

TUBERCOLOSI

una sfida ancora aperta

Epidemiologia, contesto sociale, ricerca di base e sviluppo di nuovi farmaci e vaccini: facciamo il punto su una malattia ancora molto diffusa.



VALENTINA MURELLI



A. DOWSETT, HEALTH PROTECTION AGENCY/SCIENCE PHOTO LIBRARY


Il caso ha tenuto banco sui giornali e in tv per tutta l'estate scorsa: il 18 luglio 2011 all'ospedale Bambin Gesù di Roma viene diagnosticato un caso di tubercolosi attiva in una bimba di quattro mesi, nata a marzo al Policlinico Gemelli, altro ospedale romano. I suoi genitori però non sono malati, e neppure i fratellini e due zie che si erano occupate di lei. Da dove viene dunque la malattia? Il mistero si chiarisce pochi giorni dopo, con la scoperta che a soffrire di tubercolosi attiva è un'infermiera del nido del Gemelli in cui era stata ricoverata la bambina appena nata. Per le autorità sanitarie della capitale è allarme: c'è il rischio che l'infermiera possa aver contagiato altri piccoli ospiti della struttura. Così, tutti i bimbi passati per il nido tra il primo gennaio e il 28 luglio 2011 (due giorni dopo l'ultimo turno di lavoro della signora) vengono richiamati, con l'idea di sottoporli a un test per verificare se siano entrati in contatto o meno con *Mycobacterium tuberculosis*, il batterio responsabile della malattia, e se addirittura l'abbiano sviluppata in forma attiva. Secondo l'ultimo rapporto disponibile dell'Agenzia di sanità pubblica del Lazio, sono stati sottoposti a test circa 1400 bambini: di questi, un centinaio si sono rivelati positivi (hanno avuto contatto con il batterio) ma per fortuna nessuno ha mostrato tubercolosi attiva.

La vicenda, tutto sommato, si è risolta bene, ma un dubbio resta: com'è possibile un'emergenza tubercolosi (TB per medici e scienziati) oggi, a Roma? Non era una malattia del passato, ormai sconfitta? Non proprio. Se in Italia, come in genere nei paesi industrializzati, abbiamo potuto a lungo dimenticarci della sua esistenza, non è affatto così per i paesi in via di sviluppo. E anche in quelli più ricchi è meglio non abbassare la guardia.

Malattia della povertà

Bastano pochi dati per capire che a livello mondiale la situazione non è affatto rosea: secondo il rapporto *Global tuberculosis control 2011* dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), nel 2010 ci sono stati in tutto circa 8,8 milioni di nuovi casi di tubercolosi (128 ogni 100.000 abitanti) e per questa malattia sono morti 1,1 milioni di persone (più 350.000 tra i malati di AIDS). Cifre che sicuramente non giustificano l'idea di una malattia ormai debellata.

Le regioni più colpite sono l'Asia e l'Africa, in particolare quella subsahariana. Da sole, Cina e India contano rispettivamente il 38% e il 26% dei casi di tubercolosi nel

 Colonia di *Mycobacterium tuberculosis*, responsabile della malattia.



© 2011 WHO

➔ Struttura per la "cura" della tubercolosi in India.

mondo. Nel 2010, i cinque paesi in cui si è verificato il maggior numero di nuovi casi sono stati l'India, la Cina, il Sud Africa, l'Indonesia e il Pakistan. Già da questa distribuzione geografica emerge in modo evidente che la tubercolosi è una malattia della povertà, che insorge e si diffonde con facilità quando le persone vivono in ambienti sovraffollati, in pessime situazioni igienico-sanitarie e magari in condizioni di malnutrizione.

Non solo. Negli ultimi decenni, altri due elementi hanno contribuito alla diffusione della malattia nei paesi in via di sviluppo e alla sua ricomparsa in quelli sviluppati: l'epidemia di AIDS, causata dal virus HIV, e la comparsa di ceppi di *M. tuberculosis* resistenti ai farmaci. L'infezione da HIV è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di tubercolosi attiva e si stima che il 12% dei casi di TB nel mondo si verifichino in pazienti con AIDS. Per tutti questi motivi non è sorprendente scoprire che negli anni passati la tubercolosi ha rifatto capolino in luoghi della Terra in cui si pensava ormai sconfitta. Caso emblematico è quello dei paesi dell'ex blocco sovietico, dove lo smantellamento dei servizi assistenziali di base ha portato la malattia a diffondersi rapidamente in frange emarginate di popolazione (senza tetto, carcerati, alcolisti ecc.).

Il rischio italiano

In Italia, il caso dei neonati del Gemelli potrebbe far pensare al peggio, ma gli esperti consigliano di non allarmarsi. «Per ora l'allarme è stato soltanto mediatico», afferma Giovanni Rezza, direttore del Dipartimento di malattie infettive dell'Istituto superiore di sanità. I dati confermano: dai primi anni novanta a oggi, l'incidenza della malattia nella popolazione italiana è andata progressivamente riducendosi. Per esempio: dai 4400 nuovi casi notificati alle autorità sanitarie nel 2008 si è passati a 2900 nel 2010 e negli ultimi dieci anni il tasso di incidenza è sempre stato inferiore a 10 nuovi casi ogni 10000 abitanti, un valore che pone l'Italia tra i paesi a basso rischio per questa malattia. «Attenzione però: questo non significa che possiamo chiudere gli occhi e dimenticarcelo», precisa Rezza. «Invece è bene restare vigili, perché l'immigrazione da aree a rischio

IDENTIKIT DELLA MALATTIA

La tubercolosi è una malattia infettiva che tipicamente colpisce i polmoni, ma può anche interessare altri organi e tessuti (meningi, pleura, ossa) e addirittura l'intero organismo. Sintomi generali sono febbre, sudorazioni, perdita di peso, debolezza, a cui nella forma polmonare si aggiungono tosse e dolore toracico. Si trasmette per via aerea, attraverso goccioline di saliva, tosse, starnuti emessi da persone con la forma attiva.

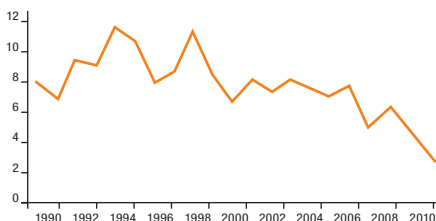
A proposito: venire in contatto con il batterio responsabile, *Mycobacterium tuberculosis*, non significa automaticamente sviluppare la malattia. Anzi, solo il 10% delle persone infette lo fa, mentre nel restante 90% dei casi il sistema immunitario dell'ospite contiene l'infezione per tutta la vita. Per questo motivo per la diagnosi di malattia non basta aver verificato che c'è stato contatto con il batterio, ma occorrono anche altri indagini, come una radiografia del torace.

In genere, quando la malattia si manifesta questo accade entro un paio d'anni dall'infezione. È però possibile che i batteri rimangano dormienti più a lungo nelle cellule immunitarie dell'ospite, per poi riattivarsi al primo abbassamento delle difese, per esempio in età avanzata, in condizioni di malnutrizione o in presenza di altre patologie, prima tra tutte l'AIDS. La capacità di riattivarsi dopo moltissimi anni dall'infezione è una delle ragioni che rende la ricerca di farmaci antitubercolari una sfida molto complessa: un conto è ottenere una molecola capace di distruggere il batterio *in vitro*; tutt'altro discorso, invece, debellare bacilli dormienti.

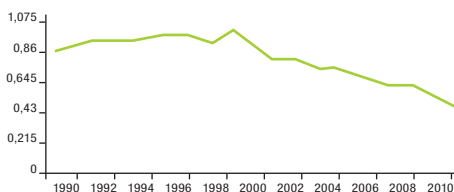
ANATOMIA DI UN BATTERIO

Il primo a identificare e descrivere il "colpevole" di quella malattia che nel Seicento veniva descritta come "il Capitano degli uomini della morte" fu lo scienziato tedesco Robert Koch, nel 1882. *Mycobacterium tuberculosis* è un batterio aerobio, che predilige proprio gli ambienti particolarmente ricchi di ossigeno, come il tessuto polmonare. Si distingue per almeno due caratteristiche speciali. Anzitutto la lentezza: per completare un ciclo di replicazione ci mette circa 15-20 ore, contro i 20 minuti di *Escherichia coli*. Questo ha conseguenze pratiche sia per la diagnosi sia per la terapia: è chiaro che se voglio sapere se un certo campione biologico contiene *M. tuberculosis*, dovrò provare a far crescere delle colonie da quel campione. Il che, appunto, richiederà moltissimo tempo. E anche i tempi di trattamento con antibiotici dovranno essere lunghi, per essere sicuri di aver debellato tutti i batteri in replicazione.

Altra caratteristica peculiare è il rivestimento esterno straordinariamente robusto del batterio. La sua parete cellulare (la struttura che riveste la membrana) è infatti ricoperta da altri tre strati di varie sostanze, che rendono il bacillo molto resistente e difficilmente attaccabile dagli antibiotici.



➔ Tasso di incidenza della tubercolosi in Italia dal 1990 al 2010 (numero di nuovi casi per 100 000 abitanti).



➔ Tasso di mortalità per tubercolosi in Italia dal 1990 al 2010 (numero di decessi per 100 000 abitanti).

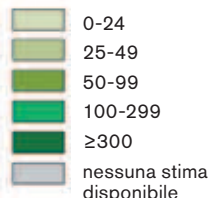
Global tuberculosis control 2011, WHO, 2011.



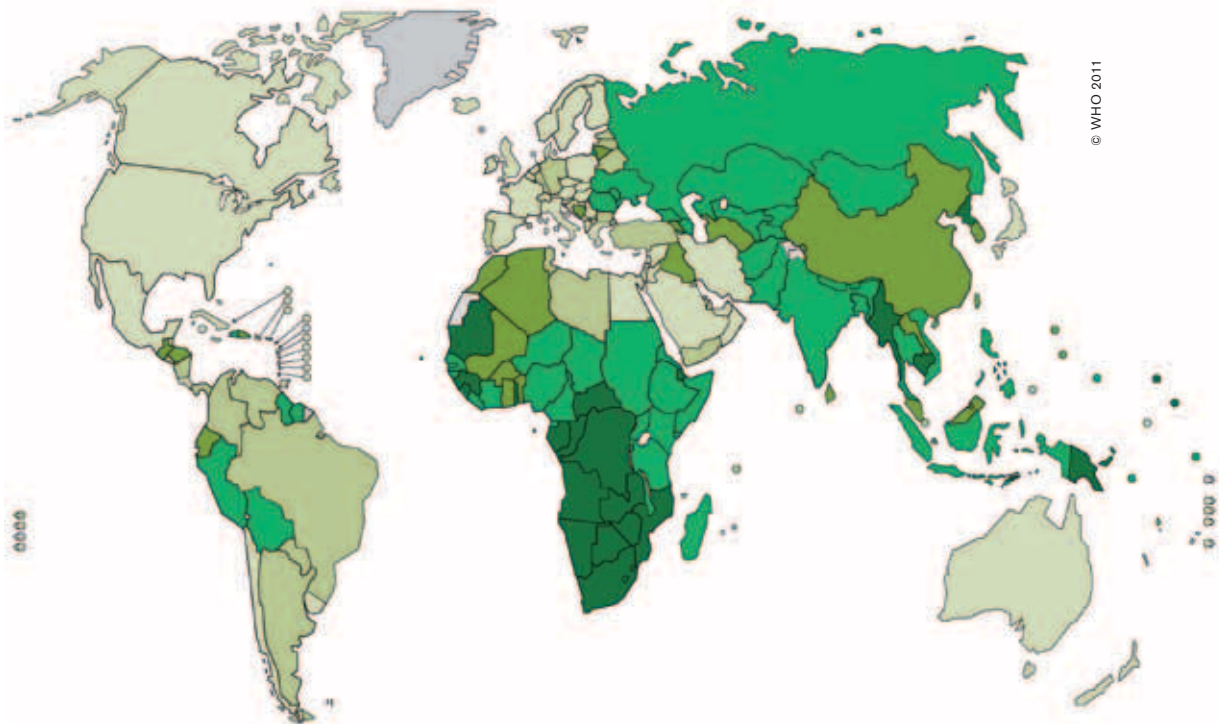
TASSI* GLOBALI DI INCIDENZA DELLA TUBERCOLOSI, NEL 2010

(*STIME)

Stima dei nuovi casi di TB (tutte le forme) per 100 000 abitanti



Global tuberculosis control 2011. WHO, 2011.



potrebbe comportare un aumento dell'infezione e di conseguenza della malattia. Che in effetti, nel nostro paese, è diffusa soprattutto tra anziani italiani o giovani immigrati. È bene però essere chiari su un punto: finora questo possibile aumento causato dall'immigrazione non si è affatto verificato.»

Guarire si può!

Qualunque sia la situazione in Italia e in altri paesi industrializzati, è chiaro che la tubercolosi rappresenta ancora uno dei principali problemi sanitari globali e per capire perché non basta fermarsi all'equazione povertà = malattia. In gioco ci sono anche molti altri fattori, che hanno a che fare con temi più scientifici: dalle caratteristiche del batterio responsabile alle difficoltà di sviluppare nuovi vaccini, nuovi farmaci e nuovi sistemi per la diagnosi precoce.

I dati epidemiologici, e in particolare quelli di mortalità, potrebbero forse far pensare il contrario, ma in realtà la tubercolosi è una malattia curabile. Cioè: di TB si può guarire, e tanto più facilmente quanto più precocemente viene diagnosticata. Di solito si procede così: per due mesi, il paziente deve assumere quattro antibiotici contemporaneamente (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed

etambutolo), che hanno il compito di uccidere rapidamente il maggior numero di bacilli vitali presenti nell'organismo, annullando anche il potere contagioso della malattia. Passata questa fase bisogna comunque continuare ad assumere rifampicina e isoniazide per altri quattro mesi, per eliminare i batteri persistenti non uccisi in precedenza, riducendo il rischio di ricaduta.

I problemi principali associati a questa strategia terapeutica sono due: intanto è piuttosto lunga, il che può scoraggiare i pazienti, specie quelli che vivono in condizioni disagiate, dal seguirla nel modo corretto. In secondo luogo, sempre più pazienti nel mondo mostrano resistenza a questo trattamento.

Sconfiggere la resistenza

«Negli ultimi 20 anni sono comparsi, a livello globale, ceppi cosiddetti multiresistenti alla terapia (MDR)», spiega Giovanna Riccardi, ordinario di microbiologia all'Università di Pavia, da tempo coinvolta in ricerche sul fenomeno di resistenza e sullo sviluppo di nuovi farmaci. «Queste forme sono resistenti sia all'isoniazide sia alla rifampicina e devono quindi essere trattate con altre sostanze (tipicamente fluorochinoloni, aminoglicosidi o altro), in un regime terapeutico che dura almeno due anni.» Non bastasse questa brutta notizia, più di recente hanno fatto capolino altri ceppi preoccupanti: ceppi estremamente resistenti (XDR), che resistono anche a fluorochinoloni e aminoglicosidi e infine ceppi resistenti a tutti i farmaci antitubercolari.



MULTIMEDIA
<http://linxedizioni.it>





MALATO O NO?

L'esame preliminare più diffuso per la diagnosi di TB è il test della tubercolina (o Mantoux): si inietta sotto cute una tossina e se nel luogo dell'iniezione si ottiene una reazione cutanea, significa che quella persona è entrata in contatto con *M. tuberculosis*. A questo punto, per vedere se c'è malattia attiva nei polmoni occorre effettuare una radiografia al torace.

Un altro metodo consiste nell'analisi microbiologica dell'espettorato: si preparano colture dei batteri in esso contenuti, per vedere se sono presenti o meno micobatteri.

Da poco sono disponibili anche test più avanzati, basati per esempio sulla quantificazione di particolari risposte immunitarie e si sta lavorando allo sviluppo di marcatori molecolari che possano indicare la presenza del batterio.

La morale è che servono nuove molecole, "armi" differenti da usare contro il batterio. Per molto tempo, però, la ricerca in questo settore è stata sostanzialmente ferma: colpa dello scarso interesse delle compagnie farmaceutiche per una malattia che colpisce soprattutto popolazioni povere, che non possono permettersi il "lusso" di farmaci innovativi, ma anche delle difficoltà poste dalle caratteristiche del batterio (a partire dalla sua tendenza a rimanere latente). Da una quindicina d'anni a questa parte, però, sia l'avanzamento della ricerca di base (che ha visto per esempio il sequenziamento completo del genoma del batterio) sia la creazione di collaborazioni tra istituzioni accademiche, organizzazioni internazionali, fondazioni e compagnie farmaceutiche hanno ridato impulso al settore.

Al momento ci sono ben 9 molecole antitubercolari nuove in fase di sperimentazione clinica e 3 in sperimentazione preclinica (*in vitro* e su animali, quindi non ancora su pazienti). Tra queste, un composto di una nuova classe di sostanze, i benzotiazinoni, descritta nell'ambito di un progetto europeo di ricerca di cui fa parte anche l'équipe di Riccardi. In particolare, a Pavia si è caratterizzato il bersaglio molecolare del farmaco, un enzima coinvolto nella sintesi della parete cellulare. Un bersaglio differente da quelli di altri farmaci contro la tubercolosi, che rende il composto attivo anche su ceppi resistenti.

Oltre il vaccino BCG

Non solo antibiotici, però: anche sul fronte vaccini la ricerca sta cercando di riguadagnare terreno. Uno esiste già. È il vaccino BCG (Bacillo Calmette-Guérin, dal nome dei due realizzatori), sviluppato agli inizi del Novecento a partire da un ceppo virulento di *Mycobacterium bovis*, parente stretto di *M. tuberculosis*, attenuato – cioè reso inoffensivo – dopo vari passaggi in coltura.

Il BCG è stato somministrato per la prima volta nel 1921 e si stima che da allora l'abbiano ricevuto più di quattro miliardi di persone. Oggi in realtà non è più utilizzato negli Stati Uniti e in molti paesi

europei, ma lo è ancora nei paesi in via di sviluppo, specie come forma di protezione infantile. È infatti molto efficace nel prevenire la malattia nei bambini, ma è insufficiente contro quella polmonare dell'adulto, che pure è la più coinvolta nel contagio.

Nella ricerca sui vaccini si sta lavorando su due fronti: profilattico e terapeutico. Lo scopo di un vaccino profilattico dovrebbe essere quello di prevenire l'infezione e lo sviluppo della malattia, ma anche la riattivazione di forme latenti di tubercolosi. Un vaccino terapeutico, invece, dovrebbe dare una mano alla terapia antibiotica nel debellare le riserve di bacilli presenti nell'organismo. Al momento, sono già in fase di sperimentazione clinica una dozzina di nuovi candidati come vaccini profilattici. Alcuni si basano sull'associazione tra il classico BCG e sostanze che hanno il compito di potenziare la sua capacità di indurre una risposta immunitaria, rendendolo efficace anche in età adulta. Altri si basano invece su principi nuovi e completamente differenti. Naturalmente, lo sviluppo di un vaccino efficace e duraturo sarà tanto più rapido quante più cose si riusciranno a scoprire nei prossimi anni sul rapporto tra *Mycobacterium tuberculosis* e il sistema immunitario del suo ospite: un rapporto ancora per troppi versi oscuro. ➔

Nel 2010 ci sono stati in tutto il mondo circa 8,8 milioni di nuovi casi di tubercolosi e 1,1 milioni di decessi dovuti a questa malattia

PAROLE CHIAVE



Epidemiologia Branca della medicina che si occupa della distribuzione e frequenza di malattie in una o più popolazioni. Dunque prende in considerazione non singoli individui, ma interi gruppi di persone.

Incidenza In una popolazione, proporzione di individui che vengono colpiti da un evento (come una malattia) in un dato periodo di tempo. Indica quindi il numero di nuovi casi di quell'evento in quel periodo.

IN RETE!

OMS Pagina sulla tubercolosi dell'Organizzazione mondiale della sanità, con i rapporti annuali, fact sheets, video e immagini. www.who.int/topics/tuberculosis/en

Fermiamola! Sito di StopTB, partnership che unisce Ong, istituti di ricerca, associazioni di pazienti e fondazioni con gli obiettivi di fermare la trasmissione della malattia, assicurare l'accesso ai farmaci dei pazienti e sviluppare nuovi strumenti di diagnosi e terapia. www.stoptb.org

TB in italiano Tutte le informazioni sulla malattia (con aggiornamenti continui) su Epicentro, portale di epidemiologia per la sanità pubblica. www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/tubercolosi.asp

