di microrganismi farmaco resistenti, la pandemia tubercolare continua a minacciare anche le aree più industrializzate del mondo. In particolare, la tubercolosi minaccia le aree urbane², alcuni gruppi sociali a maggior rischio di trasmissione od immuno-compromissione³ e gli

operatori sanitari⁴. Nell'anno 2005 l'WHO ha inaugurato una nuova strategia volta a ridurre drasticamente il numero globale di casi di tubercolosi entro l'anno 2015, curando almeno l'85% di tutti i casi con escreato positivo e dimezzando la prevalenza e la mortalità della malattia^{5,6}.

Situazione globale

Dal 1990 i tassi globali di incidenza e mortalità sono stati statti sostanzialmente stabili con un netto calo dei tassi di prevalenza dalla metà degli anni 90¹ (Fig. 1).

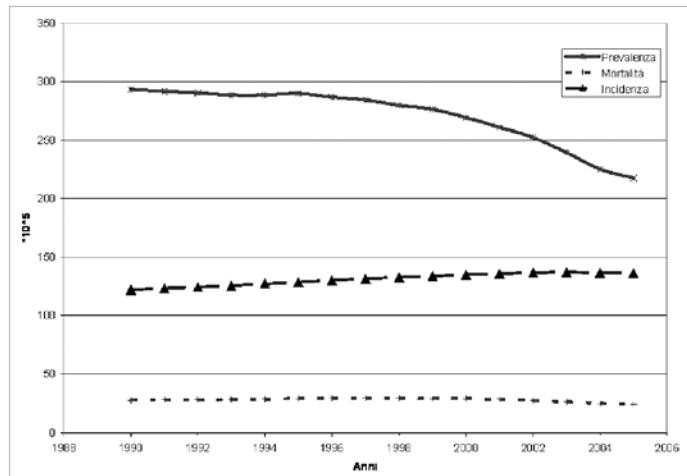


Figura 1. Andamento globale dei tassi di incidenza, prevalenza e mortalità per TB dal 1990 al 2005 (da World Health Organization, 2007¹, mod.).

Nel 2005 il tasso di incidenza della TB era stabile o in lieve declino in tutte le 6 regioni WHO e sembrerebbe avere globalmente raggiunto un picco. Tuttavia il numero di casi era ancora in lieve crescita a causa dell'aumento della popolazione in aree ad alto tasso di incidenza, quali l'Africa Sub-Sahariana (AFR), il Sud Est Asiatico (SEAR) e il Mediterraneo Orientale (EMR): Quasi il 90% dei circa 8 milioni di casi incidenti di tubercolosi, stimata dal WHO¹ è osservata in paesi a basso reddito (Tab. I); i paesi così detti "high burden" contribuiscono all'80% dei casi incidenti, dei casi prevalenti e del numero di morti anno. Le regioni che contribuiscono con il più alto numero di casi sono l'Asia e l'Africa, tuttavia il tasso di incidenza di casi in Africa è quasi doppio che nel Sud-Est Asiatico. Poco meno della metà dei casi incidenti è escreato positivo (S+).

I determinanti dell'andamento della TB nel mondo sono più chiari osservando gli andamenti nel tempo dei tassi di incidenza annui nelle diverse regioni (Fig. 2): a fronte di un

incidenza globalmente stabile si osserva l'incremento dei nuovi casi nei paesi africani con alti tassi di prevalenza di HIV (quasi il 300% di aumento con un inizio di flesso solo nel 2005), e dell'Europa dell'Est (paesi ex-socialisti) almeno fino alla metà degli anni '90. La co-infezione tubercolosi e HIV e il degrado dei sistemi di controllo sembrerebbero essere le principali cause dell'aumento di incidenza della TB in alcune aree del mondo^{1,7-9}.

L'Europa

La tubercolosi è stata una delle principali cause di morte nel corso degli ultimi due secoli. Si stima che nelle grandi città d'Europa la mortalità per tubercolosi abbia raggiunto il suo apice alla metà del XIX secolo, quando i tassi grezzi di mortalità erano di 1 morto/100 abitanti. Da allora, però, i tassi di mortalità sono andati diminuendo in maniera pressoché costante nel corso di 150 anni con l'importante eccezione, per alcuni paesi, dei due periodi bellici del XX secolo. Questa tendenza rispecchia, in primo luogo, l'esau-

Tabella I. Stime di incidenza, prevalenza, mortalità per TB e prevalenza di HIV+ tra i casi incidenti di TB per regione WHO nel 2005 (da World Health Organization, 2007¹, mod.).

	Incidenza (tutte)		Incidenza S+		Prevalenza		Mortalità		Prevalenza di HIV+ tra i casi incidenti
	N. di casi *1.000	Tasso *100.000	N. di casi *1.000	Tasso *100.000	N. di casi *1.000	Tasso *100.000	N. di casi *1.000	Tasso *100.000	%
AFR	2.529	343	1.088	147	3.773	511	544	74	28
AMR	352	39	157	18	448	50	49	5,5	7,9
EMR	565	104	253	47	881	163	112	21	2,1
EUR	445	50	199	23	525	60	66	7,4	4,6
SEAR	2.993	181	1.339	81	4.809	290	512	31	3,9
WPR	1.927	110	866	49	3.616	206	295	17	1,0
Globale	8.811	136	3.902	60	14.052	217	1.577	24	11
Paesi "High-burden"	7.033	174	3.117	77	11.546	285	1.265	31	10

AFR = Africa Sub-sahariana; AMR = Americhe; EMR = Mediterraneo Orientale; EUR = Europa; SEAR = Sudest Asia; WPR = Pacifico Occidentale; High Burden Contro = India, Cina, Indonesia, Nigeria, Bangladesh, Pakistan, Sud Africa, Etiopia, Filippine, Cina, DR Congo, Russia, Viet-Nam, Tanzania, Brasile, Uganda, Thailandia, Mozambico, Myanmar, Zimbabwe, Cambogia, Afghanistan in ordine di numero di casi; S+: Escreato positivo per BAAR (bacilli alcool-acido resistenti).

rirsi della fase di ascesa dell'epidemia tubercolare in Europa e, in secondo luogo, il grande miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie ed economiche delle popolazioni del nostro continente. Infine, nella seconda metà del XX secolo la disponibilità di una efficace chemioterapia antitubercolare ha provocato una drastica riduzione della letalità della malattia¹⁰. In Europa la stima dei casi incidenti di TB e l'impatto socio-economico della malattia sono caratterizzati da rilevanti disparità^{11 12}. I tassi osservati nel corso degli ultimi anni nei paesi dell'area ex-sovietica infatti sono persistentemente più elevati (tra 50 e 99 casi per 100.000 persone) che nell'Europa occidentale (0 e 24 casi per 100.000 persone) (Fig. 3).

I tassi di incidenza sono sostanzialmente rimasti stabili negli ultimi 5 anni in tutte le sottoaree, intorno ai 10 su 100.000 nell'Europa occidentale (UE a 15 stati), ai 30 per 100.000 nel centro Europa (50 negli stati entrati nella UE nel 2004) e intorno ai 100 x 100.000 nell'Est Europa (150 su 100.000 in Russia). Per quello che riguarda l'UE nel 2005 circa il 20% dei casi di TB era attribuibile a persona nate all'estero, con picchi superiori al 60% in alcuni paesi con lunga storia di immigrazione (Regno Unito, Svezia, Olanda, Danimarca), superiori al 40% in Francia, Germania e Italia.

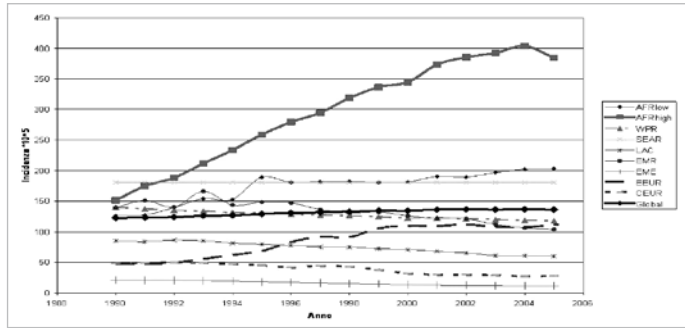


Figura 2. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti di TB dal 1990 al 2005 nelle regione (sub regioni) WHO (da World Health Organization, 2007¹, mod.).

AFRlow: Africa a bassa prevalenza di HIV+; AFRhigh: Africa ad alta prevalenza di HIV+; WPR: Pacifico Occ.; SEAR: SE Asia; LAC: America latina; EMR: Mediterraneo orientale; EME: Paesi con stabile economia di mercato; EEUR: Europa Est; CEUR: Europa centrale; Global Mondo.

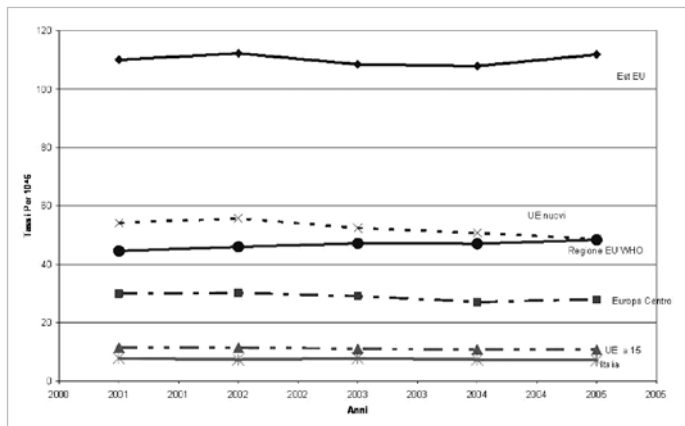


Figura 3. Incidenza per 100.000 abitanti di TB in Europa dal 2000 al 2005.

L'Italia

In Italia, l'unico flusso informativo obbligatorio sulla tubercolosi è rappresentato dalla notifica di caso, che deve essere fatta nell'ambito della Classe III del Sistema informativo delle malattie infettive (D.M. 15 dicembre 1990 e D.M. 29 luglio 1998). Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 raccomandava l'attivazione di sistemi di sorve-

gianza dell'esito del trattamento, che consentissero di dimostrare il raggiungimento, come obiettivo prioritario di salute, di una proporzione, pari all'85%, dei casi di TB notificati, guariti o con trattamento completato. Tuttavia, non è mai stata disposta a livello nazionale l'obbligatorietà della sorveglianza dell'esito del trattamento. L'incidenza annuale della tubercolosi in Italia (Fig. 4) è passata da 26 casi per 100.000 persone nel 1955 a 7 casi per 100.000 persone nel 2005 (5,2 le TB polmonari)¹²⁻¹⁴. Il secolare calo di incidenza si è arrestato (come in altri paesi industrializzati)¹⁵⁻¹⁷ all'inizio degli anni '80 con un'inversione di tendenza verso l'aumento all'inizi degli anni '90.

Dal 1995 al 2005 l'incidenza totale è rimasta sostanzialmente stabile ma l'analisi per classe di età mostra una sostanziale riduzione dei casi incidenti tra gli anziani, la classe di età che presenta l'incidenza più elevata, indice dell'esaurimento della popolazione che ha subito i tassi di infezione nelle coorti nate prima del 1940 (Fig. 5).

Tra i giovani (15-24 anni) l'incidenza di TB è in leggero seppur costante aumento (nel 2005 è stata poco più di 7 casi ogni 100 mila giovani); resta stabile, invece, nei bambini (0-14 anni). L'incidenza per sesso, nel periodo 1995-2005, è rimasta stabile e costan-

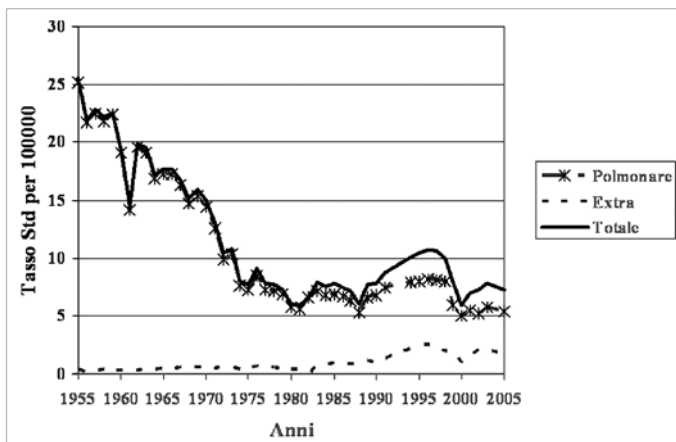


Figura 4. Tassi standardizzati di incidenza per 100.000 abitanti di TB in Italia 1955-2005.

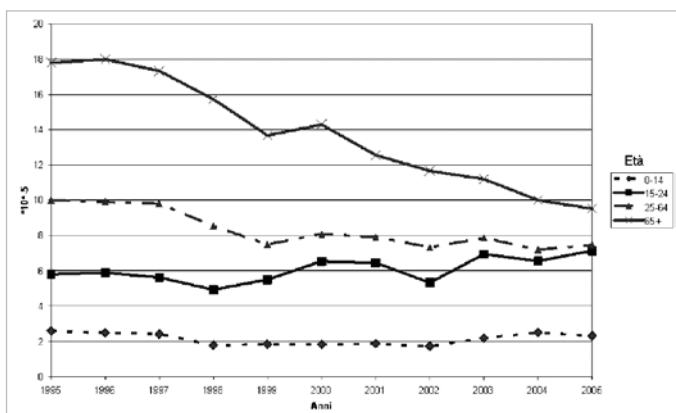


Figura 5. Tassi di incidenza per 100.000 abitanti dei casi di TB in Italia (1995-2005) per fascia d'età.

temente più elevata nei maschi, rispetto alle femmine. Per le forme di TB polmonare si osserva una netta prevalenza del sesso maschile, 64% circa (Il rapporto M/F è stato in media di poco inferiore al 2). Per le forme extrapulmonari non risulterebbero differenze significative tra i due sessi^{13,14}. L'incidenza della TB extrapulmonare nel periodo considerato, è passata da 2,5 (1995) a 1,9 casi ogni 100 mila abitanti (2005). L'interessamento polmonare costituisce comunque la maggior parte dei casi segnalati (72%). Tra

le forme extrapolmonari, le localizzazioni più frequenti sono quelle pleuriche, pari al 25% dei casi, le localizzazioni genito-urinarie (14%), quelle a carico delle ossa e delle articolazioni (5%) e, infine, quelle dei linfonodi periferici (5%). Nel decennio, il numero di casi di TB polmonare, con esame diretto dell'espettorato positivo è stato del 2,4 per 100.000 abitanti. Più in generale, gli esami diretti eseguiti sull'espettorato sono stati effettuati su oltre il 68% dei casi di tubercolosi polmonare notificati. Riguardo ai decessi tra il 1995 ed il 2002 sono stati registrati in Italia circa 4000 decessi per TB: la mortalità è bassa (meno di 1 caso ogni 100 mila abitanti nel 2002); i decessi tra i 5 e i 64 anni sono da considerarsi potenzialmente evitabili attraverso la diagnosi tempestiva e il trattamento appropriato; tuttavia la maggior parte dei decessi avviene in età sopra i 65 anni dove la nota scarsa affidabilità delle cause di decesso può portare a sopravvalutare il fenomeno¹³. Tra il 1995 e il 2002 la letalità (numero di decessi tra i casi notificati) è passata dal 12% al 10%. La Tabella II riassume i principali dati dell'epidemiologia della tubercolosi in Italia nel 2005¹⁴.

I tassi di incidenza variano di un ordine di grandezza tra le regioni Italiane: dai 10/100.000 dell'Emilia-Romagna ai 2,9 del-

la Sicilia, non considerando l'assenza di casi notificati in Molise. La Regione Lombardia, con più di 800 casi notificati, contribuisce al 20% dei 4215 casi totali (Tab. III).

Parte delle differenze geografiche è senza dubbio riferibile a diversi tassi di sottotifica: solo in alcune regioni sono attivi sistemi di segnalazione incrociati tra diverse fonti e di stima della sottotifica¹⁸⁻²¹. In Italia si stima che il sistema di notifica della malattie sottostimi l'incidenza di TB tra il 20 e il 30%^{18 21 22}, sovrapponibile al dato dell'Europa¹: tuttavia tale tasso è, probabilmente, disomogeneo tra le varie regioni²³. Alcune differenze possono essere riferite alle rilevanti differenze tra vari sottogruppi socio-demografici e tra centri urbani ed aree agricole o suburbane o alla diversa composizione demografica della popolazione (età, immigrazione) e ai diversi gradi di urbanizzazione^{18 24}.

I determinanti dell'epidemiologia della tubercolosi

Globalmente il più importante contributo all'andamento epidemiologico della TB negli ultimi decenni è venuto, oltre che dall'aumento della popolazione soprattutto in

Tabella II. Sommario della TB in Italia 2005^{13 14}.

Numero totale di casi	4.137	
Incidenza (*100,000 abitanti)	7,1	
Rapporto M/F	1,5	
Classe mediana di età (tra gli italiani)	55-64 anni	
Classe mediana di età (tra i non italiani)	25-34 anni	
Numero di casi in non italiani	1809	43,7%
Numero di nuovi casi	3245	78,4%
Casi con coltura positiva	1594	38,5%
Casi di TB polmonare	3002	72,6%
di cui escreato positivo (S+)	1371	45,7%
Letalità per TB (morti ogni 100 casi, anno 2002)	9,8%	
Mortalità per TB (morti ogni 100.000 abitanti, anno 2002)	0,72	

Tabella III. Tassi per 100.000 di TB in Italia per regione nel 2005^{13 14}.

Regione	Polmonare	Non-Polmonare	Miste e Diffuse	Totale
Valle d'Aosta	4,10	0,82	-	4,92
Piemonte	6,23	2,39	0,37	8,99
Lombardia	6,01	2,68	0,31	9,01
Trentino Alto Adige	6,34	2,91	0,52	9,77
Veneto	6,10	3,79	0,02	9,91
Friuli Venezia Giulia	4,34	1,67	2,42	8,43
Liguria	6,28	1,33	0,19	7,80
Emilia Romagna	6,96	3,65	-	10,61
Toscana	6,70	2,02	0,73	9,45
Marche	4,60	0,47	1,77	6,84
Umbria	4,59	1,73	0,07	6,38
Lazio	9,66	1,59	-	11,26
Abruzzo	4,90	0,47	1,87	7,23
Campania	2,50	0,59	-	3,09
Molise	-	-	-	0,00
Puglia	2,52	0,42	0,07	3,02
Basilicata	4,52	0,34	0,17	5,03
Calabria	2,34	0,25	-	2,59
Sicilia	2,34	0,54	0,02	2,90
Sardegna	4,38	0,73	-	5,11
Italia	5,23	1,78	0,27	7,28

aree geografiche ad alta prevalenza (vedi il caso dell'Asia e del Mediterraneo orientale) e dall'abbandono e declino dei programmi di controllo (in particolare in paesi con conflitti militari o disgregazione delle istituzioni centrali), all'infezione HIV¹⁸. L'andamento della tubercolosi nei paesi ad economia di mercato è stato invece particolarmente influenzato dall'invecchiamento della popolazione, dai fenomeni migratori da paesi a prevalenza medio alta, dal persistere di gruppi ad alto rischio (soggetti senza fissa dimora, tossicodipendenti, carcerati, ospiti di comunità residenziali, operatori sanitari, etc...) ^{25 26} e dall'aumento proporzionale di soggetti a rischio (anziani immuno-compromessi, soggetti immuno-depressi iatrogenici o naturali, etc...) ²⁶. Dai dati di uno studio condotto in Piemonte nel 2001 ²⁴ l'incidenza stimata nei giovani adulti (< 50 anni) non HIV positivi era di

3,3 casi su 100.000, indicando la prossimità dell'obiettivo dell'eradicazione nella popolazione italiana. Tuttavia, data la natura infettiva della malattia la presenza di gruppi ad elevato rischio (anziani, immigrati, soggetti HIV positivi), che fungono da serbatoio del micobatterio tubercolare, pone a rischio l'obiettivo ^{18 19 24 25}.

Tubercolosi ed infezione da HIV

Globalmente il più importante contributo all'epidemiologia della TB è venuto dalla comparsa dell'infezione da HIV: essa ha reso drammatico il problema del controllo della TB nelle aree in cui le due pandemie coesistono, come nell'Africa sub-sahariana ed in Asia. In condizioni normali circa il 10% dei soggetti infettati dal micobatterio tubercolare va incontro alla malattia tubercolare (per progressione di un'infezione recente o per

riattivazione di una infezione latente), circa metà dei casi di malattia saranno a loro volta infettivi. Invece, nel caso di una co-infezione con HIV circa il 40% dei soggetti sviluppano la malattia tubercolare nel corso della loro vita. Quindi se la prevalenza di HIV nella popolazione supera una determinata soglia e se l'infettività della malattia tubercolare non è ridotta dall'infezione da HIV la coesistenza delle due pandemie porta ad una crescita epidemica della tubercolosi^{8,9,16,27}. L'immuno-compromissione risultante dall'infezione retro-virale, infatti facilita la progressione dell'infezione tubercolare a malattia tubercolare predisponendo i soggetti coinfectati ad una riattivazione di un'infezione latente. Il rischio di malattia raddoppia nel primo anno dalla siero-conversione e aumenta con il progredire dell'immuno-soppressione. Paragonando dati relativi alla prevalenza di HIV nella popolazione generale e nei soggetti affetti da TB in diversi paesi dell'Africa sub-sahariana è stato stimato che l'incidenza di malattia tubercolare tra soggetti HIV positivi è circa 8 volte maggiore che tra soggetti HIV negativi²⁸. È da sottolineare tuttavia che, se l'infezione da HIV ha drammaticamente aumentato il rischio di malattia ed in ultima analisi la mortalità associata alla tubercolosi non è certo che questo abbia anche aumentato la sua contagiosità. Infatti, la durata stimata della positività dell'escreato nei soggetti HIV negativi è di 1-3 anni in diversi paesi in via di sviluppo, mentre nei soggetti HIV positivi è soltanto di 6 e 8 settimane^{7,14}. Nei paesi africani, secondo la classificazione dell'OMS, l'incidenza della tubercolosi è aumentata del 6,4% all'anno dalla fine degli anni '90, l'aumento dei tassi di incidenza in Africa è in gran parte responsabile dell'aumento globale della TB dell'1% nel 2003, nonostante i tassi nel resto del mondo siano per lo più rimasti stabili o si siano ridotti nelle aree industrializzate del mondo. Considerando i paesi africani ad alta prevalenza di infezione HIV (Fig. 2) l'incidenza della TB

tra i 1990 ed il 2004 è passata da 150 a 400 casi per 100.000 (2,5 volte) con un iniziale lieve calo tra il 2004 ed il 2005. La frazione di casi di tubercolosi attribuibili all'infezione da HIV nel mondo e nelle sei macroaree definite dall'WHO è globalmente di 9 casi di tubercolosi su 100 attribuibili all'infezione da HIV, 31% in Africa, 5% in America, 1,5% in Medio Oriente, 3% in Europa, 3% nel sud-est asiatico e 1% in Oceania e isole del Pacifico⁸. Nei paesi industrializzati l'impatto dell'infezione da HIV è molto più limitato che nei paesi più poveri. Infatti, la maggioranza dei paesi industrializzati ha ottenuto una riduzione dell'incidenza della tubercolosi nel corso di gran parte del ventesimo secolo. Pertanto la maggior parte dei casi di tubercolosi autoctoni occorrono in soggetti con età superiore ai 50 anni, in cui l'infezione da HIV è più rara. In altre parole, le due epidemie non si sovrappongono sensibilmente²⁴. Inoltre, l'introduzione della terapia anti-retrovirale basata sull'utilizzo di almeno tre farmaci (HAART) nei paesi ad elevato sviluppo socioeconomico ha nettamente modificato la prognosi dei soggetti coinfectati rallentando l'insorgenza dell'immuno-compromissione e quindi anche l'insorgenza della TB²⁸. In Europa occidentale¹², i dati sulla coinfezione con HIV e TB sono sporadici: in Estonia nel 2004 il 4,4% dei soggetti affetti da TB era coinfectato con HIV, il 15,7% in Portogallo ed il 5,1% in Spagna. I dati provenienti dall'Europa dell'est e dagli stati dell'ex-Unione Sovietica non consentono di estrapolare delle stime affidabili, tuttavia le stime di incidenza e di distribuzione per età per le due infezioni considerate separatamente suggeriscono una notevole sovrapposizione delle due epidemie ed uno scenario intermedio tra quello osservato nei paesi in via di sviluppo e quelli industrializzati^{29,30}. In Piemonte nel 2001, si è osservato che tra soggetti provenienti da paesi a basso sviluppo socio-economico il rischio di malattia tubercolare era 11 volte più elevato tra

i soggetti HIV positivi rispetto a quelli negativi. Un effetto ancora maggiore si osserva (52 volte) tra i soggetti provenienti da paesi a bassa incidenza tubercolare. In altre parole, la frazione di tubercolosi attribuibile alla coinfezione da HIV era di 11% tra i soggetti provenienti da paesi a bassa incidenza TB e di 5% tra quelli provenienti da paesi a elevata incidenza TB²⁴.

Immigrazione

I fenomeni migratori da paesi a bassa sviluppo socio-economico verso aree ad elevato sviluppo, che sono in corso da alcuni decenni con una intensità sempre crescente, hanno un impatto determinante nel plasmare l'epidemiologia delle malattie infettive in generale e della tubercolosi in particolare^{31,32}. Secondo alcuni autori l'importazione di casi di infezione e malattia tubercolare sembra essere una delle principali ragioni di inversione della tendenza da una costante riduzione dei tassi di incidenza nei paesi industrializzati³³. Dai dati europei nell'Europa occidentale circa il 20% dei casi di TB nel 2005 era in cittadini stranieri con 8 paesi con oltre il 50% dei casi attribuibili a nati all'estero o cittadini stranieri (10 paesi > 40%), mentre la percentuale di casi in cittadini stranieri sale al 69% considerando la fascia di età 15-44 anni. In Italia nel 2005 1089 casi di TB risultavano in persone nate all'estero (44%), 80% considerando la fascia di età 15-44 anni e meno del 9% tra i maggiori di 65 anni. Il 36% dei casi di TB negli stranieri sono forme non-polmonari, verso il 16% nei casi nati nell'Europa occidentale¹². Non è escluso che ciò possa essere conseguenza di un "bias" diagnostico a favore della TB negli stranieri per forme di più difficile diagnosi. Nel corso dei primi anni di immigrazione i soggetti migranti mantengono un rischio di sviluppare la malattia tubercolare simile o superiore a quello che avevano nel paese di provenienza, nel corso di diversi anni (2-5 anni) dal loro arrivo nel paese di immigra-

zione il loro rischio tende a scendere ma resta comunque più elevato rispetto a quello osservato nella popolazione autoctona^{34,35}, a causa delle generali condizioni di vita (condizioni socio sanitarie svantaggiate e con un ridotto accesso alle strutture sanitarie) e dei frequenti rientri nel paese di origine^{36,37}. Diversi studi di epidemiologia molecolare suggeriscono che la maggior parte dei casi di tubercolosi tra immigrati siano il frutto della riattivazione di un'infezione latente e dell'acquisizione di infezioni recenti nel paese di origine³⁸⁻⁴¹. Le tipologie di immigrazione differiscono sensibilmente da paese a paese, così come i sistemi di controllo e rilevazione dei casi, pertanto non è possibile fornire una misura riassuntiva dell'impatto che l'immigrazione ha sull'incidenza della tubercolosi in termini globali. Tuttavia diversi paesi o regioni europee hanno pubblicato dei dati: in Gran Bretagna nel 2004 il 64% di tutti i casi di tubercolosi erano registrati tra immigrati, in Francia nel 2001 erano il 35%, mentre in Olanda è stimato che passeranno dal 12% al 22%. In Piemonte nel 2005 il 53% di tutti i casi di tubercolosi tra i soggetti HIV negativi ed il 32% tra gli HIV positivi era attribuibile all'immigrazione¹².

Antibiotico-resistenza

Un altro possibile causa dell'attuale situazione epidemiologica della TB è la diffusione di forme polifarmacoresistenti (MDR-TB). Le stime dell'WHO dicono che ci sono circa mezzo milione di nuovi casi di MDR-TB all'anno. Le regioni più affette sono quelle dell'Europa orientale e alcune aree della Cina. Nell'Europa dell'est, la MDR-TB conta il 50% dei casi, contro la media del 12% nel resto del mondo. In Europa, l'ufficio regionale del WHO ha dichiarato uno stato di emergenza per quanto riguarda i paesi dell'area ex-sovietica. Il crollo dell'URSS ha provocato un aumento del numero di casi del 15% ogni anno. Anche se in tempi recenti l'incremento sembra essere rallentato,

il numero complessivo di casi rimane molto alto^{1 12 42 43}. In alcuni casi, attualmente ancora piuttosto rari, la MDR-TB può trasformarsi in una forma di infezione ancora più difficile da trattare, in quanto resistente anche ai farmaci di seconda linea, e definita per questo XDR-TB (*eXtensively Drug-Resistant*)⁴⁴. Per quanto riguarda l'Italia occorre tenere conto che non esiste un sistema nazionale di monitoraggio delle resistenze: dai dati provenienti dall'Osservatorio SMIRA ("Studio Multicentrico Italiano sulle Resistenze ai Farmaci Antitubercolari", studio collaborativo, ma discretamente rappresentativo) sembrerebbe che l'MDR-TB sia ancora un fenomeno marginale, non comunque in grado di impattare significativamente sull'epidemiologia della malattia. Nel 2005 sui ceppi su cui fu condotto il test di sensibilità i casi MDR sarebbero l'1,6% dei nuovi casi (resistenza iniziale) e il 17,7% dei casi ritrattati (resistenza acquisita), simile alle proporzioni riscontrate nell'Europa occidentale⁴⁵⁻⁴⁸. Allo stato attuale delle conoscenze, con l'eccezione di alcune limitate zone geografiche, non sembra che l'impatto delle resistenze agli antitubercolari sull'epidemiologia della tubercolosi sia rilevante.

Altri fattori di rischio

In particolare nei paesi a bassa incidenza di TB alcuni fattori di rischio per la TB possono agire in modo particolare su alcuni gruppi di popolazione. La dimensione di questi gruppi e quindi il loro peso sull'epidemiologia della tubercolosi possono variare nel tempo e tra paesi, ed anche localmente all'interno dello stesso paese. In alcune situazioni il rischio consiste in un'elevata probabilità di esposizione a contagio per la elevata probabilità di contatti ravvicinati e prolungati con casi di TB contagiosa. Altre situazioni riguardano l'elevato rischio di sviluppare la malattia una volta che sia avvenuto il contagio. In alcune situazioni i due modelli di rischio sono compresenti (p. es. soggetti HIV positivi che

vivono in strutture per persona senza fissa dimora) con moltiplicazione del rischio di malattia^{25 26}.

Aumentata probabilità di contagio

La probabilità di contagio per la TB, come per le altre malattie a trasmissione aerea, è funzione del numero di malati contagiosi presente nella popolazione: si stima che per ogni 50 malati di tubercolosi contagiosi su 100.000 soggetti nella popolazione si abbia un incremento dell'1% del tasso annuale di infezione⁴⁹. Un malato di tubercolosi è in grado mediamente di trasmettere l'infezione a 5-10 persone ma questo numero può aumentare anche di un ordine di grandezza in particolari situazioni²⁵. Il rischio di ciascuna persona di contrarre l'infezione dipende da un lato dalle caratteristiche del malato (carica bacillare emessa, virulenza dei batteri) e dal volume d'aria cumulativo condiviso dal contattato con lo stesso malato: quest'ultimo a sua volta è funzione della vicinanza col malato, della durata del contatto nonché dei ricambi d'aria nell'ambiente. Esposti a rischio aumentato di contagio sono le persone immigrate da paesi dove, a causa dell'elevata prevalenza della TB, le probabilità di contagio sono superiori a quelle del paese di nuova residenza. Di questa situazione si è già discusso per il suo elevato impatto sull'epidemiologia della TB in particolare in paesi industrializzati. Altre situazioni note sono quelle delle istituzioni in cui si trovano con maggiore probabilità soggetti potenzialmente contagiosi. Questo rischio può riguardare sia gli operatori, sia gli ospiti delle stesse strutture.

Strutture sanitarie

La trasmissione dell'infezione tubercolare all'interno di strutture sanitarie e di assistenza cronica a soggetti potenzialmente contagiosi ha sempre esposto gli operatori sanitari al rischio di infezione. Nel corso

dei primi anni '50 del ventesimo secolo nei paesi industrializzati il rischio di infezione tubercolare tra gli operatori sanitari è visto come un rischio professionale. La progressiva introduzione di misure di prevenzione e controllo e la riduzione della prevalenza della tubercolosi nella popolazione generale hanno ridotto sensibilmente il rischio tra gli operatori professionali della salute. Nei paesi in via di sviluppo, dove la prevalenza della tubercolosi resta elevata e l'utilizzo di misure di natura preventiva è incostante, il rischio di infezione e malattia tubercolare tra gli operatori sanitari resta molto elevato⁵⁰⁻⁵⁴. Da quando la tubercolosi si è ripresentata come problema di salute pubblica nella popolazione generale nei paesi industrializzati, la sorveglianza ed il controllo dell'infezione nelle strutture sanitarie sono stati oggetto di una rinnovata attenzione⁵⁴⁻⁵⁵. In particolare, diverse agenzie sanitarie internazionali, nazionali e locali e società scientifiche hanno messo a punto dei protocolli per la prevenzione ed il controllo della trasmissione della malattia all'interno delle strutture sanitarie e per la tempestiva diagnosi e terapia dell'infezione tubercolare latente tra gli operatori sanitari²⁰⁻⁵⁰⁻⁵⁶. La probabilità che l'infezione tubercolare venga efficacemente trasmessa ad un soggetto suscettibile dipende dal numero di soggetti contagiosi (casi) con cui questo viene in contatto, dalla durata del contatto e dalla contagiosità dei casi. Inoltre, la ventilazione dell'ambiente in cui il contatto avviene modula la probabilità di trasmissione⁵⁰. Pertanto il rischio di un operatore sanitario di essere infettato dipende sia della prevalenza della tubercolosi nella popolazione generale sia del tipo di attività che svolge e dall'ambiente in cui la svolge. Sia nei paesi a basso ed intermedio sviluppo socio-economico⁵¹, sia nei paesi ad alto reddito⁵⁷⁻⁵⁹ il maggior rischio di trasmissio-

ne si osserva nei servizi specialistici per la diagnosi e cura di malattie respiratorie e nei laboratori microbiologici, mentre le figure più colpite sono gli infermieri, i tecnici di radiologia e laboratorio e coloro che assistono i soggetti affetti da tubercolosi o che sono deputati alla pulizia dei locali in cui questi sono ricoverati. È tuttavia importante sottolineare che, nonostante sia possibile definire in modo qualitativo quali siano le mansioni e le sedi lavorative a maggior rischio, l'eterogeneità degli studi condotti fino ad ora non consente di fornire stime aggregate del rischio nei diversi gruppi professionali⁵⁸. Tuttavia i risultati dei diversi studi sono concordi nell'indicare che gli operatori sanitari, nei paesi industrializzati, sono soggetti ad un rischio tra circa 2 e 7 volte maggiore di infezione tubercolare rispetto alla popolazione generale e tra circa 1,5 e 3,5 volte di tubercolosi. Mentre nei paesi in via di sviluppo la frazione di infezione tra gli operatori sanitari attribuibile alle attività lavorative oscilla tra circa il 2,5% ed il 11,3% ed il rischio di ammalarsi di tubercolosi è tra circa 1,5 e 14 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Gli studi condotti sia nei paesi industrializzati⁵⁸⁻⁵⁹ che nei paesi in via di sviluppo⁵¹ mostrano che l'implementazione di misure preventive, la maggioranza delle quali di natura comportamentale ed organizzativa piuttosto che tecnologica, sono efficaci nel ridurre l'infezione tra gli operatori sanitari purché queste misure vengano periodicamente e regolarmente promosse dalla autorità sanitarie. In generale, è stato osservato che il rischio annuale di infezione tubercolare negli studi precedenti l'introduzione sistematica delle misure di prevenzione e controllo oscillava tra 0,1% e 10%, mentre in quelli eseguiti dopo l'introduzione sistematica delle misure oscillava tra 0,1% e 1,2%.

Istituti penitenziari

Le prigioni hanno alti tassi dell'infezione di epatite, HIV, malattia mentale e la tubercolosi^{60,61}. La TB è una causa importante della morte in prigioni, principalmente come conseguenza del sovraffollamento, della compromissione dello stato fisico e della mancanza di adeguato trattamento. La popolazione di prigionieri è rappresentata prevalentemente da maschi tra i 18 e i 44 anni con una sovra-rappresentazione di gruppi marginali (tossicodipendenti, immigrati clandestini, soggetti senza fissa dimora, nomadi e persone mentalmente disturbate). I carcerati sono spesso ospitati in istituti sovraffollati, con inadeguate condizioni sanitarie, igieniche e di ventilazione. Le strutture sanitarie non sono sempre adeguate e l'accesso è spesso reso difficile dalla condizione carceraria⁶². Le carceri sono considerate una vera e propria riserva di TB verso la popolazione: i tassi di TB nelle carceri sono stimati essere 10-15 volte quelli della popolazione generale nei paesi sia ad alta, sia a bassa prevalenza⁶³. Sono riportati tassi di incidenza nelle prigioni fino a 9000 casi /100.000, con rischi relativi alla popolazione generale superiori a 50⁶². Inoltre sono riportati tassi elevati di TB MDR nelle carceri (USA 32% nel 91, Spagna 6% nel 94), a causa delle stesse condizioni ambientali e della difficoltà di accesso alla diagnosi e a trattamenti adeguati. La coesistenza HIV aumenta ulteriormente il rischio: si stima che la prevalenza di infezione HIV sia 60-70 volte quello della popolazione generale^{60,62,64}. È peraltro noto il rischio di diffusione dalla carceri alla comunità della Tubercolosi: il detenuto si infetta in carcere e, una volta rimesso in libertà, si ammalava divenendo fonte di contagio⁶². Anche il personale carcerario, in particolare quello addetto all'assistenza sanitaria è ad alto rischio di TB⁶⁴. Alcuni studi riferiscono tassi di infezione nel personale 10 volte superiori a quelli della popolazione generale.

Comunità di soggetti poveri o senza fissa dimora (compresi i centri di raccolta per rifugiati o soggetti richiedenti asilo)

I ricoveri per soggetti appartenenti alle suddette categorie sono considerati a rischio per la TB⁶⁰. I gruppi sociali svantaggiati soffrono di numerosi problemi di salute, tra cui quello della TB. In particolare in questi gruppi si sommano più fattori di rischio:

- vita in comunità chiusa;
- difficoltoso accesso ai servizi sanitari;
- precarie condizioni economiche.

Inoltre molto frequentemente si associano uno o più ulteriori fattori di rischio:

- uso di alcool e droghe;
- provenienza da paesi ad alta prevalenza di TB;
- età anziana.

Si stima che i tassi di tubercolosi tra i soggetti senza fissa dimora siano fino fra 300-1500/100.000⁶⁵.

Ricoveri per anziani lungo degenti

Nei paesi a bassa prevalenza di TB le persone di età superiore ai 65 anni costituiscono una estesa riserva di infezione TB latente (ITBL)¹². Nel 2005 in Italia oltre 1000 casi di TB (pari al 25% di tutti i casi, si è manifestato in anziani sopra i 65 anni di età; di questi 700 erano forme polmonari: poiché molti casi sono contagiosi vi sono elevati rischi di trasmissione della TB¹³ quando gli anziani risiedono in residenze per lungo degenti. Alcuni studi dimostrano che gli anziani residenti in strutture per lungo degenti hanno incidenze più elevate di TB rispetto agli anziani nella comunità esterna. Il personale delle strutture ha un rischio di TB 3 volte superiore a quello di persone di pari età e sesso. Vi sono casi documentati di trasmissione della TB tra residenti e tra residenti e personale⁶⁰.

Situazioni i cui aumenta il rischio di malattia negli infettati

In situazioni di immuno-competenza la probabilità che una persona contagiata da un caso di tubercolosi sviluppi la malattia è di circa il 5% entro i primi due anni: la probabilità di ammalarsi nel corso della vita è stimata tra il 7%-10% nei portatori di ITBL^{25 49}. Diverse situazioni cliniche e personali aumentano il rischio di Tubercolosi se la persona affetta è portatrice di ITBL.

La Tabella IV⁵⁶ elenca le più note situazioni in cui il rischio di TB è aumentato. Si tratta in generale di situazioni in cui lo risposta immunitaria cellulo-mediata è ridotta o compromessa dalla malattia (Infezione HIV, silicosi, diabete, insufficienza renale), dal comportamento a rischio (abuso di droghe) o dal trattamento medico (trapianto d'organo, gastrectomia, trattamento anti TNF α).

Strategie di controllo

L'impatto dell'abbandono¹⁵ o dell'implementazione di adeguate misure di controllo della tubercolosi sulla epidemiologia della malattia è storicamente dimostrato¹⁰. In particolare al rilassamento e abbandono dei programmi di controllo è stata in parte riferita l'epidemia tubercolare negli anni '80, così come alla implementazione della strategia di controllo, in particolare la strategia DOTS (*Directly Observed Treatment Strategy*) in paesi ad elevata prevalenza, è attribuito un ruolo nella stabilizzazione

dell'epidemia TB degli ultimi anni^{20 45 66-70}). In occasione della giornata mondiale contro la tubercolosi, il 24 marzo 2007, l'WHO lanciò la "Stop TB strategy". L'obiettivo era continuare a diffondere iniziative di controllo della tubercolosi nel mondo e al contempo combattere la diffusione delle co-infezioni tra TB e HIV e il problema della MDR-TB. La nuova strategia Stop TB fa seguito al Piano globale lanciato nel 2006⁵, un piano ambizioso che prevede la spesa di oltre 56 miliardi di dollari per il trattamento di almeno 50 milioni di malati, il dimezzamento della prevalenza e della mortalità e la possibilità di salvare oltre 14 milioni di vite nei prossimi 10 anni^{6 68} (<http://www.stoptb.org/globalplan/>). La strategia Stop TB si basa sull'esperienza e i risultati del progetto DOTS¹ oggi attivo in 183 paesi, espandendolo. Uno sforzo particolare verrà effettuato sul fronte dell'accesso e della qualità delle cure, così come sull'introduzione di innovazioni basate su prove di efficacia. La strategia si basa su sei linee di azione:

- promuovere l'espansione di DOTS e il suo rafforzamento;

Tabella IV. Situazioni di rischio di sviluppo di TB⁵⁶.

Fattore di rischio	TB casi/1000 persone-anni
Infezione HIV	35,0-162
Uso di droghe e.v. HIV+	76,0
HIV- o ignoto	10,0
Silicosi	68,0
Infezione recente (< 1 anno)	12,9
Infezione nei 10 anni precedenti	1,6
Esiti di TB non trattata	2-14
Condizioni cliniche	Rischio relativo
Trapianto d'organo	37
Silicosi	30
Insufficienza renale cronica	10-25,3
Gastrectomia	2,5
Diabete mellito	2,0-41
Trattamento anti TNF α	48
Contatti di casi contagiosi	5-10

- migliorare la qualità dei servizi, rendendoli ampiamente accessibili a tutti coloro che ne hanno bisogno, incluse le fasce di popolazione più povere e più vulnerabili, riuscendo a portare DOTS anche nelle aree più emarginate e lontane;
- rispondere alla sfida posta dalle co-infezioni TB/HIV, dal problema delle resistenze multiple (MDR-TB e XDR-TB) e da altri ostacoli. La risposta a queste problematiche richiede un'azione ben più incisiva di quella prevista da DOTS ed è essenziale al raggiungimento degli obiettivi posti per il 2015;
- contribuire al rafforzamento dei sistemi sanitari. I programmi nazionali di controllo devono contribuire alla strategia globale sul fronte di: finanziamento, pianificazione, gestione, informazione, sistema di fornitura e offerta di servizi innovativi;
- coinvolgere tutti gli operatori sanitari. I pazienti di TB necessitano di sostegno e assistenza da parte di una vasta gamma di operatori: pubblici, privati, di associazioni e volontari. Per rendere accessibili e disponibili a tutti i pazienti cure di alta qualità è necessario mobilitare tutti gli operatori coinvolti;
- responsabilizzare e coinvolgere direttamente le comunità e le persone affette da TB. I progetti di cura nelle comunità hanno dimostrato che un ruolo molto importante nel controllo della TB può essere svolto dalle reti sociali e comunitarie che possono mobilitare la società civile e fornire adeguato sostegno politico ai programmi di controllo della TB;
- migliorare e promuovere la ricerca. Gli strumenti attualmente disponibili possono controllare la TB, ma il miglioramento delle pratiche e l'eliminazione della malattia dipendono dallo sviluppo di nuovi sistemi diagnostici, farmaci e vaccini.

In Europa la sorveglianza ed il controllo della TB sono coordinate da Euro-TB^{11 12 19 45} con lo scopo di standardizzare le attività di

prevenzione e controllo della tubercolosi nei 53 paesi europei che costituiscono la regione Europa del WHO. In particolare, l'attività di prevenzione e controllo si fonda sulla segnalazione tempestiva di tutti i casi di malattia, sulla sorveglianza degli esiti del trattamento anti-tubercolare standardizzato e delle antibiotico resistenze. Inoltre, diversi paesi o Regione Europee hanno messo in atto sistemi di sorveglianza mirati a popolazioni ad alto rischio, come gli immigrati, i soggetti senza fissa dimora e gli operatori sanitari⁴⁵. In Italia il tentativo di coordinamento nazionale delle misure di controllo della tubercolosi, con un importante stimolo dato dalle società scientifiche^{26 55} ha prodotto linee guida nazionali²⁰. Attualmente il Ministero della Salute, attraverso il CCM (Centro di Controllo delle Malattie)²³ ha iniziato un azione di coordinamento tra la Regioni: tuttavia la larga autonomia delle Regioni italiane in tema di programmazione sanitaria, compresa la salute pubblica, ha prodotto una situazione molto disomogenea sul territorio nazionale. Stop TB Italia (<http://www.stoptb.it/>), affiliata a STOP-TB internazionale, nasce con l'obiettivo di finanziare progetti di ricerca medico scientifica ed operativa affidati a Fondazioni od Istituti che già operano con successo nel campo, promuovere attività di formazione volte a sensibilizzare la comunità e le Istituzioni competenti. Stop TB Italia può vantare nel suo staff esperti impegnati nei principali campi di lotta della malattia: professionisti che operano da anni in paesi ad alta endemia, fornendo assistenza tecnica in loco per il controllo della tubercolosi.

Conclusioni

La conoscenza della diffusione della TB e del suo andamento nel tempo, ancorché incompleta e frammentaria e con caratteristiche di disomogeneità tra i diversi paesi, offre un supporto irrinunciabile per disegnare una

strategia di controllo. La miglior conoscenza globale e locale sulla diffusione dei diversi fattori di rischio e sul loro effetto sull'epidemiologia della TB, spesso basata su studi datati e condotti con metodologie disomogenee, dovrà essere migliorata con lo sforzo dei ricercatori. L'adozione internazionale di sistemi standardizzati di sorveglianza dalla malattia, che prevedano l'utilizzo di fonti indipendenti almeno nei paesi con maggiori risorse (notifiche, segnalazioni dei laboratori e delle anatomie patologiche, sorveglianza degli esiti del trattamento, sorveglianza delle resistenze)¹², insieme al diffondersi dei metodi di epidemiologia molecolare³⁸ permetteranno, nel prossimo futuro, di meglio mirare le strategie di intervento verso il controllo e, dove realistico, l'eradicazione della TB.

Bibliografia

- 1 World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007*. (WHO/HTM/TB/2007.376). Geneva 2007.
- 2 de Vries G, van Hest RAH, Richardus JH. *Impact of mobile radiographic screening on tuberculosis among drug users and homeless persons*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:201-7.
- 3 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1989;320:545-50.
- 4 Seidler A, Nienhaus A, Diel R. *Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas*. Respiration 2005;72:431-46.
- 5 Raviglione MC, Uplekar MW. *WHO's new Stop TB Strategy*. Lancet 2006;367:952-5.
- 6 Squire SB, Obasi A, Nhlema-Simwaka B. *The global plan to Stop TB: a unique opportunity to address poverty and the millennium development goals*. Lancet 2006;367:955-7.
- 7 Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. *Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country*. JAMA 1999;282:677-86.
- 8 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic*. Arch Int Med 2003;163:1009-21.
- 9 Zumla A, Malon P, Henderson J, et al. *Impact of HIV infection on tuberculosis*. Postgrad Med J 2000;76:259-68.
- 10 Ayvazian LF. *History of tuberculosis*. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis. A comprehensive international approach*. New York: Dekker 1993, pp. 1-20.
- 11 Antoine D, Schwoebel V, Veen J, et al. *Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region 1995-1996*. Euro Surveill 1998;3:103-7.
- 12 EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. *Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005, Institut de veille sanitaire*. March 2007. Saint-Maurice, France, 2007.
- 13 Ministero della Salute - Repubblica Italiana. *Bollettino epidemiologico riguardano delle notifiche di malattie infettive 2007*.
- 14 Ministero della Salute, Repubblica Italiana. *Epidemiologia della tubercolosi in Italia (anni 1995-2005) 2007*.
- 15 CDC. *A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States*. MMWR 1989;38(Suppl):1-25.
- 16 Broekmans JF. *Tuberculosis and HIV-infection in developing countries*. Trop Geogr Med 1991;43:S13-S21.
- 17 Broekmans JF. *Tuberculosis control in low-prevalence countries*. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis. A comprehensive international approach*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2000, pp. 75-92.
- 18 Baussano I, Bugiani M, Gregori D, et al. *Undetected burden of tuberculosis in a low-prevalence area*. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:415-21.
- 19 Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, et al. *Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases*. Eur Respir J 1996;9:1097-104.
- 20 Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato IRelPAdTeB. *Linee-guida per il con-*

- trolo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112. 1998.
- 21 Migliori GB, Spanevello A, Ballardini L, et al. *Validation of the surveillance system for new cases of tuberculosis in a province of northern Italy. Varese Tuberculosis Study Group.* Eur Respir J 1995;8:1252-8.
- 22 Faggiano F, Vigna-Taglianti FD, Versino E, et al. *Tuberculosis incidence in Turin, Italy, 1973-1999.* Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:171-9.
- 23 Centro Controllo delle Malattie (CCM), Ministero della Salute. Progetto TBC - Sottoprogetto "Sorveglianza della tubercolosi". 2006.
- 24 Baussano I, Bugiani M, Gregori D, et al. *Impact of immigration and HIV infection on tuberculosis incidence in an area of low tuberculosis prevalence.* Epidemiol Infect 2006;134:1353-9.
- 25 ATS/CDC. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221S-2247.
- 26 AIPO Gruppo di Studio Tubercolosi. *Protocollo per un programma di eradicazione della TBC. I Consensus Conference sull'Eradicazione della Tubercolosi Livigno 5-6 giugno 1992.* Rass Patol App Respir 1992;7(Suppl.1).
- 27 Godfrey-Faussett P, Maher D, Mukadi YD, et al. *How human immunodeficiency virus voluntary testing can contribute to tuberculosis control.* Bull World Health Organ 2002;80:939-45.
- 28 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, et al. *Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment.* Lancet 2006;367:926-37.
- 29 Hamers FF, Downs AM. *HIV in central and eastern Europe.* Lancet 2003;361:1035-44.
- 30 Schwalbe N, Harrington P. *HIV and tuberculosis in the former Soviet Union.* Lancet 2002;360 (Suppl.):s19-s20.
- 31 Gushulak BD, MacPherson DW. *Globalization of infectious diseases: the impact of migration.* Clin Infect Dis 2004;38:1742-8.
- 32 Ormerod P. *Tuberculosis and immigration.* Br J Hosp Med 1996;56:209-12.
- 33 Wolleswinkel-van BJ, Nagelkerke NJ, Broekmans JF, et al. *The impact of immigration on the elimination of tuberculosis in The Netherlands: a model based approach.* Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:130-6.
- 34 Farah MG, Meyer HE, Selmer R, et al. *Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway.* Int J Epidemiol 2005;34:1005-11.
- 35 Wang JS, Allen EA, Enarson DA, et al. *Tuberculosis in recent Asian immigrants to British Columbia, Canada: 1982-1985.* Tubercle 1991;72:277-83.
- 36 Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. *Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace.* Am Rev Respir Dis 1979;119:11-8.
- 37 Ponticiello A, Sturkenboom MC, Simonetti A, et al. *Deprivation, immigration and tuberculosis incidence in Naples, 1996-2000.* Eur J Epidemiol 2005;20:729-34.
- 38 Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, et al. *Impact of immigration on the molecular epidemiology of M. tuberculosis in a low-incidence country.* Am J Respir Crit Care Med 2007;200702-2187OC.
- 39 Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al. *Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis.* J Clin Microbiol 2001;39:2213-8.
- 40 Barnes PF, Cave MD. *Molecular epidemiology of tuberculosis.* N Engl J Med 2003;349:1149-56.
- 41 Seidler A, Nienhaus A, Diel R. *The transmission of tuberculosis in the light of new molecular biological approaches.* Occup Environ Med 2004;61:96-102.
- 42 Migliori GB, Ambrosetti M, Fattorini L, et al. *Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) Study Group.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:940-6.
- 43 Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. *Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997.* N Engl J Med 1998;338:1641-9.
- 44 Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al. *Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition.* Eur Respir J 2007;30:623-6.

- 45 Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. *European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence: recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group.* Eur Respir J 2002;19:765-75.
- 46 Ferrara G, Richeldi L, Bugiani M, et al. *Management of multidrug-resistant tuberculosis in Italy.* Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:507-13.
- 47 Migliori GB, Ambrosetti M, Fattorini L, et al. *Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance: results of the 1998/1999 proficiency testing in Italy. SMIRA (Italian Multicentre Study on Antituberculosis Drug Resistance) Study Group.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:940-6.
- 48 Migliori GB, Centis R, Fattorini L, et al. *Monitoring the quality of laboratories and the prevalence of resistance to antituberculosis drugs: Italy, 1998-2000.* Eur Respir J 2003;21:129-34.
- 49 Rieder H. *Annual risk of infection with Mycobacterium tuberculosis.* Eur Respir J 2005;25:181-5.
- 50 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al; CDC. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005.* MMRW 2005;54:1-147.
- 51 Joshi R, Reingold AL, Menzies D, et al. *Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review.* PLoS Med 2006;3:e494.
- 52 Menzies D, Fanning A, Yuan L, et al. *Tuberculosis among health care workers.* N Engl J Med 1995;332:92-8.
- 53 WHO/CDC/IUATLD. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings.* Geneva 1999, pp. 1-50.
- 54 Sepkowitz KA. *Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective.* Ann Intern Med 1994;120:71-9.
- 55 Bugiani M. *AIPO-Tuberculosis GD.* [Proposed protocol for the prevention of tuberculosis transmission among health workers. Application to the DLGS 626/94 and successive modifications. AIPO-Tuberculosis Working Group] Med Lav 1997;88:237-49.
- 56 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control.* London: Royal College of Physicians, 2006.
- 57 Diel R, Seidler A, Nienhaus A, et al. *Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area.* Respir Res 2005;6:35.
- 58 Seidler A, Nienhaus A, Diel R. *Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas.* Respiration 2005;72:431-46.
- 59 Baussano I, Bugiani M, Carosso A, et al. *Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures.* Occup Environ Med 2007;64:161-6.
- 60 Stead WW. *Special problems in tuberculosis. Tuberculosis in the elderly and in residents of nursing homes, correctional facilities, long-term care hospitals, mental hospitals, shelters for the homeless, and jails.* Clin Chest Med 1989;10:397-405.
- 61 Drobniewski FA, Balabanova YM, Ruddy MC, et al. *Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners.* Eur Respir J 2005;26:298-304.
- 62 Bock NN. *Tuberculosis in Correctional Facilities.* In: Reichman L-B, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis. A comprehensive international approach.* New York: Marcel Dekker 2000, pp. 645-663.
- 63 Stern V. *Problems in prisons worldwide, with a particular focus on Russia.* Ann N Y Acad Sci 2001;953:113-9.
- 64 Mitchell CS, Gershon RR, Lears MK, et al. *Risk of tuberculosis in correctional healthcare workers.* J Occup Environ Med 2005;47:580-6.
- 65 Kumar D, Citron KM, Leese J, et al. *Tuberculosis among the homeless at a temporary shelter in London: report of a chest X ray screening programme.* J Epidemiol Community Health 1995;49:629-33.
- 66 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. *Controlling tuberculosis in the United States.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169-227.
- 67 Baltussen R, Floyd K, Dye C. *Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries.* BMJ 2005;331:1364.

- ⁶⁸ Dye C, Watt CJ, Bleed DM, et al. *Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally*. JAMA 2005;293:2767-75.
- ⁶⁹ Fair E, Hopewell PC, Pai M. *International standards for tuberculosis care: revisiting the cornerstones of tuberculosis care and control*. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5:61-5.
- ⁷⁰ Migliori GB, Centis R. *Problems to control TB in Eastern Europe and consequences in low incidence countries*. Monaldi Arch Chest Dis 2002;57:285-90.

I NUOVI TEST PER LA DIAGNOSI DI INFEZIONE TUBERCOLARE

Luca Richeldi, Stefania Cerri, Monica Losi, Pietro Roversi, Giovanni Ferrara**, Leonardo Fabbri
 Clinica Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Modena e Reggio Emilia;

* Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Perugia; ** U.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "S. Maria", Terni

Introduzione

Dopo oltre 120 anni dalla scoperta dell'agente eziologico della tubercolosi da parte di Robert Koch e nonostante i progressi compiuti nella comprensione del meccanismo patogenetico del *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* – MTB) e l'introduzione di efficaci combinazioni di farmaci, la tubercolosi rappresenta tuttora la principale causa di morte da singolo agente infettivo nel mondo ¹.

Risposta immunitaria nei confronti di *M. tuberculosis*

La risposta immunitaria nei confronti di MTB è sfaccettata e complessa. I linfociti T sono i componenti essenziali della risposta protettiva e la loro interazione con i macrofagi infettati da MTB è cruciale per il controllo dell'infezione. La risposta immunitaria ha inizio quando MTB raggiunge gli alveoli, dove viene catturato dai macrofagi alveolari. I micobatteri così entrano nel parenchima polmonare e possono replicarsi all'interno dei macrofagi. In risposta all'infezione da MTB, in parte attraverso la stimolazione dei *Toll-like receptors* (TLR), i macrofagi producono citochine infiammato-

rie e chemochine che agiscono quali segnali di infezione ², inducendo la migrazione di monociti-macrofagi e di cellule dendritiche a livello del sito di infezione. Le cellule dendritiche che catturano i micobatteri, maturano ^{3,4} e migrano ai linfonodi regionali, dove inducono il *priming* di linfociti T CD4 e CD8 antigene-specifici nei confronti di antigeni micobatterici ⁵. I linfociti T così stimolati proliferano e migrano a livello polmonare in risposta alle chemochine prodotte a seguito dell'infezione da MTB. La migrazione dei macrofagi e delle cellule T a livello del sito di infezione culmina con la formazione del granuloma, la lesione caratteristica della tubercolosi ⁶. Il granuloma circonda i bacilli, che risiedono all'interno dei macrofagi, e agisce come barriera che impedisce la diffusione dei micobatteri alle restanti aree del polmone. Inoltre, il granuloma funziona come un microambiente immunologico che facilita l'interazione tra linfociti T, macrofagi e citochine. Tuttavia, il granuloma rappresenta anche una sede in cui MTB può persistere per un lungo periodo di tempo. Nella maggior parte dei casi il granuloma contiene l'infezione, ma un limitato numero di bacilli sopravvive al suo interno: questa condizione viene definita infezione tubercolare latente (ITBL). I bacilli che sopravvivono all'interno dei tessuti dell'ospite costituiscono un

réservoir di infezione che si può riattivare in qualsiasi momento della vita, come conseguenza di una compromissione del sistema immunitario, determinando la comparsa di una tubercolosi (TB) attiva.

L'interferone γ (IFN- γ) è la citochina chiave nella risposta immune nei confronti di MTB, in particolare agisce attivando il *killing* dei bacilli intracellulari da parte dei macrofagi. Le principali cellule che producono IFN- γ sono i linfociti T CD4 e CD8 e le cellule *natural killer* ⁷.

Diagnosi di infezione tubercolare

Come ogni altra malattia infettiva, la diagnosi di infezione tubercolare dovrebbe essere basata sull'identificazione dell'agente causale in campioni biologici, in particolare attraverso l'esame microscopico diretto per la ricerca di bacilli alcool acido resistenti e l'esame colturale per MTB. Tuttavia l'infezione tubercolare ha una storia naturale peculiare caratterizzata da un periodo di latenza di durata variabile. Lo stato di ITBL per definizione è caratterizzato dalla presenza di una risposta immunitaria nei confronti di MTB, in assenza di segni o sintomi di malattia attiva: nella condizione di ITBL non è possibile isolare micobatteri dai campioni biologici.

Dal momento che il numero di casi di tubercolosi attiva è in diminuzione, la diagnosi ed il trattamento dell'infezione latente sono diventati importanti obiettivi di qualsiasi programma di controllo della tubercolosi. Fino a pochi anni fa, l'unico test disponibile per la diagnosi di ITBL era il test cutaneo tuberculino (TCT), sviluppato nel 1910 ⁸. Il TCT è il più vecchio test diagnostico test in uso nella pratica clinica, praticamente immutato fin dalla sua prima introduzione. Il TCT si basa sull'iniezione intradermica di un derivato proteico purificato (*purified protein derivative* – PPD) da coltura di MTB in terreno liquido. Il PPD contiene più di 200 antigeni

e la maggior parte di essi presentano cross-reattività con i micobatteri non-tubercolari e con il bacillo di Calmette-Guérin (noto come BCG), che è tuttora utilizzato nei programmi di vaccinazione contro la tubercolosi. Il TCT è gravato da una serie di limiti, a causa dei quali non può essere considerato il test ideale per la diagnosi di infezione tubercolare. In primo luogo, tra i gruppi ad alto rischio, che rappresentano i principali destinatari dei programmi di controllo per la diagnosi ed il trattamento dell'infezione latente (in particolare i soggetti con infezione da HIV o i pazienti che assumono terapie immunosoppressive), il TCT è più spesso falsamente negativo ⁹. Pertanto, la scarsa sensibilità del TCT ha un impatto negativo nella gestione di quei soggetti che beneficerebbero maggiormente dei programmi mirati di screening e di trattamento. Questo stesso limite si applica all'uso del TCT quale ausilio diagnostico nella valutazione di casi di sospetta tubercolosi attiva, in particolare quando si attende o quando non è possibile avere una conferma microbiologica. Dal momento che l'infezione è un requisito necessario affinché si possa successivamente sviluppare una tubercolosi attiva, un test che abbia una elevata sensibilità per la diagnosi di infezione da MTB sarebbe di ausilio nella diagnosi di tubercolosi, in particolare nei pazienti immunodepressi. Tuttavia, a causa della sua scarsa sensibilità, un TCT negativo in questo tipo di pazienti è pressoché invariabilmente inutile dal punto di vista clinico e quindi la sua esecuzione non è raccomandata dalle attuali linee guida ¹⁰. Il secondo principale limite del TCT è legato alla sua scarsa specificità a causa della reattività crociata del PPD con il BCG e con la maggior parte dei micobatteri non tubercolari ⁹. Infatti, i soggetti vaccinati con BCG ma non infettati da MTB potranno avere un risultato falsamente positivo al TCT. Il BCG è il vaccino più largamente usato a livello mondiale e si calcola che sia stato somministrato a più di 3 miliardi di persone ¹¹. È stato riporta-

to che anche reazioni nettamente positive al TCT in soggetti adulti che vivono in aree a bassa prevalenza tubercolare possono essere secondarie ad una precedente vaccinazione con BCG¹², ed una metanalisi ha dimostrato che la somministrazione del BCG aumenta la probabilità di avere un TCT falsamente positivo anche 15 anni dopo la vaccinazione¹³. Sebbene riducendo la soglia di positività del TCT si ottenga un incremento della sensibilità, così facendo si corre il rischio di prescrivere un trattamento dell'ITBL ad un maggior numero di soggetti con TCT positivo, ma verosimilmente non infettati. Dal momento che la prevalenza dell'ITBL è in calo nei paesi a bassa prevalenza, una crescente proporzione dei risultati positivi al TCT potrà essere dovuta ad una precedente vaccinazione con BCG, cosicché la scarsa specificità del TCT diventerà il principale ostacolo al raggiungimento dell'obiettivo di debellare la tubercolosi¹⁴.

D'altro canto il TCT non è il test ideale per la diagnosi di ITBL in ragione di alcune caratteristiche tecniche intrinseche alla metodica. Il test è basato su una risposta immune di ipersensibilità ritardata *in vivo*, che si manifesta 48-72 ore dopo la somministrazione del test, pertanto è necessaria una visita di ritorno per la lettura del risultato. Inoltre il test è caratterizzato da una variabilità inter-operatore sia nella fase di somministrazione (l'iniezione intradermica) sia nella fase di interpretazione del risultato (che viene espresso in termini di mm di diametro dell'infiltrato cutaneo).

Nonostante questi limiti, il TCT è ancora ampiamente utilizzato poiché si è dimostrato in grado di predire il rischio di tubercolosi attiva in soggetti con infezione latente. Inoltre studi clinici hanno dimostrato che il trattamento dell'ITBL, diagnosticata tramite TCT, riduce il rischio di sviluppare una tubercolosi attiva di circa 60%¹⁵. Queste solide

evidenze sperimentali sono state tradotte in programmi mirati di screening e trattamento dell'ITBL nei paesi sviluppati^{16 17}.

Nell'ultimo decennio è stata sviluppata una nuova generazione di test rapidi su sangue *in vitro*, basati sulla stimolazione dei linfociti T, con l'obiettivo di fornire un'alternativa al TCT per la diagnosi di ITBL. Questi nuovi test sono noti con la denominazione di *T-cell Interferon-Gamma Release Assays* (TIGRA). Dal punto di vista tecnico questi test si basano sul principio che l'infezione da MTB genera una popolazione di linfociti T antigene specifici: pertanto, in soggetti infettati da MTB tali cellule saranno in grado di produrre IFN- γ in risposta ad una successiva stimolazione con antigeni micobatterici¹⁸. I primi passi compiuti in questa direzione si sono concretizzati nello sviluppo di un primo test su sangue intero (commercializzato come QuantiFERON-TB), che misurava la produzione di IFN- γ *in vitro*, con tecnica ELISA, in risposta alla stimolazione con PPD. Il primo studio pubblicato sull'utilizzo di questo test dimostrava la sua fattibilità ed una sensibilità quantomeno paragonabile a quella del TCT¹⁹. Quando divenne disponibile l'intera sequenza del genoma di MTB²⁰, si aprì la strada per l'individuazione di nuovi antigeni e si dimostrò che il segmento genomico noto come Regione di Differenziazione 1 (o RD1) è conservato in MTB, mentre è stato perso nei passaggi che hanno portato alla produzione di tutti i ceppi di BCG²¹⁻²³ (Fig. 1). Pertanto, la trascrizione di RD1 da origine ad antigeni altamente specifici per MTB: in particolare, RD1 codifica per due proteine (early secretory antigenic target 6 o ESAT6 e culture filtrate protein 10 o CFP10)^{18 24} che sono assenti anche nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari (con l'eccezione di *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium szulgai*)^{18 22}.

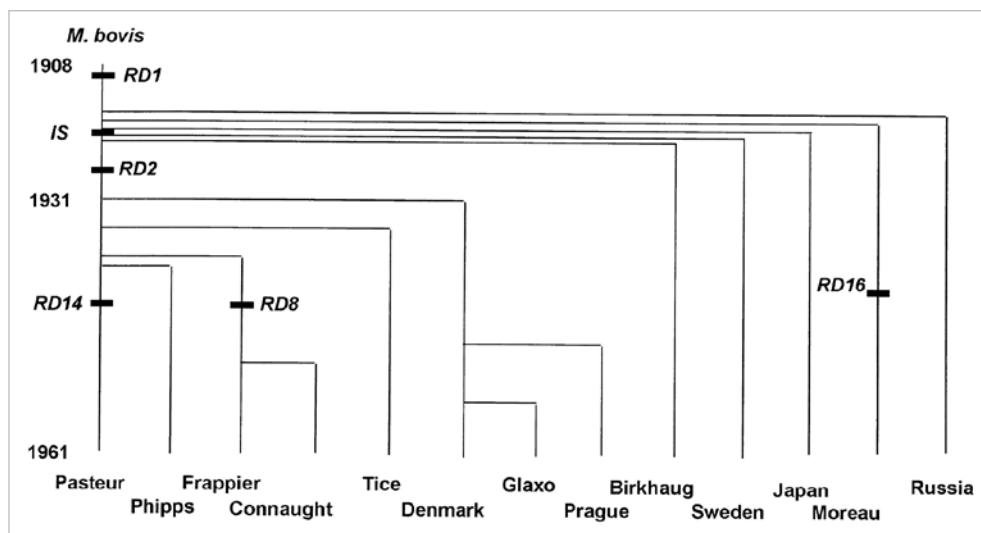


Figura 1. Genealogia storica del BCG (da Behr et al., 1999²³, mod.).

La capacità immunogenica di ESAT6 e CFP10 e la loro specificità per MTB ne hanno fatto i migliori candidati da utilizzare in test *in vitro* per la stimolazione antigene-specifica della produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T, quale specifico marker diagnostico di ITBL. Nel frattempo, i progressi compiuti dalla ricerca immunologica hanno condotto allo sviluppo di un nuovo test in grado di misurare la produzione di citochine da parte delle singole cellule e quindi di contare esattamente il numero di cellule che producono una determinata citochina. Questa tecnologia, nota come *Enzyme Linked ImmunoSpot* (ELISpot), dapprima confinata ai laboratori di ricerca, è stata quindi applicata allo sviluppo di nuovi test diagnostici. Attualmente sono disponibili in commercio per l'utilizzo nella pratica clinica due TIGRA per la diagnosi di ITBL: il test QuantiFERON-TB Gold, nella sua ultima versione chiamata In Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), ed il test T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford UK), entrambi approvati per l'uso clinico dalla *Food and Drug Administration* e dalla Comunità

Europea. Entrambi i test esplorano la risposta immunitaria cellulo-mediata misurando il rilascio di IFN- γ da parte dei linfociti T in risposta ad una stimolazione di breve durata (16-24 ore) con antigeni specifici per MTB.

Il test QuantiFERON-TB® Gold In Tube

Il test QuantiFERON-TB Gold In Tube è un test ELISA che misura la produzione di IFN- γ in risposta agli antigeni specifici per MTB derivati dal segmento genomico RD1 (ESAT6 e CFP10) e ad un terzo antigene denominato TB7.7. Il risultato del test viene espresso come Unità Internazionali (UI) di IFN- γ per ml.

Note tecniche

Attraverso un semplice prelievo venoso periferico, il sangue viene direttamente raccolto in tre apposite provette: una contenente gli antigeni ESAT6, CFP10 e TB7.7; una che contiene un mitogeno, in grado di stimolare la produzione di IFN-

γ da parte dei linfociti T, e che serve come controllo positivo; infine una terza provetta priva di antigeni è utilizzata come controllo negativo. Entro 4 ore dalla raccolta dei campioni, le provette devono essere incubate per 16-24 ore ad una temperatura di 37°C in atmosfera umidificata: trascorso questo tempo, le provette vengono centrifugate e viene raccolto il plasma dal quale, mediante tecnica ELISA, viene misurata la quantità di IFN- γ presente, espressa in UI/ml attraverso un apposito lettore automatizzato. I risultati vengono interpretati dopo aver sottratto, dal valore misurato nei campioni stimolati con gli antigeni, il valore misurato nel controllo negativo. Pertanto un test è considerato: positivo se la concentrazione di IFN- γ in risposta agli antigeni di MTB è $\geq 0,35$ UI/ml, indipendentemente dal risultato del controllo positivo; negativo se la concentrazione di IFN- γ in risposta agli antigeni è inferiore a 0,35 UI/ml e la concentrazione di IFN- γ nel controllo positivo è $\geq 0,5$ UI/ml; indeterminato se la concentrazione di IFN- γ è inferiore a 0,5 UI/ml nel controllo positivo ed inferiore a 0,35 UI/ml in risposta agli antigeni di MTB.

Il test T-SPOT®.TB

Il test T-SPOT.TB è un test ELISpot che si basa sulla stimolazione delle cellule mononucleate del sangue periferico con gli antigeni ESAT6 e CFP10. Il risultato viene espresso in termini di numero di cellule (*Spot Forming Units*, SFUs) che producono IFN- γ in risposta agli antigeni.

Note tecniche

Attraverso un semplice prelievo venoso periferico, il sangue viene raccolto in una provetta dedicata fornita nel kit commerciale del test. Entro 2 ore dalla raccolta del campione, le cellule mononucleate del

sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs) vengono separate mediante centrifugazione, lavate, contate e aggiunte in numero di $2,5 \times 10^5$ cellule per pozzetto ad una apposita piastra i cui pozzetti sono stati pre-incubati con un anticorpo anti IFN- γ , che lega l'IFN- γ rilasciato dalle singole cellule. In un pozzetto viene aggiunto l'antigene ESAT6, in un altro l'antigene CFP10, in un terzo pozzetto viene aggiunta fitoemoagglutinina come controllo positivo, mentre un quarto pozzetto rimane privo di antigeni, quale controllo negativo. La piastra viene incubata per 16 ore a 37°C in atmosfera umidificata contenente 5% di anidride carbonica. Al termine del periodo di incubazione, le cellule vengono rimosse e viene aggiunto un anticorpo secondario coniugato ed un substrato enzimatico, attraverso i quali si rende possibile la visualizzazione dell' IFN- γ prodotto dalle singole cellule sottoforma di piccoli spot (*Spot Forming Units*, SFUs), i quali possono essere contattati ad occhio nudo, con lente di ingrandimento oppure attraverso apposito lettore automatizzato ELISPOT. Se il controllo negativo contiene un numero di SFUs ≤ 5 , questo valore viene sottratto al numero di SFUs presenti nei pozzetti stimolati con gli antigeni e quindi il risultato del test viene interpretato come segue: positivo, se il numero di SFUs è ≥ 6 in almeno uno dei due pozzetti stimolati con gli antigeni di MTB; negativo, se il numero di SFUs è inferiore a 6 in entrambi i pozzetti degli antigeni e ≥ 20 nel controllo positivo; indeterminato, se il numero di SFUs è inferiore a 6 in entrambi i pozzetti degli antigeni ed inferiore a 20 nel controllo positivo. Se il numero di SFUs nel controllo negativo è ≥ 6 , il risultato del test è interpretato come positivo se il numero di SFUs in almeno uno dei due pozzetti stimolati con gli antigeni è superiore almeno del doppio rispetto al numero di SFUs del controllo negativo, indipendentemente dal risultato del controllo positivo. Si considera

il test tecnicamente non valido se il numero di SFUs nel controllo negative è ≥ 10 .

Uso clinico dei nuovi test

I TIGRA sono caratterizzati da una serie di vantaggi tecnici rispetto a TCT (Tab. I). In primo luogo, dal momento che si tratta di test *in vitro*, essi non necessitano di una visita di ritorno per la lettura del risultato: ciò è particolarmente importante nello screening dei contatti, poiché evita la perdita di risultati. Inoltre, l'interpretazione del risultato è oggettiva, perché effettuata in maniera strumen-

tale. Infine i nuovi test su sangue dispongono di un controllo positivo interno, rappresentato dalla stimolazione di una parte del campione con un mitogeno in grado di indurre in maniera aspecifica la produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T. Questo controllo positivo consente di valutare la *performance* del test e di porre in guardia di fronte a possibili errori tecnici. Infatti, mentre non ci è dato sapere se un risultato negativo al TCT in un soggetto immunodepresso sia falsamente negativo, la mancata risposta al controllo positivo nei test su sangue fornisce un'importante informazione: in tal caso, il risultato negativo del test deve essere interpretato con cautela, poiché

Tabella I. Caratteristiche del test cutaneo tubercolinico (TCT) e dei nuovi test su sangue (da Richeldi, 2006¹⁴, mod.).

	T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB	TCT
Antigeni	ESAT-6 e CFP10	ESAT-6 e CFP10	PPD
Controllo positivo interno	Sì	Sì	No
Uniformità di metodi e di reagenti	Sì	Sì	No
Possibile effetto boosting in test ripetuti	No	No	Sì
Necessità di visita di ritorno	No	No	Sì
Tempo necessario per ottenere il risultato	16-20 h	16-24 h	48-72 h
Test setting	In vitro	In vitro	In vivo
Interpretazione del test	Oggettiva (strumentale)	Oggettiva (strumentale)	Soggettiva (operatore-dipendente)
Readout	IFN- γ spot forming units (SFUs)	Unità Internazionali (UI) di IFN- γ	Millimetri di infiltrato
Piattaforma tecnologica	ELISPOT	ELISA	-
Substrato del test	Cellule mononucleate del sangue periferico	Sangue intero	-
Misura di outcome	Numero di cellule che producono IFN- γ	Concentrazione sierica di IFN- γ prodotto dai linfociti T	-
Sistema di lettura	Conta degli spot ad occhio nudo, con lente di ingrandimento o tramite apposito lettore automatizzato	Misura dei valori di densità ottica mediante apposito lettore automatizzato	Infiltrato palpabile

Test di Mantoux vs. *Heaf test*; infiltrato vs. eritema; PPD-S vs. PPD RT-23.

esso può riflettere una sottostante immunodepressione che influisce negativamente sulla capacità dei linfociti T di rispondere alla stimolazione *in vitro*.

5.1 Sensibilità e specificità

La conferma della validità dell'uso dei nuovi test su sangue nella pratica clinica è derivata dai risultati di alcuni studi che hanno applicato i TIGRA in differenti popolazioni e contesti sperimentali, al fine di stimare la sensibilità e la specificità dei test su sangue rispetto al TCT.

In mancanza di un *gold standard* per la diagnosi di ITBL, la sensibilità dei nuovi test rispetto al TCT è stata valutata correlando la *performance* dei test con una serie di surrogati di probabilità di infezione tubercolare, quali la durata e l'intensità dell'esposizione a casi di tubercolosi polmonare bacillifera, oppure valutando il risultato dei test in pazienti affetti da tubercolosi attiva con conferma microbiologica. La specificità è stata invece misurata testando soggetti a basso rischio di infezione tubercolare e vaccinati con BCG, noto fattore confondente del test cutaneo.

Gli studi più informativi sono stati eseguiti confrontando il risultato dei test su sangue con quello del test cutaneo in soggetti recentemente esposti a casi di TB bacillifera. Assumendo che l'emissione di bacilli dal caso indice sia costante nel tempo, la probabilità di nuova infezione sarà maggiore quanto maggiore sarà stata la durata dell'esposizione. Diversi studi hanno dimostrato che sia il test QuantiFERON-TB Gold²⁵ sia il test T-SPOT.TB^{26 28} correlano meglio del test cutaneo con l'esposizione, suggerendo una maggiore sensibilità dei test *ex vivo* per la diagnosi di ITBL. Una seconda misura surrogata di sensibilità è stata ottenuta testando soggetti affetti da TB attiva con conferma microbiologica: per entrambi i test, la sensibilità è risultata più elevata rispetto al TCT (92-97% per il T-SPOT.TB^{29 30} e 81%-89% per il QuantiFERON-TB^{31 33}).

Gli studi che hanno cercato di valutare la specificità dei nuovi test, invece, hanno incluso soggetti a basso rischio di infezione tubercolare e vaccinati con BCG. Dai risultati di tali studi si può oggi concludere che la specificità dei test su sangue è certamente superiore a quella del TCT, dal momento che i nuovi test non appaiono influenzati dallo stato vaccinale^{25 26 30 32}, principale causa di risultati falsamente positivi del test cutaneo⁹.

L'utilizzo dei nuovi test su sangue nella pratica clinica routinaria

Dopo la comparsa in letteratura degli incoraggianti dati sull'applicazione dei TIGRA in popolazioni selezionate, c'è stato un crescente interesse all'uso di questi nuovi test nella pratica clinica quotidiana. Un primo studio condotto presso il Policlinico di Modena³⁴ aveva dimostrato come il test QuantiFERON-TB Gold potesse essere eseguito di routine in un laboratorio di microbiologia, non diversamente da tutti gli altri test diagnostici già in uso nella pratica clinica quotidiana. La richiesta del test poteva pervenire da tutti i reparti dell'ospedale, e di fatto i pazienti testati hanno presentato le caratteristiche più varie, comprendendo una non trascurabile percentuale di soggetti con diversi gradi di immunosoppressione e sintomi suggestivi di tubercolosi attiva. Il test è risultato particolarmente utile nelle procedure di screening per contatti di casi di tubercolosi attiva e per i soggetti immigrati da aree ad elevata prevalenza di tubercolosi. I risultati ottenuti "sul campo" sono stati simili a quelli ottenuti in studi su popolazioni selezionate, confermando la maggiore specificità dei test su sangue nei soggetti vaccinati: ciò ha consentito di evitare con sufficiente confidenza un significativo numero di trattamenti dell'ITBL. Il test QuantiFERON-TB Gold ha inoltre fornito un risultato indeterminato (assenza di una risposta sia agli antigeni che al controllo positivo) quasi esclusivamente in

pazienti trattati con terapie immunosoppressive (chemioterapia, steroidi cronici e nuovi farmaci biologici), in cui il risultato del test cutaneo era invariabilmente negativo. L'associazione tra stati di immunosoppressione, test su sangue indeterminato e test cutaneo negativo sottolinea ancora una volta l'inadeguatezza del TCT per lo screening dell'ITBL in questi pazienti. Uno studio successivo anch'esso condotto presso il Policlinico di Modena³⁵, ha confrontato la *performance* del test QuantiFERON-TB Gold e del T-SPOT.TB su una casistica non selezionata: nonostante siano stati confermati tutti i risultati del primo studio eseguito solo col QuantiFERON-TB Gold (in particolare l'associazione tra test indeterminati ed immunodepressione), i risultati di questo secondo studio suggeriscono che il T-SPOT.TB potrebbe fornire un minor numero di risultati indeterminati, soprattutto tra i bambini di età inferiore a 5 anni (che rappresentano una popolazione a più elevato rischio di progressione a malattia attiva). Inoltre il T-SPOT.TB si è dimostrato in grado di fornire un maggior numero di risultati positivi rispetto al QuantiFERON-TB Gold, soprattutto nelle classi a più alta probabilità di infezione tubercolare, cioè pazienti con sintomi suggestivi di tubercolosi attiva e contatti recenti di casi di tubercolosi polmonare bacillifera. Resta ancora da accertare quanto questi nuovi test saranno in grado di migliorare la diagnostica dell'infezione tubercolare, in particolare nei gruppi a maggior rischio di progressione e nei quali la diagnostica tradizionale presenta evidenti limiti, in particolare contatti nelle fasce estreme d'età e pazienti portatori di gradi di grave immunosoppressione.

Qual è il ruolo dei nuovi test nelle strategie di controllo della tubercolosi?

È attualmente argomento di grande interesse il ruolo del trattamento dell'ITBL anche nei paesi ad alta prevalenza di tubercolosi. La grande diffusione dell'infezione da HIV,

infatti, ha portato ad un'esponenziale crescita delle nuove infezioni e, purtroppo, dei nuovi casi e decessi per tubercolosi, soprattutto nell'Africa sub-sahariana. La sindrome da immunodeficienza acquisita, inoltre, ha modificato la presentazione clinica e complicato il trattamento delle forme specifiche. Da ciò nasce l'idea di valutare l'efficacia del trattamento dell'ITBL in paesi in via di sviluppo, soprattutto tra i soggetti con infezione da HIV, con l'obiettivo di ridurre la successiva comparsa di casi di tubercolosi attiva di più difficile diagnosi in queste popolazioni, di per sé ad elevato rischio di progressione. Un fattore limitante all'approccio sistematico della diagnosi e del trattamento dell'ITBL è sicuramente rappresentato dalla scarsa sensibilità e specificità del TCT in questi gruppi di soggetti che presentano un'alta prevalenza di anergia cutanea ed in cui la vaccinazione con BCG è universalmente praticata alla nascita. In questo contesto, i nuovi test potrebbero permettere di migliorare la diagnosi dell'ITBL e di indirizzare in maniera appropriata il trattamento dei soggetti infetti. Al momento sono disponibili pochi dati sulla *performance* dei nuovi test in queste condizioni. In particolare un test basato sulla tecnologia ELISPOT-RD1 (precursore della versione commerciale) ha mostrato di non essere influenzato dalla conta dei linfociti CD4 nei pazienti HIV positivi³⁶ e di essere in grado di supportare meglio del test cutaneo la diagnosi di tubercolosi attiva in bambini di età inferiore a 5 anni affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita e malnutrizione³⁷.

Un notevole limite all'uso di questi test nei paesi in via di sviluppo è rappresentato certamente dai maggiori costi, rispetto al test cutaneo: le spese per l'esecuzione del singolo test e per la manutenzione dei laboratori non giustificano, al momento, questo approccio nei setting con limitate risorse economiche. D'altro canto, se l'aumento di spesa fosse mirato a particolari gruppi di pazienti, come

i bambini, nei quali la tubercolosi è spesso mortale o capace di provocare gravi invalidità permanenti³⁸, potrebbe rappresentare un investimento efficace per i sistemi sanitari dei paesi emergenti, permettendo di migliorare la salute ed alleviare i bisogni futuri di persone con un'aspettativa di vita che, si spera, si avvicini nel prossimo decennio agli standard occidentali³⁹.

Prospettive future

Le potenziali applicazioni dei TIGRA nella pratica clinica potrebbero contribuire a colmare le necessità diagnostiche che il TCT non è stato in grado di soddisfare in un secolo di utilizzo. La possibilità di individuare in maniera accurata i soggetti realmente infettati da MTB, eliminando i problemi connessi alla scarsa specificità del TCT, consentirà di attuare strategie di controllo costo-efficaci⁴⁰ e potenzialmente di ridurre il tasso di effetti collaterali legati alla prescrizione di trattamenti non necessari. D'altro canto, la possibilità di valutare la *performance* dei nuovi test attraverso i controlli interni positivo e negativo, potrebbe consentire di migliorare la diagnosi di infezione tubercolare proprio in quelle circostanze in cui il TCT è dotato di scarsa sensibilità: infatti, la mancata o ridotta produzione di IFN- γ in risposta alla stimolazione nel controllo positivo, secondaria a condizioni di immunodepressione³⁵, è di ausilio nello smascherare risultati inaffidabili e quindi da interpretare con cautela, altrimenti considerati invariabilmente negativi sulla base del solo del TCT.

Una migliore comprensione della dinamica della risposta dei linfociti T nel corso dell'infezione potrebbe consentire nuove interessanti applicazioni dei TIGRA: attraverso un'analisi quantitativa dei risultati, è possibile ipotizzare che presto saremo in grado di differenziare tra infezione recente o di vecchia data e di predire il rischio di progressio-

ne a malattia attiva, così come di monitorare i risultati del trattamento e la compliance del paziente alla terapia. Un ulteriore sviluppo dei nuovi test potrebbe essere rappresentato dall'estensione della tecnologia alla misurazione in contemporanea di più citochine/chemochine: questo approccio ha già dimostrato interessanti risultati in condizioni sperimentali, confermando un diverso pattern di risposta in pazienti a differenti stadi di malattia, prima, durante e dopo il trattamento⁴¹.

Infine, partendo dal presupposto che i linfociti T antigene-specifici vengono reclutati a livello del sito di malattia, negli ultimi anni è nata l'idea che i nuovi test possano essere applicati anche ad altri liquidi biologici, in particolare il lavaggio broncoalveolare⁴² ed il liquido pleurico⁴³⁻⁴⁵, contribuendo ulteriormente alla diagnosi di quei casi di tubercolosi in cui la conferma microbiologica non è sempre possibile.

Bibliografia

- 1 The World Health Report 1999: *making a difference*. Geneva: WHO 1999.
- 2 Means TK, Wang S, Lien E. *Human toll-like receptors mediate cellular activation by Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 1999;163:3920-7.
- 3 Hertz CJ, Kiertscher SM, Godowski PJ, et al. *Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via toll-like receptor 2*. J Immunol 2001;166:2444-50.
- 4 Henderson RA, Watkins SC, Flynn JL. *Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 1997;159:635-43.
- 5 Kaufmann SH. *New issues in tuberculosis*. Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl.2):ii50-ii56.
- 6 Gonzalez-Juarrero M, Turner OC, Turner J, et al. *Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun, 2001;69:1722-8.
- 7 Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. *Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection*. Lancet

- Infect Dis 2003;3:578-90.
- 8 Kaufmann SH. *Robert Koch, the Nobel Prize, and the ongoing threat of tuberculosis*. N Engl J Med 2005;353:2423-6.
 - 9 Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. *The tuberculin skin test*. Clin Infect Dis 1993;17:968-75.
 - 10 Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
 - 11 Andersen P, Doherty TM. *The success and failure of BCG - implications for a novel tuberculosis vaccine*. Nat Rev Microbiol 2005;3:656-62.
 - 12 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, et al. *Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size?* Clin Infect Dis 2005;40:211-7.
 - 13 Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. *A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements*. Thorax 2002;57:804-9.
 - 14 Richeldi L. *An update on the diagnosis of tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:736-42.
 - 15 Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. *Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review*. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76.
 - 16 American Thoracic Society. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
 - 17 Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. *Clinical practice. Latent tuberculosis infection*. N Engl J Med 2002;347:1860-6.
 - 18 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al. *Specific immune-based diagnosis of tuberculosis*. Lancet 2000;356:1099-104.
 - 19 Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, et al. *Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection*. JAMA 2001;286:1740-7.
 - 20 Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*. Nature 1998;393:537-44.
 - 21 Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, et al. *Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG*. Infect Immun 1996;64:16-22.
 - 22 Sorensen AL, Nagai S, Houen G, et al. *Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 1995;63:1710-7.
 - 23 Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al. *Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray*. Science 1999;284:1520-3.
 - 24 Barnes PF. *Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:5-6.
 - 25 Brock I, Weldingh K, Leyten EMS, et al. *Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection*. J Clin Microbiol 2004;42:2379-87.
 - 26 Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. *Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak*. Lancet 2003;361:1168-73.
 - 27 Richeldi L, Ewer K, Losi M, et al. *T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:288-95.
 - 28 Shams H, Weis SE, Klucar P, et al. *Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1161-8.
 - 29 Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, et al. *Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:529-36.
 - 30 Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, et al. *Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment*. J Immunol 2001;167:5217-25.
 - 31 Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. *Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country*. JAMA 2005;293:22756-61.

- ³² Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. *Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59-64.
- ³³ Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. *Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:491-6.
- ³⁴ Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. *Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:631-5.
- ³⁵ Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study*. Lancet 2006;367:1328-34.
- ³⁶ Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al. *Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count*. Aids 2005;19:2038-41.
- ³⁷ Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al. *Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study*. Lancet 2004;364:2196-203.
- ³⁸ Karande S, Gupta V, Kulkarni M, et al. *Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: an experience from Mumbai, India*. Neurol India 2005;53:191-5; discussion 195-6.
- ³⁹ Sachs J. *The end of poverty. Economic possibilities for our time*. New York, NY: Penguin Press 2005.
- ⁴⁰ Wrighton-Smith P, Zellweger JP. *Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection*. Eur Respir J 2006;28:45-50.
- ⁴¹ Millington KA, Innes JA, Hackforth S, et al. *Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load*. J Immunol 2007;178:5217-26.
- ⁴² Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. *Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1048-54.
- ⁴³ Richeldi L, Luppi M, Losi M, et al. *Diagnosis of occult tuberculosis in hematological malignancy by enumeration of antigen-specific T cells*. Leukemia 2006;20:379-81.
- ⁴⁴ Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, et al. *Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis*. Clin Infect Dis 2005;40:184-7.
- ⁴⁵ Losi M, Bossink A, Codecasa L, et al. *Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy*. Eur Respir J 2007;30:1173-9.

LA DIAGNOSI CLINICO RADIOLOGICA

Fiorino Fiorentini, Lucia Crociani

U.O. di Pneumologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

La diagnosi clinico radiologica di tubercolosi

I cardini per la diagnosi della malattia tubercolare polmonare sono la “valutazione clinica”, la reazione alla “tubercolina”, il “quadro radiologico” e la “batteriologia”.

Va ricordato però che la *conditio sine qua non* per far diagnosi di tubercolosi, di fronte a un paziente con patologia polmonare, è sospettare che quel paziente possa avere una tubercolosi (TB).

È lecito ed obbligatorio porsi il problema di una malattia tubercolare in atto quando un soggetto presenta un quadro Rx compatibile, manifesta sintomi tipici e appartiene ad una categoria a rischio.

I sintomi classici sono la tosse, la febbre, l’astenia, il calo ponderale, la sudorazione notturna, l’emottisi.

Tabella I. Sintomi principali della malattia tubercolare polmonare.

Tosse
Febbre
Astenia
Dolore
Calo pond.
Sudoraz.nott.
Emottisi
(erit. nodoso)
(pnx)

A volte, a suggerire la diagnosi possono essere altre manifestazioni quali l’eritema nodoso o il pneumotorace.

Il sintomo di esordio più frequente è sicuramente la tosse. Malauguratamente si tratta di un disturbo del tutto aspecifico, cioè caratteristico di molte altre malattie polmonari che essendo relativamente più diffuse della TB vengono ricercate in prima battuta, cioè il reflusso gastroesofageo, lo scolo nasale posteriore, le malattie allergiche e l’asma, etc. Si ritiene, però, che il “sintomo tosse” debba acquisire particolare importanza quando si manifesta nel paziente che contemporaneamente appartiene ad una categoria a rischio ed ha un quadro radiologico compatibile con malattia tubercolare.

La febbre, il calo ponderale, l’astenia, etc. si manifestano con percentuali variabili, come si può vedere nella Tabella II, dove sono elencati i sintomi all’esordio della malattia tubercolare in una serie di pazienti stranieri e nazionali. Sostanzialmente non vi sono differenze nel pattern sintomatologico d’esordio delle due popolazioni. Si nota però come “astenia” e “dispnea”, siano percentualmente più frequenti nella serie dei malati “nazionali” e questo può essere spiegato considerando che si tratta degli individui “anagraficamente” più vecchi.

La malattia tubercolare può manifestarsi con infiltrazioni nodulari di varia grandezza a carico dei segmenti apicali posteriori dei lobi superiori e dei segmenti superiori dei lobi inferiori; le lesioni possono essere dense ed omogenee con distribuzione sub-segmentaria e con tendenza più o meno evidente alla confluenza (Fig. 1).

Tabella II. Sintomi all'esordio della malattia tubercolare in una serie di pazienti stranieri e nazionali.

Sintomi	Stranieri	Nazionali
Tosse	69,0	58,8
Febbre	67,2	56,9
Calo ponderale	34,5	33,3
Astenia	27,6	34,4*
Dolore toracico	27,6	34,3
Emottisi	12,1	11,8
Sintomi extrapolmonari	12,1	4,9
Brividi	5,2	6,9
Sudorazione notturna	5,2	7,8



Figura 1. Infiltrazione nodulare polmonare apicale destra.



Figura 2. Lesione polmonare escavata in regione sottoclaveare destra.

La cavitazione è un evento abbastanza frequente e, quando presente, aggiunge specificità al quadro con caratteri orientativi (Figg. 2, 3).

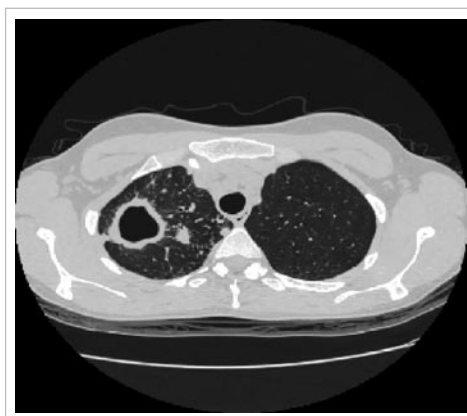


Figura 3. Lesione escavata del lobo polmonare superiore destro (immagine TAC della Figura 2).

La presenza di lesioni escavate e “bilaterali” configura un quadro ancora più specifico (Figg. 4, 5).



Figura 4. *Infiltrati nodulari diffusi confluenti con aspetti di escavazione ai campi polmonari medio-superiore di entrambi i polmoni.*

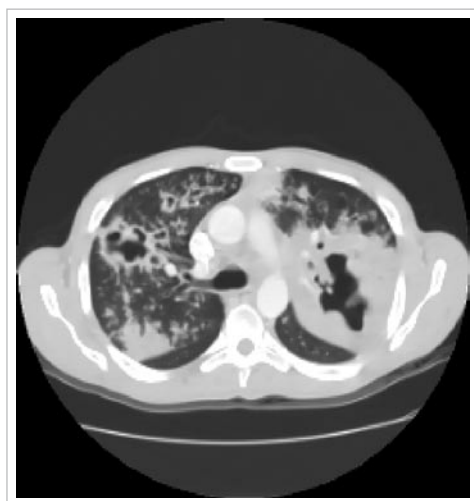


Figura 5. *Lesioni polmonari pluri escavate dei lobi superiori destro e sinistro (immagine TAC della Figura 4).*

Anche se meno frequentemente di un tempo, è possibile anche oggi riscontrare aspetti caratteristici di diffusione miliare (Figg. 6, 7).



Figura 6. *Quadro di miliare tubercolare diffusa.*

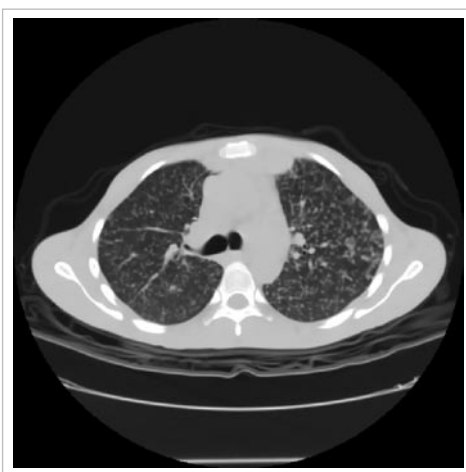


Figura 7. *Quadro TAC del paziente di Figura 6: tubercolosi miliare diffusa.*

Va detto però, che tutte le forme di anomalia radiologica oggi possono sottendere una malattia tubercolare (Figg. 8, 9).



Figura 8. *Noduli multipli del polmone sx.*



Figura 9. *immagine TAC della Figura 8.*

I pazienti che hanno un rischio maggiore di ammalare di tubercolosi, appartengono alle cosiddette categorie a rischio, ormai codificate da tempo (Tab. III).

Tabella III. *Principali situazioni di rischio per malattia tubercolare.*

Contatti di malatto TB
Silicosi
Neoplasie
Emofilia
Insufficienza renale
Gastroresezione
Diabete
Trattamento con steroidi
Trapiantati
HIV ed immunodepressi
Extracomunitari
Anziani istituzionalizzati
Tossicodipendenti

Sicuramente gli individui venuti a contatto con un malato TB, qualora si presentino con un corredo sintomatologico e radiologico compatibile, hanno un'alta possibilità di aver contratto la malattia e devono essere pertanto studiati in tal senso.

Questo vale anche per i pazienti con immunodepressione (HIV e non) in cui è più frequente lo sviluppo di una tubercolosi rispetto ai soggetti con normali difese.

Rischio elevato di contrarre TB inoltre è stato documentato negli individui affetti da silicosi, neoplasie, emofilia, insufficienza renale cronica avanzata e nei trapiantati.

In passato nei pazienti sottoposti a gastroresezione si assisteva, negli anni successivi, all'insorgenza della malattia tubercolare polmonare con una frequenza abbastanza elevata.

Il diabete, per tutto l'insieme delle alterazioni delle difese immunologiche che comporta, in particolare delle reazioni di quarto tipo, è un evento facilitante l'insorgenza di TB.

Il trattamento prolungato con la terapia steroidea (durata maggiore di 1 mese e dose di almeno 15 mg/die di steroidi) è altresì una circostanza che espone alla comparsa di malattia tubercolare.

È sicuramente noto a tutti, ormai, come i pazienti extracomunitari, soprattutto quelli di recente immigrazione, siano molto più colpiti dalla TB.

Alta è inoltre la diffusione fra gli individui tossicodipendenti.

Recentemente, in seguito allo sviluppo di terapie immuno soppressive con farmaci biologici come l'anti *tumor necrosis factor* (TNF) α , si è visto un notevole aumento della malattia tubercolare nei pazienti con patologie autoimmuni. Gli anti TNF α hanno infatti la capacità di interferire con la funzione dei macrofagi (apoptosi) e dei granulomi che contengono il bacillo di Koch; i micobatteri così liberati possono replicarsi, proliferare localmente e disseminarsi a livello polmonare e sistemico (Fig. 10).

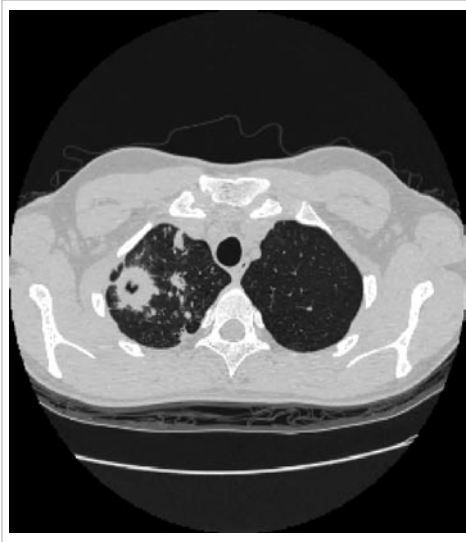


Figura 10. *Infiltrazione nodulare escavata all'apice polmonare sinistro in paziente portatore di artrite reumatoide in trattamento con anti TNF α .*

È noto dalla letteratura che le persone con Mantoux positiva hanno il 3%-10% di probabilità di ammalare di TB durante il corso della loro vita.

Meno noto invece, nella pratica quotidiana, è che gli individui che hanno avuto una pleurite tubercolare guarita spontaneamente (cioè senza trattamento specifico), hanno un rischio del 65% di sviluppare la malattia tubercolare in qualsiasi organo negli anni successivi (Figg. 11, 12) ¹².



Figura 11. *Infiltrazione tubercolare sottoclavare sinistra.*



Figura 12. *Rx torace del paziente di figura n. 11 due anni prima. Versamento pleurico basale destro risolto successivamente con terapia aspecifica (a quel tempo l'apice sx era normale!).*

Clinica

Per “clinica” usualmente si intende l’insieme dei segni, dei sintomi, dell’andamento, della mortalità, che caratterizza una patologia; in altre parole si può dire che tanti più *segni e sintomi* sono specifici di una malattia, tanto più, da un punto di vista prettamente “clinico”, diventa facile il riconoscimento della malattia stessa.

Purtroppo, va detto che oggi, per aspetti di patomorfoosi della TB e di modificazione del contesto epidemiologico e sociale, questo non è facilmente trasferibile alla patologia tubercolare.

Classicamente veniva descritta una facies accesa, ansiosa, sofferente, pseudo florida.

La cianosi e la dispnea erano caratteristiche della TB miliare acuta; la febbre veniva definita etica, remittente, intermittente, episodica, febbricola ad insorgenza pomeridiana, che diminuiva sotto sforzo e in fase premenstruale, e che comunque era ben tollerata.

Dimagrimento e disturbi neuropsichici erano riferiti alla tossiemia tubercolare. In passato la tisi cronica aveva il quadro della grave tossiemia, con cachessia, febbre, anoressia, severa compromissione generale. Oggi invece, come scriveva già Arienzo nel 1986³, malati con forme anche molto avanzate possono presentarsi in discrete condizioni generali.

In passato l’emottisi di allarme era nel 90% appannaggio della malattia tubercolare⁴.

Ai nostri giorni l’emottisi è nel 72% dei casi dovuta a bronchite, nell’11% al cancro, nel 7% a forme criptogenetiche, nel 5% a bronchiectasie e solo nel 5% alla tubercolosi⁵.

Un tempo si dava molto peso alla costituzione longilinea, all’abito astenico stilleriano, quali markers

di una possibile malattia tubercolare, come anche a una “ptosi viscerale generalizzata”, “facile esauribilità”, “attivazione del ricambio”, “ipotensione arteriosa”, “fluttuazione delle ultime coste”. Veniva ricercato il torace “tisico” con tipico atteggiamento espiratorio, l’ “asimmetria toracica” da esiti di pleurite, il “segno di Boeri” caratterizzato dalla reazione dolorosa provocata dalla palpazione del trapezio, il “segno di Sergent” costituito dalla dolorabilità interscapolo vertebrale, la “spinalgia del Petruski” contrassegnata dalla presenza di dolore delle prime vertebre toraciche. Oggi, purtroppo, questi segni risultano difficili da riscontrare, anche perché forse si è persa l’abitudine a rilevarli.

Attualmente, la percentuale maggiore di TB fra la popolazione nazionale è a carico delle persone più anziane le quali il più delle volte sono portatrici di *polipatologie “confondenti”*, per cui la tubercolosi è molto spesso una malattia di accompagnamento più che “la malattia” (Tab. IV). L’esordio classico della TB con tosse, febbre, astenia, calo ponderale, emottisi, facies sofferente, non è quindi di così facile riscontro; nel vasto e amorfo “rumore di fondo sintomatico” della maggior parte dei pazienti anziani la “clinica” della tubercolosi può anche non emergere in maniera determinante.

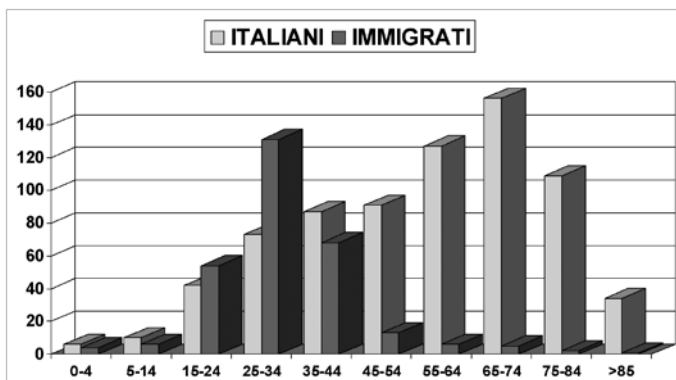


Tabella IV. Incidenza di TB polmonare nella popolazione residente e negli immigrati nel 2002 (percentuale di denunce).

Clinica e tubercolina

La Mantoux ai fini della diagnosi di malattia tubercolare attiva è di scarsa utilità in quanto è noto dalla letteratura che nel 30% dei malati di TB attiva, all'esordio, la Mantoux può risultare negativa⁶⁷.

Nelle recenti linee guida sull'uso dei test ematici per la diagnosi di infezione tubercolare è stato affermato che i test su sangue "non sono diagnostici di tubercolosi attiva" anche se essi possono rientrare nel percorso diagnostico dei pazienti con sospetta tubercolosi⁸ in quanto questi test sono più sensibili, rispetto alla Mantoux, nell'individuare l'infezione tubercolare. L'infezione tubercolare è infatti un prerequisito per lo sviluppo della TB post primaria ed un test più sensibile nell'individuare la è quindi un maggiore aiuto nel percorso diagnostico.

Quello che si può dire è che i test a rilascio di interferone sono risultati molto più sensibili della Mantoux nell'individuare lo stato di infezione quale prerequisito della malattia tubercolare post primaria (Fig. 13).

Va ricordato comunque, che entrambi i test sierologici (T-SPOT.TB e QUANTIFERON-TB), non sono risultati positivi nel 100% delle tubercolosi attive⁹ e quindi anche una eventuale loro negatività non esclude la possibilità di una malattia attiva (Tab. V).

Un altro aspetto da considerare è il tempo di esecuzione degli esami rispetto al momento del

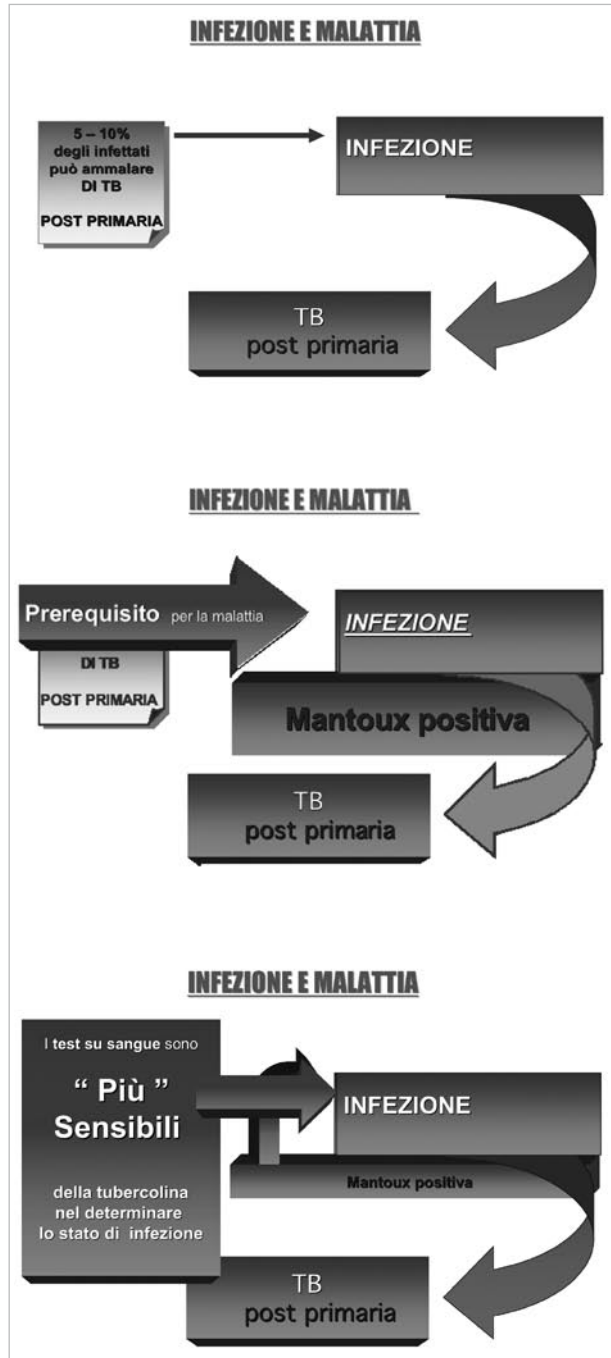


Figura 13. Storia naturale classica della TB in regioni a bassa endemia.

Tabella V. Sensibilità dei tests sierologici nei pazienti non immunocompromessi con TB attiva (da Richeldi, 2006⁹, mod.).

Sensibilità in casi di TB attiva	T-SPOT. TB(TS.TB)			QuantIFERON-TB Gold (QFT-G)		
	Disegno dello studio	Dimensione	Sensibilità	Disegno dello studio	Dimensione	Sensibilità
Adulti HIV-negativi	Prospettico (38):	72	97%	Caso-controllo (39):	118	89%
	Caso-controllo (14):	47	96%	Caso-controllo (34):	54	81%
	Caso-controllo (23):	36	92%	Prospettico (47):	48	85%
	Prospettico (28)*:	24	83%	Prospettico (28)*:	23	74%
	Prospettico (29)*:	87	95%	Prospettico (29)*:	87	70%
	Subtotale:	266		Subtotale:	330	
	TS.TB è più sensibile di TST			QFT-G è più sensibile di TST		

contagio: come la “maturazione” immunologica della tuberculina può richiedere fino a 8 settimane di tempo dall’infezione¹⁰, così, se i test su sangue vengono effettuati entro 8 settimane dal contagio, non essendovi i presupposti immunologici, anche loro, come la Mantoux, possono risultare negativi (Fig. 14).

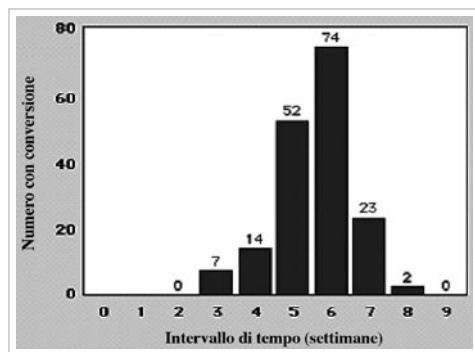


Figura 14. Timing della conversione tubercolinica; intervallo fra l’infezione tubercolare e la comparsa di reazione tubercolinica in una casistica di 172 pazienti in cui era noto il tempo di infezione (da AL Zahrani et al., 2000¹⁰, mod.).

Clinica e diagnostica per immagini

Le tecniche di *imaging* non sono utili per definire la “non attività” di malattia.

Va posta molta attenzione al termine di “esito fibrotico” che appare forse troppo spesso nei referti di radiografia del torace.



Figura 15. Paziente con lesione polmonare infiltrativa nodulare retroclaveare sinistra e referto di “esiti”.



Figura 16. Nell’Rx dello stesso paziente due anni dopo si evidenzia un aumento dimensionale delle lesione infiltrativa nodulare retroclaveare destra; nel referto si legge però ancora “esiti”.



Figura 17. Lo stesso paziente cinque anni dopo con ulteriore incremento della lesione e referto di “esiti”(!).

I vecchi “Tisiatri” affermavano che: “se c’è un qualcosa in una radiografia del torace, un motivo c’è o c’è stato e bisogna sempre capirne la *dinamica evolutiva*”.

È infatti difficile, sulla base di un semplice radiogramma, stabilire la *non attività* della malattia.

La storia clinico-radiologica del paziente va sempre ricostruita e, nell’impossibilità, è utile impostare un programma di valutazioni più approfondito, anche tramite indagini radiologiche successive (Figg. 15-17).

Le tecniche di “imaging” possono essere molto utili invece per definire l’attività di malattia.

Alla TAC, noduli centrolobulari a margini sfumati, mal definiti, confluenti in larghe chiazze di addensamenti, con associate immagini lineari o ramificate con aspetto caratteristico di albero in fiore” (espressione della dilatazione dei bronchioli ripieni di materiale caseoso e della flogosi peribronchiale associata) possono essere forti suggeritori di malattia tubercolare attiva (Fig. 18).

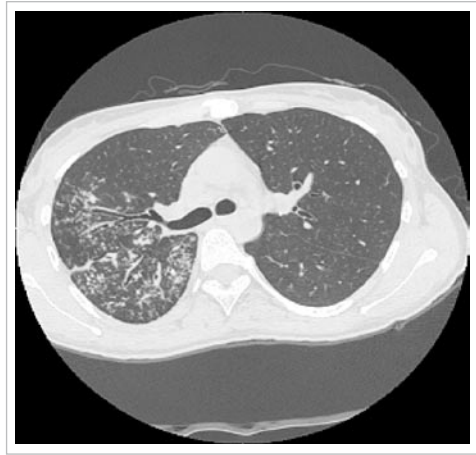


Figura 18. TC torace con quadro tipico di albero in fiore, in paziente con diagnosi di TB attiva.

Clinica e batteriologia

Il riscontro del bacillo di Koch nell’escreato di un paziente con quadro clinico radiologico di malattia polmonare è la conferma eziologica della tubercolosi.

Purtroppo è noto da tempo che non sempre all’esordio di malattia questa indagine risulta positiva.

Già nel 1980 Greenbaum aveva segnalato che nell’escreato di 100 malati con TB attiva i bacilli alcool acido resistenti venivano riscontrati solo nel 32% dei casi quando il quadro Rx consisteva in aspetti di tipo infiltrativi e nel 52% dei casi quando era presente una cavitazione¹¹(Fig. 20).

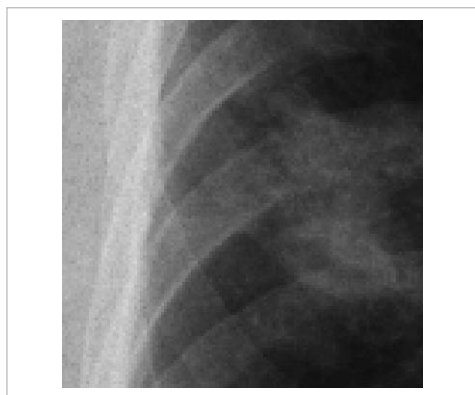


Figura 19. Lesione infiltrativa nodulare.

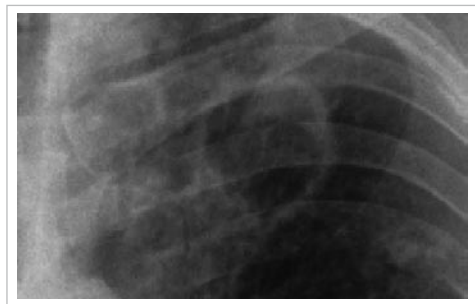


Figura 20. Lesione cavitaria.

In altre parole il 48% della tubercolosi attiva può, all'esordio, avere un escreato negativo per bacilli alcoolico acido resistenti.

Più recentemente Styblo ha affermato che per ogni caso di tubercolosi con escreato positivo ve ne sono 1,22 di tubercolosi con escreato negativo¹².

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization* – WHO), al meeting del 2005 per la revisione della diagnosi della TB polmonare con escreato negativo, ha emesso la seguente definizione:

“Viene definita TB sputo negativa quella che ottempera a queste condizioni:

1. almeno tre escretati negativi per bacillo alcoolico acido resistenti;
2. normalità radiografiche compatibili con malattia tubercolare attiva;

3. non risposta clinico-radiologica ad un ciclo di antibiotici a largo spettro;

4. decisione di uno specialista di trattare il caso con un ciclo completo di terapia (sulla base quindi di una diagnosi clinica e radiologica)¹³”.

Si definisce TB “pauci bacillare” una malattia tubercolare attiva in cui non vi sia riscontro immediato di bacilli all'esame diretto dell'escreato.

La caratteristica di “paucibacillarità” non giustifica la sottovalutazione clinica di questa condizione che è pur sempre contagiosa, anche se in misura minore, rispetto alla TB classica.

Di fatto la prevalenza di infezione nei bambini esposti a casi *sputo-positivi* varia tra il 39% e 65%, mentre il tasso di positivizzazione della tubercolina nei contatti di pazienti sputo-negativi anche se inferiore è pur sempre del 4,7%-26,8%¹⁴.

Anche se questi pazienti sono meno contagiosi ed hanno una mortalità più bassa, dimostrano però anche un significativo tasso di progressione verso una malattia attiva e questo ne giustifica il trattamento precoce¹⁵.

Si impone quindi, anche nei pazienti paucibacillari, una rapida diagnosi, avvalendosi di tutti gli strumenti a disposizione, per impostare un trattamento specifico il più precocemente possibile. Nel caso in cui si presenti un soggetto con sintomatologia e quadro radiologico compatibili con tubercolosi è necessario fare ricorso alle procedure diagnostiche per il rilevamento del BK, partendo dalla più semplice: l'esame diretto dell'espettorato. Il fatto che questa ricerca risulti negativa non esclude la diagnosi di tubercolosi attiva perché la popolazione bacillare potrebbe essere troppo scarsa per essere rilevata, potrebbero esserci variazioni temporanee del numero di bacilli, o ancora errori di processazione dei campioni. A questo punto, prima di fare una diagnosi presuntiva di tubercolosi (basandosi su dati

clinico-radiologici), è importante escludere altre ipotesi patogenetiche e mettere in atto tutte le possibili procedure diagnostiche: sputo indotto con soluzione salina ipertonica (almeno tre campioni), broncoscopia, broncolavaggio, biopsia¹⁶.

Anche i test di amplificazione genica, se pur dotati di discreta sensibilità, non forniscono un grosso aiuto nella tubercolosi pauci bacillare poiché hanno un basso valore predittivo negativo, per cui una amplificazione genica negativa non autorizza all'esclusione della diagnosi di TB.

Secondo la letteratura questi test non andrebbero addirittura eseguiti nei pazienti escreato negativo ed inoltre per la complessità della procedura, queste analisi dovrebbero essere eseguite solo in centri in possesso di un sistema che ne assicuri una qualità appropriata¹⁷. Forse la "Immunologia" potrebbe fornire maggiori risposte, in un prossimo futuro, per la diagnosi di malattia attiva.

Negli ultimi anni infatti un attento studio dei meccanismi patogenetici della malattia ha suggerito un possibile ruolo nella diagnosi di alcuni mediatori e cellule infiammatorie.

Ad esempio, la concentrazione plasmatica delle "defensine", peptidi rilasciati dai neutrofilii di pazienti ammalati di TB, potrebbe essere un utile marker di attività di malattia¹⁸.

Anche il rapporto fra interleuchina (IL)-4 e IL-4 δ 2, citochine prodotte dai linfociti Th2 stimolati dal bacillo tubercolare, potrebbe diventare un valido indicatore di malattia attiva¹⁹.

Infine molto promettente sembra essere la valutazione dell'interferone rilasciato dai linfociti provenienti dal BAL e stimolati con antigeni tubercolari specifici²⁰.

Sono comunque necessarie ulteriori conferme prima di promuovere l'applicazione su vasta scala di queste nuove metodiche.

Se il sospetto di malattia è alto e non si è ottenuta nessun'altra conferma diagnostica è lecito ed imperativo porre diagnosi presuntiva di TB ed impostare una terapia empirica

con i regimi standard anche prima di ricevere i risultati della coltura.

Va specificato che in questo caso non si tratta di terapia "ex-adiuvantibus" (che invece è da considerare, in alcuni particolari casi, uno strumento diagnostico), ma di una terapia giustificata da una diagnosi clinico radiologica di malattia tubercolare attiva.

Concludendo è importante ricordare che è impossibile porre diagnosi di TB se in partenza non abbiamo considerato la probabilità di avere di fronte una malattia tubercolare.

L'attenzione deve essere particolarmente alta nei soggetti appartenenti alle categorie a rischio.

Nel caso in cui aspetti clinico-radiologici altamente suggestivi di malattia non siano validati da una conferma microbiologica è necessario escludere altre ipotesi diagnostiche e solo successivamente porre diagnosi presuntiva di tubercolosi e prescrivere un trattamento specifico empirico (che sarà poi gestito sulla base dei risultati ottenuti).

Bibliografia

- 1 Roper WH, Waring JJ. *Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel*. Am Rev Tuberc 1955;71:616-34.
- 2 Richard W. *Light. Pleural Disease*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 3 Arienzo. *Pneumologia*. Roma: Edizioni Verducci 1986.
- 4 Redeker F. *Extensive epidemiology of tuberculosis*. Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch 1953;108:3-14.
- 5 Haponik EF, Chin R. *Hemoptysis: clinicians' perspectives*. Chest 1990;97:469-75.
- 6 Holden M. *Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis*. N Eng J Med 1971;285:1506-9.
- 7 Nash DR. *Anergy in active pulmonary tuberculosis*. Chest 1980;77:32-7.
- 8 *Documento sull'utilizzo dei nuovi test immunologici per la diagnosi di infezione polmonare latente*. Elaborato dei Gruppi di Stu-

- dio infezioni e tubercolosi dell'AIPO e della SIMeR.
- 9 Richeldi L. *An update on the diagnosis of tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:736-42.
 - 10 AL Zahrani K, AL Jahdali H, Poirier L, et al. *Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1323-9.
 - 11 Greenbaum M, Beyt BE Jr, Murray PR. *The accuracy of diagnosing pulmonary tuberculosis at a teaching hospital*. Am Rev Respir Dis 1980;121:477-81.
 - 12 Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis in developing countries: burden intervention and cost*. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990;65:6-24.
 - 13 *Report of expert consultation meeting to revise and develop algorithm for diagnosis of smear negative pulmonary and extrapulmonary TB*. 1-2 September 2005. Stop TB Department, WHO. Geneva, Switzerland.
 - 14 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. *Transmission of tubercle bacilli: the effect of chemotherapy*. Tubercle 1976;57:275-99.
 - 15 Colebunders R, Bastian I. *A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:97-107.
 - 16 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: *Treatment of Tuberculosis*, 2002.
 - 17 Nahid P, Pai M, Hopewell PC. *Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:103-10.
 - 18 Ashitani J, Mukae H, Hiratsuka T, et al. *Elevated levels of defensins in plasma and BAL fluid of patients with active pulmonary tuberculosis*. Chest 2002;121:519-26.
 - 19 Dheda K, Chang JS, Breen RA, et al. *In vivo and in vitro studies of a novel cytokine, interleukin 4delta2, in pulmonary tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:501-8.
 - 20 Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. *Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1048-54.

TUBERCOLOSI. LA PREVENZIONE

Luigi Ruffo Codecasa, Maurizio Ferrarese, Monica Delmastro

Centro Regionale di Riferimento per la Tuberculosis, Istituto Villa Marelli, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

Introduzione

Il concetto di prevenzione nel caso della tubercolosi (TB) abbraccia ogni singolo aspetto degli interventi effettuabili.

È infatti 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 ad una migliore conoscenza della malattia, etc. Persino gli interventi di tipo economico a favore dei pazienti con malattia attiva sono stati originariamente concepiti allo scopo di prevenire rientri precoci in famiglia e al lavoro da parte dei pazienti che venivano isolati spesso per anni nei sanatori.

Citando l'introduzione degli *International standards of TB Care*¹ "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".

Interventi preventivi

Le attività di prevenzione antitubercolare più propriamente dette comprendono alcuni passaggi obbligati il cui fine ultimo non

è una semplice raccolta di informazioni ma l'identificazione dei soggetti con infezione tubercolare latente (ITBL) ad alto rischio di progressione da trattare e degli eventuali casi malattia già attiva:

- *Identificazione dei gruppi/soggetti a rischio:*
 - contatti;
 - altri gruppi a rischio;
 - in ospedale.
- *Identificazione degli infetti.*
- *Terapia dell'infezione tubercolare latente (TITBL, alias terapia preventiva o chemioprolifassi).*

che però nelle diverse realtà regionali e locali italiane vengono di volta in volta effettuati dall'Igiene Pubblica, dagli ex-dispensari antitubercolari/pneumologie, dalle Infettivologie o Pediatrie, o da ogni possibile combinazione di questi. Purtroppo, in assenza di un forte coordinamento, spesso questa frammentazione va a detrimento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi.

Identificazione dei gruppi/soggetti a rischio

Le autorità di Sanità Pubblica devono compiere un'analisi della popolazione presente sul territorio di competenza per identificare i gruppi di popolazione a più elevato rischio di tubercolosi. Ciò comporta una corretta raccolta dati sui casi che si verificano nella

comunità, sul tipo di popolazione presente (es. anziani autoctoni, immigrati da paesi ad alta o bassa endemia, immunodepressi, etc.) e sull'eventuale esistenza di realtà particolari come carceri, residenze per anziani, comunità per tossicodipendenti, etc. Raccolti i dati deve poi essere effettuata una valutazione delle priorità in relazione alle risorse disponibili poiché è assolutamente controproducente effettuare interventi estensivi di screening (es. Mantoux) se poi non è eseguibile una Rx torace ai positivi e/o non è disponibile un ambulatorio specifico per prescrivere e seguire correttamente la TITBL.

Contatti di casi noti di tubercolosi. Poiché tutti i casi di tubercolosi derivano da un contagio proveniente da un altro caso, questo gruppo è ovviamente prioritario. Pertanto andranno raccolti tutti i dati disponibili inerenti:

1. Al paziente indice per valutarne la contagiosità:

- età (i bambini sono raramente contagiosi);
- localizzazione polmonare:
 - lesioni cavitari;
 - lesioni non cavitari;
 - presenza di tosse (secca o con espettorazione spontanea).
- Localizzazione extrapolmonare (specificare la sede);
- risultato degli esami microbiologici:
 - tipo di materiale (espettorato spontaneo o indotto, broncoaspirato, biopsia, etc.);
 - positività all'esame batterioscopico;
 - positività all'esame culturale;
 - tipizzazione (*M. tuberculosis*, altro micobatterio);
 - test di sensibilità ai farmaci.

Nel caso di forme polmonari la positività per micobatteri al vetrino indica una contagiosità più elevata di un riscontro al solo esame culturale che a sua volta è più a rischio delle forme negative. La positività su espettorato

spontaneo è più significativa di materiale altrimenti raccolti. La presenza di lesioni cavitari definisce la patologia come "sospetta contagiosa" anche in assenza di riscontri microbiologici. In caso di forme esclusivamente extrapolmonari la contagiosità è nulla se non in caso di forme laringo-faringee (in cui invece è altissima) e in alcuni casi di linfonoditi ilomediastiniche con fistola bronchiale in cui lo stimolo tussigeno favorisce l'emissione di micobatteri nell'ambiente. Ovviamente la tipizzazione di un micobatterio non tubercolare fa decadere la diagnosi di TB e dunque la necessità di interventi preventivi, in quanto non tutti i micobatteri sono patogeni e comunque non hanno trasmissione interumana.

2. Al soggetto esposto per valutare fattori favorevoli la "ricezione" del contagio e la probabilità di contagio recente:

- età (i bambini sono più facilmente contagiati, gli anziani potrebbero essere positivi per contagio remoto ma anche immunodepressi per l'età). Nel caso dei contatti, l'età maggiore o minore di 35 anni non costituisce una discriminante per l'effettuazione delle procedure preventive inclusa la TITBL;
- nazionalità/etnia (un giovane italiano positivo alla Mantoux è quasi certamente collegato al caso in esame, un immigrato potrebbe essere già stato contagiato nel paese d'origine);
- vaccinazione con BCG:
 - dato anamnestico;
 - cicatrice vaccinale visibile, piccola e lievemente bombata, di solito sulla spalla sinistra;
 - possibilmente datazione della stessa.
- Anamnesi di:
 - pregressa TB (trattata o meno, come e per quanto);
 - pregressa ITBL dimostrabile con Mantoux positiva (trattata o meno, come e per quanto);
 - pregressa esposizione ad altro caso di TB mai indagata;

- altre patologie polmonari o extra-polmonari non chiarite e sospettabili come TB;
- immunosoppressione (HIV, terapia steroidea o oncologica o con farmaci biologici, etc.).

2. Al tempo di esposizione:

- numero di volte in cui è avvenuto il contatto;
- numero di ore per ciascuna volta.
Un singolo contatto prolungato oltre le 8 ore rappresenta un rischio più elevato di numerosi contatti per poche decine di minuti.

3. Alle caratteristiche dell'ambiente dove è avvenuta l'esposizione:

- all'aperto (rischio bassissimo);
- al chiuso:
 - condivisione dell'ambiente (stesso appartamento/stessa stanza da letto o stesso luogo di lavoro/stesso ufficio);
 - volumetria;
 - tipo e quantità di aerazione (numero di ricambi d'aria, apribilità delle finestre, aerazione forzata, presenza di filtri);
 - illuminazione con luce solare diretta;
 - prossimità tra il caso indice e il contatto (es. compagni di banco, vicini di letto o scrivania, etc.).

I compagni di stanza da letto sono a maggior rischio perché la notte il malato potrebbe tossire senza proteggersi la bocca con la mano. Inoltre non c'è illuminazione solare e spesso porte e finestre sono chiuse riducendo i ricambi d'aria.

Incrociando tutti i dati disponibili si può ottenere una mappa del rischio per il singolo soggetto e per le comunità, ponendoli in 3 cerchi concentrici (alto, medio e basso rischio) di priorità di intervento. Se nel primo cerchio non si trovano individui con con-

tagio dimostrato o sospetto di solito si può evitare di procedere oltre, e analogamente ci si comporterà tra il secondo e il terzo cerchio.

Altri gruppi a rischio. In assenza di un contatto con un caso di TB, sono comunque da considerarsi soggetti ad aumentato rischio di TB:

- soggetti con rischio prevalentemente individuale:
 - HIV positivi;
 - soggetti con lesioni fibrotiche polmonari sicuramente o probabilmente post-tubercolari mai trattate in precedenza con un regime includente rifampicina e isoniazide;
 - soggetti in terapia con farmaci o affetti da patologie che provochino immunosoppressione;
 - tossicodipendenti per via endovenosa HIV negativi.
- soggetti con rischio prevalentemente sociale o professionale:
 - immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare;
 - anziani istituzionalizzati e operatori* addetti alla loro assistenza;
 - ospiti* e operatori delle carceri;
 - operatori sanitari incluso il personale di assistenza socio-sanitaria* (vedi capitolo sulla prevenzione in Ospedale).

Spesso si sommano più fattori di rischio (es. anziani in terapia immunosoppressiva, carcerati HIV positivi, etc.). Nel caso degli immigrati si possono ritenere ad elevato rischio quelli di recente immigrazione (entro i primi 3 anni), coloro che anche dopo tale periodo permangono in situazione di instabilità socioeconomica e coloro che rientrano spesso nel paese di origine soggiornandovi per lunghi periodi.

* Molti di questi soggetti sono anche immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare.

Identificazione degli infetti

Identificati i soggetti su cui intervenire e scelto il test più idoneo (vedi capitolo *I nuovi test per la diagnosi di infezione tubercolare*) alla situazione in cui si opera, si effettua il test stesso.

In caso di soggetti esposti di recente a casi di TB attiva il test, in caso di negatività iniziale (tempo 0) dovrà venire effettuato 8-10 settimane dopo (tempo 2) per verificare l'eventuale positivizzazione tardiva. Qualora si tratti di un'indagine su altre popolazioni a rischio non è contemplata questa procedura, anche se in alcune linee guida viene raccomandata la ripetizione del test intradermico 2 settimane dopo il primo, per evidenziare l'eventuale effetto *booster* idoneo (vedi capitolo *I nuovi test per la diagnosi di infezione tubercolare*). Tale metodica non è necessaria in caso si usino test basati sul gamma-interferon.

Secondo le più recenti indicazioni del CDC vanno considerati infetti tutti i soggetti:

- con Mantoux positiva oltre il valore soglia specifico della categoria di rischio di appartenenza
- e/o
- con test gamma interferon positivo
- e/o
- con caratteristiche anamnestiche e cliniche tali per cui il clinico ritiene l'infezione altamente probabile.

Nel caso del test Mantoux la positività soglia è di:

- 5 mm per:
 - contatti di casi di TB attiva e contagiosa;
 - HIV positivi;
 - soggetti con lesioni fibrotiche polmonari sicuramente o probabilmente post-tubercolari mai trattate in precedenza con un regime includente rifampicina e isoniazide.
- 10 mm per tutti gli altri gruppi a rischio;
- 15 mm per la popolazione generale (per la quale per altro non è raccomandato fare indagini di screening della tubercolosi).

I bambini di età inferiore a 5 anni e stretti contatti di casi di TB polmonare contagiosa dovranno effettuare il test Mantoux ma anche in presenza di test negativo (< 5 mm) dovranno venire considerati potenzialmente infetti fino all'esecuzione di un secondo test intradermico dopo 2 mesi. I bambini di età inferiore a 6 mesi molto raramente hanno una risposta positiva al test Mantoux. Non essendovi controindicazioni a effettuare il test in bambini così piccoli e potendo una positività eventuale alzare il livello di guardia verso la possibile presenza di TB attiva, si potrà effettuare la prima Mantoux subito ma comunque dovranno essere considerati potenzialmente infetti fino all'esecuzione di un test intradermico al compimento dei 6 mesi.

I soggetti identificati come infetti dovranno essere sottoposti a indagini ulteriori volte ad escludere la presenza di malattia tubercolare in atto e di condizioni che possano controindicare l'eventuale TITBL.

Questi interventi devono comprendere:

- un'accurata anamnesi specie per:
 - malattie neuropsichiatriche che di per sé o per le terapie effettuate possono controindicare la TITBL *tout-court* o comunque l'uso di un regime basato sull'isoniazide;
 - epatopatie gravi (condizioni di patologia epatica pregressa o modeste alterazioni anche croniche non sono controindicazioni assolute);
 - assunzione di alcuni farmaci tra cui alcuni anticoagulanti orali la cui efficacia può essere ridotta dai farmaci antitubercolari utilizzati per la TITBL;
 - sintomi o segni sospetti per TB polmonare e/o extrapolmonare.
- una Rx torace;
- esami ematochimici di routine e delle urine (controindicazione se enzimi epatici 3-5 volte > del riferimento);
- eventuali esami microbiologici e o invasivi per escludere sospetti basati sui punti precedenti.

Completato l'iter diagnostico il paziente con diagnosi confermata di infezione latente il paziente è candidato alla TITBL. Nei protocolli basati sulla Mantoux il fattore età (> o < di 35 anni) può essere preso in considerazione secondo il seguente schema:

- TITBL indipendentemente dall'età per:
 - contatti di casi contagiosi;
 - HIV+;
 - Fibrosi post TBC;
 - soggetti in terapia con farmaci o affetti da patologie che provochino immunosoppressione.
- TITBL solo in soggetti < di 35 anni:
 - tutti gli altri gruppi a rischio.

Utilizzando i test basati sul gamma-interferon, non è raccomandata la valutazione del fattore età, pertanto chiunque sia positivo a questi test e appartenga ad un gruppo a rischio deve ricevere il consiglio di effettuare la TITBL.

Terapia dell'infezione tubercolare latente (TITBL, alias terapia preventiva o chemioprolassi)

Scopo finale di ogni intervento preventivo antitubercolare nei paesi a bassa endemia è l'identificazione dei soggetti infetti da trattare con la TITBL. Questo perché, una volta garantite la diagnosi tempestiva e la cura efficace dei soggetti con malattia attiva che rappresentano la prima e più efficace misura per ridurre il numero di casi nella popolazione, si deve agire sulla popolazione degli infetti "non malati" che hanno un elevato rischio di progredire verso la malattia attiva (e cioè la riserva potenziale di nuovi futuri casi) e trattarli con una terapia farmacologia efficace ma anche:

- accettabile per durata e tollerabilità;
- gratuita almeno per gli indigenti ma possibilmente per tutti;
- fornita direttamente dal centro prescrittore che così potrà facilmente monitorarne il consumo.

Pertanto, prima di iniziare la procedura terapeutica, il personale medico e infermieristico, ove possibile fisso e non a rotazione, deve:

- venire educato e convinto che il provvedimento che consiglia è utile in quanto un atteggiamento poco incoraggiante da parte del prescrittore è il primo e maggior ostacolo al successo della TITBL;
- allestire una cartella medico-infermieristica per registrare tutte le informazioni relative al paziente prima e durante la TITBL, inclusi i contatti telefonici, le viste mancate, etc;
- dedicare un tempo sufficiente per spiegare al paziente il significato, il valore preventivo e il rapporto rischi/benefici del provvedimento.

Inoltre andranno illustrati i possibili eventi avversi (e le misure da prendere nel caso compaiano) e i programmi dei controlli periodici durante la terapia, e discusso quale dei possibili regimi terapeutici è più compatibile con le sue esigenze individuali. In particolare il paziente dovrà essere istruito ad interrompere la TITBL prima ancora di contattare il centro in caso di:

- nausea o vomito in quanto possibili segni di intolleranza epatica;
- mentre potrà non interrompere la terapia ma comunque avvertire subito l'ambulatorio in caso di:

- prurito;
- parestesie o crampi;
- sonnolenza;
- agitazione;
- stipsi o altro.

Poiché in molti casi il paziente è un cittadino straniero i servizi sanitari coinvolti in queste procedure devono essere attrezzati per fornire verbalmente o tramite materiale scritto tradotto nelle varie lingue delle etnie più presenti sul territorio di competenza. Infine dovranno essere garantite:

- la programmazione immediata degli appuntamenti successivi;

- la massima capacità a rintracciare subito il paziente qualora non si presenti agli appuntamenti programmati;
- la massima elasticità del servizio a visitare il paziente anche fuori appuntamento (molti dei pazienti in TITBL vivono e/o lavorano in condizioni difficili per cui recarsi il giorno prefissato può essere un problema e il servizio deve adattarsi a queste esigenze per garantire la continuità della terapia).

Tutte queste misure servono a migliorare non solo il livello di accettazione iniziale del provvedimento ma anche e soprattutto la percentuale di completamenti terapeutici (aderenza) che essendo purtroppo molto spesso insoddisfacente, riduce l'efficacia del provvedimento.

Monoterapia con isoniazide. Il trattamento preventivo più tipico si basa su una monoterapia con isoniazide (INH) al dosaggio di:

- 5 mg/kg/di per gli adulti fino ad un massimo di 300 mg/die;
- 10 mg/kg/die per i bambini sotto i 15 anni fino ad un massimo di 300 mg/die.

In Italia il farmaco è disponibile in compresse da 200 mg. L'assunzione del farmaco può avvenire in una unica somministrazione o frazionata nella giornata, indipendentemente dai pasti ma possibilmente alla stessa ora soprattutto per favorirne la regolarità di assunzione. In caso di dimenticata assunzione il paziente ovviamente non dovrà assumere una dose doppia il giorno seguente ma al più allungare di un giorno la terapia. Interruzioni brevi non inficiano sostanzialmente il trattamento mentre una sospensione di almeno 2 mesi richiede l'inizio di un nuovo ciclo completo.

L'efficacia della TITBL è tale da ridurre significativamente il rischio (60%-85% se ben eseguita e a secondo della durata prescelta. Comstock et al. hanno descritto una curva durata/efficacia in cui i 9 mesi rappresentano la durata ottimale mentre terapie più brevi e

più lunghe erano rispettivamente meno efficaci o solo più a rischio di effetti collaterali. Per molti pazienti però 9 mesi di una terapia per "una malattia che non c'è" sono inaccettabili mentre 6 risultano più tollerabili. Per questo motivo la durata raccomandata del trattamento con INH varia nei diversi paesi e con l'età dei pazienti e la presenza di comorbidità. Per esempio:

- 12 mesi nei soggetti con infezione HIV e con situazione immunologica non soddisfacente;
- 9 mesi negli adulti (protocolli americani);
- 9 mesi in soggetti portatori di fibrosi post-TB mai trattate;
- 6 mesi negli adulti (protocolli di alcuni paesi europei incluso l'Italia);
- 9 mesi nei bambini (protocollo delle Società Pediatriche);
- durata protratta oltre lo standard nei soggetti con ITBL e in trattamento con farmaci biologici che interferiscono col TNF per patologie reumatiche, dermatologiche, gastroenterologiche. Qualora l'inizio del trattamento biologico venga rimandato alla fine della TITBL questa può invece durare come da protocollo standard. Va però sottolineato che in molti pazienti non è corretto posticipare un tentativo terapeutico spesso molto efficace per una malattia in atto per evitare la possibile ma non sicura insorgenza di un'altra patologia, per cui sembra ragionevole iniziarle entrambe quanto prima.

Come detto i bambini di età inferiore a 5 anni e stretti contatti di casi di TB polmonare contagiosa con il test Mantoux negativo (< 5 mm) dovranno venire considerati potenzialmente infetti. Pertanto dovrebbero assumere la TITBL fino all'esecuzione di un secondo test intradermico dopo 2 mesi. Qualora anche il secondo test sia negativo e non vi siano segni o sintomi sospetti per TB attiva polmonare o extrapolmonare la TITBL va sospesa. Qualora il secondo test

Mantoux sia positivo il bambino dovrà essere sottoposto a indagini clinico-radiologiche per escludere la presenza di TB attiva e in caso di negatività degli accertamenti proseguirà la TITBL come da protocollo.

Nei bambini di età inferiore a 6 mesi considerati potenzialmente infetti è opportuno iniziare subito la TITBL e prostrarla fino all'esecuzione di un test intradermico al compimento di tale età (o oltre qualora il test Mantoux risulti positivo).

La prescrizione di vitamina B6 per supportare la neuropatia da carenza di piridossina talora causata dall'isoniazide (circa 0,5 % dei casi) non è opportuna se non in presenza dei sintomi tipici, crampi e parestesie, oppure in particolari situazioni come la gravidanza e l'allattamento.

Regimi alternativi. Per i casi di resistenza o intolleranza all'isoniazide e soprattutto per tentare di abbreviare la terapia, favorendone così la accettabilità da parte dei pazienti, sono stati proposti dei trattamenti alternativi basati su:

- rifampicina x 4 mesi;
- rifampicina + pirazinamide x 2mesi;

In realtà il secondo, apparentemente molto efficace, ha provocato in alcuni studi un elevato tasso di intolleranza epatica grave per cui al momento se ne discute l'utilizzo.

Esistono poi altri regimi che impiegano anche etambutolo e fluorochinoloni, tutti comunque da effettuare presso centri di alta specializzazione, così come quelli basati sulla rifampicina.

Nei contatti di forme MDR o XDR di solito l'unico provvedimento da intraprendere è il controllo clinico periodico per almeno 2 anni con radiografia del torace ogni volta che compaiono sintomi sospetti di TB attiva.

Gravidanza e allattamento. Di per sé queste condizioni non costituiscono una controindicazione alla TITBL. In gravidanza isoniazide e rifampicina non sono farmaci tossici

però si preferisce evitare la terapia per la possibile confondibilità della nausea gravidica con i primi sintomi dell'intolleranza epatica. In questo caso si rimanda la TITBL a dopo il parto, raccomandando alla paziente di contattare immediatamente il centro qualora dovessero comparire sintomi sospetti per TB attiva. Nell'allattamento la quantità di isoniazide che passa nel latte materno è modesta e non garantisce la protezione al neonato che dovrà comunque assumere la TITBL se necessario.

Monitoraggio. Di regola non si prevedono, dopo i test iniziali, esami ematochimici periodici se non in presenza di:

- storia di epatopatia cronica o fattori di rischio (alcolisti, tossicodipendenti per via endovenosa, uso di farmaci epatotossici);
- segni o sintomi di intolleranza epatica o comunque disturbi digestivi;
- positività per HIV;
- gravidanza o puerperio;
- età > 35 anni.

Come detto invece devo essere effettuati controlli periodici per monitorare l'aderenza del paziente, per interrogarlo circa eventuali segni o sintomi di reazioni avverse non chiaramente percepiti e, ovunque possibile, per rifornirlo dei farmaci.

I contatti dovrebbero essere almeno mensili in caso di regime con isoniazide, ogni 2 settimane se si usa la rifampicina e settimanali in caso di esami basali alterati. Inoltre, il paziente deve poter accedere al centro per telefono o direttamente ogniqualvolta avrà dubbi o problemi possibilmente collegati alla TITBL.

Il trattamento dovrà essere temporaneamente interrotto qualora il paziente presenti scarsa aderenza alla terapia e/o ai controlli e in caso di segni o sintomi di epatopatia, con controllo della funzionalità epatica.

Se gli esami sono nella norma può trattarsi di intolleranza gastrica e la terapia può esse-

re ripresa associando gastroprotettori purché assunti lontano dalla TITBL.

Se gli esami sono alterati oltre 3 volte i valori basali la TITBL andrà sospesa per almeno 2 settimane e indi gli esami andranno ripetuti. Qualora gli esami ritornino nella norma si potrà ritentare la TITBL con monitoraggio ravvicinato. Altrimenti si sospenderà la terapia in modo definitivo.

Se il paziente presenta enzimi epatici alterati in assenza di sintomi di epatopatia, la terapia non andrà sospesa per valori fino a 5 volte quelli basali ma se ne consiglia un controllo a breve distanza (15 giorni).

In caso di altri sintomi potrà essere utile proseguire il trattamento consigliandone l'assunzione frazionata durante la giornata per aumentarne la tollerabilità associando eventuali "antidoti" come gastroprotettori (vedi sopra), antistaminici nel caso di prurito o orticaria, vitamina B6 in caso di parestesie (vedi sopra), etc.

In caso di interruzione spontanea dalla TITBL da parte del paziente, questa potrà essere ripresa e completata se la sospensione è stata inferiore ai 2 mesi, altrimenti si dovrà riprendere dall'inizio.

Il trattamento potrà venire considerato completato quando il paziente torna all'ultimo controllo previsto o comunque ha assunto con certezza almeno l'80% delle dosi previste.

A fine della TITBL non sono di regola previsti controlli di follow-up salvo per ogni 6 mesi per 2 anni se:

- Trattamento non iniziato per:
 - controindicazioni;
 - rifiuto.
- Trattamento interrotto prima del termine per qualsiasi motivo.
- Nuovi contatti a rischio.

A tutti i pazienti candidati a TITBL, inclusi coloro che l'hanno completata correttamente, va infine raccomandato di tornare per controllo medico se compaiono sintomi sospetti per TB attiva anche a distanza di tempo.

Bibliografia di riferimento

- American Thoracic Society. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-6):1-51.
- Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. *European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group*. Eur Respir J 2002;19:765-75.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005*. MMWR 2005;54(RR-17):1-141.
- Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000*. Thorax 2000;55:887-901.
- Elzinga G, Raviglione MC, Maher D. *Scale up: meeting targets in global tuberculosis control*. Lancet 2004;363:814-9.
- Etkind SC, Veen J. *Contact follow-up in high and low-prevalence countries*. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2000, pp. 377-399.
- Excellence NifC. Tuberculosis. 2006.
- Horsburgh CR. *Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States*. N Engl J Med 2004;350:2060-7.
- Linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministero della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b, DL 31 marzo 1998, n. 112 Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 1999; 40.
- Maher D, Chaulet P, Spinaci S, et al. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3 ed. Geneva 2003.
- Mohle-Boetani JC, Flood J. *Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis*. (Editorial). JAMA 2002;287:1040.
- Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. *Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis*. JAMA 2002;287:991-5.

Rieder HL. *Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries*. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7(Suppl.3):S333-6.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care. http://www.stoptb.org/resource_cent-

[er/assets/documents/istc_report.pdf](#)]. The Hague, 2006.

WHO. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*. Geneva: WHO, 1999.

IL TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI

Lucio Casali, Giovanni Ferrara**

Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia;

** Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Perugia; ** U.C. di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "S. Maria", Terni*

Introduzione

L'evoluzione epidemiologica della tubercolosi è giunta ad un punto per il quale di fronte ad un sospetto di malattia è assolutamente necessario e prioritario arrivare ad una diagnosi certa nel più breve tempo possibile e dare seguito immediato ad un trattamento efficace applicato secondo schemi validati in ambito internazionale.

Questi due atti rivestono infatti una funzione non solo doverosamente clinica e condivisibile con tutte le malattie che il medico si trovi ad affrontare, ma comportano una ricaduta forse ancora più importante in quanto, abbattendo la carica batterica proveniente dalle lesioni, bloccano la possibilità di diffusione dell'infezione e della malattia.

Il trattamento efficace di questa affezione integra pertanto una delle principali forme di controllo rivolta al territorio¹.

Si può quindi concordare sugli scopi principali della chemioterapia antitubercolare che possono essere così ricompresi:

- a) ottenere la guarigione del malato nell'arco di un accettabile periodo di tempo;
- b) prevenire la morte per tubercolosi e limitarne in modo concreto le sequele anatomiche e funzionali;
- c) evitare le recidive;
- d) prevenire, attraverso un trattamento cor-

retto l'insorgenza di una chemioresistenza acquisita;

e) bloccare la diffusione della malattia all'interno della comunità.

Sotto questo profilo è importante ricordare che si è calcolato che casi stabilmente bacilliferi in assenza di interventi terapeutici possono diffondere l'infezione fino a 12 persone in un anno².

Proprio per l'insieme di questi motivi il trattamento della tubercolosi attualmente non deve essere visto unicamente come un atto decisionale del singolo medico nei confronti di un malato, ma deve coinvolgere diverse figure professionali che contribuiscono alla riuscita dell'intervento anche sotto l'aspetto amministrativo, burocratico e assistenziale. L'insieme dei provvedimenti deve coinvolgere anche membri della Sanità Pubblica che siano in grado di garantire provvedimenti essenziali quali la fornitura ininterrotta di farmaci o la registrazione puntuale dei risultati via via ottenuti.

Altri aspetti sicuramente moderni, non considerati in passato sono rappresentati dalla soddisfazione che il malato si deve aspettare dall'insieme dei provvedimenti in suo favore e dal fatto che medici anche non appartenenti alle strutture pubbliche possano essere coinvolti nel trattamento.

Un ulteriore punto introduttivo all'argomen-

to oggetto della trattazione è costituito dalla definizione di “caso” di tubercolosi che rappresenta il bersaglio attivo di tutti gl’inter-venti terapeutici.

Con estrema semplicità si può affermare che “il caso” di tubercolosi è quello per cui il medico decide di intraprendere un trattamento³.

Nell’ottica di una migliore allocazione terapeutica si possono distinguere alcune diverse tipologie di caso⁴.

Si parla di *nuovo caso* quando vi sia un malato che non sia mai stato trattato per tubercolosi o al massimo lo si sia stato per non più di 4 settimane.

Si indica una *ricaduta* quando ci si trovi di fronte un malato che, dichiarato guarito in passato, si ammali a qualsiasi distanza di tempo.

Si riconosce un *fallimento terapeutico* quando un malato in trattamento mantenga la positività dell’espettorato dopo 5 o più mesi di terapia.

Alla *stessa categoria* appartiene un malato che, negativizzatosi in un primo momento, si ripositivizzi in corso di terapia.

Ancora possiamo distinguere un *trattamento dopo interruzione* quando vi sia un malato che ha interrotto la terapia per almeno 2 mesi mantenendo segni di malattia.

Infine un *caso si definisce cronico* quando il malato continua ad eliminare bacilli dopo aver completato un intero ciclo di trattamento.

Un malato viene invece ritenuto *guarito* quando dopo una positività iniziale confermata batteriologicamente vi sia stata una negativizzazione stabile della coltura durante il trattamento, mentre quando non si possa recuperare materiale da sottoporre ad esame microbiologico, ma il malato venga giudicato clinicamente guarito si parla di *trattamento completato*⁵.

La somma dei casi ascrivibili ad entrambe le definizioni sopra riportate compone la categoria dei malati trattati con successo.

Il bersaglio farmacologico

L’impiego di una terapia efficace deve concretarsi attraverso la somministrazione di farmaci in grado di colpire il *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* – MTB) nelle varie fasi del suo ciclo vitale. Per realizzare questo scopo occorre associare sostanze dalle caratteristiche diverse che possano costituire un’arma utile non solo sul piano farmacologico, ma anche su quello clinico e biologico. Tradizionalmente è noto che il micobatterio è un aerobio obbligato a lento accrescimento (≈ 20 ore) che sviluppa mutanti naturali in grado di resistere ai farmaci antimicobatterici⁶.

Tuttavia le mutazioni naturali non dovrebbero inficiare gli effetti di un trattamento polichemioterapico ben impostato e correttamente condotto e pertanto lo sviluppo di resistenze dovrebbe essere ascrivibile ad errori derivanti da decisioni errate da parte del medico o del malato stesso.

L’altro assunto per il quale il ricorso ad una polichemioterapia appare doverosa è rappresentato dalla necessità che sostanze diverse esercitino una loro azione farmacologica efficace su bacilli che si trovino in momenti diversi del loro ciclo vitale oltre che su popolazioni batteriche di differente numerosità^{7,8}.

Si possono così configurare almeno 3 diverse situazioni cliniche:

1. tubercolosi cavitaria con ambiente ben areato per la comunicazione in atto con le vie aeree. In questo caso si presume che i micobatteri proliferino vivacemente in ambiente prevalentemente extra cellulare;
2. presenza di aree di necrosi caseosa entro la quale si trovano bacilli in numero scarso, in ambiente acido ed ipossico e con un ritmo di proliferazione rallentato;
3. bacilli endocellulari, solitamente allocati in sede endomacrogagica, caratterizzati da

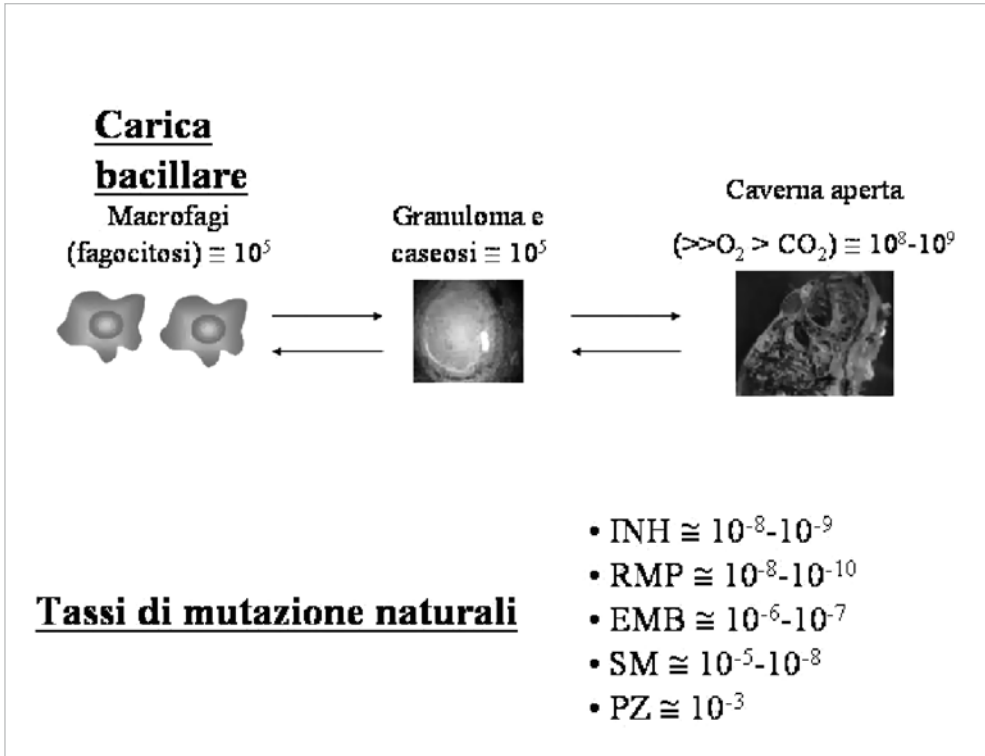


Figura 1. *Il bersaglio batteriologico.*

una proliferazione a ritmi lenti (Fig. 1).

Alla luce di quanto precede è opportuno considerare l'associazione tra farmaci battericidi in grado di colpire incisivamente i bacilli in moltiplicazione attiva e farmaci sterilizzanti in grado di raggiungere i bacilli a metabolismo rallentato e localizzati in ambienti poco ossigenati.

L'azione svolta da queste sostanze contribuisce in modo opportuno alla bonifica completa di tutti i focolai.

Tutto ciò condiziona evidentemente la durata del trattamento che dovrà essere prorogato nel tempo per un periodo utile al raggiungimento dei risultati indicati^{9 10}.

Rimandando alla sezione dedicata alla tera-

pia delle forme chemioresistenti per i dettagli necessari, vale la pena di ribadire in questa sede che normalmente sono presenti in un focolaio d'infezione mutanti naturali che possono manifestare una resistenza ad un farmaco.

La resistenza naturale a più farmaci contemporaneamente da parte dello stesso agente mai trattato in precedenza è certamente un evento raro in quanto ciò comporterebbe una possibilità collegata alla moltiplicazione degli esponenti che identificano i tassi di resistenza ai farmaci singoli.

A titolo di esempio se ipotizzassimo una contemporanea resistenza ad isoniazide e rifampicina (tassi compresi tra 10^{-6} e 10^{-8}) dovremmo pensare ad un bacillo resistente che proviene da numeri altissimi pressoché

impossibili da raggiungere anche in presenza di un movimento di replicazione estremamente attivo.

Principi di base inerenti il trattamento antitubercolare

Gli scopi fondamentali delineati nei paragrafi precedenti si possono realizzare grazie all'impiego di sostanze che per la loro efficacia, garantita da proprietà farmacologiche peculiari, vengono tra loro opportunamente associati.

I quadri di tubercolosi che non presentino problemi particolari di resistenza vengono affrontati con sostanze definite di prima linea, mentre quando occorrono situazioni di chemioresistenza a più farmaci è essenziale coinvolgere farmaci cosiddetti di seconda linea. Questi ultimi oltre a trovare un impiego limitato a particolari condizioni sono gravati da effetti collaterali maggiori e da costi superiori a quelli di prima linea, tanto che spesso volte è consigliabile una terapia condotta in ambito ospedaliero.

I farmaci di prima linea sono rappresentati da isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo e streptomina. Di questi isoniazide e rifampicina possono essere definiti anche come essenziali.

I farmaci di seconda linea possono essere a loro volta individuati e suddivisi come segue: vecchi farmaci tra i quali si citano etionamide, protinamide, cicloserina, kanamicina, acido paraminosalicilico oltre ad amicacina e capreomicina, quest'ultima non è disponibile usualmente in Italia, così come tioacetazone non è impiegato nel nostro Paese.

I farmaci di seconda linea più recenti comprendono sostanze che non appaiono primariamente attive sul MTB ma sono di uso corrente per patologie aspecifiche.

Sono validi soprattutto i chinolonici ed in particolare ofloxacina, ciprofloxacina e moxifloxacina, i macrolidi, soprattutto claritro-

micina, i betalattamici protetti come amoxicillina + acido clavulanico, la clofazimina e secondo dati più recenti il linezolid.

Tra i derivati della rifampicina da collocare insieme con i farmaci di prima linea si annoverano la rifabutina e la rifapentina.

Note di farmacologia clinica dei farmaci antitubercolari

Si ritiene opportuno in questa sede presentare una sintesi di quelle che sono le principali caratteristiche delle sostanze antitubercolari di uso corrente. È doveroso segnalare che chi volesse approfondire l'argomento può trovare un'ampia ed utile trattazione nel volume di Hans Rieder "Interventions for Tuberculosis control and elimination" edito dall'*International Union against Tuberculosis and Lung Disease*¹⁰ a cui queste note rimandano.

La **rifampicina** (abbreviazione internazionale R), scoperta nel 1957, è un potente battericida, provvisto di azione sterilizzante, che agisce come inibitore della RNA-polimerasi DNA-dipendente. Usata al dosaggio di 10 mg/kg/die per un massimo di 600 mg al giorno, la rifampicina può essere utilizzata sia per via parenterale sia orale, essa manifesta un assorbimento ottimale ed evidenzia un picco serico dopo 1,5-2 ore dall'assunzione, con valori di 6-7 µg/ml. L'antibiotico raggiunge ottime concentrazioni sia intra che extracellulari, mentre a livello del liquido cefalo-rachidiano le concentrazioni variano dal 19 al 40% dei valori ematici. La molecola viene metabolizzata prevalentemente in sede epatica, ed è escreta sia per via biliare sia urinaria. Caratteristica importante è l'induzione del citocromo P450, che può causare interferenza con il metabolismo di altri farmaci quali i dicumarolici, i barbiturici e gli anticoncezionali. R presenta una MIC di 0,25 mg/l su terreni liquidi, e di 0,5 mg/l sui terreni solidi, mentre un bacillo su 10⁸

è resistente, principalmente per mutazione del gene *rpoB*. Dopo il passaggio epatico e la relativa deacetilazione R diviene più idrosolubile. L'emivita oscilla di solito tra 2,5 e 5 ore e il dosaggio non deve essere variato in funzione dell'età. La presenza di insufficienza epatica condiziona livelli ematici più elevati e rappresenta un fattore di rischio.

Gli effetti collaterali principali della rifampicina sono la *red man syndrome*, caratterizzata dalla colorazione rossa di tutti i liquidi corporei, l'epatotossicità, dovuta anche all'interazione con gli altri farmaci epatotossici quali l'isoniazide e la pirazinamide, le reazioni da ipersensibilità e la febbre da farmaci.

La *rifabutina* (RB) è una sostanza analoga alla rifampicina chimicamente definita spiro-piperidil-rifampicina. Questa molecola condivide con la rifampicina il meccanismo d'azione e lo spettro anti-batterico, ma è dotata di minore tossicità epatica e può essere usata ad un dosaggio di 5 mg/kg/die, per una dose massima di 300 mg al giorno.

L'*isoniazide* (H), introdotta in terapia nel 1952, è un potente battericida, molto attivo sui bacilli in fase esponenziale di accrescimento, ed ha una precoce attività sul *M. tuberculosis*. Possiede delle MIC di 0,025-0,050 mg/dl su terreni liquidi e di 0,1-0,2 mg/dl su agar. Il meccanismo d'azione non è completamente conosciuto, ma si pensa agisca inibendo la sintesi degli acidi micolici, attraverso l'attivazione del farmaco mediata dalla KatG perossidasi. H viene somministrata per via orale e parenterale, ad un dosaggio di 5 mg/kg/die, è metabolizzata a livello epatico, con una certa variabilità interindividuale, caratterizzata dai profili di acetilatore lento (con emivita del farmaco attorno alle 5 ore) e rapido (con emivita molto più corta). La molecola viene eliminata per via enterobiliare ed ha una biodisponibilità molto alta, penetrando praticamente in tutti i distretti corporei potendo superare anche la barriera ematoencefalica. L'emivita è pro-

lungata nel neonato in quanto carente di un completo corredo enzimatico. Essa inibisce l'attività del citocromo P450, fatto questo da tenere presente quando venga somministrata insieme ad altri farmaci metabolizzati a livello epatico. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati dalla neurotossicità (che può presentarsi sotto forma di cefalee, tremori, fino a vere neuriti) e dalla epatotossicità (epatiti da farmaci). Se somministrata in monoterapia, si ha lo sviluppo di 1 bacillo resistente su 10^6 , per mutazione dei geni micobatterici *InhA*, *KatG* ed *ahpC*.

La *pirazinamide* (Z), scoperta nel 1952, è il profarmaco dell'acido pirazinoico, attivo solo a livello endocellulare, nei fagolisosomi, dove viene accumulato grazie al basso pH. Il meccanismo d'azione non è conosciuto, ma si pensa agisca attraverso una tossicità diretta dipendente dalla concentrazione che il farmaco raggiunge in queste strutture. Z possiede una MIC di 20 mcg/ml, può essere somministrata sia per via orale sia parenterale e viene escreta per via renale ed epatobiliare. Pirazinamide si distribuisce in tutti i distretti dell'organismo, anche al liquido cefalo-rachidiano e il dosaggio generalmente utilizzato è di 25 mg/kg/die. Tra gli effetti collaterali si segnala un possibile aumento dell'acido urico e la comparsa di sindromi simil-gottose per l'inibizione esercitata sul metabolismo delle purine, ma gli effetti collaterali maggiori riguardano l'epatotossicità, che può essere anche severa. Si possono avere ceppi resistenti alla Z per mutazione del gene *pncA*.

L'*etambutolo* (E), scoperto nel 1961, è un farmaco batteriostatico e battericida, dal meccanismo d'azione sconosciuto (verosimilmente agisce sulla sintesi della parete batterica). E sviluppa delle MIC di 0,95-7,5 mg/dl su terreni liquidi e solidi, può essere somministrato sia per via orale sia parenterale, distribuendosi bene in tutti i distretti, ad eccezione del liquido cefalorachidiano. L'assorbimento può essere ridotto dalla

concomitante assunzione di idrossido d'aluminio ed alcool, mentre l'eliminazione avviene prevalentemente per ultrafiltrazione glomerulare e secrezione tubulare e proprio per questo il dosaggio (generalmente di 15-25 mg/kg/die) deve essere aggiustato in caso di insufficienza renale modulandolo sulla *clearance* della creatinina. Il principale effetto collaterale è rappresentato dalla neurite del nervo ottico, che, nella maggior parte dei casi, è completamente reversibile purché il farmaco venga sospeso per tempo. Il suo impiego negli schemi di terapia standardizzata riduce la possibilità di insorgenza di una resistenza a H e possiede un'emivita di 15-20 ore.

La **streptomicina** (S), è stata il primo antibiotico ad essere usato come tentativo di cura per la TB. Scoperta nel 1944, S è un potente battericida attivo sia sui bacilli intra- che extracellulari, grazie alla capacità di legarsi ai ribosomi micobatterici, causando un'errata lettura del codice genetico. S possiede una MIC compresa tra 0,25-2 mg/l, può essere somministrata solo per via parenterale, ad un dosaggio di 15 mg/kg/die, fino ad un massimo di 1 g al giorno. Viene eliminata per via renale e penetra male nel liquido cefalorachidiano. Proprio l'interessamento dell'emuntorio renale rende problematico l'uso di questa sostanza in corso di insufficienza da parte di questo organo e in caso di impiego obbligatorio è opportuno concordare il dosaggio con il nefrologo e è comunque utile valutare attentamente la *clearance* della creatinina.

Il principale effetto collaterale è costituito dalla tossicità vestibolo-cocleare che abitualmente è dose dipendente. Poiché S penetra nel liquido amniotico può risultare ototossica sul feto e pertanto deve essere evitata in corso di gravidanza. Abbastanza frequenti sono le reazioni dovute ad ipersensibilità sia a carico dei malati sia del personale che maneggia il farmaco.

Dalla sintesi sulle principali caratteristiche

dei farmaci antitubercolari di prima linea derivano alcune considerazioni riguardanti gli attuali schemi di terapia. Quest'ultimi devono possedere:

1. praticità nella loro applicazione sulla base di solide esperienze internazionali;
2. sostenibilità economica nelle varie sedi di applicazione;
3. sicurezza avallata da studi controllati e dalla pratica quotidiana.

Farmaci di seconda linea

Cicloserina (CS): è attiva sia nei confronti del *M. Tuberculosis* sia verso numerosi germi gram+. Il meccanismo di azione si articola attraverso l'inibizione della sintesi della parete batterica. Il farmaco viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con un picco serico di 10-50 mg/l in seguito all'assunzione di 0,75-1 g, in un tempo compreso entro le 4 ore.

Il dosaggio giornaliero complessivo è di 250 mg suddiviso in 2-3 somministrazioni.

Si possono verificare gravi effetti collaterali di tipo neuro-psichiatrico anche di notevole gravità che virano verso una psicosi e possono condurre al coma.

I fenomeni più gravi sono spesso collegati ad interazione con inibitori delle monoamminossidasi. È evidente anche l'interazione con l'alcool di cui CS potenzia gli effetti tossici. Altri effetti riguardano una depressione cardiaca, un aumento delle transaminasi oltre a disturbi gastro-intestinali.

Acido paraminosalicilico (PAS): farmaco molto usato in passato, svolge un'azione batteriostatica e può essere somministrato sia per via orale sia per via e.v.

Il meccanismo d'azione di questo farmaco consiste nell'inibizione della crescita del micobatterio. Con la somministrazione orale si ottiene il picco ematico entro 5 ore dalla somministrazione e con l'assunzione di 4g x 2 per via orale si mantengono livelli sopra le MIC per l'intero intervallo tra le dosi: questo schema appare pertanto come quello più consigliabile.

Il PAS è gravato da effetti collaterali piuttosto spiacevoli soprattutto a livello gastro-intestinale (nausea, vomito, diarrea), cutaneo (rash), ematologico (trombocitopenia) ed endocrino (ipotiroidismo). La molecola interferisce con H aumentandone i livelli ematici oltre a provocare possibili crisi ipoglicemiche nei diabetici.

Amikacina: aminoglicoside semisintetico attivo sui bacilli gram- oltre che sul BK in misura superiore ad altri aminoglicosidi con cui può presentare resistenza crociata (soprattutto con Kanamicina). Questo farmaco può essere attivo nei confronti di ceppi batterici resistenti a SM, ma è provvisto di uno scarso effetto battericida. La somministrazione è unicamente per via parenterale alla dose di 15 mg/Kg/die. Tra gli effetti collaterali si segnala un'interferenza sul tratto neuromuscolare che può giungere anche ad un blocco. La neuro tossicità può essere incrementata dall'impiego di rilassanti muscolari come la tubocurarina, la succinilcolina o il decametonio.

Kanamicina (KM): aminoglicoside attivo in prevalenza contro i gram- ed anche sul BK. Questo farmaco viene somministrato per via intramuscolare alla dose di 1 g/die.

Come tutti i farmaci appartenenti a questa categoria viene eliminato per via renale e pertanto può interferire negativamente con una condizione di Insufficienza renale.

Inoltre si possono verificare effetti collaterali sulla branca acustica dell'VIII nervo cranico più che su quella vestibolare. Come amikacina può favorire un blocco neuromuscolare.

La resistenza, come per gli altri aminoglicosidi è di tipo plasmidico, multistep.

Capreomicina: non disponibile sul mercato nazionale. Essa presenta un comportamento simile ad altri aminoglicosidi con l'aggiunta di una possibile ipokaliemia descritta per altro raramente.

Rifamicina diverse da rifampicina: rifapentina (RFP) è un derivato semisinte-

tico di rifampicina non disponibile in Italia, pur coprendo uno spettro batterico sovrapponibile a quello di R condividendone lo stesso meccanismo d'azione di inibizione delle sintesi del RNA, è provvista di una farmacocinetica del tutto peculiare. Infatti questo farmaco possiede un'emivita di 14-18 ore senza che vi siano variazioni in funzione dell'età.

Oltre alla farmacocinetica si segnala un miglior assorbimento per via enterale quando vi sia stata assunzione di cibo rispetto al digiuno. In questa condizione infatti la concentrazione del farmaco nell'organo bersaglio è inferiore ai livelli serici.

Il dosaggio consigliato è di 600 mg 2 volte la settimana.

Il comportamento generale è simile a quello di R.

Di **rifabutina** si è già parlato in precedenza, occorre tuttavia aggiungere che in caso di alti tassi di resistenza vi può essere un effetto crociato con RB è utile anche quando vi sia una coinfezione con HIV in quanto sviluppa una minor interferenza con i farmaci antiretrovirali.

Tioamidi (abbreviazione internazionale ET e PT): appartengono a questa categoria l'**etionamide** e la **protionamide** attive nei confronti del BK, ma anche in termini meno evidenti nei confronti di altri micobatteri.

La loro somiglianza con H si spinge fino al meccanismo d'azione che è diretto contro la sintesi degli acidi micolici.

Protionamide è assorbita molto celermente per via gastrica ma viene escreta altrettanto rapidamente.

Etionamide è attiva anche a livello del liquido cerebro-spinale.

Il dosaggio giornaliero va da 500 a 1000 mg/die diviso in 2 dosi.

Gli effetti collaterali maggiori sono di tipo gastro ed epatotossico e PT sembra meno tossico rispetto a ET. È importante segnalare che ET e PT possano essere attivi nei confronti dei bacilli resistenti ad H.

Amoxicillina + acido clavulanico: la presenza di beta-lattamasi prodotta dal *M. Tuberculosis* pone le basi per un'evidente resistenza ai betalattamici. L'aggiunta di acido clavulanico all'amoxicillina può rendere utile l'impiego anche contro i micobatteri. Questo farmaco è prevalentemente usato nei casi di multiresistenza e viene consigliata una dose di 2 g al giorno. Gli effetti collaterali sono quelli usualmente riferiti nel caso di impiego di queste categorie di farmaci, potendo essere o immediati (orticaria, spasmi laringei, edemi, broncospasmo, etc.) o tardivi (rash, infiltrati polmonari, vasculiti, etc.).

Clarithromicina: questo farmaco è provvisto di un ampio spettro d'azione che comprende anche il micobatterio tubercolare pur trovando una maggiore indicazione in corso di micobatteriosi non tubercolari.

Considerando il suo meccanismo d'azione che consente di colpire il bersaglio in sede endomacrogagica, per ottenere risultati probanti si consigliano dosi piuttosto elevate che possono sconfinare verso l'innesco di effetti collaterali. Proprio per questo viene sconsigliato il suo impiego su ampia scala.

Questa sostanza viene agevolmente assorbita per via orale e raggiunge le massime concentrazioni in 2-3 ore potendo contare su un tempo di dimezzamento di 2,5-5 ore. L'eliminazione per via urinaria suggerisce una certa cautela in presenza di Insufficienza renale.

Chinolonic. I chinolonici più in uso (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) hanno dimostrato un'attività antimicobatterica talvolta importante. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della DNA girasi del micobatterio.

Ciprofloxacina ha tuttavia mostrato un'attività incerta, mentre Ofloxacina alla dose di 600-800 mg/die ha consentito di ottenere dei successi anche importanti.

La contemporanea somministrazione di antiacidi abbassa i livelli ematici di Ofloxa-

cina.

Fenomeni di resistenza ai chinolonici avvengono per mutazioni a carico del gene *gyrA* che codifica per la DNA girasi, enzima necessario alla replicazione e alla trascrizione genetica.

I chinolonici, per quanto molto promettenti non devono essere mai somministrati in monoterapia per il rischio concreto di suscitare importanti resistenze.

Tra gli ultimi chinolonici, quello che appare più promettente è moxifloxacina anche per il suo spiccato potere battericida che si esplica molto precocemente esibendo caratteristiche vicine a quelle di H¹¹.

Accanto a ciò per moxifloxacina è stato dimostrato un interessante sinergismo con R oltre un ottimo assorbimento ed un'azione sterilizzante non trascurabile (*ibidem*). L'uso di chinolonici, nella fattispecie ofloxacina, si è anche recentemente segnalato come utile nel formalizzare schemi terapeutici efficaci in caso di grave Insufficienza epatica¹². Inserendo questo farmaco in un trattamento multiplo con S ed E nella fase di attacco di tre mesi seguito da 9 mesi di E ed O alla dose di 450-600 mg/die si sono raggiunti significativi risultati terapeutici.

Oxazolidinoni. Rappresentano una nuova classe di antibiotici il cui meccanismo d'azione si concreta nell'inibizione della sintesi delle proteine. Al momento non presentano resistenza crociata nei confronti di altre classi di antibiotici. Linezolid è la molecola attualmente disponibile sul mercato. Questo farmaco svolge un'azione batteriostatica nei confronti di numerosi germi gram+ soprattutto stafilococchi anche multiresistenti, mentre è battericida verso gli streptococchi¹³. Inoltre linezolid è anche molto attivo sul micobatterio tubercolare e su alcuni ceppi di micobatteri non tubercolari (MAC, *xenopi*, *marinum*, *gordonae*, *kansasii*)¹⁴.

Linezolid presenta un basso legame farmaco proteico (30%), ma ha un'ottima distribuzio-

ne a livello di vari organi tra cui il polmone e le meningi.

Questa molecola viene eliminata per via renale immodificata per il 30% ed extrarenale, può essere somministrata per via orale e parenterale raggiungendo un'emivita plasmatica rispettivamente di 6,4 h e 4,8 h. Il picco ematico lo si raggiunge dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale. Il dosaggio giornaliero è di 1,2 g sia per via orale sia per via parenterale.

Tra gli effetti collaterali si segnalano nausea, diarrea, aumento delle transaminasi, cefalea, rash cutaneo. Nei casi più gravi si può avere mielosoppressione con prevalenza di piastrinopenia.

Gli schemi terapeutici

Alla luce di quanto precede si riproducono di seguito gli schemi di polichemioterapia standardizzata secondo quanto inizialmente proposto da WHO (*World Health Organization*) ed ampiamente condiviso a livello internazionale. La Tabella I riassume sinteticamente l'impostazione consigliata¹⁵. Oltre ad una suddivisione per categorie occorre sottolineare che ciascuna di queste esprime anche un criterio di priorità. In questo senso la *prima categoria* è sicuramente altamente prioritaria dal momento che indica casi di nuovo accertamento che

possono disseminare l'infezione tra i contatti non ancora individuati. Inoltre la presenza di malattia extrapolmonare, in sé non pericolosa per gli altri in quanto si tratta di forme abitualmente chiuse, si configura come clinicamente importante, quando ad es. vi sia una meningite.

La *seconda categoria* viene anch'essa indicata come prioritaria in quanto vi vengono accolti malati che a vario titolo non hanno completato l'iter curativo ed inoltre potrebbero avere potenzialmente sviluppato forme resistenti. Proprio per questo si propone un trattamento iniziale con 5 farmaci in modo da poter coprire il più ampio numero possibile di stipiti in attesa dei dati di laboratorio per un periodo di terapia esteso fino a 8 mesi dei quali i primi 3 condotti in modo supervisionato.

La *terza categoria* viene suddivisa in una parte prioritaria entro cui si inscrivono le forme Koch negative le quali tuttavia potrebbero, qualora non correttamente curate, divenire positive ed una comprendente le forme extrapolmonari non gravi che possono essere considerate a bassa priorità.

La *quarta categoria* infine ricomprende i casi cronici verosimilmente anche multiresistenti per i quali si indica una bassa priorità in quanto una dilazione nel trattamento non compromette un risultato già molto precario e proprio per questo si raccomanda un ricovero in centri altamente qualificati che

Tabella I. Regimi terapeutici standardizzati per il trattamento della tubercolosi¹⁵.

Categoria	Casi	Fase intensiva		Fase continuazione	
		Durata	Regime	Durata	Regime
I	Nuovi casi di TB polmonare M+ e/o extrapolmonari gravi	2 mesi	HRZE	4 mesi	HR
II	Recidive, fallimenti, persi al trattamento	2 mesi + 1 mese senza S	HRZES, HRZE	5 mesi	HRE
III	Casi di TB polmonare M- e casi extrapolmonari non inclusi in categoria I	2 mesi	HRZ	4 mesi	HR
IV	Casi cronici	Da riferire a centri ad elevata specializzazione			

pongano in essere tutte le misure diagnostiche e terapeutiche utili a contenere queste forme.

Per quanto riguarda i dosaggi si veda la Tabella II¹⁶ dove si indica anche la possibilità di attuare un trattamento in modo intermittente con una somministrazione bi o trisettimanale. A questo proposito è necessario precisare che lo schema intermittente dovrebbe sempre comprendere la rifampicina e quando ciò non fosse possibile si raccomanda la prosecuzione della prima fase della terapia per 4 mesi prolungando la terapia nel suo complesso fino a 9 mesi.

A commento di quanto precede si può dire che gli schemi proposti coprono agevolmente le richieste e le aspettative terapeutiche anche in presenza di una monoresistenza^{17,18}, inoltre, in presenza di aree con bassi tassi di resistenza, è possibile disegnare schemi con solo 3 farmaci battericidi concentrati nella fase iniziale purché uno di questi sia la Rifampicina⁴⁻¹⁸.

Questi concetti sono stati molto recentemente recepiti e rilanciati dagli *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC): diagnosis, treatment, public health*¹⁹ e soprattutto si trovano ampiamente ricompresi al punto n. 8. Ferma restando la regola ba-

silare di instaurare una terapia d'attacco con HREZ, si precisa in quella sede che la fase di continuazione può essere anche variata introducendo E al posto di R qualora vi siano problemi di tollerabilità ad R, ma questa seconda opzione, ancorché prolungata per 6 mesi invece di 4 si presta ad un numero maggiore di recidive specie se vi sia una confezione da HIV.

Allo stesso punto si considera la possibilità di impiegare invece che confezioni singole dei vari farmaci, associazioni di 2-3-4 farmaci, rispettivamente H + R, H + E + Z e H + R + Z + E. Questa soluzione viene fortemente raccomandata soprattutto quando si abbiano motivi di incertezza sulla aderenza alla terapia da parte del malato.

Dalle evidenze più importanti ricavate dalla letteratura²⁰⁻²² emerge in modo indiscutibile il ruolo determinante di R impiegata per tutto il periodo di trattamento operato nei confronti di germi sensibili. Inoltre la possibilità di un successo con trattamenti di 6 mesi verrebbe rafforzata dalla somministrazione di Z la cui azione appare particolarmente incisiva nella prima parte della terapia per la sua azione a livello endomacrocario.

Ci si è anche chiesti se un regime terapeutico inferiore ai 6 mesi possa essere accet-

Tabella II. Dosaggi dei principali farmaci antitubercolari nella somministrazione giornaliera o intermittente¹⁶.

Farmaci di prima scelta	Dose raccomandata (mg/kg/die)		
	Giornaliera	Intermittente (3 volte/settimana)	Intermittente (2 volte/settimana)
Isoniazide	5 (4-6) max 300 mg	10 (8-12)	15 (13-17)
Rifampicina	10 (8-12) max 600 mg	10 (8-12)	10
Pirazinamide	25 (30-40) max 1,5-2 g	35 (40-60)	50
Streptomina	15 (12-18) max 1 g	15 (12-18)	15
Etambutolo	15 (25-35) max 1,5 g	30 (40-50)	45

tabile soprattutto nell'ottica di migliorare l'aderenza da parte dei malati. Due revisioni sistematiche sull'argomento^{23,24} hanno dimostrato che l'accorciamento del periodo di trattamento viene pagato con un'inaccettabile quota di recidive. La durata utile viene pertanto ribadita in 6 mesi.

Altre considerazioni riguardano la condizione del regime terapeutico durante la fase di mantenimento dedicata alla bonifica dei foci bacilliferi. È importante ricordare che il disegno strategico collegato al trattamento, riserva un ruolo particolare a questo momento in quanto un suo difetto esporrebbe quasi fatalmente il malato ad una recidiva a distanza più o meno lunga di tempo.

A questo proposito è anche utile considerare la possibilità di sostituire un regime con H + R per 4 mesi (4 HR) con un altro a base di H + E per 6 mesi (6 HE) sempre osservando la regola per la quale in assenza di R occorre una prudenza maggiore che consiglia un prolungamento di 2 mesi della fase di mantenimento. Giova pertanto ricordare che la rinuncia ad R comporta effettivamente un più alto numero di recidive soprattutto nei malati HIV+^{25,26}. Un regime di 8 mesi può anche essere raccomandato quando vi sia sicurezza sull'aderenza al trattamento²⁰.

Trattamento intermittente

Come si è già avuto modo di accennare, la somministrazione intermittente della terapia antitubercolare è stata attuata a causa della comparsa di effetti collaterali che hanno

costretto ad attenuare la pressione farmacologica sull'ammalato ed è stata valutata in modo analitico. Oltre ad una ripercussione generalmente positiva sugli effetti indesiderati delle sostanze impiegate si sottolinea anche un risparmio nei costi senza che vi sia una riduzione nell'efficacia dei risultati²⁰. L'insieme delle evidenze sottolinea che la terapia intermittente può essere agevolmente somministrata 3 volte la settimana per tutto il periodo di trattamento o 2 sole volte nella fase di mantenimento senza che vi sia perdita dell'efficacia, tuttavia l'OMS e la IUA-TLD non raccomandano l'opzione di 2 volte la settimana durante la seconda fase di trattamento per il rischio che una dimenticanza possa condurre ad una pericolosa sospensione di tutta la terapia^{20,21,27-30}.

La Tabella III ribadisce le opzioni correnti che riguardano quanto già precedentemente espresso.

Trattamento in corso di situazioni particolari

Diabete

I diabetici sono soggetti ad una maggiore incidenza di tubercolosi che si presenta con forme più estese. In questi casi si raccomanda solo una puntuale applicazione delle regole terapeutiche ed un compenso glicemico corretto. Il trattamento insulinico dovrebbe essere privilegiato.

Epatopatie

R H Z sono potenzialmente epatotossici, ma

Tabella III. *Trattamento antitubercolare raccomandato per casi non trattati in precedenza (da WHO, 2003²⁰, mod.).*

Gradazione	Fase di attacco	Fase di mantenimento
Preferito	HRZE giornaliero/2 mesi	H R giornaliero/4 mesi
	HRZE 3 w/sett./2 mesi	HR 3 w/sett./4 mesi
Opzionale	HRZE giornaliero/2 mesi	HE giornaliero/6 mesi

Nota: S può sostituire E. E può essere omissso nella fase iniziale negli adulti e nei bambini b.k. neg. HIV negativi con lesioni polmonari ed extrapolmonari limitate.

l'aggiunta di Z non potenzia gli effetti già noti di R ed H³¹.

Per malati per i quali sia già nota una condizione di alcoolismo, epatite o cirrosi occorre innanzitutto valutare la funzionalità epatica sia prima di iniziare la terapia sia ogni 2 settimane per i primi 2 mesi di trattamento³².

Qualora non compaia una sintomatologia clinicamente rilevante e i valori delle transaminasi non superino livelli di 3 volte la norma è possibile continuare la terapia sotto più stretto monitoraggio (v. oltre).

Quando compaiano segni importanti di insufficienza epatica occorre sospendere tutta la terapia e riprenderla solo quando il quadro si è normalizzato ma sotto stretta osservazione. Più in particolare si può consigliare di iniziare con un farmaco per volta valutando sempre le condizioni cliniche e i parametri di laboratorio.

In tal modo i farmaci nocivi si possono agevolmente individuare ed eliminare sostituendoli con nuovi schemi.

In generale secondo OMS si possono individuare 3 situazioni⁴:

- a. markers positivi per epatite o anamnesi positiva per alcoolismo. Non esistono condizioni pregiudiziali che controindichino la terapia;
- b. segni sicuri di epatopatia. Iniziare con SRHE e passare durante il mantenimento ad HR per 6 mesi. Il trattamento più prolungato tiene conto di possibili interruzioni per fenomeni collaterali;
- c. presenza di epatite acuta. Si suggerisce di evitare inizialmente l'assunzione di H ed R ricorrendo a SE per 3 mesi e passando poi, se possibile, ad HR per 6 mesi.

Qualora persistessero condizioni critiche è anche possibile operare una sostituzione con S e prolungare la terapia per 18 mesi.

In questi casi la fase di continuazione deve essere condotta a regime intermittente per evitare gli effetti collaterali di S.

Insufficienza renale

Occorre evitare l'impiego di S ed E se possibile e comunque si deve valutare frequentemente la funzionalità renale e soprattutto la clearance della creatinina. H, R e Z sono comunque disponibili per la fase d'attacco e H ed R per la continuazione.

Nei malati sottoposti a dialisi la somministrazione dei farmaci deve essere concordata con il nefrologo. In particolare S dovrebbe essere somministrata 4-6 ore prima della dialisi.

Ototossicità e disturbi dell'equilibrio

Si deve evitare la somministrazione di S e KN.

Silicosi

In questi malati è presente una disfunzione macrofagica che li espone sia al rischio di una scarsa risposta durante la fase iniziale di fagocitosi sia ad uno sviluppo più lento della immunità ritardata. Il tutto richiede un trattamento di almeno 8 mesi³³.

Difetti visivi

Malati con difetti visivi che non siano la miopia, la presbiopia o la ipermetropia non dovrebbero assumere E.

Malassorbimento gastro-intestinale

La presenza riconosciuta di un malassorbimento gastrointestinale potrebbe condurre allo sviluppo di resistenze soprattutto a R³⁴, così come la presenza di una diarrea frequente potrebbe causare una modificazione del profilo farmacocinetico³⁵. Le segnalazioni in merito sono comunque piuttosto discordanti per cui è possibile raccomandare unicamente una sorveglianza clinica e farmacologica in corso di terapia valutando le situazioni caso per caso.

Gravidanza

Questa condizione non pone di per sé parti-

colari problemi di gestione del trattamento. Si ricorda di non somministrare S in quanto ototossica per il feto. Tra i farmaci di seconda linea che si dovrebbero evitare in gravidanza si segnalano gli aminoglicosidi, i polipeptidi, le tioamidi e i chinoloni.

Età geriatrica

In questi casi non esistono condizioni che controindichino in modo pregiudiziale un trattamento standardizzato. Bisogna tuttavia tenere conto di alcuni fattori particolari:

- a. i tempi di eliminazione dei farmaci sono fisiologicamente più prolungati rispetto a quelli di un adulto giovane e quindi vi possono essere condizioni che favoriscono l'accumulo;
- b. molti farmaci, ad es. R, inducono gli enzimi epatici in modo tale che si potrebbero verificare accelerazioni del metabolismo di alcune sostanze (dicumarolici, steroidi, antidiabetici orali, diossina, teofillina, betabloccanti);
- c. Z può far precipitare attacchi di gotta in presenza di una precedente iperuricemia;
- d. S e K accentuano la loro nefrotossicità nell'anziano, per cui si raccomandano dosi giornaliere di 750 mg.

Età pediatrica

Gli schemi di terapia sono simili a quelli degli adulti naturalmente con gli opportuni aggiustamenti di dosaggio. Alcuni punti meritano però di essere segnalati.

In età pediatrica sono frequenti le forme extrapulmonari. In caso di meningite è opportuno utilizzare le sostanze che meglio attraversano la barriera ematoencefalica ed il trattamento dovrà essere prolungato fino ad 1 anno.

Inoltre, nonostante in età pediatrica la terapia sia meglio tollerata, in caso di denutrizione si sviluppano più facilmente fenomeni di epatotossicità. La somministrazione di H in questi soggetti richiede l'aggiunta di piridossina.

Infine si ricorda che E e S dovrebbero essere evitati poiché per quanto riguarda E il bambino piccolo non è in grado di distinguere agevolmente i colori e pertanto non può segnalare tempestivamente gli effetti avversi di E sulla visione. S è invece gravemente e potenzialmente ototossica.

Principali interazioni farmacologiche

La Tabella IV¹⁶ sintetizza le principali interazioni tra i farmaci antitubercolari di prima linea ed altre sostanze di uso corrente in svariate situazioni cliniche. Al di là dell'utilità mnemonica di quanto esposto occorre sottolineare che spesso, in particolare nell'anziano, occorrono situazioni che compongono quadri clinici complessi di cui il medico deve tenere conto.

Eventi avversi

In linea di massima nessun farmaco è privo di effetti collaterali indesiderati che vengono riconosciuti in genere come "eventi avversi". Da un punto di vista dottrinale si riconoscono 4 tipi di eventi avversi³⁶:

1. tossici;
 2. idiosincrasici;
 3. da ipersensibilità;
 4. eventi che sfuggono alle altre categorie.
- Gli eventi tossici sono i più comuni e si presentano alle dosi abitualmente assunte. Quelli idiosincrasici riconoscono spesso cause genetiche e quelli da ipersensibilità si basano su un meccanismo immunitario. Al momento, a parte casi per i quali esiste un'anamnesi precisa, è difficile prevedere all'inizio della terapia cosa potrà accadere in un dato malato. In una società multietnica come quella americana si è osservato ad esempio che si dovevano considerare come elementi predittivi il sesso femminile,

Tabella IV. *Principali interazioni farmacologiche dei farmaci antitubercolari di prima scelta* ¹⁶.

Farmaco	Interazione	Effetti
Isoniazide	Fenitoina, carbamazepina, warfarin, diazepam, prednisolone	Aumento dei livelli serici
Rifampicina	Warfarin, sulfonil-uree, corticosteroidi, contraccettivi, fenitoina, digitale, cicloserina, cimetidina, metadone, teofillina, inibitori delle proteasi	Riduzione dei livelli serici
Etambutolo	Idrossido di alluminio	Riduzione dei livelli serici di etambutolo
Pirazinamide	Probenecid	Riduzione dei livelli serici di pirazinamide
Streptomycin	Sostanze ad azione bloccante sul tratto neuromuscolare	Riduzione dei livelli serici ⇒ ne potenzia gli effetti

le origini asiatiche, la coinfezione da HIV, l'età superiore a 60 anni ³⁷. Analogamente l'anamnesi di epatite B o C si poteva definire come collegata all'insorgenza di effetti indesiderati ai farmaci di prima linea ^{38 39}.

Un altro limite alla prevedibilità dell'insorgenza di effetti indesiderati è rappresentato dal fatto che la terapia viene iniziata con 4 farmaci contemporaneamente e quindi è difficile individuare immediatamente quello più fortemente indiziato.

Uno studio canadese di popolazione che ha coinvolto oltre 1000 malati tra l'anno 2000 e 2005 ha dimostrato che l'insorgenza di effetti collaterali si verificava nel 30% dei casi ⁴⁰ e tra i fattori predisponenti più significativi erano stati indicati i regimi terapeutici che contenevano Z, il sesso femminile, l'età superiore a 60 anni, le transaminasi AST con valori iniziali > a 80 U/l e la presenza di resistenze.

Più in particolare la presenza di un regime a 4 farmaci costituiva un fattore di rischio maggiore (23%), così come Z si qualificava come elemento importante che potesse sostenere reazioni sia precoci sia tardive.

Le reazioni avverse degli antimicobatterici maggiori si configurano diversamente a seconda della sostanza.

Isoniazide è forse il farmaco più studiato

anche perché, da lungo tempo sul mercato, ha evidenziato un'ampia gamma di effetti collaterali.

Sotto il profilo della tossicità H ha sviluppato una serie di eventi soprattutto a carico del sistema nervoso centrale e periferico.

Tra questi si citano neuropatie periferiche, attacchi epilettici, allucinazioni, psicosi, perdita di memoria, neuropatia ottica. L'associazione con piridossina si è dimostrata quasi sempre efficace nella prevenzione di questi fenomeni.

Tra le reazioni idiosincrasiche vengono ricordati il Lupus eritematoso, sindromi similreumatiche, disordini ematologici quali anemia, aplasia midollare della serie rossa, agranulocitosi.

La sospensione del farmaco comporta la scomparsa della sintomatologia.

L'ipersensibilità si ritiene che sia responsabile di febbre, sintomi asmatici, dermatiti ed epatiti.

I quadri clinici più frequenti sono ascrivibili a neuropatie ed epatopatie, entrambe su base tossica.

L'associazione con piridossina, come si è visto (mediamente 6 mg/die, non oltre 10-15 mg/die), è indicata soprattutto in malati con condizioni particolari (ad es. gravidanza, denutrizione, alcoolismo) o con una storia di accessi epilettici o neuropatie.

Le dosi troppo elevate di piridossina potrebbero teoricamente inattivare H e pertanto occorre rimanere sempre al di sotto dei 50 mg/die. Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico si ricorda che un aumento delle transaminasi si osserva con una certa frequenza anche se difficilmente si sviluppano veri e propri quadri di epatite. L'età avanzata è considerato fattore predisponente e la monoacetildiazina, possibile precursore tossico, può raggiungere livelli ematici più elevati negli acetilatori lenti rispetto a quelli rapidi.

L'aumento dei livelli di transaminasi si può accompagnare a disturbi gastrointestinali importanti che possono indurre a sospendere la terapia. Da sottolineare che il rischio di epatite da H è più frequente nei primi due mesi di trattamento. Si ritiene che i valori di transaminasi compatibili con la continuazione della terapia debbano essere contenuti entro 5 volte i limiti di normalità se il malato non è sintomatico ed entro 3 volte in presenza di sintomi riferibili ad insufficienza epatica.

Rifampicina

L'aumento della bilirubinemia è piuttosto frequente soprattutto ad inizio trattamento ma è destinato a rientrare entro i valori normali nell'arco di 2 settimane senza che si sospenda il farmaco.

La reazione più frequente è rappresentata da colestasi ed inoltre R può causare un fenomeno induttivo dell'idrolasi dell'Isoniazide che conduce alla formazione di idrazina e quindi ad una azione epatotossica ed infatti l'epatite è ragionevolmente più frequente negli adulti in trattamento con H + R. I portatori di virus dell'epatite C sono particolarmente esposti a questo genere di disturbi.

Possono presentarsi anche reazioni da ipersensibilità responsabili di prurito, mentre sotto il profilo tossico è possibile osservare una necrolisi della cute soprattutto nei malati HIV+. R può essere responsabile anche di turbe mestruali e si sono riferiti casi di glomerulonefrite e di nefropatia interstizia-

le. Da un punto di vista ematologico R può causare leucopenia, crisi emolitiche e trombocitopenia con una frequenza solitamente superiore agli altri due eventi. Oltre a casi di colite membranosa, colite eosinofila e di Lupus eritematoso è opportuno ricordare che in corso di terapia intermittente quando si impiegano dosaggi superiori a quelli consigliati è possibile riscontrare una sindrome simil influenzale così come nei casi più gravi può verificarsi un'anemia emolitica accompagnata ad insufficienza renale.

Pirazinamide

I due effetti collaterali maggiori sono rappresentati da epatotossicità e dall'interferenza con il metabolismo della purina. In quest'ultimo caso si può giungere ad un accumulo di acido urico che è in grado di produrre un'artralgia simil gottosa. In questi casi la somministrazione intermittente può contenere il fenomeno. Da considerarsi molto più pericolosa l'epatotossicità in particolare quando sia in atto l'associazione con H ed R. Altri effetti collaterali sono rappresentati da rash cutaneo e nausea.

Etambutolo

L'evento più importante è rappresentato dalla tossicità oculare. Si pensa in proposito che il legame di E con zinco e rame sostenga l'effetto tossico^{41,42}.

Si riconoscono due tipi di tossicità oculare, la più comune coinvolge le fibre dell'asse centrale del n. ottico ed i malati possono soffrire di riduzione del visus, scotoma centrale o di difficoltà nel riconoscere il colore verde che viene descritto come grigio. Altre volte sono interessati il rosa e il rosso. Quando invece vengono interessate le fibre periferiche si ha un difetto laterale senza alterazione della percezione dei colori. L'esame del fundus è di solito normale e l'effetto collaterale è abitualmente dose dipendente. La raccomandazione usuale quando si impieghi E è diretta a non somministrarlo ai bambini che

non siano in grado di distinguere i colori.

La sospensione del farmaco porta ad una *restitutio ad integrum*.

E può causare anche anemia aplastica, pneumopatia eosinofila, esacerbazione di un Lupus eritematoso persistente.

Molta cautela infine deve essere usata in presenza di insufficienza renale che potrebbe essere aggravata dal farmaco.

Streptomicina

Il principale effetto collaterale è rappresentato dalla tossicità vestibolo cocleare che si ritiene dose dipendente ⁴³. La facilità del passaggio attraverso la membrana placentare rende il feto vulnerabile a questo tipo di azione e pertanto S non può essere somministrata a donne gravide.

S può provocare blocco neuromuscolare e come tutti gli aminoglicosidi può essere provvista di riflessi negativi sulla funzionalità renale soprattutto se già alterata preliminarmente alla terapia.

La Tabella V riassume sinteticamente i più frequenti effetti collaterali.

Il problema dell'adesione alla terapia

In molti casi nonostante una diagnosi tempestiva ed una terapia corretta si registrano fallimenti che conducono allo sviluppo di forme chemioresistenti. Parte delle cause che sostengono queste condizioni sono collegate alla mancata aderenza alla terapia da parte del malato. Alla base di ciò è spesso presente un rapporto scarsamente empatico tra il malato e il medico o il personale coinvolto. Si aggiunga che in casi di successo terapeutico iniziale il rapido recupero di una buona cenestesi suggerisce al malato l'idea di una guarigione in atto e da qui l'inutilità di proseguire a lungo con una terapia che comunque potrebbe comportare effetti indesiderati. È pertanto necessario instaurare un rapporto di fiducia tra il malato e tutto il personale sanitario mettendo a disposizione servizi efficienti ed anche un supporto psicologico ²⁰. Per quanto possibile queste misure dovrebbero essere commisurate alle necessità specifiche e dovrebbero trovare le loro basi nella strategia DOT (*Direct Observed Therapy*) che assicurerebbe quanto meno l'assunzione della terapia in modo corretto.

Secondo l'OMS ⁴⁴ l'aderenza si basa su 5 fattori tra di loro interconnessi:

Tabella V. Effetti collaterali dei farmaci antitubercolari (da Szklo et al., 2007 ¹², mod.).

Farmaco	Effetti collaterali
Isoniazide	Epatite, neurite, Lupus erythematosus, sonnolenza, cambiamenti dell'umore
Rifampicina	Interazioni farmacologiche, epatite, trombocitopenia, diarrea, disturbi addominali, interferenze renali con possibili episodi di insufficienza grave
Pirazinamide	Epatite, rash artralgie o artrite, iperuricemia, disturbi addominali
Etambutolo	Neurite ottica, disturbi addominali, sovraccarico funzione renale
Streptomicina, amikacina, Kanamicina, capreomicina	Sordità, atassia, nistagmo, alterazioni funzionalità renale, eosinofilia, anomalie elettrolitiche
Ofloxacina	Disturbi addominali, cefalea, ansietà, tremori, candidosi
Ciprofloxacina	Disturbi addominali, cefalea, ansietà, tremori, candidosi, interazioni farmacologiche
Etionamide, protionamide	Disturbi addominali, disgeusia, diarrea, epatite, artralgie
PAS	Disturbi addominali, nausea, gonfiori, diarrea, rash, edema
Cicloserina	Interazioni farmacologiche, trombocitopenia, disturbi addominali, alterazioni psichiche, accessi comiziali

1. fattori collegati al sistema sanitario e al gruppo che controlla il malato;
2. fattori socio economici;
3. fattori collegati alla terapia;
4. fattori collegati al malato;
5. fattori collegati alla condizione clinica stessa, non solo dal punto di vista clinico ma anche sociale.

Per ogni punto si dovrebbe trovare una soluzione o quanto meno un supporto che comprenda il soddisfacimento delle necessità più pressanti ed elementari quali ad es. la garanzia di una nutrizione adeguata o l'abbonamento ai mezzi pubblici per raggiungere i servizi sanitari, la consegna gratuita dei farmaci seguita dalla loro assunzione sotto diretto controllo (DOT), il sostegno psicologico e un corretto flusso di informazioni inerenti il trattamento, oltre al controllo clinico e laboratoristico lungo tutto il periodo di trattamento.

È tuttavia importante fornire anche i rudimenti di una formazione che renda chiaro al malato la necessità di curarsi per tutto il periodo utile, illustrando la possibilità che si possano verificare effetti collaterali legati ai farmaci in uso. Infine è opportuno che anche dopo la conclusione del trattamento il malato venga controllato e stimolato a seguire i consigli più corretti e attraverso telefonate o visite domiciliari sia periodicamente sollecitato ad uno stile di vita che consenta di mantenere i risultati ottenuti.

DOT e DOTS

Il primo acronimo identifica una strategia in sé piuttosto limitata che consiste nella somministrazione sotto controllo diretto dei farmaci necessari in modo da poter essere certi della loro assunzione come prologo necessario al successo terapeutico.

Questo punto attuabile forse più facilmente in paesi sottosviluppati o dove siano in atto programmi di controllo ben formalizzati, non ha trovato un sufficiente riscontro nei paesi più sviluppati dove paradossalmen-

te non vengono dedicate risorse specifiche sufficienti. D'altra parte una revisione sistematica derivante dall'esame di 6 studi^{45 46} ha dimostrato che non esiste nessuna differenza significativa paragonando la somministrazione DOT con l'autosomministrazione non assistita, mentre altre revisioni dimostrano il contrario^{47 48}.

Dalla DOT si è passati poi alla DOTS dove la lettera finale indica una strategia basata sull'ampliamento di tutte quelle misure e di quegli interventi finalizzati ad ottenere un miglior controllo della tubercolosi soprattutto nei paesi ad alta prevalenza.

I punti fondamentali sono i seguenti:

- a. impegno politico a sostenere e ad accrescere il finanziamento ai programmi di controllo;
- b. individuazione dei casi di tubercolosi attraverso la conferma batteriologica;
- c. trattamenti standardizzati e supervisionati;
- d. rifornimento continuo dei farmaci ed istituzione di un sistema amministrativo efficiente, che contabilizzi le cure e registri l'andamento della terapia e i suoi risultati;
- e. monitoraggio e valutazione di tutto il sistema che comprende anche le misure di impatto.

Da tutto ciò è chiaro che solo una vera e propria strategia decisa centralmente è in grado di garantire attraverso un impegno governativo l'allestimento di tutti questi impegni. È altrettanto chiaro che questa serie di provvedimenti sarà tanto più realizzabile ed avrà un successo tanto maggiore in quelle aree dove la tubercolosi abbia un impatto drammatico sulla popolazione e sulle risorse lavorative.

Nei paesi occidentali ad economia forte la tubercolosi, almeno tra la popolazione autoctona, non ha un peso altrettanto importante. Sarebbe in ogni caso auspicabile realizzare un intervento ispirato alla DOTS per lo meno sulle frange a rischio come ad es. nei malati HIV+ e negli immigrati.

Ospedalizzazione

Il ricorso all'ospedalizzazione, un tempo obbligatorio, viene oggi visto come una misura che deve rispondere a situazioni particolari. Ciò è dovuto soprattutto a due ordini di motivi: il primo è collegato alla drastica riduzione di posti letto per malati di tubercolosi attuata, non sempre correttamente, ma certamente collegata alla modifica importante dell'epidemiologia di questa malattia, mentre il secondo è più aderente ai concetti più recenti riguardanti i risultati del trattamento breve e della ridotta infettività dei bacilli dopo due settimane di terapia completa e condotta correttamente.

La situazione secondo lo sviluppo attuale potrebbe suggerire un parziale ripensamento in funzione del ruolo delle nuove fonti morbigene (immigrati soprattutto) oltre che di quello esercitato dalla multiresistenza.

Si potrebbe comunque pensare ad una ospedalizzazione vincolata almeno al periodo immediatamente successivo alla diagnosi in alcune situazioni particolari.

Tra queste si menzionano le forme ampiamente bacillifere e francamente tisiogene anche per limitare un'ulteriore diffusione dell'infezione.

La grave compromissione delle condizioni generali può costituire una indicazione aggiuntiva in quanto oltre ad una terapia specifica è utile un supporto destinato a migliorare la risposta immunitaria e a contenere eventuali effetti collaterali di tipo tossico. Un altro motivo può essere dettato dalla constatazione di condizioni socio-economiche tali da non garantire l'affidabilità della gestione della terapia e quindi occorra dar tempo ai servizi sociali di individuare soluzioni idonee.

Il ricovero ospedaliero diviene necessario anche quando vi sia il fondato sospetto di trovarsi di fronte a forme resistenti che debbano essere sottoposte ad indagini diagnostiche approfondite per le quali l'allontanamento dalla comunità può costituire una misura preventiva di igiene pubblica.

La durata del ricovero non deve essere comunque eccessiva anche per favorire un rapido reinserimento del malato nel proprio ambiente. Un consistente miglioramento clinico e batteriologico (riduzione importante della carica batterica) può agevolare una decisione in tal senso.

Isolamento respiratorio

Uno dei principali obiettivi del trattamento del paziente tubercolare è l'interruzione della trasmissione dell'infezione, e quindi della probabilità di sviluppare una forma attiva, dal malato alle persone sane. A questo fine l'isolamento del paziente con TB nelle prime fasi del trattamento quando la carica batterica è ancora alta e quindi il paziente è potenzialmente contagioso, viene considerato un intervento efficace e riconosciuto come tale. La presenza di bacilli nell'espettorato rimane ancora oggi il criterio fondamentale per valutare la contagiosità del paziente con TB, anche se la sola presenza di caverne rilevata con radiografia del torace può essere considerata fattore di diffusività verso i contatti.

In generale, le linee guida europee consigliano di ricoverare un paziente fortemente sospetto di TB in una stanza singola, dove sia disponibile un ricambio d'aria almeno tre volte al giorno, fino alla disponibilità dei risultati dell'esame diretto dell'espettorato o del lavaggio broncoalveolare. Qualora questi siano negativi, nell'attesa dell'esame colturale dopo l'inizio di una terapia anti-tubercolare sulla base di un forte sospetto clinico, l'isolamento respiratorio può essere sospeso con il paziente collocato in camere di degenza ordinaria purché nelle stesse non siano presenti pazienti affetti da condizioni di immunocompromissione.

Va tenuto presente, inoltre, che anche la contagiosità dei pazienti con presenza di bacilli alcool-acido resistenti nell'espettorato che

vengono ricoverati in isolamento respiratorio scende a livelli assolutamente insignificanti dopo solo 2 settimane di trattamento antitubercolare pieno, con la sola eccezione delle forme di TB causate da germi resistenti.

La degenza in ospedale rappresenta un importante momento di educazione del paziente in merito alla sua malattia, alla durata del trattamento e ai rischi connessi ad una cattiva assunzione della terapia. Come già sottolineato in precedenza, l'aderenza al trattamento da parte del paziente è fondamentale per assicurarne l'efficacia e ridurre lo sviluppo di resistenze. L'assunzione della terapia andrebbe sempre monitorata in ospedale per assicurarsi che il malato assuma i farmaci nel modo appropriato, ma soprattutto per educarlo a proseguire il trattamento nel periodo successivo al ricovero ospedaliero, quando verrà seguito in regime ambulatoriale e dovrà gestire la terapia autonomamente. È da sottolineare, infine, che qualora l'educazione del paziente permetta una chiara comprensione del suo stato di malattia e dei rischi connessi per se stesso e per gli altri, oltre che delle misure di protezione applicabili anche a domicilio e qualora fosse possibile assicurare un sufficiente isolamento domiciliare per le prime settimane del trattamento, la legge italiana prevede che anche i pazienti bacilliferi, in assenza di fattori di rischio per malattia da germi resistenti, possano essere trattati a domicilio.

Il monitoraggio della terapia

Il trattamento anti-tubercolare va strettamente monitorato per tre motivi principali: per assicurarsi dell'aderenza del paziente al trattamento stesso, per cogliere gli effetti collaterali e per essere certi della sua efficacia.

Tutte le linee guida nazionali ed internazionali, ormai identificano come responsabile primo del trattamento il medico che pone la diagnosi e prescrive i farmaci anti-tubercolari: suo preciso compito è quello di curare

il paziente secondo le migliori evidenze possibili, di assicurarsi che il paziente esegua il trattamento nel modo corretto e che lo stesso trattamento porti il paziente a guarigione.

I metodi sperimentati per verificare se il paziente assuma in maniera sistematica e corretta i farmaci antitubercolari sono stati diversi: in alcuni studi è stato utilizzato il dosaggio dei farmaci nel sangue e nelle urine, in altri sono stati dosati i metaboliti dell'isoniazide nelle urine. Recentemente, grazie all'introduzione nella pratica clinica dei test su sangue basati sul rilascio di interferone- γ (*T cell interferon- γ release assays* o TIGRAs) la variazione della produzione di interferone- γ da parte delle cellule T del sangue periferico dopo stimolazione con antigeni micobatterici specifici prima, durante e dopo il trattamento è stata proposta come possibile marker di aderenza e di successo terapeutico. Alcuni studi, sembrano infatti suggerire che tale risposta si riduca in maniera direttamente proporzionale alla riduzione della carica batterica nei pazienti affetti da TB attiva⁴⁹.

Tutti i metodi sopra elencati, però hanno gli svantaggi di richiedere prelievi di liquidi corporei (sangue o urine), di avere un loro costo e di non poter essere eseguiti in comuni laboratori analisi, essendo per la maggior parte ancora dei metodi sperimentali. Ad oggi, di fatto, il miglior metodo per il monitoraggio dell'aderenza al trattamento anti-tubercolare rimane l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia da parte del paziente (DOT). Anche in questo caso, come già evidenziato, occorre personale addetto e ciò rappresenta un aggravio economico per la sanità pubblica. Per questo motivo, la tendenza attuale è quella di riservare oggi l'osservazione diretta alle situazioni dove esistano ragioni di fragilità sociale o ai pazienti affetti da TB da germi resistenti.

Il monitoraggio degli effetti collaterali è un momento importante dell'interazione medico-paziente: quest'ultimo deve essere educato a riconoscere i principali effetti collaterali

li ed a riferirli immediatamente al curante, senza prendere iniziative personali. La decisione di sospendere il farmaco verosimilmente responsabile dell'insorgenza di effetti collaterali infatti deve essere presa solo dal medico, considerando che molte di queste reazioni sono reversibili e non si richiede la sospensione tassativa del trattamento anti-tubercolare. Non esistono evidenze solide sull'uso degli esami di laboratorio per il monitoraggio della tossicità da farmaci: un controllo mensile della funzionalità epatica in corso di trattamento è, comunque, considerato opportuno.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'efficacia del trattamento, il miglioramento clinico e radiologico del paziente sono sicuramente importanti, ma gli esami microbiologici sono, ancora oggi, il miglior indice al quale affidarsi. Viene consigliato di ripetere l'esame diretto dell'espettorato ogni 2 settimane dall'inizio del trattamento per documentarne la conversione alla microscopia nelle forme positive, ma è da tenere presente, comunque, che in particolare nelle forme estesamente cavitari tale esame può rimanere positivo a lungo per la espulsione di bacilli dalla vitalità dubbia, nonostante il trattamento sia efficace e venga raggiunta comunque la conversione delle colture in tempi considerati consoni (entro 2 mesi).

L'esame colturale va richiesto, secondo le indicazioni del WHO, al secondo, al terzo ed al quinto mese di trattamento. Una mancata conversione delle colture al quinto mese di trattamento è indice di fallimento terapeutico e deve fare pensare alla presenza di resistenze purché sia stata assicurata una completa aderenza alla terapia.

Trattamento "ex adjuvantibus"

È un dato di riscontro comune che in alcuni casi non vi sia la possibilità di giungere rapidamente ad una diagnosi certa di una eziologia tubercolare. Ciò accade soprattutto

nelle forme non bacillifere scarsamente estese o quando concomitano modificazioni della risposta immunitaria. Talvolta inoltre il quadro clinico e quello radiografico non solo non sono dirimenti ma potrebbero deporre anche per una eziologia non tubercolare. In attesa che la diagnostica fornisca elementi probanti può essere indicato intraprendere un trattamento antibatterico aspecifico che nell'arco di 2 settimane induca o meno un miglioramento della situazione. Nel primo caso si potrebbe quindi pensare ad una eziologia non tubercolare, mentre nel secondo l'ipotesi specifica potrebbe essere rafforzata.

È comunque doveroso segnalare che la scelta dei farmaci debba ovviamente escludere sia gli antitubercolari sia quelle sostanze, come i chinoloni, che sono provviste di un'azione antimicobatterica. Inoltre tutti gli accertamenti avviati nei confronti di una possibile tubercolosi devono essere perseguiti anche nel caso di risposta positiva. Un'altra forma di trattamento "ex adjuvantibus" può essere indicata quando vi sia un forte sospetto di tubercolosi ma manchino dimostrazioni definitive. In questo caso, pur non tralasciando nulla per giungere ad una diagnosi precisa, si può dar corso ad un trattamento standardizzato completo con 4 farmaci della durata di non meno di 2 mesi prima di valutare una risposta attendibile. Naturalmente in caso di riscontri clinici e radiografici positivi si dovrà proseguire con la terapia per l'intero periodo previsto. Anche in questo caso la sorveglianza dovrà essere attenta e richiederà una valutazione critica dei dati che verranno via via rilevati.

Terapia chirurgica

La soluzione chirurgica nella terapia della tubercolosi polmonare ha avuto in passato molto successo specie quando si assimilino ad essa alcune indicazioni storiche quali il pneumotorace che, in assenza di complicazioni, non rappresenta un atto chirurgico in

senso stretto.

In era preantibiotica le varie forme di collasso-terapia (pneumotorace intrapleurico ed extrapleurico, pneumo peritoneo, frenico exeresi e frenico frassi, toracoplastica) oltre ad interventi di resezione più o meno estesa, a speleotomia e ad altro ancora, hanno contribuito a contenere la malattia tubercolare fino ad ottenere vere e proprie guarigioni.

Il sopraggiungere della chemioterapia e la messa a punto di schemi standardizzati efficaci ha progressivamente limitato l'azione chirurgica riservandola a situazioni particolari. L'attualità della "nuova" tubercolosi soprattutto collegata alle forme chemioresistenti ha riscoperto l'utilità della chirurgia soprattutto intesa come asportazione di territori infetti isolati che, pressoché irraggiungibili dai farmaci, alimentino e sostengano la permanenza della malattia contribuendo alla sua diffusione ^{50 51}.

Le maggiori indicazioni alla terapia chirur-

gica della tubercolosi sono riassunte nella Tabella VI.

È comunque essenziale, in assenza di evidenze certe o di indicazioni generalmente condivise, valutare caso per caso l'opportunità di sottoporre il malato ad intervento analizzando con il chirurgo in modo approfondito tutti gli elementi in gioco.

Sicuramente in caso di MDR-TB che oggi appare come la situazione che meglio si offre ad ipotesi chirurgiche ⁵² è doveroso procedere ad alcune considerazioni preliminari che rafforzino l'ipotesi chirurgica.

Il primo elemento è costituito dal valore della resistenza soprattutto in funzione del numero di farmaci a cui si estende ed inoltre occorre soppesare anche l'estensione temporale del trattamento in funzione del possibile conseguimento di un risultato positivo. Solo a questo punto si può considerare l'apporto della chirurgia ⁵³.

Tabella VI. Indicazioni correnti alla terapia chirurgica della tubercolosi.

TB pleuropolmonare	
	Lesioni isolate cavitare a cercine rigido bacillifere persistenti dopo terapia.
	Idem + MDR-TB o X-DR
	Alto rischio di recidive e fallimenti per ampie aree di necrosi
	Emottisi gravi e ripetute anche dopo guarigione biologica
	Aspergilloma endocavitario
	Empiema tubercolare o piopneumotorace
	Focolai rotondi di natura incerta per i quali non vi siano utili elementi differenziali
	Presenza di linfonodi di grandi dimensioni comprimenti la trachea o i grossi bronchi
TB extrapolmonare	
	Pericardite costrittiva
	Idrocefalo ostruttivo
	Spondilite tubercolare
	Ostruzione uretrale
	Nefrectomia
	Asportazioni di organi distrutti dalla malattia e potenzialmente pericolosi per ripresa e diffusione della stessa

Nota: l'intervento chirurgico non è mai consigliabile primariamente ma solo dopo aver constatato l'inutilità di proseguire con una terapia farmacologica.

L'intervento deve anche essere visto non solo in sé, ma è assolutamente determinante valutare anche il malato che verosimilmente, dopo anni di malattia sarà portatore di alterazioni cliniche e funzionali respiratorie tali da poter condizionare sia i risultati immediati sia la sua vita futura. È quindi necessario focalizzare l'intervento possibilmente sui seguenti punti (*ibidem*):

1. lesione abbastanza localizzata;
2. adeguata funzione cardio-respiratoria valutata anche con prova da sforzo;
3. reale impossibilità di disegnare un regime terapeutico efficace;
4. condurre l'intervento in strutture idonee.

Anche l'intervento deve comunque essere preceduto e seguito da un congruo regime terapeutico in modo da poter ottenere una debacillizzazione preventiva o un drastico abbattimento della carica batterica. Si raccomanda in particolare una terapia iniziale con almeno 5 farmaci di cui 3 mai usati precedentemente con la presenza di un chinolonico e tale trattamento dovrebbe essere protratto da un minimo di 2 mesi ad un anno prima dell'intervento per poi continuarlo per almeno 18 mesi dopo di esso⁵⁴. Con questa condotta i risultati in termini di debacillizzazione e sopravvivenza si sono rivelati sicuramente favorevoli.

Analogamente l'uso preventivo di un chinolonico in aggiunta alla restante terapia e all'intervento chirurgico si può considerare favorevole in termini di sopravvivenza soprattutto se queste soluzioni vengono attuate su soggetti giovani, con estensione limitata di malattia e senza resistenze molto estese^{55,56}. L'intervento chirurgico, proprio in quanto eseguito su un malato che verosimilmente porta con sé alterazioni dovute sia ad eventuali comorbidità sia alla sua stessa storia di malattia comporta accertamenti e a provvedimenti che limitino il più possibile danni eventuali⁵⁷. Tra i primi si annoverano oltre alle già ricordate prove funzionali respiratorie anche una TC, una scintigrafia

perfusoria utile ad identificare anche il ruolo funzionale residuo del territorio polmonare sia prima sia dopo l'intervento, una broncoscopia necessaria, oltre a consentire di effettuare un aspirato a scopo di indagini batteriologiche, a verificare le condizioni dei tessuti sede di sutura. Si ricorda tra l'altro che l'esistenza di ipercapnia controindica o limita le possibilità chirurgiche.

Dal punto di vista dei provvedimenti è utile stabilire anche un programma nutrizionale adeguato ed una fisiochinesiterapia respiratoria.

Tra le possibili complicanze postoperatorie si segnalano la possibilità di fistole bronco-pleuriche, problemi di riespansione dei territori residui, perdite aeree prolungate, edema polmonare e chilotorace oltre ad una ripresa di malattia in caso di uno spettro di resistenza molto esteso⁵⁶.

Alla luce di tutto ciò emerge la necessità di una cooperazione ampia tra il pneumologo e il chirurgo toracico per una valutazione analitica dei rapporti tra rischio e possibili benefici.

Da ultimo non è escluso che di fronte a certe situazioni di cronicità e di resistenze estese oltre al rilievo di possibili ostacoli all'intervento si possa ricorrere nuovamente alla risorsa del pneumotorace terapeutico.

Gli steroidi nella terapia della tubercolosi

L'uso di steroidi da affiancare ai farmaci antimicobatterici è stato dibattuto su larga scala senza che mai venissero fornite indicazioni precise.

Soprattutto sono state riportate segnalazioni contraddittorie ad esempio a proposito della velocità della conversione della positività dello sputo.

Indubbiamente una condizione favorevole all'impiego di steroidi riguarda malati in condizioni generali molto precarie nei qua-

li questi farmaci possono svolgere oltre che un'azione antinfiammatoria, una sostitutiva almeno temporanea nei confronti di una funzione surrenalica depressa ed anche, nelle prime fasi della somministrazione dei farmaci antimicobatterici, una limitazione di possibili reazioni da ipersensibilità.

Negli Stati Uniti si è dimostrato che nell'arco di 5 anni i malati trattati con cortisonici erano meno colpiti da eventi mortali per TB, asma, polmonite o insufficienza respiratoria di quelli che non avevano seguito lo stesso trattamento⁵⁸.

Gli steroidi non sembrano tuttavia fornire apporti positivi quando vi siano forme causate da bacilli MDR e sono addirittura dannosi quando la terapia antimicobatterica sia condotta in modo non ottimale^{59 60}.

Certamente non si può raccomandarne l'impiego routinario anche per la presenza di effetti collaterali propri, ma è possibile valutare la possibilità di un loro uso quando, dopo aver assicurato un'iniziale copertura da parte della terapia standard si decida di coadiuvare il drenaggio di materiale infetto raccolto in una caverna bloccata dalla flogosi della parete del bronco di drenaggio di competenza.

Si può considerare l'associazione con gli steroidi anche quando vi sia evidenza clinica e radiografica di una risposta flogistica esuberante. In tali casi l'eccesso di essudazione si può tradurre in una ripresa più lenta da parte del malato che si accompagna a condizioni generali depresse. Lo steroide in queste situazioni favorisce una modulazione della risposta immunitaria entro limiti corretti ed una più rapida modificazione del quadro radiologico.

In definitiva la terapia steroidea sfugge a regole precise, ma deve essere decisa caso per caso.

Pleurite tubercolare

Si è spesso sostenuta l'utilità degli steroidi nel favorire un più rapido riassorbimen-

to dell'essudato pleurico e nel limitarne la formazione di aderenze. Gli studi eseguiti in merito non hanno fornito risposte significative e prevale quasi sempre un'esperienza aneddotica.

Pericardite tubercolare

Un trattamento steroideo condotto durante la fase essudativa del processo può produrre un rapido decremento del liquido pericardio limitando conseguentemente la possibilità di sviluppare una pericardite costrittiva⁶¹. Anche durante l'iniziale formazione di sinechie lo steroide può svolgere un'azione limitativa e quindi positiva⁶² portando anche ad una minore necessità di ricorrere ad interventi evacuativi. In definitiva sembra quindi che in questa situazione gli steroidi possano svolgere un'azione positiva.

Peritonite tubercolare

Per analogia strutturale anche in questi casi l'apporto del cortisone sembra svolgere un'azione favorevole⁶³ e ciò è stato dimostrato anche attraverso il miglioramento della sintomatologia addominale.

Meningite tubercolare

Questa localizzazione della malattia è stata trattata con steroidi con risultati contraddittori anche se sembra che l'apporto degli steroidi possa limitare le sequele dell'affezione ed inoltre le risposte migliori si osserverebbero quando il loro impiego avvenga negli stadi iniziali o intermedi⁶⁴. Considerando la delicatezza della situazione l'intero trattamento andrebbe condotto in accordo con i neurologi. In definitiva la meningite sembra un campo nel quale l'associazione tra le due terapie si possa raccomandare.

Bibliografia

- ¹ Casali L. *La terapia della tubercolosi oggi*. In: Donner CF, Sanguinetti CM (eds.). *Trattato Italiano di Pneumologia*. Pisa: Edi-Aipo Scientifica Pisa 2000, pp. 1015-1040.

- 2 Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, et al. *Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries*. Eur Resp J 1991;4:1288-95.
- 3 Enarson DA. *Tuberculosis control in low income countries*. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach: Lung Biology Series*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker 2000, pp. 55-73.
- 4 WHO. *Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National programmes*. Geneva 1997 WHO/TB/97 220, pp. 1-17.
- 5 Veen J, Raviglione MC, Tider HL, et al. *Standardized outcome monitoring in Europe. Recommendations of Working Group of WHO and IUATLD (Europe Region)*. Eur Resp J 1998;12:505-10.
- 6 Grosset J. *Bases batteriologique du traitement de la Tuberculose*. Rev Prat 1990;40:715-8.
- 7 Grosset J. *Present status of chemotherapy for tuberculosis*. Rev Infect Dis 1989;11(Suppl.2):347-52.
- 8 Saltini C, Vezzani V. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacteria infections*. In: Grassi C, ed. *Pulmonary Diseases*. London: McGraw-Hill 1999, pp. 151-171.
- 9 Casali L, Altieri A, Capecchi V, et al. *Il razionale della chemioterapia*. Rass Patol App Respir 1995;10:123-8.
- 10 Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination. International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. Paris 2002, pp. 1-93.
- 11 Casali L, Cari F. *Mycobacteriosis: a different problem*. J Chemother 2006;18:424-44.
- 12 Szklo A, Mello FCQ, Guerra RL, et al. *Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury*. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:775-8.
- 13 Paradisi F. *Terapia delle infezioni*. Torino: Minerva Medica 2001, pp. 151-152.
- 14 Bassetti D. *Chemioterapici antinfettivi. Intra Med Communications*. VIII ed. Fidenza: Mattioli 2006, pp. 233-235.
- 15 Casali L, Migliori GB. *Il protocollo AIPO-OMS per la terapia della tubercolosi*. Lotta contro TBC e Mal Polm Soc. 1997 LXVIII 2-3 125-129.
- 16 Migliori GB, Raviglione MC, Shaberg T, et al. *Tuberculosis management in Europe*. Eur Resp J 1999;14:978-92.
- 17 Mitchison DA. *The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy*. Bull Int Union Tub 1985;60:34-7.
- 18 Raviglione MC, O'Brian RJ. *Tuberculosis*. In: Fauci AS, Brannwald E, Isselbacher KJ, et al., eds. *Harrison's principles of International Medicine*. 14th ed. New York: Mc Graw Hill Inc. 1998, pp. 1004-1014.
- 19 *Tuberculosis coalition for technical assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). International Standards for Tuberculosis Care (ISTC): Diagnosis, treatment, public health*. Rass Patol App Respir 2006;21:197-225.
- 20 WHO. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*. Geneva: WHO 2003.
- 21 Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. *Management of tuberculosis. A guide for low income countries*. 5th ed. Paris: IUATLD 2000.
- 22 American Thoracic Association, CDC, Infectious Diseases Society of America. *Treatment of tuberculosis*. Am J Resp Crit Care 2003;167:603-62.
- 23 Gelband H. *Regimens of less than six months for treating tuberculosis*. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD0011362.
- 24 Santha T. *What is the optimum duration of treatment?* In: Frieden TR, ed. *Toman's Tuberculosis - case detection, treatment and monitoring*. 2nd ed. Geneva: WHO 2004, pp. 144-151.
- 25 Korenromp EL, Scano F, William BC, et al. *Effect of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review*. Clin Infect Dis 2003;37:101-12.
- 26 Okwera A, Johnson JL, Luzze H, et al. *Comparison of intermittent ethambutol with rifampicin-based regimens in HIV-infected adults with PTB, Kampala*. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:39-44.
- 27 Mitchison DA. *Antimicrobial therapy for tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens*. Sem Resp Crit Care Med 2004;25:307-15.
- 28 Frieden TR. *What is intermittent treatment and what is the scientific basis for intermittent?* In: Frieden TR, ed. *Toman's Tuberculosis*

- losis - case detection, treatment and monitoring. 2nd ed. Geneva: WHO 2004, pp. 130-8.
- 29 Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. *Controlled trial of 2, 4, 6 months of pyrazinamide in 6 months, three times-weekly regimens for smear positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. Results at 30 months.* Am Rev Resp Dis 1991;143:700-6.
- 30 Cao JP, Zhang LY, Zhu JQ, et al. *Two-year follow-up of directly observed intermittent regimens for smear-positive tuberculosis in China.* Int J Tub and Lung Dis 1998;2:360-4.
- 31 British Thoracic Association. *A controlled trial of 6-months chemotherapy in pulmonary Tuberculosis. First report: results during chemotherapy.* Br J Dis Chest 1981;75:141-53.
- 32 Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. *Hepatotoxicity of antituberculosis drugs.* Thorax 1996;51:111-3.
- 33 Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. *A controlled clinical comparison of 6-8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong.* Am Rev Resp Dis 1991;143:262-7.
- 34 Sandman L, Schluger NW, Davidow AL, et al. *Risk factor for rifampin-neuroresistant tuberculosis. A case-control study.* Am J Resp Crit Care Med 1997;159:468-72.
- 35 Chondri S, Hawken M, Gathna S, et al. *Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS and diarrhea.* Clin Infect Dis 1997;25:104-11.
- 36 Goldman AL, Braman SS. *Isoniazid: a review with emphasis on adverse effects.* Chest 1972;62:71-7.
- 37 Yee D, Valiquette C, Pellettier M, et al. *Incidence of serious side effects from first line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.* Am J Resp Crit Care Med 2003;167:1472-7.
- 38 Schaberg T, Rebhan K, Lode H. *Risk factors of side effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis.* Eur Resp J 1996;9:2026-30.
- 39 Ungo JR, Jones D, Ashkin D et Al. *Antituberculosis drug induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus.* Am J Resp Crit Care Med 1998;157:1871-6.
- 40 Marra F, Marra CA, Bruchet N et Al. *Adverse drug reactions associated with first-line antituberculosis drug regimens.* Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:868-75.
- 41 Piphenger CE. *Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview.* Epilepsia 2001;28(Suppl.3):S71-S76.
- 42 Kahana LM. *Toxic ocular effects of ethambutol.* Can Med Ass J 1987;137:213-6.
- 43 Ormerod LP, Horsfield N. *Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observation in routine treatment.* Tubercle and Lung Dis 1996;77:37-42.
- 44 WHO. *Adherence to long term therapies - Evidence for action.* Geneva: WHO 2003.
- 45 Volmink J, Garner P. *Directly observed therapy for treating tuberculosis.* Cochrane Database System Review 2003;CD003343.
- 46 Volmink J, Matchaba P, Garner P. *Directly observed therapy and treatment adherence.* Lancet 2000;355:1345-50.
- 47 Sbarbaro J. *What are the advantages of direct observation of treatment?* In: Frieden TR, ed. *Toman's Tuberculosis - case detection, treatment and monitoring.* 2nd ed. Geneva: WHO 2004, pp. 183-184.
- 48 WHO. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control.* Geneva: WHO 2002.
- 49 Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, et al. *Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy.* Clin Infect Dis 2004;38:754-66.
- 50 Liebig S. *Indikationen zur chirurgischen Behandlung der Lungen Tuberkulose in der Aera der Kurzzeitchemotherapie.* Oeff Gesmedh-Wes 1986;48:42-8.
- 51 Veen J. *Drug resistant tuberculosis: back to sanatoria, surgery and cod-liver oil?* Eur Resp J 1995;8:1073-5.
- 52 Takeda S, Maeda H, Hayakawa M, et al. *Current surgical intervention for pulmonary Tuberculosis.* Ann Thor Surg 2005;79:959-63.
- 53 Caminero JA. *Treatment of multidrug resistant tuberculosis. Evidence and controversies.* Int J Tub Lung Dis 2006;10:829-37.
- 54 Lalloo UG, Naidoo R, Ambaram A. *Recent advances in the medical and surgical treatment of multidrug resistant tuberculosis.* Curr Op Pulmonary Med 2006;12:179-85.

- ⁵⁵ Torün T, Tahaoglu K, Örmən I, et al. *The role of surgery and fluorochinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:979-85.
- ⁵⁶ Chan E, Laurel V, Strand MJ, et al. *Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug resistant tuberculosis*. Am J Resp Care Med 2004;169:1103-9.
- ⁵⁷ Shiraishi Y, Nashima Y, Katsuragi N, et al. *Pneumonectomy for non tuberculous mycobacterial infections*. Ann Thor Surg 2004;78:399-403.
- ⁵⁸ Johnson JR, Tayler BC, Morrissey JF, et al. *Corticosteroids in pulmonary tuberculosis. I. over-all results in Madison-Minneapolis Veterans Administration Hospitals Steroid Study*. Am Rev Resp Dis 1965;92:376-91.
- ⁵⁹ Tuberculosis Research Centre Madras. *Study of chemotherapy regimens of 5-7 months duration and the role of corticoids in the treatment of sputum positive patients with pulmonary tuberculosis in South India*. Tubercle 1983;64:73-9.
- ⁶⁰ Johnson JR, Davey WN. *Cortison, corticotropine and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man. A review*. Am Rev Tub 1954;70:623-6.
- ⁶¹ Roomy JJ, Crocchu JA, Lyons HA. *Tuberculosis pericarditis*. Ann Intern Med 1970;72:73-8.
- ⁶² Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, et al. *Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculosis constrictive pericarditis in Transkei*. Lancet 1987;2:1418-22.

COSTI E GESTIONE DEL PAZIENTE TUBERCOLARE

Marialuisa Bocchino

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II", Napoli

L'identificazione precoce e l'inizio tempestivo del trattamento specifico di tutti i casi di TB attiva costituiscono passaggi obbligati per il raggiungimento di un efficace controllo della diffusione ed eradicazione dell'infezione tubercolare, anche in contesti geografici a bassa incidenza, ivi incluso il continente europeo¹. Nel 1991, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization* – WHO) aveva posto come obiettivi per l'anno 2000, la identificazione di almeno il 70% dei casi potenzialmente contagiosi di TB attiva (sputo-positivi), e la cura di almeno l'85% di questi². A fronte del lento avanzare dei programmi di controllo, la TB continua a tutt'oggi, in quanto non debellata, a rappresentare una emergenza sanitaria a livello planetario con un considerevole impatto sulla spesa pubblica^{3,4}. Diversamente da quanto atteso e a conferma dello stato di emergenza, studi di epidemiologia molecolare hanno dimostrato che il 30-40% dei nuovi casi di malattia è causato dalla recente trasmissione di *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* – MTB), piuttosto che dalla riattivazione di una pregressa infezione latente^{5,6}. Sebbene non si conosca per l'uomo la carica minima infettante di MTB, è stato stimato che per ogni singolo caso di malattia vengono infettati 10 soggetti esposti per anno; di questi, il 10% sviluppa una TB attiva nei 2-5 anni successivi all'esposizione. In risposta alla recrudescenza epidemiologi-

ca della malattia tubercolare, il WHO ha promosso, sin dal 1994, il ricorso a strategie di sorveglianza diretta del trattamento, ovvero DOT (*direct observed therapy*), da applicarsi in regime ambulatoriale, quale strumento efficace sia in termini di spesa che di sanità pubblica⁷. Il luogo dove trattare il paziente affetto da tubercolosi rimane tuttavia ancora molto dibattuto. Infatti, nonostante la attuazione delle strategie tipo DOT abbia prodotto un considerevole risparmio (del 50% circa) delle risorse economiche in paesi ad alta endemia tubercolare (>100 casi di malattia /100.000/anno)⁸⁻¹¹, diverso è stato il comportamento in termini assistenziali in contesti geografici a bassa incidenza tubercolare, dove molto più frequentemente nella pratica clinica si è fatto, e si continua a fare, ricorso alla ospedalizzazione. Sebbene il rischio di trasmissione dell'infezione tubercolare è stato dimostrato essere più elevato nel periodo antecedente la diagnosi, ovvero nell'intervallo di tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia¹²⁻¹⁵, tale comportamento è verosimile che costituisca una tradizione storico-culturale, risalente ai tempi precedenti l'introduzione della chemioterapia anti-tubercolare, quando il ricovero in isolamento rappresentava l'unica misura di sanità pubblica efficace.

Un numero limitato di studi, gran parte dei quali realizzati negli USA, ha analizzato il costo della ospedalizzazione per TB in aree

geografiche a bassa prevalenza tubercolare¹⁵⁻¹⁷. Complessivamente, essi suggeriscono che pur in caso di brevi periodi di degenza, i costi ospedalieri rappresentano oltre la metà della spesa necessaria per il completamento del trattamento di ogni singolo caso di malattia. In particolare, Rosenblum et al. hanno stimato che il tasso di ospedalizzazione per TB polmonare era aumentato di 2 volte nel periodo 1985-1990 con un incremento consensuale della spesa sanitaria di 3.2 volte¹⁶. In uno studio retrospettivo condotto nel 1991 da Brown et al. veniva messo in evidenza come l'ospedalizzazione per TB polmonare, con una degenza media di 19.9 giorni, rappresentava il 60% della spesa globale per TB¹⁷. In accordo con queste osservazioni, uno studio ulteriore condotto nel 2001 in Australia ha documentato che il 90% di tutti i casi notificati di TB polmonare nel periodo 1994-1995 era stato ospedalizzato¹⁸. La durata media di degenza, stimata intorno a 2 settimane, aveva prodotto un costo di circa AU\$ 5.447 per paziente, laddove il trattamento in regime ambulatoriale del 55% dei casi per i quali l'ospedalizzazione non si era dimostrata necessaria, avrebbe prodotto un risparmio sulla spesa totale del 30%¹⁸. In uno studio più recente da noi condotto in un centro di riferimento per le Malattie Infettive di terzo livello in Italia, su una popolazione selezionata di casi di TB polmonare, altrimenti non gestibili a domicilio, e dimessi dopo la negativizzazione di tre campioni consecutivi di espettorato secondo le raccomandazioni dei *Centers for Disease Control* (CDC) del 1994¹⁹, la durata della degenza (42 giorni verso 23,2 della media nazionale nell'anno 2001) aveva rappresentato il maggior determinante (80%) del costo totale di gestione di ogni singolo caso, ivi incluse le spese per il completamento del trattamento²⁰. In particolare, i costi della ospedalizzazione, per il 76% rappresentati dal cosiddetto costo ribaltato o costo alberghiero, erano associati ad alcuni indicatori clinici di severità di ma-

lattia (febbre, carica bacillare nell'espettorato, estensione delle lesioni radiologiche) e alla condizione di multi-farmaco-resistenza. Quest'ultima, con un peso relativo del costo dei farmaci pari al 16% della spesa ospedaliera totale, produceva un incremento di almeno 3 volte dei costi di gestione dei casi resistenti rispetto a quelli farmaco-sensibili, come riscontrato anche da Rajbhandary et al.²¹. Infine, un ulteriore elemento emerso dallo studio analitico dei costi di ospedalizzazione per TB è stato il riscontro di un non adeguato rapporto tra spesa e remunerazione. Infatti, mentre nello studio di Brown, negli USA, il rimborso ospedaliero ammontava a circa US\$ 18.588 per paziente a fronte di una spesa media di US\$ 12.369¹⁷, in ambito europeo, in Portogallo, dove la retribuzione della spesa ospedaliera viene basata sul calcolo del DRG, è stato più recentemente segnalato che la spesa ospedaliera viene coperta per il solo 42%²². Non dissimile è la situazione in Italia dove, a partire dal 1° gennaio 1995, tutti gli ospedali pubblici e privati convenzionati con il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sono finanziati per l'attività di degenza in base al numero ed alla complessità dei ricoveri effettuati, secondo un sistema di tariffe massime definite a livello regionale. Questo sistema di finanziamento a prestazione ha introdotto criteri prospettici di retribuzione, volendo rappresentare di per sé un incentivo all'efficienza produttiva, in luogo del precedente criterio retrospettivo che prevedeva il rimborso dei costi sostenuti. Come sopra riportato, anche in questo caso l'unità di pagamento è rappresentata dalle 489 categorie del "*Diagnosis Related Groups*" (DRG) o "Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi" (ROD). Il calcolo delle tariffe si basa sulla valutazione delle risorse assorbite durante il processo di assistenza, considerando sia i costi diretti delle prestazioni fornite al paziente (costi del personale impegnato, dei materiali consumati, delle apparecchiature utilizzate, della loro manutenzione e ammortamento) e

sia i costi generali non direttamente utilizzati nella produzione della prestazione (personale amministrativo, utenze generali, altro). Nell'attuale sistema di remunerazione la tubercolosi viene assimilata ad altre infezioni respiratorie, inclusa la polmonite batterica (evenienza per la quale la degenza media è di poco superiore ai 10 giorni), nelle categorie DRG, 79 (infezioni respiratorie con complicanze) e 80 (infezioni respiratorie senza complicanze). Tale condizione produce un inadeguato trattamento economico della TB. È stato infatti calcolato che, nella regione Lazio nel periodo 2000-2003, una degenza media di 47 giorni in isolamento respiratorio (protratto fino all'ottenimento della negativizzazione di tre campioni consecutivi di espettorato) comportava un costo medio di € 12.192 per paziente cui corrispondeva un rimborso medio di € 6.433 (Bocchino M., dati personali). Inevitabilmente, il rapporto tra costi e rimborsi non corrispondeva alle esigenze di gestione dei casi di TB con multi-farmaco resistenza, condizione questa peraltro non riconosciuta tra le complicazioni di malattia e più spesso causa di lungodegenza. Quest'ultimo aspetto è di notevole rilievo in quanto il problema emergente della TB farmaco-resistente necessita, oltre che di un riconoscimento in termini epidemiologici e clinici, anche di un inquadramento gestionale con impegno di risorse, tecnologie e personale qualificato²¹⁻²³⁻²⁶. Dal momento che l'ospedalizzazione e l'isolamento respiratorio costituiscono i principali fattori di costo nella gestione del paziente tubercolare, lo sviluppo di strategie alternative in regime ambulatoriale che possano implementare il successo dei percorsi di diagnosi e cura sono di fatto necessarie. Nella nostra esperienza, l'integrazione della ospedalizzazione con un percorso di follow-up del trattamento in regime di day-hospital ha prodotto l'82% di successo terapeutico invece del 41% stimato su un campione rappresentativo della media nazionale²⁰. Tuttavia, in assenza di percorsi

alternativi e soprattutto di centri di riferimento di alta specializzazione che permettano di adottare con efficienza norme comportamentali uniformi sul territorio, i fattori socio-economici, tra cui immigrazione clandestina, tossico-dipendenza, condizione di senza-tetto, e clinico-patologici, tra cui infezione da HIV, età avanzata, farmaco-resistenza, che caratterizzano il profilo tipico del paziente con TB possono condizionare un ulteriore incremento dei costi di gestione anche nei paesi industrializzati il cui tessuto sociale si sta modificando a seguito delle correnti migratorie da aree geografiche ad alta endemia tubercolare²³⁻²⁶. Anche in questo caso, la loro realizzazione non può prescindere da un impegno politico-istituzionale e da investimenti *ad hoc*.

Ospedalizzazione: indicazioni e modalità

L'atteggiamento delle Società scientifiche circa le norme comportamentali da adottare nella gestione del paziente tubercolare presenta alcune sostanziali differenze sulle indicazioni e le modalità della ospedalizzazione.

Mentre le linee guida dei CDC (1994) raccomandano il ricovero ospedaliero in isolamento respiratorio di tutti i casi di TB attiva accertata o sospetta¹⁹, la *British Thoracic Society* (BTS, 2000) incoraggia la gestione domiciliare del paziente tubercolare, limitando l'ospedalizzazione per i casi con malattia difficile o che versano in precarie condizioni igienico-sanitarie ed economiche²⁷. In particolare, la Società britannica specifica la necessità di ricovero in camere di degenza a pressione negativa unicamente per il paziente bacillifero con sospetta o accertata farmaco-resistenza o altrimenti per tutti i casi di malattia degenti presso ospedali accoglienti pazienti con immuno-depressione. Nei casi non inclusi in queste evenienze, è sufficiente

il ricovero presso stanze singole di degenza ordinaria. La durata dell'ospedalizzazione, tuttavia, quando possibile, deve limitarsi alla prima fase del trattamento, critica per la valutazione sia della iniziale risposta clinica del paziente che della sua aderenza alla prescrizione terapeutica. In Italia, le linee guida del Ministero della Salute (D.L. 31 marzo 1998) raccomandano l'ospedalizzazione in caso di: 1. malattia severa (meningite, TB miliare); 2. paziente immuno-depresso; 3. sospetta o accertata farmaco-resistenza, 4. pazienti con TB bacillifera per i quali non sia possibile effettuare l'isolamento domiciliare²⁸. Tuttavia, non sono disponibili indicazioni più dettagliate circa la tipologia dei pazienti da gestire in isolamento respiratorio, altrimenti indicato in ogni caso, quando disponibile. In ultimo, le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, 2005) indicano la non necessità di ospedalizzare il paziente con tubercolosi, se non nel caso in cui le condizioni socio-economiche non ne consentano la gestione domiciliare, suggerendo l'applicazione dell'isolamento respiratorio con le stesse modalità già previste dal BTS²⁷⁻²⁹.

Isolamento respiratorio: definizione e modalità

Per isolamento si intende l'insieme delle pratiche finalizzate a prevenire il rischio di trasmissione di malattie potenzialmente contagiose tra pazienti, personale di assistenza, visitatori e popolazione generale. Le raccomandazioni pubblicate nel 2005 dai CDC circa la gestione ospedaliera in isolamento respiratorio di pazienti affetti da malattie infettive a trasmissione aerea, ivi inclusa la tubercolosi, indicano di ricoverare, ove possibile e quando indicato, il paziente in stanze di degenza dotate dei sottoelencati requisiti: 1. pressione negativa; 2. da 6-12 ricambi di aria per ora (15 ricambi di aria per ora sono

richiesti negli ambienti dedicati a procedure diagnostiche quali induzione dell'espettorato e broncoscopia); 3. appropriato deflusso di aria all'esterno o filtrazione ad alta efficienza prima della sua immissione in altre aree dell'ospedale; 4. disponibilità di propri servizi igienici³⁰. Altre norme comportamentali includono l'indicazione dello stato di isolamento respiratorio all'esterno della stanza e l'istruzione del paziente sulle norme igieniche da osservare. In particolare, il paziente deve soggiornare nella stanza di degenza, la cui porta deve restare chiusa. Vanno limitati gli spostamenti del paziente, che per l'occorrenza deve indossare un dispositivo di protezione individuale (DPI), come di seguito indicato. In caso di non disponibilità di camera singola, più pazienti affetti dalla stessa patologia possono soggiornare nello stesso ambiente. In ultimo, va regolamentato l'accesso dei visitatori che vanno istruiti circa le regole igieniche da osservare. L'uso di DPI include l'uso di mascherine chirurgiche standard per il paziente e l'uso di maschere filtranti facciali per il personale esposto e gli eventuali visitatori. Le prime sono utili per ridurre l'emissione di particelle potenzialmente contagiose ma non proteggono dall'inalazione delle stesse, avendo una efficienza inferiore al 50% nella filtrazione di particelle di diametro compreso tra 1-5 micron. I dispositivi filtranti, al contrario, proteggono efficacemente dall'inalazione di aerosol potenzialmente contaminati, ma non filtrano l'aria espirata. Essi vanno prescritti con l'indicazione del livello di protezione più adeguato al rischio. La normativa europea (UNI EN 149) suddivide i filtranti facciali in tre classi che garantiscono rispettivamente l'80%, il 94% ed il 98% del filtraggio. I filtranti di II classe (FFP2S) sono indicati per l'accesso di operatori sanitari e visitatori nella stanza del paziente, mentre quelli di III classe (FFP3SL) vanno indossati per l'assistenza al paziente in corso di procedure diagnostiche che inducono tosse o la generazione di aerosol.

Isolamento respiratorio precauzionale: definizione e modalità

La prescrizione dell'isolamento respiratorio cosiddetto precauzionale, ovvero inteso per il tempo necessario alla diagnosi, in quanto basato principalmente su elementi epidemiologici e clinico-anamnestici, può costituire, se inappropriato, una ulteriore fonte di spesa, o altrimenti, se non prontamente applicato, causa di diffusione dell'infezione in ambito ospedaliero.

In uno studio condotto in un'area geografica a bassa prevalenza tubercolare, è stato stimato che per ogni paziente affetto da tubercolosi attiva, 92 casi sospetti venivano impropriamente isolati (VPP < 1%) con considerevole incremento della spesa sanitaria³¹. Dall'altra, la tardiva identificazione di casi di TB costituisce un problema di non minore entità. Uno studio retrospettivo ha documentato che nell'ambito di un *outbreak* tubercolare solo l'8,6% dei pazienti isolati era affetto da TB mentre il 19% dei casi di malattia non era stato isolato all'ingresso³². In questo senso, la disponibilità di una "unità dedicata" per l'isolamento precauzionale riduce in termini significativi il tempo di diagnosi (da 5,9 a 3,5 giorni) comportando una riduzione dei costi e del rischio di esposizione³³. Una meta-analisi condotta su 9 studi per complessivi 2194 pazienti osservati tra il 1975-2003 ha suggerito che l'adozione di modelli clinici predittivi di malattia costituisce uno strumento utile per l'identificazione di pazienti a basso rischio tubercolare, e che pertanto non necessitano di isolamento precauzionale, con un valore predittivo negativo stimato di circa il 98%³⁴. Fattori predittivi di TB attiva sono rappresentati da sintomi clinici (febbre/febbricola persistente, tosse produttiva cronica), cuti-positività tubercolinica, alterazioni radiologiche ai lobi polmonari superiori, in associazione con calo ponderale

(>10% del peso corporeo ideale), immigrazione e provenienza da aree ad alta endemia tubercolare. Fattori predittivi di TB sputo-negativa sono l'assenza di lesioni polmonari cavitare, l'assenza di tosse, l'infezione da HIV, eventualmente in associazione con adenopatia mediastinica^{35,36}. In aggiunta, un numero crescente di osservazioni suggerisce che l'analisi microbiologica di due soli campioni di espettorato, invece di tre, potrebbe costituire fattore/indicazione soddisfacente la decisione di sospendere l'isolamento precauzionale. Infatti, è stato stimato che due soli campioni di escreato sono sufficienti per predire sia la contagiosità del caso indice per l'esito dell'esame colturale³⁷. In uno studio condotto su 42 soggetti affetti da TB coltura positiva, l'81% dei casi era positivo per la ricerca microscopica di bacilli alcalo-acido resistenti (BAAR) sul primo campione di espettorato, il 2% sul secondo, mentre il 12% persisteva BAAR-negativo anche sul terzo campione³⁸. Sebbene la raccolta di un secondo campione di escreato aumentava del 16%-30% la resa diagnostica dell'esame colturale (un incremento ulteriore dell'8% era prodotto dalla raccolta di un secondo campione), il primo riscontro di BAAR sul terzo campione si osservava solo in una minoranza di casi, pari al 5%^{39,40}. In uno studio multicentrico su 274 pazienti è stato stimato che il rischio di malattia era dello 1,1% per i soggetti con un esame microscopico negativo, dello 0,4% per quelli con due campioni BAAR-negativi e dello 0% in quelli con tre esami microscopici negativi⁴¹. In ultimo, la raccolta di campioni di espettorato di quantità superiore ai 5 ml aumentando la sensibilità diagnostica dell'esame microscopico (stima media del 45%-75%) dal 72,5% al 95%, potenzialmente favorirebbe una riduzione del tempo di diagnosi e quindi dei relativi costi⁴².

Sospensione dell'isolamento respiratorio: modalità e revisione delle attuali indicazioni

La sospensione dell'isolamento respiratorio è argomento di discussione, piuttosto dibattuto dalle diverse Società scientifiche, non essendo ancora disponibili raccomandazioni basate sull'evidenza che concordino sulla definizione dei criteri di non contagiosità del paziente tubercolare. I CDC di Atlanta indicano la necessità di protrarre la degenza ospedaliera in isolamento sino alla dimostrazione del miglioramento clinico del paziente, evidentemente aderente al trattamento, unitamente all'ottenimento della negativizzazione dell'escreato, ovvero la non evidenza microscopica di BAAR su tre campioni consecutivi di escreato¹⁹. L'isolamento deve invece essere prolungato idealmente sino all'ottenimento della negativizzazione dell'esame colturale per i casi di malattia complicati da multi-farmaco-resistenza, essendo questa condizione più spesso causa di fallimento terapeutico. In linea con i CDC, anche le Società britanniche, BTS e NICE, concordano nella gestione dei casi farmaco-resistenti, mentre consigliano la dimissione del paziente, dopo le prime due settimane di trattamento, per i casi farmaco-sensibili, indipendentemente dall'esito dell'esame microscopico dell'espettorato²⁷⁻²⁹. Nelle Linee guida ministeriali italiane è contemplato che la decisione di interrompere l'isolamento vada presa caso per caso. In termini generali si può ritenere che un paziente che abbia assunto la terapia per 2-3 settimane, che abbia una risposta clinica positiva al trattamento e che abbia tre esami diretti dell'espettorato consecutivi negativi per BAAR, sia da considerare non più contagioso e non necessiti quindi più di isolamento. È inoltre indicato che, in considerazione del fatto che l'essere in isolamento è una condizione sgradita per il paziente, tale situazione non venga inutilmente prolungata²⁸.

L'indicazione alla sospensione dell'isolamento respiratorio dopo l'ottenimento della negativizzazione di tre campioni consecutivi di escreato incide in maniera significativa sui tempi di degenza. La valutazione consensuale dell'esame colturale, che nell'85% dei casi si negativizza entro il terzo mese di trattamento, è di più difficile realizzazione necessitando di tempi molto più lunghi. In uno studio condotto in Canada su 32 pazienti affetti da TB bacillifera in trattamento con isoniazide, rifampicina e pirazinamide, il tempo medio di negativizzazione dell'esame microscopico era stato di 46 giorni (8-115). In particolare, la sputo-conversione era stata osservata nel 9,4% dei casi a 14 giorni e nel 25% a 21 giorni, con consensuale negativizzazione dell'esame colturale in un terzo dei casi⁴³. In un altro studio, condotto su 100 pazienti a New York, il tempo medio di sputo-conversione era stato di 33 giorni, correlando con la presenza di multiple lesioni cavitari, una elevata carica bacillare e con una anamnesi negativa per pregressa terapia anti-tubercolare⁴⁴.

Per quanto recenti osservazioni, in aree a bassa prevalenza tubercolare, attestino, a superamento delle attuali indicazioni, che la negatività dell'esame microscopico su soli due campioni di espettorato, invece di tre, possa costituire fattore/indicazione sufficiente per la sospensione dell'isolamento respiratorio non solo dei casi con sospetta TB attiva (isolamento precauzionale), come sopra riportato, ma anche dei casi bacilliferi purché in corso di adeguato trattamento farmacologico, numerose evidenze cliniche suggeriscono che la contagiosità del paziente tubercolare subisce una considerevole riduzione dopo le prime due settimane di efficace chemioterapia, indipendentemente dall'esito dell'esame microscopico. Tuttavia, la "precoce" dimissione del paziente tubercolare, anche se sputo-positivo, è attuabile solo in presenza di una soddisfacente risposta clinica. Infatti, la persi-

stente positività dell'esame microscopico non deve essere intesa come misura della contagiosità del paziente, essendo spesso associata al campionamento di micobatteri non più vitali. Kim et al. hanno segnalato la persistente positività dell'esame microscopico (con esame colturale negativo) fino a 20 settimane di trattamento in soggetti con estesa TB polmonare cavitaria (20% della casistica di studio)⁴⁵. In uno studio condotto a Barcellona, il 2,2% dei pazienti esaminati presentava una persistente positività dell'esame microscopico su escreato (con coltura negativa) a causa di contaminazione da micobatteri non tubercolari ambientali per la presenza di bacilli non vitali⁴⁶. A ulteriore dimostrazione di quanto esposto, Fennelly et al. hanno dimostrato la negativizzazione dell'esame colturale su campioni di aerosol generati con l'atto del tossire da pazienti sputo-positivi dopo le prime 3 settimane di efficace terapia⁴⁷. L'utilizzo di procedure diagnostiche quali l'amplificazione dell'RNA messaggero per la determinazione dell'espressione dell'antigene 85B si è dimostrato utile ai fini della predittività della vitalità micobatterica nelle secrezioni respiratorie, a superamento dell'amplificazione sia del frammento di inserzione IS6110 che dell'RNA ribosomiale micobatterico 16S. In particolare, la determinazione dei livelli di espressione dell'mRNA dell'antigene 85B è stata suggerita quale surrogato per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento specifico. Infatti, è stato dimostrato che i livelli di espressione di tale marcatore si riducono in maniera significativa sin dai primi giorni di trattamento, passando dal 42% al 78% di riduzione dal quarto alla quattordicesima giornata. Al contrario, quando l'esame microscopico e quello colturale venivano utilizzati quali indicatori di contagiosità, erano necessari due mesi di trattamento per ottenere la negativizzazione, rispettivamente nel 53% e nel 90% dei casi⁴⁸⁻⁵⁰.

Bibliografia

- 1 Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. *European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence*. Eur Respir J 2002;19:765-75.
- 2 World Health Organization. *Resolution WHA 44.8, Tuberculosis Control Programmes. Forty-fourth World Health Organization Assembly and Decisions*. Geneva: WHO 1991.
- 3 World Health Organization. *Resolution WHA 53.3, Stop Tuberculosis Initiative. Report by the Director General. Fifty-third World Health Assembly Resolutions and Decisions*. Geneva: WHO 2000.
- 4 Figueroa-Munoz J, Palmer K, Dal Poz MR, et al. *The health workforce crisis in TB control: a report from high burden countries*. Hum Resour Health 2005;3:2-10.
- 5 Murray M, Nardell E. *Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge*. Bull World Health Organ 2002;80:477-82.
- 6 Yang ZH, de Haas PEW, Wachmann CH, et al. *Molecular epidemiology of tuberculosis in Denmark in 1992*. J Clin Microbiol 1995;33:2077-81.
- 7 World Health Organization. *WHO. Tuberculosis Programme framework for effective tuberculosis control. World Health Organization Document WHO/TB/94, 1:1-7*. Geneva: WHO 1994.
- 8 Floyd K, Wilkinson D, Gilks C. *Comparison of cost effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa*. BMJ 1997;3:1407-11.
- 9 Vassall A, Bagdadi S, Bashour H, et al. *Cost-effectiveness of different treatment strategies for tuberculosis in Egypt and Syria*. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1083-90.
- 10 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, et al. *Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana*. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:S80-S85.
- 11 Floyd K, Skeva J, Nyirenda T, et al. *Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility in tuberculosis care in Lilongwe, Malawi*. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:S29-S37.

- ¹² Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. *Infectivity of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy*. Am Rev Respir Dis 1974;109:323-30.
- ¹³ Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. *A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy*. Am Rev Respir Dis 1973;108:799-804.
- ¹⁴ Abeles H. *Early hospital discharge of tuberculosis patients with sputum containing acid-fast bacilli on microscopic examination*. Am Rev Respir Dis 1973;108:975-7.
- ¹⁵ Shulkin DJ, Brennan PJ. *The cost of caring for patients with tuberculosis: planning for a disease on the rise*. Am J Infect Control 1995;23:1-4.
- ¹⁶ Rosenblum LS, Castro KG, Dooley S, et al. *Effect of HIV infection and tuberculosis on hospitalisations and cost of care for young adults in the United States, 1985 to 1990*. Ann Intern Med 1994;121:786-92.
- ¹⁷ Brown RE, Miller B, Taylor WR, et al. *Health care expenditure for tuberculosis in the United States*. Arch Intern Med 1995;155:1595-600.
- ¹⁸ MacIntyre CR, Plant AJ, Hendrie D. *Shifting the balance between in-patient and out-patient care for tuberculosis results in economic savings*. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:266-71.
- ¹⁹ Centers for Diseases Control and Prevention. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities*. MMWR 1994;43:RR-13.
- ²⁰ Bocchino M, Greco S, Rosati Y, et al. *Cost determinants of tuberculosis management in a low prevalence country*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;10:146-52.
- ²¹ Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN. *Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:1012-6.
- ²² Gomes C, Soares S, Pina J. *The cost of tuberculosis care: in-patient estimated costs*. Rev Port Pneumol 2003;9:99-107.
- ²³ Migliori GB, Ambrosetti M, Besozzi G, et al.; the AIPO TB Study Group. *Cost-comparison of different management policies for tuberculosis patients in Italy*. Bull World Health Organ 1999;77:467-76.
- ²⁴ Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. *Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000*. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:662-5.
- ²⁵ Cayla JA, Caminero JA, Rey R, et al.; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. *Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain*. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:458-64.
- ²⁶ American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. *Controlling tuberculosis in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169-227.
- ²⁷ Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice*. Thorax 2000;55:887-901.
- ²⁸ Italian Ministry of Health. *Guidelines for Tuberculosis Control*. Article 115. Decree-Law March 31, 1998 No. 112. Rome: Italian Ministry of Health 1998.
- ²⁹ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London, UK: Royal College of Physicians 2006.
- ³⁰ Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al.; CDC. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005*. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-141.
- ³¹ Scott B, Schmid M, Nettleman MD. *Early identification and isolation of inpatients at high risk for tuberculosis*. Arch Intern Med 1994;154:326-30.
- ³² Tokars JJ, McKinley GF, Otten J, et al. *Use and efficacy of tuberculosis infection control practices at hospitals with previous outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis*. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:449-55.
- ³³ Leonard MK Jr, Kourbatova E, Blumberg HM. *Re: how many sputum specimens are necessary to diagnose pulmonary tuberculosis*. Am J Infect Control 2006;34:328-9.
- ³⁴ Wisnivesky JP, Serebrisky D, Moore C, et al. *Validity of clinical prediction rules for isolating inpatients with suspected tuberculosis. A systematic review*. J Gen Intern Med 2005;20:947-52.
- ³⁵ Samb B, Sow PS, Kony S, et al. *Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in*

- pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence.* Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:330-6.
- 36 Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. *Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results.* Chest 2001;120:349-55.
- 37 Mixides G, Shende V, Teeter LD, et al. *Number of negative acid-fast smears needed to adequately assess infectivity of patients with pulmonary tuberculosis.* Chest 2005;128:108-15.
- 38 Craft DW, Jones MC, Blanchet CN, et al. *Value of examining three acid-fast bacillus sputum smears for removal of patients suspected of having tuberculosis from the "airborne precautions" category.* J Clin Microbiol 2000;38:4285-7.
- 39 Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. *Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis.* J Clin Microbiol 1998;36:467-9.
- 40 Cascina A, Fietta A, Casali L. *Is a large number of sputum specimens necessary for the bacteriological diagnosis of tuberculosis?* J Clin Microbiol 2000;38:466.
- 41 Siddiqui AH, Perl TM, Conlon M, et al. *Preventing nosocomial transmission of pulmonary tuberculosis: when may isolation be discontinued for patients with suspected tuberculosis?* Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:141-4.
- 42 Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, et al. *A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for Mycobacterium tuberculosis.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1559-62.
- 43 Long R, Bochar K, Chomyc S, et al. *Relative versus absolute noncontagiousness of respiratory tuberculosis on treatment.* Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:831-8.
- 44 Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, et al. *Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis.* Clin Infect Dis 1997;25:666-70.
- 45 Kim TC, Blackman RS, heatwole KM, et al. *Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment.* Am Rev Respir Dis 1984;129:264-8.
- 46 Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A, et al. *Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum: smears at the end of antituberculous treatment.* Chest 1996;109:1562-5.
- 47 Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, et al. *Cough-generated aerosols of Mycobacterium tuberculosis: a new method to study infectiousness.* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:553-4.
- 48 Hellyer TJ, DesJardin LE, Hehman GL, et al. *Quantitative analysis of mRNA as a marker for viability of Mycobacterium tuberculosis.* J Clin Microbiol 1999;37:290-5.
- 49 Hellyer TJ, Desjardin LE, Teixeira L, et al. *Detection of viable Mycobacterium tuberculosis by reverse transcriptase-strand displacement amplification of mRNA.* J Clin Microbiol 1999;37:518-23.
- 50 Desjardin LE, Perkins MD, Wolski K, et al. *Measurement of sputum Mycobacterium tuberculosis messenger RNA as a surrogate for response to chemotherapy.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:203-10.

LA TUBERCOLOSI *MULTIDRUG-RESISTANT ED EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT*

Giuseppina De Iaco

U.O. di Broncopneumotisiologia, Ospedale Morelli, Sondalo (SO)

Introduzione

L'emergenza di farmacoresistenze in *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) minaccia gravemente l'efficacia dei programmi di controllo della malattia. In generale, benché il fenomeno non risparmi alcun paese, i tassi di resistenza, sia primaria che acquisita sono più elevati nei paesi a risorse limitate che nei paesi industrializzati in relazione alle difficoltà di esecuzione di cicli terapeutici appropriati e completi.

Nella metà del 1900 la comunità internazionale ha cominciato a rendersi conto dell'impatto della tubercolosi (TB) nei paesi a risorse limitate.

L'incidenza dei ceppi farmacoresistenti è apparsa poco dopo l'introduzione dei primi farmaci efficaci da quando nel 1943 è stato disponibile il primo trattamento antitubercolare. Il pericolo è apparso evidente all'inizio degli anni novanta, in corrispondenza con la segnalazione in USA ed in Europa delle prime epidemie di TB multifarmacoresistente in pazienti con infezione da HIV¹⁻³. L'attenzione della comunità scientifica si è focalizzata sulle cause del fenomeno: fino ad allora la gestione dei casi di TB farmacoresistente, e in particolare della più temuta forma di *TB multidrug-resistant* (TB-MDR) era lasciata all'iniziativa dei singoli programmi nazionali senza linee guida programmatiche al riguardo. Le poche risorse disponibili era-

no concentrate sulla cura della maggioranza dei casi di TB invece che sulla prevenzione e sulla gestione dei casi MDR. Non era allora concepibile che i programmi nazionali dei paesi già schiacciati dal peso della malattia potessero affrontare anche la lunga, complessa ed estremamente costosa gestione della TB farmacoresistente.

Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization* – WHO) e la IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases*) hanno dato inizio al Progetto Globale di Sorveglianza delle Resistenze ai Farmaci Antitubercolari⁴. Si trattava di un programma mondiale per la sorveglianza delle farmacoresistenze in *M. tuberculosis* caratterizzato da una nuova metodologia basata su accurate definizioni e linee guida, metodiche di laboratorio standardizzate, procedure standard anche per la raccolta e l'analisi dei dati.

Nel 1997 il WHO e la IUATLD hanno fornito per la prima volta i dati emersi da un indagine di sorveglianza condotta in circa 35 paesi dal 1994: in media le resistenze primarie ammontavano al 10% degli isolati, con tassi più elevati per isoniazide (7,3%) o streptomina (6,5%) rispetto a rifampicina (1,8%) o etambutolo (1,0%). La prevalenza di multiresistenze primarie (isolati resistenti a rifampicina e isoniazide) era del 1,4%. Come atteso, i tassi di resistenze acquisite, in pazienti con storie di precedente tratta-

mento antitubercolare, erano più elevati: 36% ad almeno un farmaco, con prevalenza di multiresistenze del 13%. Questi dati potevano sottostimare il fenomeno a livello mondiale in quanto provenivano dai paesi con un programma di controllo e servizi laboratoristici adeguati eppure hanno confermato quanto allora si temeva: la tubercolosi MDR era giunta a livelli di prevalenza critica specialmente in alcuni paesi dell'ex Unione Sovietica. Sulla base di queste nuove evidenze la comunità scientifica internazionale ed in particolare il WHO ha deciso di esplorare nuove strategie operative per affrontare il fenomeno in maniera più propositiva rispetto al passato. Nel 1998 è nata la strategia DOTS-Plus a supporto dei programmi nazionali di controllo della TB. La *Green Light Commitee*, nata nel 2000, è rapidamente diventata un modello di buona pratica garantendo l'accesso a farmaci prima di allora inaccessibili. Questo ha rappresentato la risposta iniziale anche all'insormontabile problema dei costi dei farmaci di seconda linea assicurandone l'utilizzo razionale al fine di prevenire l'emergenza di ceppi super-resistenti. Nel 2002, l'adozione del GLC come metodo di screening delle richieste di finanziamento da parte del GFATM (*Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*) ha infine rappresentato una pietra miliare nella gestione della TB-MDR nei paesi a risorse limitati. Da allora nuove evidenze scientifiche hanno dimostrato che la strategia DOTS-Plus è non solo costo efficace ma può portare a tassi di cura ragionevolmente elevati come dimostrato in alcuni contesti come il Perù e la Lettonia ^{5 6 47}.

Al settembre del 2005 sono stati approvati 35 progetti promossi dal GLC in circa 29 paesi nel mondo e questo è portato al trattamento di oltre 10.000 casi di TB-MDR nei contesti a risorse limitate.

La sfida di oggi è enorme. Le stime del WHO parlano di circa 300.000-600.000

nuovi casi di TB-MDR all'anno, con una prevalenza globale che supera il milione di casi. La maggior parte di questi pazienti non avrebbe accesso alle cure e ad un trattamento adeguato senza l'esistenza del GLC, del potente meccanismo finanziario del GFATM e di altre agenzie di donatori bilaterali. La nuova strategia che emerge dalle linee guida WHO del 2006 sottolinea come la diagnosi ed il trattamento di tutte le forme di TB, incluse quelle farmaco resistenti dovrebbero essere integrate nei programmi nazionali di controllo della TB ⁷. Se in passato, numerosi fonti autorevoli della sanità pubblica affermavano che le già scarse risorse economiche disponibili in campo avrebbero dovuto essere impiegate per i nuovi casi di TB farmacoresistente in quanto il costo del processo diagnostico e della terapia di un caso di MDR-TB era da 10 a 100 volte più alto rispetto ad un caso di tubercolosi farmaco suscettibile, è stato adesso dimostrato che non solo è fattibile ma anche costo-efficace trattare tutte le forme di TB, anche in contesti a risorse limitate. I pazienti con TB resistente o MDR non sottoposti a terapia o trattati in modo non appropriato infatti, rappresentano una fonte continua di trasmissione di ceppi resistenti con il conseguente sviluppo di costi aggiuntivi anche in termini di aumentata mortalità. L'esperienza e la ricerca operativa hanno inoltre dimostrato che l'introduzione della strategia di controllo e gestione della TB-MDR finisce con rinforzare l'intero programma di controllo della tubercolosi farmacoresistente e farmacoresistente a livello di programmi nazionali ⁸.

Per quanto riguarda la situazione italiana l'attenzione alla tubercolosi farmacoresistente è nata a metà degli anni novanta ed è ha ottenuto risonanza anche mediatica soprattutto in relazione alla duplice infezione TB/HIV per gli elevati tassi di mortalità registrati nei soggetti HIV positivi ^{9 10}.

Definizioni

La tubercolosi MDR è causata da un *M. tuberculosis* resistente *in vitro* all'isoniazide e alla rifampicina, con o senza resistenza a qualunque altro farmaco. La resistenza viene accertata da specifici criteri di laboratorio.

Il termine XDR-TB (*extensively drug-resistant*) è apparso per la prima volta nel marzo 2006, per descrivere una forma di tubercolosi causata da un ceppo di *M. tuberculosis* resistente non solo a rifampicina e isoniazide, (quindi MDR), ma anche ad almeno tre delle sei classi di farmaci di seconda linea contro la tubercolosi (aminoglicosidi, polipeptidi, fluorochinoloni, tioamidi, cicloserine, acido paraminosalicilico)¹¹.

Nel periodo compreso tra il 2000 e il 2004, di 17.690 di ceppi di *M. tuberculosis* isolati e testati per suscettibilità ad almeno 3 dei 6 farmaci impiegati in seconda linea, il 20% era risultato MDR e il 2% era XDR. La tubercolosi XDR era stata riscontrata in ogni paese ma era più frequente in Corea del Sud (n = 200; 15% di tutti i gli isolati di MDR TB) e nei paesi dell'Europa dell'Est e del centro Asia (n = 55; 14% di tutti i gli isolati di MDR TB)¹¹.

La definizione di XDR-TB è stata modificata poi nell'ottobre del 2006 per includere i casi resistenti alla rifampicina e all'isoniazide, ma anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno uno dei tre seguenti farmaci iniettabili impiegati nel trattamento antitubercolare: capreomicina, kanamicina e amikacina¹².

Dimensioni del fenomeno

Il Dipartimento Stop TB del WHO stima che nel 2003 l'incidenza di casi di TB-MDR nel mondo siano stati 458.000 (intervallo di confidenza del 95%; 321.000-689.000)². Queste stime includono i nuovi casi e anche i ritrattamenti. La prevalenza è stimata intorno a due-tre volte il numero dei casi

incidenti¹³. Gli obiettivi del *Global Project* sulla Sorveglianza della farmacoresistenza della TB, condotto sotto l'egida del WHO e della IUATLD, prevedono di raccogliere i dati relativi al fenomeno della resistenza ai farmaci di prima linea nel mondo attraverso l'utilizzo di una metodologia standardizzata che consenta di ottenere campioni adeguatamente rappresentativi, test di suscettibilità a farmaci controllati dalla rete di laboratori sopranazionali di riferimento. Al 2003 sono stati ottenuti dati da oltre 109 paesi o regioni ma in molte aree in cui il problema della tubercolosi è molto rilevante quali la Cina e l'India l'Indonesia e alcuni paesi dell'ex-Unione Sovietica non si dispone ancora dati epidemiologici affidabili, tuttavia vi è sufficiente evidenza da parte di circa la metà delle nazioni del mondo che il problema della TB farmacoresistente rappresenti una seria minaccia globale^{14 15}.

In alcune aree, in pazienti mai trattati in precedenza la prevalenza di resistenza ad uno qualunque dei farmaci antitubercolari di prima linea, più frequentemente l'isoniazide o la streptomina, era del 10,7% e in 20 siti di sorveglianza superava il 20%. La prevalenza di TB-MDR era dell'1,2% e in 11 siti superava il 6,5%¹⁴.

In pazienti precedentemente trattati per TB la prevalenza di una qualunque farmacoresistenza era del 23,3%, quella di TB-MDR era del 7,7%. In pazienti sottoposti in precedenza a trattamento la probabilità di una qualunque farmacoresistenza era di oltre 4 volte superiore, quella di una MDR-TB di oltre 10 volte più alta rispetto ai pazienti mai trattati. La prevalenza di farmacoresistenza era spesso correlata al numero di casi trattati in precedenza nel paese. Nei paesi dove l'incidenza della TB è molto elevata i casi di ritrattamento possono rappresentare dal 4,4 al 26,9% di tutti i pazienti presenti nel registro nazionale. Inquietante è l'esempio fornito da Cina e India dove i pazienti registrati nella categoria "ritrattamento" rappre-

sentano oltre il 20% dei casi sputo positivi ¹⁶. Inoltre questi due paesi oltre all'ex Unione Sovietica contribuiscono con 261.362 casi di TB-MDR-circa il 62% del peso stimato a livello globale ²⁰.

In Figura 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 (Fig. 1) e ai casi di TB-precedentemente trattati (Fig. 2). 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 ¹³. Di conseguenza il reale numero dei casi di TB-MDR potrebbe eccedere il milione di unità.



Figura 1. Tassi di TB-MDR fra i nuovi casi di tubercolosi (stime WHO 2006).



Figura 2. Tassi di TB-MDR fra i casi di tubercolosi precedentemente trattati (stime WHO 2006).

A settembre 2006 il WHO ha espresso preoccupazioni riguardo all'emergenza di un ceppo particolarmente virulento di XDR-TB. Il ceppo è stato inizialmente individuato in un *cluster* di 53 pazienti identificati durante uno studio sulla TB condotto in Kwazulu-Natal, in Sudafrica, una regione rurale dove il tasso di coinfezione HIV/TB è superiore all'80%⁴¹. Il ceppo XDR isolato in Sudafrica è stato oggetto di estremo interesse vista l'alta mortalità associata (52 soggetti su 53 definiti XDR TB sono morti entro una media di 25 giorni dalla diagnosi, compresi i soggetti in terapia antiretrovirale). Tuttavia il dato della mortalità associata alla TB-XDR va valutato con attenzione quando in rapporto con la sieropositività per HIV e le condizioni cliniche dei pazienti. Dati provenienti da altri studi mostrano come la mortalità sia molto più bassa dove l'HIV non sia endemico^{17 18}.

In seguito, casi di XDR-TB sono stati documentati in tutto il mondo (Asia, Americhe, Europa)¹¹. Un rapporto congiunto di CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e WHO, pubblicato di recente su MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly*

Report) mostra i risultati di un'indagine su scala globale effettuata dai laboratori di riferimento sovranazionali sui campioni prelevati tra il 2000 e il 2004¹¹. Di 17.690 isolati di TB analizzati, il 20% erano MDR e il 2% XDR. Inoltre, erano disponibili dati basati su popolazioni limitate relativi alla suscettibilità ai farmaci degli isolati tubercolari per gli Stati Uniti, la Lettonia e la Corea del Sud, dove i casi di XDR rappresentavano rispettivamente, il 4%, il 19% e il 15% dei casi di MDR. Per quanto riguarda la regione europea le evidenze disponibili mostrano che 10 dei 21 paesi con almeno un caso notificato di XDR-TB al marzo del 2007 appartengono all'Europa o confinano con l'Europa¹⁹. Recentemente, è stato proposto il termine "XXDR"¹⁹ per definire la forma di tubercolosi "estremamente resistente ai farmaci", ossia i casi resistenti a tutti i farmaci di prima e seconda linea, di comprovata efficacia contro il *M. tuberculosis*.

In Figura 3 sono rappresentate le regioni che hanno segnalato casi di TB-XDR. I dati fanno riferimento alle informazioni disponibili al marzo 2006. Da allora numerose altre segnalazioni si sono aggiunte alla lista.

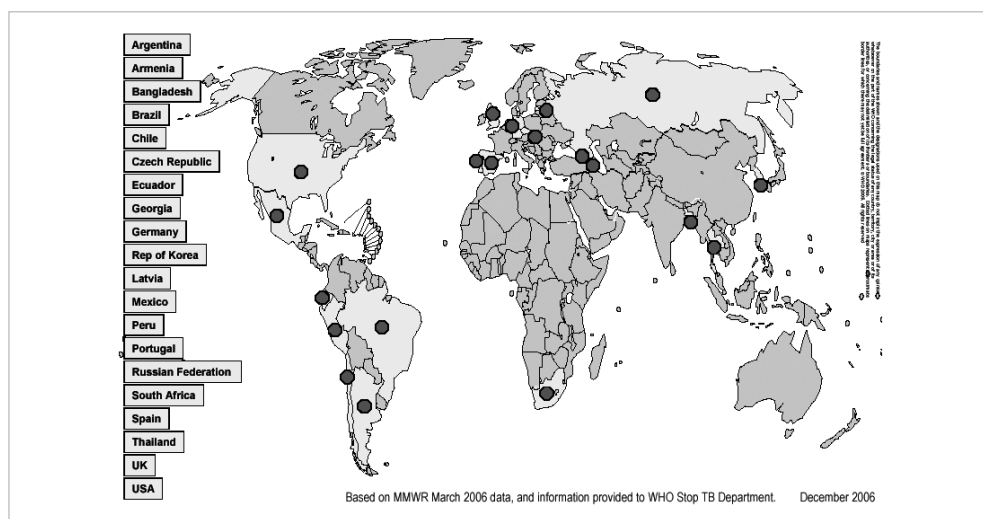


Figura 3. Casi confermati di TB-XDR al marzo 2006 (dati WHO).

Meccanismi patogenetici della tubercolosi farmacoresistente

Dal punto di vista biologico, la resistenza ai farmaci ha una base ben comprensibile rappresentata dalla normale plasticità di ogni essere vivente che lo rende capace di adattarsi alle diverse condizioni ambientali. L'introduzione di un farmaco in un organismo infettato costituisce un mutamento dell'ambiente che risulta nella maggior parte dei casi incompatibile con la moltiplicazione batterica. Anche in condizioni ottimali la replicazione dei micobatteri è lenta (15-20 ore), ma la loro capacità proliferativa varia molto in funzione delle caratteristiche del microambiente nel quale avviene. Si realizza così la simultanea presenza di differenti popolazioni di bacilli tubercolari:

- nel materiale caseoso fluidificato che ricopre le pareti delle caverne tubercolari si concentra la popolazione di bacilli più ampia (10^8 - 10^9), a rapida moltiplicazione, nella quale è più probabile trovare mutanti spontaneamente farmacoresistenti;

- nei macrofagi, a pH acido e in condizioni di ipossia relativa, i bacilli tubercolari si moltiplicano molto lentamente (10^5);
- nelle aree solide di caseificazione, l'ambiente è estremamente sfavorevole alla moltiplicazione dei bacilli tubercolari che, moltiplicandosi molto lentamente o ad intermittenza, si mantengono al di sotto dei 10^5 organismi.

I farmaci anti-TB agiscono prevalentemente sui bacilli in replica, mentre sono molto meno efficaci su quelli a moltiplicazione lenta o intermittente. Questi ultimi non contengono in genere mutanti resistenti, ma possono persistere nella lesione e, se la terapia non viene sufficientemente protratta per il tempo necessario a sterilizzare l'organismo, essere cause di recidive.

I meccanismi generali alla base della farmacoresistenza batterica sono molteplici, potendo coinvolgere l'inattivazione del farmaco da parte di enzimi specifici, alterazioni qualitative o quantitative del bersaglio del farmaco o ancor alterazioni della permeabilità e quindi della concentrazione intrabatterica del farmaco.

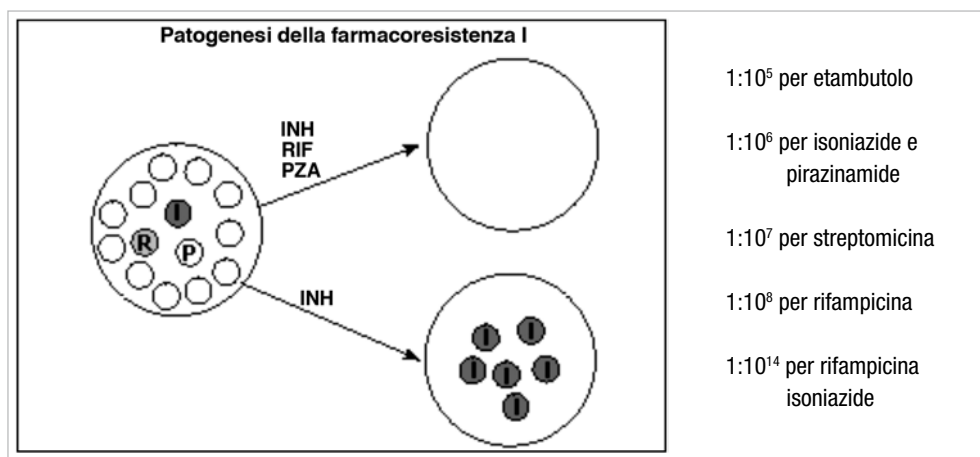


Figura 4. Frequenza di ceppi spontaneamente resistenti per singolo farmaco (da Reichman, 1992⁴⁷, mod.).

L'organismo farmacoresistente viene prodotto da mutazioni random nel cromosoma batterico. A differenza di quanto si verifica in altre specie batteriche, l'insorgenza di resistenza di *M. tuberculosis* non è mai di origine plasmidica. Questo può accadere spontaneamente nei ceppi selvaggi anche prima di entrare in contatto con il farmaco. Il rapporto atteso tra il bacillo resistente e quello suscettibile in una popolazione non selezionata di *M. tuberculosis* varia per ciascun farmaco (Figura 4). Un mutante contemporaneamente resistente a rifampicina e isoniazide è atteso con una frequenza pari a $1:10^{14}$ ($10^8 \times 10^6$). Poiché una cavità polmonare può contenere da 10^7 a 10^9 bacilli; è verosimile che contenga un piccolo numero di bacilli resistenti a ciascun farmaco antitubercolare ma è assai poco probabile che contenga bacilli contemporaneamente resistenti a due farmaci antitubercolari.

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. Inoltre, quando nella stessa popolazione batterica coesistono molti ceppi mutanti, una muta-

zione additiva può dar luogo a bacilli pluriresistenti (Fig. 5).

I progressi nelle metodologie molecolari hanno permesso di identificare mutazioni in alcuni geni micobatterici (genotipiche) associate a resistenza fenotipica nei confronti di diversi farmaci antitubercolari.

Per quanto detto sino ad ora è evidente come sia praticamente impossibile per il germe diventare spontaneamente resistente a più farmaci. 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. In Tabella I sono riassunte schematicamente le cause più frequenti di un trattamento inadeguato.

Dal momento che i ceppi resistenti e multiresistenti sono trasmissibili alcuni pazienti si potranno infettare con bacilli originariamente resistenti ad uno o più farmaci. Secondo le definizioni del WHO 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 ad un trattamento (sul piano pratico se il paziente presenta una storia di assunzione dei farmaci per almeno un mese).

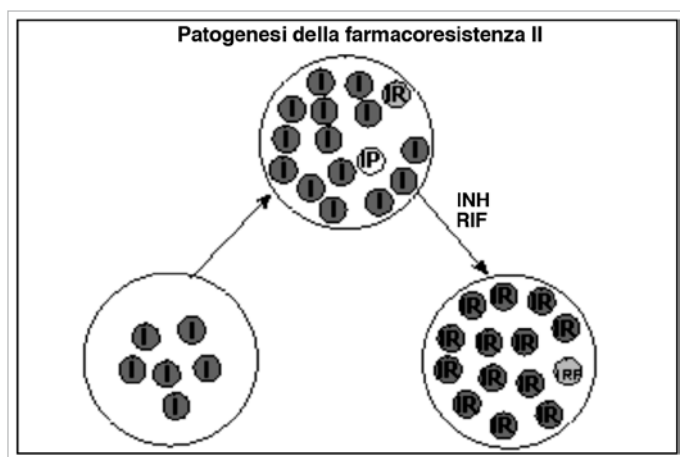


Figura 5. Patogenesi della farmacoresistenza (da Reichman, 1992⁴⁷, mod.).

Tabella I. Cause di trattamento inadeguato e conseguente sviluppo di ceppi di *M. tuberculosis* farmacoresistente.

Operatore sanitario: regime prescritto inadeguato	Farmaci: rifornimento/qualità inadeguata	Paziente: assunzione scorretta
Linee guida scorrette	Cattiva qualità	Scarsa aderenza
Non compliance alle linee guida vigenti	Rotture di stock	Mancata educazione sanitaria
Assenza di linee guida	Cattiva conservazione	Effetti collaterali
Formazione scadente	Dose o combinazioni errate	Barriere sociali
Monitoraggio del trattamento assente		Malassorbimento
Programmi di controllo mal organizzati o senza risorse		

Approccio al paziente con TB farmacoresistente

Per la definizione di farmaco resistenza è necessaria la conferma microbiologica da parte del laboratorio secondo specifici criteri descritti accuratamente nel documento dell'OMS⁶.

La resistenza ai farmaci antitubercolari viene classificata come segue:

- **monoresistenza confermata:** tubercolosi sostenuta da *M. tuberculosis* resistente *in vitro* ad un singolo farmaco tra quelli di prima linea;
- **poliresistenza confermata:** tubercolosi sostenuta da *M. tuberculosis* resistente *in vitro* a >1 farmaco antitubercolare di prima linea, esclusa la farmacoresistenza simultanea a rifampicina e isoniazide;
- **MDR-TB:** tubercolosi sostenuta da *M. tuberculosis* resistente *in vitro* ad almeno rifampicina e isoniazide.

Le indagini microbiologiche utilizzate nei pazienti con tubercolosi farmacoresistenti dovrebbero comprendere l'esame batterioscopico e colturale effettuati secondo gli standard internazionali. Questi esami dovrebbero essere eseguiti all'inizio del trattamento per confermare il sospetto di farmacoresistenza e per identificare prontamente i pazienti contagiosi e assicurare rapide misure preventive della trasmissione.

La conversione microbiologica dell'escreato

è definita dalla negatività di due differenti campioni, raccolti a 30 giorni di distanza l'uno dall'altro sia all'esame diretto che all'esame colturale.

Alcuni programmi nazionali di controllo della TB utilizzano questi dati come indicatori di buona *performance* delle loro strategie.

Nella pratica clinica tuttavia più frequentemente ci si trova dinanzi al sospetto di una tubercolosi farmacoresistente prima ancora di avere ottenuto la conferma microbiologica. Prima di iniziare il trattamento con i farmaci di seconda linea è pertanto necessario provvedere alla raccolta dettagliata della storia del paziente e dei suoi eventuali trattamenti anche con farmaci di seconda linea.

Un importante ausilio nella pratica clinica è rappresentato dalla conoscenza dei fattori di rischio legati alla farmacoresistenza²¹. Si tratta di riconoscere elementi anamnestico-clinici che consentano una diagnosi presuntiva, almeno in termini di sospetto fondato, di DR-TB. L'importanza di questi fattori di rischio è determinata principalmente dai seguenti motivi:

1. nel momento in cui si rende necessario l'inizio di una terapia anti-TB, raramente sono disponibili i risultati dei test di sensibilità *in vitro*;
2. le strategie terapeutiche per la TB-MDR, a differenza di quelle standard per la TB farmacosensibile, devono essere riserva-

te ai casi nei quali tali forme siano per lo meno fondatamente 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.

Tra i fattori che possono indurre un clinico al sospetto 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 farmaci facilitano, invece lo sviluppo di farmacoresistenza secondaria.

Accanto ai suddetti fattori anamnestici, alcuni reperti clinici sono risultati associati in alcuni studi alla farmacoresistenza. Tra questi, una malattia cavitaria, la febbre persistente dopo inizio di terapia appropriata, sebbene quest'ultima possa essere correlata a malattia estesa o disseminata, può in alcuni casi essere associato a forme resistenti che si caratterizzano inoltre per grave calo ponderale e insufficienza respiratoria²².

Aspetti di laboratorio

Per ragioni di sintesi non è possibile in questa sede procedere ad una trattazione dettagliata dei molteplici aspetti laboratoristici inerenti la diagnosi ed il monitoraggio della TB-MDR. Ci limiteremo pertanto ad evidenziare gli elementi più rilevanti per la pratica clinica.

L'esame microscopico per bacilli acido-alcool resistenti non può distinguere tra germi sensibili e resistenti o tra il *M. tuberculosis* e le altre specie di micobatteri. Il principale scopo della microscopia nella TB-MDR è pertanto limitato alla valutazione della contagiosità dei pazienti. Tuttavia non potendo distinguere tra bacilli vitali e non, il suo impiego nel monitoraggio dell'efficacia della terapia è comunque limitato. Infatti, anche nella TB-MDR trattata in modo appropriato i pazienti possono rimanere sputo positivi anche dopo il raggiungimento di un esame colturale negativo e questo è suggestivo di bacilli non vitali in microscopia. È importante tuttavia essere cauti in caso di discordanza tra esame batterioscopico (positivo) ed esame colturale (negativo) e correlare sempre il dato di laboratorio con le condizioni cliniche del paziente per escludere la contagiosità e ogni eventuale sintomo di ripresa della malattia.

Per quanto attiene invece all'esame colturale e al test di suscettibilità ai farmaci si sottolinea solo la cruciale importanza di far riferimento a laboratori altamente specializzati e che assicurino un controllo di qualità costante.

Strategie terapeutiche nella TB-MDR

L'identificazione e quindi il trattamento di pazienti con TB farmacoresistente può essere basata su differenti strategie descritte schematicamente in Figura 6. Il test di suscettibilità *in vitro* ai farmaci antitubercolari ricopre un ruolo fondamentale in ciascuna di queste strategie. Nel nostro contesto nazionale il trattamento del singolo paziente è basato sui risultati dell'ABG (antibiogramma). I programmi di controllo della TB che invece non testano ogni singolo ceppo isolato dai pazienti possono basare la scelta terapeutica sui livelli di farmacoresistenza prevalenti nel Paese. Tuttavia anche in questi contesti è raccomandata

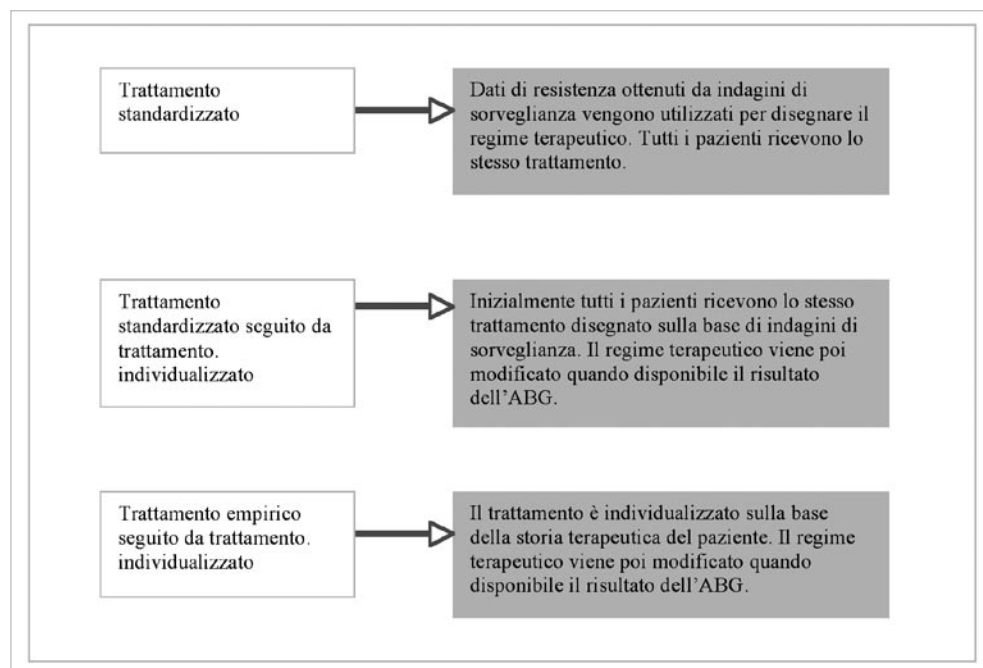


Figura 6. Strategie raccomandate per la scelta del trattamento della TB-MDR.

la conferma laboratoristica della resistenza ad almeno rifampicina e isoniazide.

È utile ricordare che l'accuratezza dell'ABG, pur eseguito in condizioni ottimali e da personale esperto, varia a seconda del farmaco testato. Risulta infatti più accurato per rifampicina e isoniazide e meno per streptomina ed etambutolo. Di ancor più difficile esecuzione è l'ABG per i farmaci di seconda linea poiché per questi ultimi la concentrazione di farmaco utile a definire la resistenza è assai vicino alla minima concentrazione inibente⁶³¹.

La rilevanza clinica dell'ABG ai farmaci di seconda linea è inoltre molto meno studiata e viene pertanto amplificata la distanza tra il dato di laboratorio ottenuto e la risposta clinica. Il dato di sensibilità per un farmaco è verosimilmente più affidabile e quindi più accurato di un dato di resistenza. È fondamentale che il clinico esperto conosca i limiti di questo test ed interpreti con cautela i risultati ottenuti, specie quando discordanti con la risposta clinica.

Come è intuibile la strategia che prevede un trattamento standardizzato per i pazienti con TB-MDR offre diversi vantaggi. Può assicurare un maggiore accesso alle cure da parte dei pazienti e sembra mantenere al tempo stesso un tasso di cura comparabile a quello ottenuto dalle strategie individualizzate²⁷. Altri vantaggi comprendono: aspetti logistici più semplici, sistema di approvvigionamento dei farmaci più maneggevole, minore possibilità di errore e soprattutto una minore dipendenza dalla presenza sul territorio di laboratori altamente specializzati. La strategia di trattamento individualizzato invece richiede necessariamente il supporto da parte di laboratorio di III livello per eseguire i test di suscettibilità esteso anche ai farmaci di seconda linea. Ha tuttavia il vantaggio di evitare l'esposizione del paziente a farmaci tossici e costosi ai quali il ceppo è risultato resistente. Può avere inoltre il vantaggio di assicurare un trattamento adeguato in quei contesti in cui

sia difficile standardizzare il regime di seconda linea.

In Italia la strategia utilizzata si basa sulla scelta di un trattamento empirico nella prima fase, disegnato sulla storia terapeutica del singolo paziente e sulla successiva modifica del regime quando disponibile il risultato dell'ABG ai farmaci di seconda linea.

Nel sospetto 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. In Tabella II sono riportati i farmaci antitubercolari classificati in gruppi diversi in base alla modalità di somministrazione e alle caratteristiche farmacodinamiche.

Sia le linee guida del WHO che quelle dell'*American Thoracic Society* del 2003 specificano quali siano i farmaci da impiegare nel trattamento della TB-MDR. Nonostante il fiorire di linee guida non esiste tuttavia consenso universale sulla durata della terapia in base al profilo di resistenza.

In Tabella III sono schematicamente riportate le indicazioni utili per disegnare il regime adeguato.

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 poter iniziare il trattamento in regime di ricovero presso un centro specializzato dove è assicurata particolare esperienza e competenza nell'impostare il trattamento, monitorare inizialmente la tollerabilità ai farmaci e valutare le iniziali risposte clinico-radiologiche e batteriologiche.

Fattori epidemiologici, economici e logistici influenzano infatti la scelta di un regime terapeutico ma si riconoscono alcuni elementi comuni basilari dai quali non si può prescindere quando si disegna un regime di seconda linea.

Qui di seguito vengono pertanto elencati i punti cardinali sui quali si basa la scelta di un regime di seconda linea:

1. Utilizzare almeno 4 farmaci di provata (o almeno molto probabile) efficacia.

L'efficacia di un farmaco è supportata da un certo numero di fattori (più fattori coesistono maggiore è la probabilità di efficacia del farmaco):

Tabella II. Modalità di classificazione dei farmaci antitubercolari in gruppi.

Gruppo	Farmaci (abbreviazioni)
Gruppo 1 - antitubercolari orali di prima linea	Isoniazide (H); rifampicina (R); etambutolo (E); pirazinamide (Z)
Gruppo 2 - agenti antitubercolari iniettabili	Streptomina (S); kanamicina (Km); ampicillina (Am); capreomicina (Cm); viomicina (Vi)
Gruppo 3 - fluorchinoloni	Ciprofloxacina (Cfx); ofloxacina (Ofx); levofloxacina (Lvx); moxifloxacina (Mfx) [§] ; gatifloxacina (Gfx)*
Gruppo 4 - agenti antitubercolari batteriostatici, orali di seconda linea	Etionamide (Eto); protionamide (Pto); cicloserina (Cs); terizidone (Trd), P-acido aminosalicilico (PAS); tioacetazone (Th)**
Gruppo 5 - agenti antitubercolari di dubbia/non provata efficacia	Clofazimina (Cfz); amoxicillina/clavulanato (Amx/clv); claritromicina (Clr); linezolid (Lzd)

* L'efficacia e la sicurezza a lungo termine nel trattamento della TB-MDR non è stata ancora del tutto provata, pertanto il suo utilizzo non è ancora raccomandato.

** Il tioacetazone dovrebbe essere utilizzato solo in pazienti confermati HIV negativi e non dovrebbe essere preferito agli altri farmaci elencati nel gruppo 4.

Tabella III. Come disegnare un regime individualizzato sulla base del test di suscettibilità ai farmaci.

Profilo di farmacoresistenza	Regime consigliato	Durata del trattamento (mesi)	Commenti
I (\pm Sm)	R + Z + E	6-9	Alcuni studi riportano migliori risultati con l'utilizzo della Z per l'intera durata del trattamento. Fqn può essere aggiunto in pazienti con malattia estesa
R	I + Z + E	9-12	Fqn può essere aggiunto in pazienti con malattia estesa. In caso di malattia estesa/necessità di minor durata del trattamento è possibile utilizzare un agente iniettabile nei primi due mesi di terapia
I+R (\pm Sm)	Z + E + Agente iniettabile + Fqn + 1 o 2 farmaci di seconda linea (gruppo 4)	18-24	L'aggiunta di 1 farmaco di seconda linea (gruppo 4) è sufficiente se è accertata la sensibilità a E e Z. In caso di malattia estesa/ABG dubbio può essere prudente l'impiego di 2 farmaci di seconda linea (gruppo 4)
I + R (\pm Sm) + E o Z	Z o E + agente iniettabile + Fqn + 2 o più farmaci di seconda linea (gruppo 4)	24	Utilizzare solo farmaci di prima linea di provata suscettibilità. In caso di malattia estesa può essere prudente l'aggiunta di 2 farmaci di seconda linea (gruppo 4) o in caso di dubbia resistenza a E e Z. L'impiego di farmaci di seconda linea del gruppo 5 se non si riesce a disegnare un regime adeguato di almeno 4 farmaci sulla base dell'ABG.

H = isoniazide; R = rifampicina; Z = pirazinamide; E = etambutolo; S = streptomina.

- ABG mostra sensibilità al farmaco impiegato;
- non storia di precedente fallimento terapeutico con il farmaco;
- non storia di contatto stretto con caso resistente al farmaco;
- dati epidemiologici di farmacoresistenza suggeriscono una rara resistenza in pazienti con simili caratteristiche;
- il farmaco non viene impiegato comunemente nel territorio.

Se non si può essere sufficientemente sicuri dell'efficacia dei 4 farmaci impiegati si possono utilizzare anche fino a 5-7 farmaci sul-

la base del livello di probabile efficacia per ciascun agente farmacologico.

2. Non utilizzare farmaci con resistenza crociata:

- tutte le rifamicine (rifampicina, rifabutina, rifapentina...) hanno elevati livelli di resistenza crociata;
- i fluorchinoloni sono caratterizzati da resistenza crociata di grado variabile. Dati *in vitro* mostrano che alcuni Fqn di ultima generazione possono rimanere attivi in caso di resistenza a Fqn di generazione precedente. Mancano tuttavia dati clinici a riguardo.

3. Escludere i farmaci non sicuri per il paziente:

- a. escludere allergie severe, intolleranze non gestibili, alto rischio;
- b. valutare situazioni predisponenti a gravi eventi avversi (insufficienza renale, epatite, sordità, depressione/psicosi);
- c. escludere farmaci di incerta o non provata qualità o dubbia provenienza.

4. Utilizzare i farmaci dal gruppo 1 al gruppo 5 in ordine gerarchico basato sulla potenza:

- a. utilizzare qualunque farmaco del gruppo 1 verosimilmente efficace;
- b. utilizzare un agente iniettabile di provata efficacia (gruppo 2);
- c. utilizzare un fluorchinolone (gruppo 3);
- d. utilizzare i farmaci del gruppo 4 per raggiungere il numero di almeno 4 farmaci attivi. Per i regimi comprendenti ≤ 4 farmaci attivi, aggiungere un agente di seconda linea con verosimile efficacia fino ad arrivare ad un totale di 5-7 farmaci con elevata probabilità di efficacia. Il numero totale dei farmaci impiegati dipenderà dal grado di incertezza.
- e. utilizzare un farmaco del gruppo 5 se necessario per raggiungere un totale di almeno 4 farmaci attivi.

5. Essere preparati a prevenire, monitorare e gestire gli effetti collaterali di ciascun farmaco impiegato:

- a. assicurare disponibilità costante di una valutazione basale/in itinere (es. biochimici, sierologici, ev. test audiometrici...);
- b. iniziare gradualmente la terapia dal farmaco più maneggevole a quello di più scarsa tollerabilità;
- c. cercare di assicurare la DOT.

Monitoraggio del trattamento della TB-MDR

La valutazione basale da parte del clinico serve essenzialmente a identificare i possibi-

li fattori di rischio individuali per lo sviluppo di eventi avversi e i fattori predittivi di *outcome* sfavorevoli in maniera da assicurare un monitoraggio più intenso nei pazienti più a rischio. In Tabella IV si è cercato di rappresentare sinteticamente i principali strumenti di monitoraggio del trattamento della TB-MDR. È tuttavia evidente che nel nostro contesto o laddove i casi di TB-MDR sono molto rari, è possibile garantire un monitoraggio molto serrato, cucito su misura del singolo paziente soprattutto in quei soggetti che presentino condizioni favorevoli l'insorgenza di eventi avversi (diabete mellito, insufficienza renale, malattie epatiche acute o croniche, malattie della tiroide, malattie mentali, infezione da HIV, gravidanza, allattamento, etc.).

I pazienti dovrebbero inoltre essere strettamente monitorati per escludere tempestivamente qualunque segno o sintomo di fallimento terapeutico. Clinicamente, il metodo più importante per valutare la risposta alla terapia è rappresentato dall'intervista al paziente e dall'esame clinico completo ad ogni visita. I classici segni della TB (tosse, espettorato, calo ponderale, febbre) migliorano generalmente nei primi mesi di trattamento e devono essere sempre ricercati ad ogni occasione. La loro ricomparsa dopo conversione batteriologica può infatti essere il primo segno di fallimento terapeutico.

La radiografia del torace in un paziente con TB-MDR può rimanere invariata o migliorare molto più lentamente rispetto a quella di un paziente con tubercolosi farmacosen-sibile, specie nei soggetti con storia di precedenti trattamenti inefficaci. L'evidenza più oggettiva di miglioramento e di risposta alla terapia è tuttavia rappresentata dalla conversione batteriologica dell'escreato e dall'esame colturale negativo.

Anche se l'esame batterioscopico è utile al clinico per la rapidità del risultato e per valutare la contagiosità del malato *l'esame*

Tabella IV. Monitoraggio della terapia per la TB-MDR.

Elementi di monitoraggio	Frequenza minima raccomandata
Visita medica	Al basale e almeno mensile fino a conversione batteriologica, poi ogni 2-3 mesi
Terapia supervisionata	Sempre
Esame dell'espettorato e coltura	Mensile fino a conversione poi: - esame batterioscopico mensile; - esame colturale almeno ogni 4 mesi (in alcuni contesti mensile)
Peso	Al basale e mensile
Test di suscettibilità ai farmaci	Al basale (nei programmi con strategia di trattamento individualizzato). Per i casi sputo-positivi è possibile ripetere l'ABG in corso di trattamento (non raccomandato prima del completamento del 3° mese)
Radiografia del torace	Al basale e ogni 6 mesi, da ripetere se clinicamente indicato
Esami ematochimici (creatinina, elettroliti sierici, transaminasi...)	Al basale e mensili (più ravvicinati in pazienti con condizioni preesistenti di maggiore suscettibilità). Al bisogno in caso di comparsa di eventi avversi o quando clinicamente indicato
Funzione tiroidea	Al basale (se possibile) e ogni sei mesi se si utilizza Eto/Pto o PAS
Test HIV	Al basale, da ripetere se clinicamente indicato
Test di gravidanza	Al basale in donne in età fertile, da ripetere se clinicamente indicato

colturale rimane il test più sensibile e quindi necessario per valutare la risposta alla terapia intrapresa. Le linee guida del WHO raccomandano la ripetizione dell'esame diretto e colturale mensilmente fino a conversione microbiologica. Per i pazienti che rimangono sputo o coltura positivi durante il trattamento, o per i quali si avanzi il dubbio di fallimento terapeutico è possibile prevedere la ripetizione del test di suscettibilità ai farmaci antitubercolari, una volta esclusi i problemi di non aderenza alla terapia prescritta.

Il monitoraggio ravvicinato consente al clinico di riconoscere rapidamente l'insorgenza di eventi avversi alla terapia. Generalmente è lo stesso paziente che spontaneamente riferisce al curante i sintomi suggestivi di effetti collaterali e la maggior parte di essi sono riconoscibili anche da personale non esperto. Per il riconoscimento precoce anche dei sintomi più sfumati o difficili da riconoscere è tuttavia necessario interrogare il paziente in maniera dettagliata e sistematica. In questo senso la terapia supervisionata rappresenta un

notevole vantaggio rispetto a quella autosomministrata. Per ragioni di brevità non si può procedere alla trattazione sistematica, farmaco per farmaco degli effetti collaterali, né alla loro gestione, si rimanda pertanto alla lettura di alcuni documenti riportati in bibliografia^{6,23-26}. Si sottolinea invece 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. Tuttavia una tempestiva terapia ancillare anche aggressiva con farmaci sintomatici e in alcuni casi di supporto al regime antitubercolare ha dimostrato di poter contribuire al raggiungimento di un tasso di cura accettabile e relativamente elevato anche nella tubercolosi MDR²⁷.

Educazione del paziente

Tutti i pazienti e i loro familiari devono poter ricevere un'educazione sulla TB-MDR, il suo trattamento e i potenziali effetti collaterali della

terapia e devono soprattutto essere fortemente sensibilizzati sulla necessità di una totale aderenza alla terapia prescritta. L'intervento educativo dovrebbe cominciare prima dell'inizio della terapia e dovrebbe essere proseguito ad ogni successivo incontro. L'attività educativa può essere affidata a medici o personale infermieristico o in alcuni contesti anche ad operatori di comunità. Le informazioni ricevute dovrebbero poi essere adeguate al livello culturale del paziente. 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 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 e non ultimo la consapevolezza di una pronta ed efficace terapia di supporto per superare gli effetti collaterali della terapia²⁸.

Valutazione dell'esito del trattamento nella TB-MDR

Nella tubercolosi MDR le probabilità di successo terapeutico sono correlate ad un trat-

tamento precoce ed adeguato, basato su un numero di farmaci elevato (≥ 4). Tuttavia in condizioni ottimali si riesce ad ottenere tassi di cura relativamente elevati. Molti studi, alcuni dei quali brevemente descritti in Tabella V, riportano un tasso di completamento intorno al 60% e un *outcome* favorevole intorno al 65%.

Le definizioni degli esiti di trattamento nella TB-MDR sono state costruite sulla base delle sei categorie di *outcome* della TB farmacosensibile^{29 30} e sono schematicamente riportate in Tabella VI.

Ai fini dell'analisi di coorte e per la lunga durata del trattamento è auspicabile una registrazione degli esiti della terapia al 24 mese per permettere una valutazione preliminare del tasso di successo terapeutico. È interessante inoltre ripetere l'analisi al trentaseiesimo mese dal reclutamento dell'ultimo paziente per ottenere una valutazione finale.

Per quanto riguarda il fallimento terapeutico è importante sottolineare che non esiste un singolo indicatore per definirlo. Non è possibile inoltre restringere la definizione di fallimento come precedentemente riportato in Tabella VI, ma il clinico esperto riesce a riconoscere i segni suggestivi di mancata risposta terapeutica valutati i quali può decidere di sospendere la terapia:

- espettorati o colture persistentemente positive dopo 8-10 mesi di trattamento;
- malattia polmonare in progressione o molto estesa senza indicazione a trattamento chirurgico;

Tabella V. Sintesi di alcuni studi relativi a coorti di pazienti con TB-MDR in trattamento (da Caminero, 2006⁴⁸, mod.).

Regimi ≥ 4 farmaci per resistenze a I e R					
N. studi	Anni	Nazioni	N. pazienti	Terapia completata	Efficacia
Individualizzati 9	1973-99	Perù, Argentina, USA, NL, Turchia, Corea	1091	662 (61%)	699 (64%)
Standardizzati 3	1990-99	Perù, Bangladesh, Vietman	486	283 (58%)	337 (69%)

Tabella VI. Esiti del trattamento della TB-MDR.

Esito	Definizione
Guarito	Trattamento completato* + almeno 5 colture negative da campioni raccolti ad almeno 30 giorni di distanza negli ultimi 12 mesi di trattamento**
Trattamento completato	Trattamento completato* ma mancanza di risultati batteriologici (es. numero inferiore di colture eseguite nei 12 mesi finali di trattamento...)
Deceduto	Paziente deceduto per qualunque causa durante il trattamento della TB-MDR
Fallimento terapeutico	In presenza di due o più colture positive negli ultimi 12 mesi della terapia oppure se una qualunque delle tre colture finali è risultata positiva***
Trattamento interrotto	Trattamento interrotto per due o più mesi consecutivi per qualunque ragione
Trasferito	Trasferito presso un altro centro e non si conosce l'esito del trattamento
Perso	Paziente non più rintracciabile dopo ricerca attiva

* La durata del trattamento è definita dal protocollo del programma nazionale;

** Anche se viene riportata 1 coltura positiva ma viene seguita da un minimo di tre colture negative consecutive da campioni raccolti a 30 giorni di distanza, il paziente può ancora essere considerato guarito.

*** Il fallimento terapeutico viene inoltre definito dalla decisione clinica di interrompere il trattamento per scarsa risposta o insorgenza di eventi avversi.

- elevatissimo grado di resistenza che non permette ulteriori opzioni terapeutiche o l'aggiunta di altri farmaci;
- condizioni cliniche terminali come la cachessia tubercolare o l'insufficienza respiratoria intrattabile.

In presenza di queste condizioni la cura della TB-MDR è assai improbabile e il clinico è autorizzato a sospendere il trattamento. In questo senso la definizione di sospensione del trattamento si discosta da quella fornita in precedenza di fallimento terapeutico che invece ricopre un puro significato epidemiologico ai fini dell'analisi dei dati.

Ruolo della chirurgia nella TB-MDR

Il trattamento chirurgico della TB rappresentava un'opzione frequente prima dell'avvento nel 1950 della terapia antitubercolare di combinazione. Quando rifampicina e pirazinamide furono associate a isoniazide negli anni '60 e '70 la terapia di combinazione di breve durata (*short course chemotherapy* – SCC) divenne talmente efficace da assicurare la guarigione della quasi totalità dei casi

senza ricorrere all'intervento chirurgico, specie nelle forme polmonari.

In alcuni casi particolari di TB-MDR le procedure chirurgiche (lobectomia o pneumonectomia) hanno riguadagnato importanza. Le resezioni chirurgiche hanno dimostrato di essere sicure ed efficaci se eseguite in particolari condizioni³³. Possono essere considerate complementari alla terapia antibiotica e portare beneficio al paziente quando effettuate da chirurghi esperti e venga assicurata un'ottimale assistenza post-operatoria³⁴. L'intervento chirurgico non viene invece indicato nelle forme polmonari bilaterali. Senza entrare nel dettaglio delle tecniche chirurgiche è importante sottolineare che il corretto *timing* dell'intervento chirurgico richiede notevole esperienza e una collaudata collaborazione tra il curante e il chirurgo toracico. In generale si può affermare che l'atto chirurgico dovrebbe essere tempestivo nel corso della malattia quando il rischio di mortalità e morbilità per il paziente è basso e la malattia è localizzata ancora ad un polmone o ad un lobo polmonare e dovrebbe essere preceduto da almeno due mesi di terapia antibiotica per evitare la diffusione dell'infezione al restante parenchima polmonare.

Anche quando l'intervento sia stato eseguito con successo la terapia antitubercolare deve essere proseguita per ancora 12-24 mesi in rapporto al profilo di farmacoresistenza. In alcuni contesti dove i presupposti descritti non possano essere rispettati, l'atto chirurgico è controindicato perché potrebbe paradossalmente portare ad una mortalità più elevata o andrebbe comunque strettamente limitato ai casi caratterizzati da un profilo di estesa farmacoresistenza e ad una persistente positività dell'espettorato.

TB-MDR , infezione da HIV e immigrazione

La trattazione delle duplici interazione fra tubercolosi e HIV/AIDS è oggetto di un altro capitolo di questo manoscritto al quale si rimanda (rif. al p. TB/AIDS).

Per quanto riguarda invece la tubercolosi farmacoresistente bisogna sottolineare che anche la letteratura più recente non è concorde nell'affermare che lo status di HIV positività rappresenti di per sé un fattore di rischio indipendente per la farmacoresistenza tubercolare³⁵⁻³⁷. È indubbio che la TB-MDR sia frequente tra i pazienti con infezione da HIV e sia gravata da un più alto tasso di mortalità. Ma la frequente osservazione in questi pazienti di forme tubercolari farmacoresistenti potrebbe essere semplicemente dovuta alla più alta incidenza tra essi della tubercolosi in generale legata alla maggiore suscettibilità di questi soggetti di acquisire l'infezione e rapidamente progredire verso la malattia tubercolare.

Una considerazione importante riguarda la differenza di incidenza di TB-MDR registrata in epoca pre-HAART (*highly active antiretroviral therapy*) rispetto all'epoca post-HAART. La risposta terapeutica e la sopravvivenza molto basse riportate in molte epidemie di TB-MDR in soggetti HIV positivi verificatesi negli USA ed in tutto il

mondo a metà degli anni '90 potrebbero infatti essere giustificate da ritardi nel sospetto diagnostico e conseguenti ritardi nell'inizio della terapia antitubercolare in epoca pre-HAART. Dati più recenti mostrano invece come la HAART abbia drasticamente ridotto la mortalità per tubercolosi e abbia rappresentato in un certo modo un fattore protettivo rispetto alla tubercolosi MDR. Per quanto riguarda la situazione italiana la mancanza di dati generali di sorveglianza della tubercolosi nei soggetti HIV positivi rende più difficile una corretta valutazione del fenomeno su scala nazionale. Alcune considerazioni derivano infatti dall'analisi di dati provenienti da realtà locali, ben documentate che evidenziano come la TB-MDR possa più facilmente aggredire anche con carattere epidemico i soggetti HIV positivi (*cluster* di malati) ma laddove si garantisca un follow-up polidisciplinare sia possibile raggiungere tassi di guarigione sovrapponibili a quelli della popolazione HIV negativa.

Se per la gestione della duplice infezione TB/HIV è disponibile una discreta letteratura scientifica che descrive alcune importanti differenze della TB nel soggetto HIV positivo rispetto a quello negativo (le importanti interazioni farmacologiche, il maggior rischio di reazioni paradosse, di recidiva al termine di un ciclo terapeutico e di selezione di ceppi resistenti alle rifamicine) per la TB-MDR in soggetti HIV positivi i dati clinici sono assai scarsi. Basti pensare alla mancanza di dati sulle interazioni farmacologiche tra alcuni agenti antitubercolari di seconda linea e i farmaci antiretrovirali.

In generale possiamo sinteticamente affermare che il soggetto HIV positivo presenta un maggior rischio di eventi avversi ai farmaci (antitubercolari e non). Gli eventi avversi più studiati includono neuropatia periferica (stavudina, aminoglicosidi, cicloserina, pirazinamide); reazioni di ipersensibilità cutanea (tioacetazone-sconsigliato nei soggetti con HIV), tossicità renale (agenti

iniettabili) ed effetti neuropsichiatrici (cicloserina, efavirenz).

Il trattamento raccomandato per la tubercolosi, farmacosensibile o farmacoresistente, non differisce nei soggetti sieropositivi o sieronegativi eccetto che per la controindicazione all'utilizzo del tioacetazone che dovrebbe essere evitato nei pazienti con infezione da HIV. La terapia antiretrovirale è pertanto raccomandata per i soggetti con TB-MDR/HIV con le stesse indicazioni dei HIV positivi con TB farmacosensibile.

Per tutte le problematiche sopra esposte, specie nella popolazione con infezione da HIV è necessario garantire un adeguato programma di sorveglianza che consenta il precoce riconoscimento di malattia attiva, di idonee misure di isolamento del paziente e di indagini diagnostiche e di monitoraggio rapide facilmente attuabili.

Poiché il meccanismo patogenetico prevalente della tubercolosi negli immigrati è la riattivazione dell'infezione tubercolare latente, il contributo dell'HIV alla tubercolosi in questi soggetti dipende sostanzialmente dalla prevalenza dell'HIV al momento della migrazione oppure dal rischio di contrarre l'HIV nel periodo successivo alla migrazione. Ragioni teoriche per attendersi prevalenze di HIV più elevate tra gli immigrati che tra gli autoctoni si basano essenzialmente sulla constatazione che l'endemia da HIV non è distribuita omogeneamente nel mondo e si concentra nei paesi economicamente svantaggiati, da cui gli immigrati provengono. Ma una chiara descrizione di quanto accade nella realtà non è possibile, perché indagini di sieroprevalenza dell'HIV in popolazioni rappresentative di immigrati al momento della migrazione e nelle fasi successive non sono disponibili.

La necessità di assumere in combinazione i farmaci per la terapia antiretrovirale e quelli per la terapia antitubercolare può ridurre ulteriormente l'aderenza ad entrambi i trat-

tamenti. Il tasso di prevalenza di resistenze, in particolare all'isoniazide è maggiore negli immigrati³⁹. Poiché il trattamento della tubercolosi da ceppi resistenti all'isoniazide può prevedere un periodo di somministrazione più prolungato dei regimi standard, è ipotizzabile un ulteriore impatto negativo sul completamento della terapia. In quale modo la condizione di immigrato possa influenzare queste variabili non è al momento noto e dovrebbe esser oggetto di ulteriori studi. Invece il rischio di presentare una TB-MDR non è maggiore negli immigrati rispetto alle persone nate in Italia: i dati di EuroTB relativi al 2004 riportano per l'Italia una frequenza di resistenza a isoniazide e rifampicina e di resistenza combinata a questi due farmaci praticamente sovrapponibile negli italiani e nelle persone immigrate³⁹. Altri dati provenienti da realtà locali italiane descrivono come l'evento TB-MDR è stato meno frequente in soggetti immigrati rispetto ai pazienti autoctoni precedentemente trattati. Tuttavia l'aumento del flusso migratorio proveniente dall'Est Europa e dall'ex Unione Sovietica può potenzialmente modificare questa tendenza^{39 40}.

È importante sottolineare che i pazienti immigrati, che arrivano spesso tardi alla diagnosi e al trattamento dell'HIV come della TB, sono esposti ad un aumentato rischio di patologie severe, di difficile trattamento e ad *outcome* sfavorevole ed è verosimile che lo stesso fenomeno interessi anche le forme farmacoresistenti.

A conclusione di questa sezione si sottolinea come sia importante riportare la problematica migrazione ed HIV alle sue normali dimensioni, riconoscendo da un punto di vista generale che, gli immigrati non devono essere inclusi *tout court* nei gruppi a rischio ma che, tra gli immigrati, così come per la popolazione locale, vi sono alcuni individui o sotto gruppi a rischio maggiore per HIV o per forme tubercolari farmacoresistenti.

Gestione dei contatti di caso di TB-MDR

I soli regimi di chemioprolifassi studiati sono basati su isoniazide e, in minor misura su rifampicina. I contatti stretti di pazienti con TB-MDR (soggetti che vivono nella stessa casa, o che passano molte ore nello stesso ambiente) sono pertanto esposti ad un'infezione tubercolare latente sostenuta da un ceppo non responsivo ai regimi preventivi comunemente impiegati. Quando si pone diagnosi di infezione tubercolare latente in un contatto di caso di TB-MDR bisogna valutare l'effettiva possibilità che l'agente micobatterico responsabile sia MDR, soprattutto in contesti dove la tubercolosi è endemica e la probabilità di venire a contatto con altri ceppi farmacoresistenti è elevata. Diversi studi provenienti da paesi con alta incidenza di tubercolosi hanno dimostrato che approssimativamente da metà a due terzi dei contatti stretti di un caso di TB-MDR sono infettati dallo stesso ceppo⁴²⁻⁴⁶. Il grado di concordanza genica è più elevato in contatti di età pediatrica (< 5 anni) perché meno esposti ad altri ceppi circolanti. Sulla base delle conoscenze attuali disponibili in letteratura il WHO non raccomanda l'utilizzo di farmaci di seconda linea per la terapia preventiva dell'infezione latente sostenuta da ceppo MDR. I contatti stretti di un caso MDR dovrebbero essere sorvegliati clinicamente per un periodo di almeno due anni. In caso di sviluppo di malattia tubercolare attiva la terapia dovrà essere iniziata tempestivamente tenendo conto del rischio di TB-MDR e quindi con un regime di seconda linea almeno fino a ottenimento della tipizzazione del ceppo responsabile. Per quanto detto finora si evince come anche in contesti con bassa incidenza di tubercolosi come il nostro è fondamentale disporre di dati di prevalenza locale di farmacoresistenza a loro volta possibili solo grazie ad un'adeguata e continua sorveglianza del fenomeno.

Nei paesi caratterizzati da alta incidenza della tubercolosi la minaccia costituita dall'incremento di casi di tubercolosi MDR può paradossalmente rappresentare un'occasione per rafforzare la strategia DOTS che rimane la pietra angolare del controllo della tubercolosi e quindi anche lo strumento più efficace per prevenire l'insorgenza e la diffusione di farmacoresistenza tubercolare.

Misure di controllo della TB-MDR

La TB-MDR viene trasmessa con le stesse modalità della TB farmacoresistente. Studi già citati sulle epidemie di TB-MDR hanno chiaramente dimostrato che è facilmente trasmissibile specialmente in popolazioni vulnerabili e in contesti istituzionalizzati. Vi sono dati contrastanti su eventuali differenze dei ceppi *M. tuberculosis* resistenti rispetto a quelli selvaggi in termini di trasmissibilità e virulenza. Inoltre, poiché i pazienti con TB-MDR rispondono molto più lentamente alla terapia e rimangono contagiosi più a lungo possono potenzialmente diffondere l'infezione a più contatti.

Le misure di controllo della TB-MDR tuttavia non differiscono sostanzialmente da quelle per la tubercolosi in generale se non per l'enfasi nel cercare di assicurare che vengano messe in opera tutte le misure possibili per evitare la trasmissione ad altri pazienti e al personale sanitario.

Bibliografia

1. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons—Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991;40:585-91.
2. Monno L, Angarano G, Carbonara S, et al. Emergence of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected patients. *Lancet* 1991;337:852.
3. Moro ML, Gori A, Errante I, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients in two hos-

- pital in Milan, Italy. *AIDS* 1998;12:1095-102.
- 4 The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva, 1997*. WHO/TB 1997;229:1-227.
 - 5 Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al. *Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study*. *Lancet* 2005;365:318-26.
 - 6 *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva: World Health Organization 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
 - 7 *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis*. Geneva: World Health Organization 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).
 - 8 Kim JY, Mukherjee JS, Rich ML, et al. *From multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift*. *Tuberculosis* 2003;83:59-65.
 - 9 Franzetti F, Gori A, Iemoli E, et al. *Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients*. *Clin Infect Dis* 1999;29:553-60.
 - 10 Angarano G, Carbonara S, Costa D, et al. *Drug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus infected persons in Italy. The Italian drug-resistant tuberculosis study group*. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:303-11.
 - 11 Centers for Disease Control and Prevention. *Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006 24;55:301-5. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5511a2.htm>.
 - 12 World Health Organization. *Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control*. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:430-2.
 - 13 Blower SM, Chou T. *Modeling the emergence of the "hot zones": tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance*. *Nature Medicine* 2004;10:1111-6.
 - 14 *Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis*. Geneva: World Health Organization 2003 (WHO/CDS/TB/2003.320;WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).
 - 15 *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report*. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1999-2002. Geneva: World Health Organization 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
 - 16 *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report 2004. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.331).
 - 17 Migliori GB, Ortmann J, Girardi E. *Risk of mortality of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany*. *Emerg Infect Dis* 2007;13:780-2. <http://www.cdc.gov/eid/content/13/5/780.htm>
 - 18 *Leading edge + The tuberculosis X factor*. *Lancet Infect Dis* 2006;6:679.
 - 19 Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, et al. *125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic?* *Eur Respir J* 2007;29:423-7. <http://erj.ers-journals.com/cgi/content/full/29/3/423>.
 - 20 Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. *Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis*. *JID* 2006;194:479-85.
 - 21 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. *Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review*. *Thorax* 2006;61:158-63.
 - 22 Salomon N, Perlmann DC, Firedmann P, et al. *Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1245-52.
 - 23 Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. *Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1382-4.
 - 24 Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. *Hypokalaemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis*. *Chest* 2004;125:974-80.
 - 25 Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, et al. *Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:648-55.
 - 26 Codecasa LR, Ferrara G, Ferrarese M, et al. *Long-term moxifloxacin in complicated tuberculosis patients with adverse reactions or resistance to first line drugs*. *Respir Med* 2006;100:1566-72.

- 27 Torun T, Gungor I, Ozmen Y et al. *Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1373-7.
- 28 Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. *Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru*. N Engl J Med 2003;348:119-28.
- 29 *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
- 30 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al. *Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:640-5.
- 31 Kim SJ. *Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results*. Eur Resp J 2005;25:564-9.
- 32 Francis RS, Curwen MP. *Major surgery for pulmonary tuberculosis: final report. A national survey of 8232 patients operated on from April 1953 to March 1954 and followed up for five years*. Tubercle 1964;45:5-79.
- 33 Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, et al. *Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:448-53.
- 34 Haar CH, Cobelens FG, Kalisvaart NA, et al. *Tuberculosis drug resistance and HIV infection, The Netherlands*. Emerg Infect Dis 2007;13:776-8.
- 35 Uffredi ML, Truffot-Pernot C, Dautzenberg B, et al. *An intervention programme for the management of multidrug-resistant tuberculosis in France*. Int J Antimicrob Agents 2007;29:434-9.
- 36 Kibiki GS, Mulder B, Dolmans WM, et al. *M. tuberculosis genotypic diversity and drug susceptibility pattern in HIV-infected and non-HIV-infected patients in northern Tanzania*. BMC Microbiol 2007;7:51.
- 37 Migliori GB, Fattorini L, Vaccarino P, et al. *Prevalence of resistance to anti-tuberculosis drugs: results of the 1998/99 national survey in Italy*. Int J Tub Lung Dis 2002;6:32-8.
- 38 Schwoebel V, Antoine D, Veen J, et al., eds. *Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases reported in 1997*. Saint-Maurice: EuroTB 1999, pp. 7-95.
- 39 Pinsi G, Carvalho ACC, Villanueva MPE, et al. *Risk factors for multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB): a 10-year survey in Brescia, Italy*. Riga: Union Congress, Europe Region 2007.
- 40 Belghiti F, Falzon D; pour les correspondants nationaux du projet EuroTB. *Etre originaire de l'ex Union soviétique: facteur de risque marqué de "tuberculose multirésistante" dans l'Union européenne*. Journées scientifiques de l'InVS, Paris, novembre 2006.
- 41 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, et al. *Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa*. Lancet 2006;368:1575-80.
- 42 Kritski A, Marques MJ, Rabahi MF, et al. *Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331-5.
- 43 Verver S, Warren RM, Munch, Z. et al. *Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area*. Lancet 2004;363:212-4.
- 44 Schaaf HS, Vermeulen HAS, Gie RP, et al. *Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:494-500.
- 45 Steiner P, Rao M. *Drug-resistant tuberculosis in children*. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 1993;4:275-82.
- 46 Chavez Pachas AM, Blank R, et al. *Identifying early treatment failure on category I therapy for pulmonary tuberculosis in Lima Ciudad, Peru*. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:52-8.
- 47 Reichman LB. *A looming public health nightmare*. American Lung Association, Lungs at Work 1992.
- 48 Caminero JA, World Health Organization, American Thoracic Society, British Thoracic Society. *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies*. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:829-37.

TUBERCOLOSI E AIDS

Almerico Marrucchella

U.O. di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio, S.S.D. di Endoscopia Respiratoria, I.N.M.I., "L. Spallanzani" I.R.C.C.S., Roma

Introduzione

Nel 1983 furono segnalati i primi casi di tubercolosi (TB) nell'ambito di una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)¹ e divennero ben presto evidenti gli stretti legami tra le due malattie. A distanza di oltre 20 anni la co-infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* – MTB) rappresenta uno dei maggiori problemi di sanità pubblica in molte parti del mondo. L'epidemia di infezione da HIV ha profondamente inciso sull'andamento epidemiologico della TB a livello globale, costituendo la principale minaccia alla possibilità di un efficace controllo della malattia. In diversi paesi africani ad alta prevalenza di co-infezione il tasso di notifica per TB è aumentato di 4 volte dalla metà degli anni '80, raggiungendo picchi di oltre 400 casi/100.000 abitanti/anno².

Le alterazioni del sistema immunitario causate da HIV sono alla base del rischio aumentato di sviluppare una malattia tubercolare e condizionano le modalità di presentazione clinica della TB nei co-infetti, non comuni nel paziente immunocompetente. Inoltre la doppia infezione complica la terapia farmacologica di entrambe le malattie, soprattutto a causa di importanti interazioni farmacocinetiche tra i farmaci utilizzati.

Nel 1987 la TB extrapolmonare è stata inclusa dai CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) tra i criteri di definizione di AIDS nei soggetti HIV+. Nella revisione dei criteri diagnostici del 1993 la definizione di caso di AIDS è stata estesa ai casi di TB polmonare associata a infezione da HIV.

Epidemiologia

L'epidemia da HIV ha interrotto il declino costante dell'incidenza della TB nei paesi occidentali, accelerato negli anni successivi alla Seconda Guerra Mondiale dallo sviluppo di un'efficace terapia farmacologica e dal miglioramento delle condizioni di vita.

Negli USA, dopo decenni di costante riduzione (da 84.304 casi nel 1953 a 22.201 casi nel 1985), l'epidemia da HIV ha determinato un aumento dei casi di TB, con un incremento del 36% nella classe di età 0-4 anni, ad indicare un aumento della circolazione del micobatterio. In particolare, negli anni 1985-1992, l'infezione da HIV avrebbe determinato 51.700 casi di TB in eccesso rispetto ai casi attesi sulla base del trend nei decenni precedenti³. Nello stesso periodo sono stati segnalati diversi *clusters* di MDR-TB (*multidrug-resistant-TB*) nella popolazione HIV+ delle grandi metropoli statunitensi.

Negli anni seguenti il potenziamento degli interventi di controllo e l'introduzione della HAART (*highly active antiretroviral therapy*) hanno ripristinato un trend in discesa dei tassi di incidenza della TB (14.871 casi, 5,1/100.000 nel 2003) riducendo in termini assoluti e percentuali i casi di TB HIV-correlata⁴. Secondo recenti stime, tuttavia, il 26% dei casi di TB colpisce tuttora soggetti HIV+⁵.

In Europa centro-occidentale si stima un numero complessivo di 740.000 soggetti HIV+. I dati relativi al periodo 2000-2005 riportano prevalenze molto variabili di infezione da HIV tra i casi di TB, con il valore più alto registrato in Portogallo (15%). Nel periodo citato tali percentuali sono rimaste sostanzialmente stabili nella maggior parte dei paesi, con incrementi significativi in Estonia (0,1→6,4%) e Lituania (0,7→3,5%), legati all'aumento dei casi di infezione da HIV nell'ultima decade. Anche il Regno Unito ha registrato un aumento dei casi di TB HIV-correlata fra il 2000 e il 2003 (4,2→8,3%) in conseguenza di importanti movimenti migratori da aree ad alta prevalenza, mentre in Spagna i casi di TB HIV-correlata sono diminuiti sia in termini assoluti che percentuali (9,7→5,0%)⁶. In Italia EuroTb riporta nel 2004 una prevalenza stimata del 2,7% di infezione da HIV fra i casi di TB, mentre stime più realistiche valutano nel 10% circa la quota di TB HIV-correlata.

L'accesso alla diagnosi di infezione da HIV ed alla terapia HAART e la terapia dell'infezione tubercolare latente (LTBI) probabilmente ridurranno la TB HIV-correlata nei paesi occidentali.

A livello globale, tuttavia, alla fine del 2005 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization* – WHO) stimava la presenza di circa 40 milioni di soggetti con infezione da HIV, dei quali il 65% nei paesi dell'Africa sub-sahariana e il 18% nel sud e sud-est dell'Asia (Figura 1). Dei 16 milioni di co-infetti HIV/TB, secondo i dati

WHO, il 79% vive nell'Africa sub-sahariana e il 13% nel sud-est asiatico.

I CDC stimano che il 10%-15% di tutti i casi di TB e circa il 30% dei casi nella fascia di età 25-44 anni colpiscono soggetti HIV+. La TB è attualmente, a livello globale, la più importante causa di morte nei soggetti HIV+, essendo responsabile del 13% dei decessi HIV-correlati.

I dati più allarmanti provengono dai paesi più poveri, ed in particolare dalla fascia sub-sahariana del continente africano (Fig. 2 e 3). Secondo le stime del WHO, in Africa la prevalenza di infezione da HIV nei nuovi casi di TB nella popolazione adulta (15-49 anni) nel 2005 è stata del 28% per un valore assoluto di 417000 casi. Le prevalenze più elevate sono state stimate in Zimbabwe (60%), Sudafrica (58,1%), Mozambico (50,4%), e Uganda (30%) con picchi > 70% nei pazienti affetti da TB in alcune zone dell'Africa sub-sahariana. Nell'ultimo report del marzo 2007, il WHO ha stimato che nel 2005 vi siano stati 8,8 milioni di nuovi casi di TB, dei quali 7,4 milioni in Asia e Africa sub-sahariana. Nello stesso anno su 1,6 milioni di morti per TB, 195.000 erano dovuti a TB HIV-correlata⁷. Da tali dati epidemiologici si evincono la rilevanza primaria della TB nella popolazione globale HIV+, nella quale le strategie di controllo incontrano difficoltà connesse a diversi aspetti clinico-gestionali: la scarsità di risorse disponibili nei paesi maggiormente colpiti, l'atipicità delle manifestazioni cliniche, la ridotta sensibilità del test tubercolinico (TST), l'aumentata incidenza di MDR-TB, la ridotta compliance, la tossicità derivante da regimi terapeutici complessi (antiretrovirali, antitubercolari, profilassi anti-PCP, etc.).

Alla drammaticità della attuale situazione epidemiologica si aggiunge un motivo di preoccupazione costituito dalla rapida diffusione dell'infezione da HIV nell'est europeo e nella Federazione Russa (territori della ex Unione Sovietica), zone ad alta prevalenza

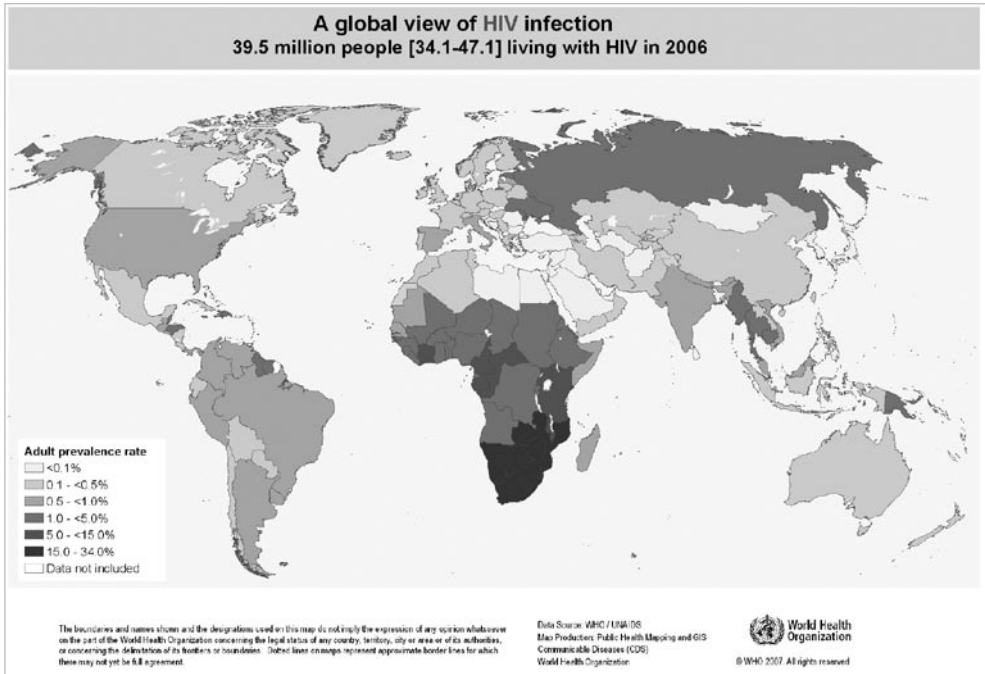


Figura 1. Distribuzione globale dei casi stimati di infezione da HIV (WHO 2006).



Figura 2. Casi di stimati TB in HIV in numero assoluto:distribuzione globale (WHO 2007).

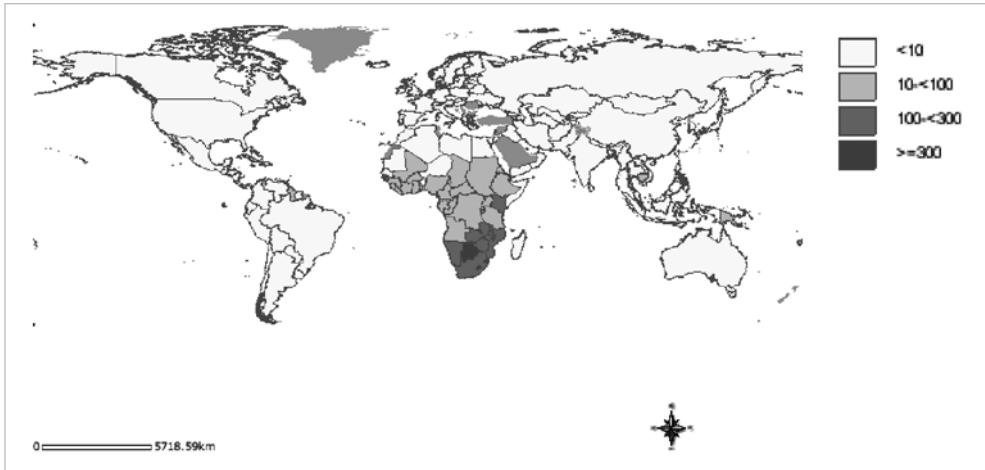


Figura 3. Casi di stimati TB in HIV/100000 abitanti:distribuzione globale (WHO 2007).

di MDR-TB. La convergenza delle due epidemie potrebbe causare in quei paesi l'aumento dei casi di MDR-TB con ricadute di difficile controllo sia nel singolo paziente che nella collettività.

Nella popolazione HIV+ l'incidenza di TB è attualmente > 100 volte maggiore che nella popolazione generale, sono molto più frequenti le localizzazioni extrapolmonari (> 50% nei casi di avanzata compromissione immunitaria) ed è aumentato il rischio di sviluppare MDR-TB⁸.

Meccanismi patogenetici

Nei soggetti con risposta immunitaria cellulo-mediata integra l'infezione tubercolare decorre nella maggior parte dei casi in modo sub-clinico. Solo il 5% circa sviluppa la malattia nei primi 2-3 anni dall'infezione, ed un ulteriore 5% negli anni successivi anche a notevole distanza di tempo.

I dati clinici e sperimentali indicano che per il contenimento dell'infezione tubercolare è essenziale l'intervento di cellule linfocitarie T ad immunofenotipo CD4+ con profilo di espressione citochinica di tipo 1, caratteriz-

zato dalla produzione di INF- γ (interferon- γ) (CD4+ Th1). Meno definito appare al momento il ruolo di altre popolazioni cellulari in grado di produrre INF- γ linfociti T CD8+ sembrano avere un ruolo quale fonte di INF- γ nella fase cronica della infezione⁸. Si sta inoltre delineando il ruolo di cellule T CD1-ristrette, in grado di rispondere a stimoli antigenici non proteici lipidici e glicolipidici¹⁰. L'INF- γ svolge un ruolo primario nella attivazione dei meccanismi di *killing* intracellulare nelle cellule effettrici monocito-macrofagiche, essenziali per un efficace controllo dell'infezione.¹¹.

Il complesso molecolare CD4 rappresenta il target principale di attacco del virus HIV per mezzo della proteina di superficie gp120. L'ingresso del virus nella cellula bersaglio richiede tuttavia la presenza di altre molecole di superficie, che esercitano la funzione fisiologica di recettori delle chemochine, note come co-recettori. Nella storia naturale dell'infezione, il virus utilizza dapprima in maniera preferenziale il co-recettore CCR5 (CD195); durante le fasi più avanzate di progressione assume un ruolo preminente la molecola CXCR4 (CD184). I ceppi virali CCR5-dipendenti sono noti come R5, quel-

li CXCR4-dipendenti sono denominati X4. Questi ultimi si associano ad una rapida riduzione dei CD4+ periferici.

La principale, seppure non unica, alterazione immunitaria causata dalla infezione da HIV, è rappresentata da una progressiva deplezione di linfociti CD4+, nonché da difetti funzionali nella popolazione CD4+ residua. Sono inoltre dimostrabili deficit funzionali delle cellule monocito-macrofagiche, in particolare a carico dei meccanismi intracellulari di *killing*.

Il deficit immunologico HIV-correlato causa una maggiore suscettibilità alla progressione dell'infezione primaria, alla riattivazione della LTBI ed alla reinfezione esogena, con un rischio di sviluppare la malattia enormemente aumentato e stimato fino al 10% circa per anno.

Attualmente l'infezione da HIV è il più importante fattore di rischio biologico per lo sviluppo di malattia tubercolare attiva nei soggetti con LTBI, e le fasi di più avanzata immunodepressione ($CD4+ < 200/mm^3$) si associano a rapida progressione dell'infezione tubercolare primaria¹².

Il rapporto HIV/TB è tuttavia più complesso, per il realizzarsi di una relazione bi-direzionale tra le due infezioni. Nei pazienti che sviluppano una TB attiva è stata rilevata infatti una accelerata replicazione del virus HIV¹³. Le basi molecolari di tale osservazione sono molteplici e complesse, non ancora del tutto chiarite. Vi sono evidenze in letteratura di una espansione della popolazione cellulare T CD4+CCR5+ nell'ambiente alveolare di pazienti affetti da TB polmonare, che faciliterebbe la replicazione virale aumentando il numero di cellule suscettibili all'infezione¹⁴. D'altra parte uno studio recente ha dimostrato che la maggior parte dei virioni di HIV recuperati con lavaggio broncoalveolare (BAL) in corso di TB polmonare sono di derivazione macrofagica. Il micobatterio aumenta l'espressione sulla membrana cellulare dei macrofagi alveolari di CXCR4 e allo

stesso tempo induce la sintesi di chemochine CC in grado di inibire l'interazione tra il virus e CCR5: MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4) e RANTES (CCL5). Tali effetti produrrebbero nel microambiente alveolare una pressione selettiva a favore di ceppi X4 associati a progressione rapida della malattia da HIV¹⁵.

MTB aumenta anche la produzione di citochine pro-infiammatorie capaci di accelerare la replicazione virale (TNF- α , interleuchina (IL)-1, IL-6). D'altra parte il virus HIV facilita l'ingresso di MTB nei macrofagi tramite l'aumentata espressione di CD14. Si verrebbe pertanto a creare un circolo vizioso di reciproco potenziamento fra i due agenti infettivi¹⁶.

Presentazione clinica

A causa della virulenza di MTB, la TB può presentarsi in pazienti HIV+ con conte di CD4+ periferici più elevate rispetto ad altre infezioni opportunistiche, soprattutto nelle zone ad alta prevalenza tubercolare. Pertanto la diagnosi di infezione da HIV può essere posta per la prima volta in coincidenza con la diagnosi di TB.

Uno studio recente suggerisce che nella popolazione HIV+ il tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi sia più breve che nei soggetti HIV-, probabilmente a causa della più rapida progressione clinica della malattia tubercolare¹⁷.

Le modalità di presentazione clinica della TB HIV-correlata sono fortemente condizionate dal grado di immunodeficienza. Quando i CD4+ periferici sono $> 350/\mu l$, i quadri clinici non si discostano da quelli propri dei soggetti immunocompetenti: la maggior parte dei pazienti si presenta con malattia limitata polmonare, prevalente ai lobi superiori, con lesioni fibronodulari e formazione di cavità. La sintomatologia riferita, comprende febbre, sudorazione notturna, calo ponderale, tosse, emoftoe¹⁸.

Nelle fasi più avanzate della malattia da HIV sono più frequenti quadri radiologici “atipici”: infiltrati ai campi medio-inferiori o diffusi, disseminazione miliatica, adenopatie mediastiniche (Fig. 3 e 4), versamento pleurico, spesso in assenza di lesioni cavitare. Sono stati segnalati anche casi di TB polmonare con esame diretto e/o colturale positivo per MTB e radiografia standard normale (fino al 10% in alcune casistiche) ed in casi più rari anche la TAC è risultata negativa in casi di TB polmonare accertata¹⁹⁻²¹.

La sintomatologia può essere sistemica, a volte con sindrome settica, mentre l'emottisi è meno comune per la minor frequenza di lesioni cavitare. Obiettivamente si può rilevare epato-splenomegalia.

Le localizzazioni extrapolmonari, il più delle volte associate a TB polmonare, sono più comuni che nei pazienti HIV- affetti da TB, e diventano sempre più frequenti con il progredire del deficit immunitario⁸. A livello toracico esse si esprimono in forma di adenopatie mediastiniche (Figg. 4 e 5) e di versamento pleurico.

Diagnosi

La diagnosi di TB deve essere considerata in ogni soggetto HIV+ che presenti una condizione clinica suggestiva e fattori di rischio per infezione tubercolare (provenienza da area geografica ad elevata prevalenza, uso di stupefacenti ev, recente ospedalizzazione o storia di reclusione, recente contatto con caso di TB polmonare, anamnesi di TST positivo).

TST

Il ruolo del TST è limitato dai numerosi falsi negativi causati dalla ridotta risposta immunitaria cellulo-mediata, anche assumendo un cut-off di 5 mm per la valutazione del test. La sensibilità del test è riportata inferiore al 30% con CD4+ periferici < 200/μl¹².

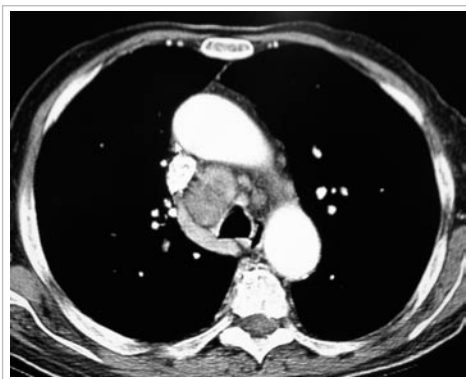


Figura 4. Adenopatia tubercolare interaortocava in HIV+ (diagnosi batteriologica con TBNA).



Figura 5. Voluminosa adenopatia precarenale colliquata in HIV+ (diagnosi batteriologica con TBNA).

I test immunologici (QuantiFERON-TB Gold e T-SPOT.TB) basati sulla produzione *in vitro* di INF- γ da parte di linfociti stimolati con proteine specifiche di MTB (ESAT-6, CPF-10) hanno dimostrato maggiore accuratezza rispetto al TST nel soggetto immunocompetente²². Negli studi di confronto fra i test *in vitro* e TST nei soggetti HIV+, il rilascio di INF- γ sembra essere meno compromesso rispetto alla capacità di esprimere una risposta cutanea cellulo-mediata, almeno per livelli “intermedi” di immunodepressione²³.

In particolare il T-SPOT.TB, in una popolazione ad alta endemia di infezione da HIV e MTB, ha rivelato una risposta maggiore nei pazienti HIV+ con TB attiva rispetto a quelli con LTBI, nonostante livelli di CD4+ inferiori nel primo gruppo²⁴.

Diagnosi microbiologica

Nei pazienti HIV+ con immunità relativamente conservata il valore diagnostico dell'esame batterioscopico e colturale su escreato è paragonabile a quello riscontrato nei pazienti HIV-, con l'esame diretto più frequentemente positivo in presenza di cavità alla radiografia¹². Quando l'immunodeficienza diviene più severa aumentano i casi di TB polmonare BAAR-, ed entrambi gli esami diagnostici perdono in sensibilità, mentre aumenta la possibilità di recuperare il MTB da siti extrapolmonari e l'emocultura risulta positiva fino al 50% circa dei casi con CD4+ <100/μl²⁵.

I test diagnostici molecolari di amplificazione degli acidi nucleici consentono una rapida identificazione di *M. tuberculosis* nei campioni BAAR+, ma il loro valore predittivo positivo è minore nei pazienti BAAR-^{26 27}.

L'infezione da HIV si associa a rischio aumentato di TB da ceppi farmaco-resistenti. Pertanto i test di sensibilità ai farmaci di prima linea sono raccomandati su ogni ceppo isolato. La sensibilità ai farmaci di seconda linea va determinata in pazienti pre-trattati, che hanno avuto contatto con un caso di TB farmaco-resistente, con resistenza accertata a farmaci di prima linea o con coltura positiva dopo 3 mesi di trattamento¹⁸.

Istopatologia

Una caratteristica della TB HIV-correlata riguarda l'espressione istopatologica dell'infezione tubercolare, che varia in rapporto al grado di compromissione immunitaria: nelle fasi più avanzate i tipici granulomi si

presentano mal formati o sono del tutto assenti, sostituiti da un infiltrato infiammatorio cronico aspecifico talora con isolate cellule giganti²⁸.

Broncoscopia

Nella TB dell'apparato respiratorio riveste un ruolo importante l'esame broncoscopico. Le principali indicazioni sono: sospetto clinico di TB non sostenuto dall'esito delle indagini non invasive, sospetto di associata patologia neoplastica, quadri Rx ascrivibili ad atelettasia o fistola broncopleurica, emoftoe, dispnea sproporzionata rispetto ai dati radiografici. La broncoscopia può avere valore diagnostico nel 70% dei casi non diagnosticati con esame dell'espettorato spontaneo o indotto. Nella TB HIV-correlata una diagnosi rapida può essere ottenuta con biopsia trans-bronchiale (TBB) nei casi con presentazione radiologica miliari-forme^{29 30}.

Più recentemente l'agoaspirato trans-bronchiale dei linfonodi mediastinici (TBNA), già largamente applicato nella stadiazione del parametro N nei tumori polmonari, è stato utilizzato con profitto nella diagnosi delle adenopatie mediastiniche tubercolari³¹.

Nella nostra esperienza la diagnosi è stata ottenuta nel 80% circa dei pazienti HIV+ sottoposti a FBS per sospetta TB utilizzando le diverse metodiche di prelievo endoscopico: lavaggio bronchiale, BAL guidato dallo studio TAC, biopsie bronchiali e polmonari trans-bronchiali, prelievo con aghi di Wang dei linfonodi mediastinici accessibili alla TBNA. Nei casi con reperti macroscopici riferibili a TB bronchiale le biopsie bronchiali hanno mostrato quale reperto istopatologico più comune una infiltrazione infiammatoria cronica non specifica. Solo nei pazienti con CD4+ periferici > 200/μl è stata riscontrata una flogosi granulomatosa gigante-cellulare. La colorazione di Z-N è stata positiva solo in pochi casi (dati personali).

Terapia della TB in pazienti HIV+

La terapia della TB HIV-correlata segue gli stessi principi generali raccomandati nei soggetti HIV-, tuttavia si caratterizza per problematiche gestionali peculiari, legate alle condizioni psico-sociali di molti pazienti HIV+ ed alle interazioni farmacocinetiche tra HAART e terapia antitubercolare.

La somministrazione di un regime adeguato preferibilmente sotto osservazione diretta (DOT) è essenziale per il successo terapeutico e per prevenire l'emergenza di ceppi MDR³².

La terapia dei casi sensibili ai farmaci di prima linea si avvale di isoniazide (H) e rifampicina (R) o rifabutina per 6 mesi, con l'associazione nei primi due mesi di pirazinamide (Z) ed etambutolo (E). La maggior parte dei pazienti HIV+ presentano tassi di fallimento terapeutico o di recidiva non diversi dagli HIV-negativi. Il prolungamento della terapia con INH e RIF (o rifabutina) fino a 9 mesi è raccomandato in caso di coltura positiva dopo due mesi di terapia o con estese lesioni cavitari¹⁸.

La terapia intermittente facilita la DOT, ma richiede speciali considerazioni negli HIV+. I regimi di somministrazione mono- o bi-settimanale sembrano infatti aumentare il rischio di resistenza alle rifamicine nella malattia avanzata da HIV (< 100 CD4+/ml). Pertanto l'impiego settimanale di rifapentina è controindicato e la somministrazione intermittente di regimi con R o rifabutina deve essere almeno tri-settimanale nei pazienti HIV+ con CD4+ < 100/μl. La IDSA propone in questi pazienti una fase iniziale di 2 mesi di DOT giornaliera, seguita da DOT tri-settimanale nella fase di continuazione. Nel follow-up della TB polmonare è previsto un controllo almeno mensile dell'esame batterioscopico e colturale su escreato, fino all'ottenimento di due colture consecutive negative. Un antibiogramma esteso deve essere eseguito in caso di coltura positiva dopo

tre mesi di terapia. Dopo 4 mesi di positività colturale il caso va considerato fallimento terapeutico. Pazienti affetti da MDR-TB devono essere trattati presso centri di riferimento con esperienza nell'utilizzo dei farmaci di seconda linea.

La contemporanea assunzione della terapia anti-HIV ed anti-TB si associa a 3 principali problemi.

Interazioni farmacocinetiche

Le rifamicine, essenziali nella formulazione dei regimi terapeutici "brevi", sono induttori del sistema enzimatico epatico del citocromo CYP 3A P-450 e della P-glicoproteina. Ne risulta una ridotta biodisponibilità degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e, soprattutto, degli inibitori delle proteasi (PI). Ciò comporta il rischio di una ridotta attività antiretrovirale e dell'emergenza di ceppi virali farmacoresistenti. La RIF, il più potente induttore enzimatico della classe, può essere usata in associazione a 2 regimi antiretrovirali (efavirenz + 2 NRTI e ritonavir + 2 NRTI), mentre ne è controindicato l'uso con nelfinavir, saquinavir, indinavir, amprenavir, atazanavir, o combinazioni di 2 PI e basse dosi di ritonavir. La rifabutina possiede una attività inducente minore rispetto a RIF e può essere associata a diversi PI e NNRTI con aggiustamenti posologici dipendenti dalle combinazioni utilizzate^{33 34}. Il suo impiego, tuttavia, è poco praticabile nei paesi con limitate risorse economiche.

Reazioni avverse

La frequenza di reazioni avverse ai farmaci antitubercolari è aumentata nei pazienti HIV+ e supera il 50% nei pazienti che assumono contemporaneamente antitubercolari e HAART, costringendo spesso alla sospensione di uno o di entrambi i trattamenti. Inoltre molti farmaci utilizzati nei due trattamenti presentano una significativa sovrapposizione del profilo di tossicità (rush febbrile, epato-

tossicità, neurotossicità periferica, tossicità per il nervo ottico, tossicità ematologica), con conseguente maggiore difficoltà nella individuazione del farmaco responsabile.

Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione

Nei pazienti con infezioni opportunistiche in trattamento o non note, dopo l'inizio della HAART può svilupparsi una reazione immunomediata nota come sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS). La frequenza di tale condizione è stata valutata in diversi studi con risultati variabili, fino ad oltre il 30% in alcuni di essi ³⁵.

La TB è una delle cause più frequenti di IRIS. Nel paziente HIV+ con TB attiva la IRIS insorge con la ripresa della risposta immunitaria, di solito 3-6 settimane dopo l'inizio della HAART. Essa consiste in un transitorio peggioramento clinico-radiologico, che può comprendere febbre, comparsa o aumento volumetrico di adenopatie periferiche o profonde (Fig. 6), estensione di infiltrati polmonari, incremento di versamenti pleurici, etc. L'inizio della HAART a breve distanza dalla diagnosi di infezione opportunistica, la rapida riduzione della viremia ed la presenza di TB extrapolmonare sono fattori di rischio per lo sviluppo di IRIS ^{36 37}.



Figura 6. Voluminoso pacchetto linfonodale ilare destro e sottocarenale in IRIS (diagnosi batteriologica con TBNA).

Le manifestazioni cliniche si associano a marcata riduzione della carica virale e ad un aumento della risposta al TST. La reazione è autolimitante, della durata di 10-40 giorni. Il trattamento sintomatico con FANS è il più delle volte sufficiente, ma talora è necessario l'uso di corticosteroidi per alcune settimane. Nel paziente HIV con TB attiva la terapia antitubercolare è prioritaria e non deve essere in alcun modo ritardata, sia per evitare la rapida progressione della malattia che per contenerne il rischio di diffusione. L'inizio della terapia antiretrovirale deve essere invece programmato nel singolo caso sulla base della condizione immunitaria e della risposta alla terapia antitubercolare. Generalmente si preferisce attendere il completamento della fase iniziale di terapia anti-TB al fine di ridurre i problemi di intolleranza alla assunzione di numerose dosi giornaliere di farmaci ¹⁸. La HAART viene iniziata appena possibile in caso di MDR-TB o di avanzata immunocompromissione ($CD4+ < 100/mm^3$).

Impatto della HAART sul rischio di TB

L'introduzione della HAART ha determinato una netta riduzione delle infezioni opportunistiche HIV-correlate e della mortalità per AIDS. L'impatto sul rischio di sviluppare una TB attiva è stato studiato sia nei paesi a bassa che ad alta prevalenza, mostrando una riduzione del 60% e 80% rispettivamente. Tuttavia recenti studi suggeriscono che il rischio di contrarre la malattia tubercolare resta più elevato nei soggetti infetti da HIV nonostante la ricostituzione immunitaria ^{38 39}. Se si considera che la HAART aumenta in modo significativo l'aspettativa di vita degli HIV-infetti, è probabile che il rischio di contrarre la TB nel corso della vita sia modificato in misura marginale. Questi risultati sottolineano la necessità di affron-

tare in maniera organica le due epidemie essendo inimmaginabile un efficace controllo globale della TB in assenza di interventi miranti alla prevenzione della diffusione dell'HIV ed all'accesso alla HAART nei paesi con scarse risorse.

Terapia preventiva della LTBI nei pazienti HIV+

La terapia preventiva della LTBI riduce il rischio di sviluppare la malattia tubercolare nei pazienti HIV+ con test tubercolinico positivo. L'analisi di 11 trials randomizzati con un totale di 8130 soggetti, ha evidenziato una riduzione del 62% dei casi di TB nei pazienti TST+⁴⁰.

In tutti i soggetti riconosciuti HIV+ è indicata pertanto l'esecuzione del TST con 5 U di PPD inoculati per via intradermica (Mantoux). In caso di positività del test (infiltrazione con diametro ≥ 5 mm) deve essere esclusa una malattia tubercolare attiva mediante radiografia del torace e valutazione clinica. Nei soggetti TST+ senza evidenza di malattia attiva e non trattati in precedenza per TB o LTBI vi è indicazione alla terapia preventiva. La modalità più diffusa di terapia della LTBI prevede la somministrazione di I per 6-9 mesi. Le opzioni alternative sono: R o rifabutin per 4 mesi, R/PZA o rifabutin/PZA per 2 mesi. Questi ultimi regimi a due farmaci sono stati associati a grave epatotossicità in HIV- e dovrebbero essere usati con cautela e sotto stretta sorveglianza clinica, soprattutto nei co-infetti da HBV o HCV^{41 42}.

La durata della terapia preventiva nei paesi ad alta prevalenza di TB è stata al centro di alcuni studi, dai quali emerge una significativa riduzione della protezione ad un anno dalla conclusione della stessa. Ciò è con tutta probabilità ascrivibile al rischio elevato di reinfezione, e pone seri interrogativi circa una terapia preventiva "life-long" in tali contesti⁴³.

L'importanza della terapia preventiva anti-tubercolare in associazione alla HAART nei soggetti HIV+ PPD+ è sostenuta dai risultati di uno studio recentemente condotto in Brasile, dal quale emerge il ruolo di tale approccio nella strategia di controllo nelle aree ad alta prevalenza di co-infezione⁴⁴.

Gli HIV+ che hanno avuto un recente contatto con un caso di TB bacillifera devono ricevere la terapia preventiva indipendentemente dal TST o da precedenti trattamenti. L'efficacia della terapia preventiva negli HIV+ con TST negativo non è provata e va considerata su base individuale. Il TST dovrebbe essere ripetuto annualmente nei soggetti TST- con rischio di esposizione a MTB, o dopo HAART con aumento dei CD4+ a $>200/\mu\text{l}$.

Prevenzione secondaria della TB nei pazienti HIV+

La prevenzione secondaria nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento adeguato non è raccomandata. Tuttavia il rischio di recidiva tubercolare è aumentato nei pazienti HIV+ (6,7% vs. 3,3%), soprattutto in presenza di avanzata immunodepressione e di terapia < 37 settimane. In tale contesto potrebbe essere giustificata una strategia di *case-findings*⁴⁵.

Programmi di controllo della co-infezione

È da considerare un dato acquisito che il controllo della TB richiede un intervento congiunto sulla epidemia da HIV. Il WHO, nel piano di interventi collaborativi HIV/TB, raccomanda che i pazienti affetti da TB ricevano un counseling e siano invitati a sottoporsi al test HIV, e che i sieropositivi siano valutati per la terapia antiretrovirale. D'altra parte tutti i soggetti HIV+

dovrebbero essere sottoposti a screening per l'infezione tubercolare e, se positivi, alle indagini volte ad accertare una malattia tubercolare attiva. I casi di TB dovrebbero essere prontamente trattati, mentre la infezione latente dovrebbe ricevere la profilassi primaria. Nella realtà il raggiungimento di tali obiettivi è ancora lontano. Infatti secondo i dati più recenti, solo il 59% dei casi attesi di TB HIV-correlata viene testato per HIV, con le percentuali più basse in Africa (10% dei casi notificati di TB) dove maggiore sarebbe la necessità dell'intervento. Nella regione europea del WHO invece, con la minore prevalenza di casi di co-infezione, il test per HIV è stato effettuato nella gran parte dei casi di TB.

Bibliografia

- 1 Pitchenik AE, Fischl MA. *Disseminated tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med 1983;98:112.
- 2 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic*. Arch Intern Med 2003;163:1009-21.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. *Tuberculosis morbidity, United States, 1992*. MMWR 1993;42:696-7.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. *World TB day - March 24, 2004*. MMWR 2004;53:209-14.
- 5 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. *Controlling tuberculosis in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1169-227.
- 6 www.eurotb.org/rapports/2005/full_report.pdf.
- 7 www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/full.pdf.
- 8 WHO TB/HIV. *A clinical manual 2004* (whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546344.pdf).
- 9 Lazarevic V, Nolt D, Flynn JL. *Long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection is mediated by dynamic immune responses*. J Immunol 2005;175:1107-17.
- 10 Ulrichs T, Porcelli SA. *CD1 proteins: targets of T cell recognition in innate and adaptive immunity*. Rev Immunogenet 2000;2:416-32.
- 11 Young D, Hessel T, Dougan G. *Chronic bacterial infections: living with unwanted guests*. Nat Immunol 2002;3:1026-32.
- 12 Aaron L, Saadoun D, Calabroni I, et al. *Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review*. Clin Microbiol Infect 2004;10:388-98.
- 13 Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. *Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation*. J Immunol 1996;157:1271-8.
- 14 Santucci MB, Bocchino M, Garg SK, et al. *Expansion of CCR5+ CD4+ T-lymphocytes in the course of active pulmonary tuberculosis*. Eur Respir J 2004;24:638-43.
- 15 Hoshino Y, Tse DB, Rochford G, et al. *Mycobacterium tuberculosis-induced CXCR4 and chemokine expression leads to preferential X4 HIV-1 replication in human macrophages*. J Immunol 2004;172:6251-8.
- 16 McShane H. *Co-infection with HIV and TB: double trouble*. Int J STD & AIDS 2005;16:95-101.
- 17 Corbett EL, Charalambous S, Moloi VM, et al. *Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:673-9.
- 18 *Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents*. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/tr5315a1.htm.
- 19 Burman WJ, Jones BE. *Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis*. Semin Respir Infect 2003;18:263-71.
- 20 Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, et al. *Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection*. Scand J Infect Dis 1999;31:387-91.

- ²¹ Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. *Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression*. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997;25:242-6.
- ²² Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 2006;367:1328-34.
- ²³ Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al. *Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T Cell Responses in HIV-Infected Africans*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1639-46.
- ²⁴ Lalvani A. *Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy*. *Chest* 2007;131:1898-906.
- ²⁵ Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. *Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-7.
- ²⁶ Greco S, Girardi E, Navarra A, Saltini C. *Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis*. *Thorax* 2006;61:783-90.
- ²⁷ Havlir DV, Barnes PF. *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection*. *N Engl J Med* 1999;340:367-73.
- ²⁸ Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, et al. *Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients*. *Tuber Lung Dis* 1996;77:244-9.
- ²⁹ Narayanswami G, Salzman SH. *Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient*. *Semin Respir Infect* 2003;18:80-6.
- ³⁰ Raoof S, Rosen MJ, Khan FA. *Role of bronchoscopy in AIDS*. *Clin Chest Med* 1999;20:63-76.
- ³¹ Bilaceroglu S, Gunel O, Eris N, et al. *Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis*. *Chest* 2004;126:259-67.
- ³² Burman WJ. *Issues in the management of HIV-related tuberculosis*. *Clin Chest Med* 2005;26:283-94.
- ³³ www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/Table1.htm.
- ³⁴ www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/Table2.htm.
- ³⁵ Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
- ³⁶ Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. *Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy*. *J Infect* 2006;53:357-63.
- ³⁷ Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. *Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy*. *AIDS* 2005;19:399-406.
- ³⁸ *Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV*. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:385-98.
- ³⁹ Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. *Tuberculosis in patients with HIV infection*. *N Engl J Med* 1991;324:1644-50.
- ⁴⁰ Woldehanna S, Volmink J. *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000171.
- ⁴¹ Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. *Rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons*. *JAMA* 2000;283:1445-50.
- ⁴² Gordin FM, Cohn DL, Matts JP, et al. *Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons: is it different that in HIV-uninfected persons?* *Clin Infect Dis* 2004;39:561-5.
- ⁴³ Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. *Durability of TB Preventive Therapy Following Randomization*. *AIDS* 1998;12:2447-57.
- ⁴⁴ Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, et al.

The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. AIDS 2007;21:1441-8.

⁴⁵ Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. *Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk.* Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:828-37.



Finito di stampare nel mese di Maggio 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacineditore.it