

La tubercolosi ieri, oggi e domani: tra ricordi, epidemiologia e innovazione

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

La tubercolosi (TB) è la tubercolosi: una delle bombe sanitarie più micidiali del mondo, una malattia che non scomparirà dalla faccia della Terra ancora per molti e molti decenni, forse mai, una malattia dunque che nessun medico e nessun pediatra possono cancellare dal proprio sapere, né dimenticare. Puntuali, dunque, e ottimi, la presentazione e il commento ai sei casi fatta dal gruppo di Ancona.

Un pediatra molto vecchio come me ritiene tuttavia che i sei casi di Ancona non siano sufficienti per parlare di un problema “ri-emergente”, non comunque in Italia; e nemmeno, come viene suggerito, “in tutti Paesi occidentali”: piuttosto, di un problema ingiustamente dimenticato. Il fatto che dei sei casi solo due siano italiani, e tutti gli altri di recente immigrazione, non sembra senza peso.

In effetti, i dati epidemiologici concreti indicano, per l'Europa (ma anche per gli Stati Uniti), una diminuzione dei casi 0-14 anni del 5% all'anno fino al 2001, e poi alquanto più lenta, e quasi nulla per i soggetti di colore, di recente importazione. Nemmeno questo aspetto va minimizzato; ma va anche sottolineato che questi sfortunati immigrati si ammalano a casa loro, e che non costituiscono (ancora?) una fonte di contagio epidemiologicamente rilevante. Anche perché il contagio, nel bambino dopo i 5 anni, se “discreto”, non fa quasi mai malattia (come è bene espresso nella *Tabella II*).

In Giappone, nel 2009, si sono registrati 73 casi di TB 0-14 anni (0,3/100.000, mille volte meno che i tumori pediatrici nel loro insieme); in Europa, nei Paesi dell'area UE, l'inci-

denza, per questa fascia di età, varia molto (tra un massimo di 29,6/100.000 nei Paesi più poveri dell'area e un minimo “giapponese” di 0,3-0,5/100.000, in alcuni Paesi dell'Europa ricca), con una media di 5,5 casi/100.000/anno; e nell'insieme di tutti i Paesi dell'UE il calo dei nuovi casi pediatrici per anno è tuttora costante, anche se molto modesto (c'è stato un calo del 2,5% tra il 2005 e il 2009). Cifre simili, con una media annuale di 5/100.000, e con lo stesso debole calo costante, si registrano negli Stati Uniti. Ora, “debole calo” significa, certo, che le cose potrebbero andare meglio, ma non significa “ri-emergenza”.

Come calano i casi pediatrici, cala naturalmente anche la TB dell'adulto, dappertutto, perfino (anche se sono gli ultimissimi anni) in Africa, oltre che nei Paesi dell'Europa orientale (dove era cresciuta significativamente nell'ultimo ventennio). In Italia l'incidenza dei nuovi casi (globali) è scesa da 8,6/100.000 nel 1999 a 7,3 nel 2005 e a 4,9 nel 2010.

Che la TB meriti SEMPRE la nostra attenzione, OK; che debba per forza “ri-emergere”, speriamo di no; e non ci sono seri motivi per pensarlo fino a che la situazione socio-economica (che è la vera determinante dell'epidemiologia della TB) non precipiterà: non si ricorderà mai abbastanza che la prevalenza della TB è precipitata, in America e in Europa, molto prima della comparsa degli anti-tubercolari e che era 20 volte più alta nei poveri che nei ricchi.

Resta vero, comunque, che alla TB non si pensa abbastanza, nemmeno nei Paesi dove la TB è di casa. Il fatto

è che la TB è quasi sempre un ospite discreto, silenzioso, specialmente nel bambino attorno ai 10 anni, che sembra fatto apposta per ospitare amichevolmente il bacillo di Koch (BK) e stabilire con lui un rapporto fatto per non finire mai. Io ho un figlio: adesso ha cinquant'anni, allora ne aveva dodici-tredici, che a scuola ha avuto un “contatto”, riconosciuto, con molti viraggi della Mantoux nella sua classe. Anche lui è virato, e ha ricevuto la profilassi idrazidica (che ha preteso di sospendere dopo 7 mesi), poi era un po' debole, e io, sul “fondo”, con gli sci, andavo meglio di lui, ed ero tutto contento, e lui aveva le caverne nei polmoni. E la penultima volta che sono stato in Africa, i ragazzi che erano con me se ne ricordano: mi è scoppiata in mano una meningite TB in un malnutrito che non cresceva e che aveva un polmone sporco e un linfonodo duro al collo (è guarito, poi, alla Divina Provvidenza!); e io che non volevo vedere.

Ecco, i sintomi sono così, non si vedono, proprio perché la TB è un antico compagno di viaggio dell'uomo.

Quando, nel 1930, tutti, con poche eccezioni, avevamo la TB come compagna di viaggio, io ho fatto un periodo di letto di qualche mese, per una febricola. La diagnosi non la si faceva, le cure non c'erano (sole, olio di fegato, vitamina D), le lastre erano cosa di un altro universo, la Mantoux non era, credo, d'uso corrente. Io penso, sono certo, che sia stata quella febricola l'origine della mia Mantoux, amica e compagna di viaggio, che usavo poi a scopo didattico-dimostrativo, quando ne avevo bisogno.

Quando, nel 1950, si faceva la Mantoux a tutti i bambini che entravano in Clinica, la TB si esprimeva quasi solo con la febbre, per lo più modesta e protratta. Facevi la lastra e quella ti mostrava una adenopatia ilare. Qualche volta la flogosi era più importante, e chiudeva il bronco, qualche altra era più estesa e infiltrava un po' di parenchima. Si curava, con l'acido paraminosalicilico (PAS), e poi con l'idrazide. Ma sarebbe regredita e guarita lo stesso, anche senza. Anche la caverna, come in mio figlio (ma era rara, rarissima, solo per quelli che se la prendevano troppo tardi, la TB, in adolescenza o poco prima), era silenziosa, fino a quando arrivava l'emoftoe. Altra cosa era la disseminazione, la miliare, rara, e la meningite TB, frequente (avevamo in clinica una sala tutta fatta da meningiti TB, una iniezione di streptomina endorachide a giorni alterni, per mesi e mesi, un bambino o due hanno finito per suicidarsi, dalla finestra). Ma neanche la meningite "si sbagliava": era tipica, tre settenari, febbricola, ancora, cefalea e vomito poi. Era frequente e la si pensava sempre, e il rigor c'era, a conferma. E la rachicentesi era "certa", anche per il nostro povero laboratorio: poche cellule, 100, 200, 300, molta albumina, un grammo, e poco zucchero, 0,40, 0,30, 0,20. I casi che vengono pubblicati, complessi, tutti istruttivi, come questi di Ancona, c'erano, e ci sono ancora anche in Africa, ma sono l'eccezione. In Africa, ancora, certamente, la maggior parte dei viraggi sono senza malattia, anche se la povertà, la denutrizione e lo HIV, o il contagio quotidiano familiare aiuteranno molto, domani, superata l'età felice della tregua dei 5-10 anni, a diventare malattia.

Ecco, la vera differenza è che allora SI PENSAVA SEMPRE ALLA TB, adesso viene difficile. Invece, bisogna.

Ci sono altri punti del lavoro su cui vale la pena soffermarsi. Il primo è forse il ridimensionamento, sottolineato dagli Autori, del valore del test IGRA (*Quantiferon*), un test che sembrava dovesse soppiantare la classica intradermoreazione alla tubercolina (posto che non bastasse la clinica), la risposta a una infezione pregressa rispetto alla malattia "attiva" a dispetto della mino-

re immediatezza della risposta e dei costi molto più alti: in realtà un "falso progresso", costoso e confondente.

Invece, potrebbe essere di qualche interesse (come lo è grandemente per la TB dell'adulto e per i Paesi poveri) il grande progresso fatto mediante l'amplificazione degli acidi nucleici dall'XpertMTB/RIF test, che permette di riconoscere la presenza del BK (e anche del BK rifampicina-resistente) nell'80% dei campioni "negativi". Come si ricorda, l'esame dell'esperto, comunque raccolto nei bambini, è quasi sempre negativo, e la nuova tecnica potrebbe dirci qualcosa.

Qualche perplessità potrebbe venire dal "nuovo" (e non immediatamente comprensibile, o condivisibile) cut-off dell'*American Thoracic Society* per la lettura della reazione di Mantoux, che pone diversi indici di "attenzione" alle diverse dimensioni dell'infiltrato, a seconda delle condizioni di rischio del paziente: da 0,5 cm, in presenza di un quadro clinicamente sospetto, a 1,5 cm in assenza di fattori di rischio. Ma cosa vuol dire? In realtà la positività della Mantoux (per definizione > 1 cm) ha un "suo" significato biologico, indiscutibile, quello di avvenuta infezione TB, associata a una capacità di risposta immune. Il "vero" valore della Mantoux è dato dalla presenza o meno di un quadro clinico-radiologico compatibile con la diagnosi di TB, mentre la dimensione dell'infiltrato cutaneo dipende essenzialmente dall'equilibrio tra carica e risposta (il sottoscritto si è portato dietro per tutta la vita una Mantoux di 4-5 cm), e ha soltanto il significato di una avvenuta infezione e probabilmente della presenza di un BK "murato vivo". Invece, in presenza di un quadro compatibile, e ancor più di un quadro tipico (adenopatia, miliare) chi "svaluterebbe" una Mantoux di "solo" 10 mm. In presenza di un quadro compatibile, lo dice anche la *Tabella I* del lavoro del gruppo di Ancona, ha valore anche un diametro di 0,5 cm. E se trovo una Mantoux di 1,3 cm in un ragazzo senza clinica (ma perché gliel'ho fatta?), non gli faccio una lastra e una PCR? Allora?

Ultimo punto: cosa fare di fronte a un bambino senza clinica per TB ma

con Mantoux positiva? Un tempo non ci sarebbe stata incertezza, o non ci sarebbe dovuta essere: c'era la raccomandazione categorica di un trattamento preventivo (la "chemioprolifassi" con isoniazide per 9-12 mesi).

In realtà, anche allora, non era facile convincere la famiglia anche se l'imperativo e la statistica che lo sosteneva erano chiari: con la profilassi il passaggio da infezione a malattia scendeva dal 3 per cento al 3 per mille.

Spesso si arrivava al cattivo compromesso di un trattamento di 6 mesi di non comprovata efficacia (in realtà, nemmeno allora, questa occasione era frequente: adesso credo sia proprio rara). Adesso, comunque, quella "vecchia" raccomandazione/imposizione si scontra con un'altra: quella di non dare MAI una monoterapia, perché il VERO PERICOLO, oggi, è quello della chemio-resistenza, una minaccia per ora limitata (7% circa). Per fortuna, oggi la Mantoux a un bambino senza un franco sospetto non la fa più nessuno ed è dunque assai difficile trovare un bambino con Mantoux positiva e nessuna situazione di rischio. Probabilmente tutto il problema andrebbe rivisto, ma mancherebbero i numeri per una sua revisione davvero aggiornata.

E ancora, ultima novità, 10 nuovi vaccini dietro l'angolo: una larga porta aperta per la Salute nel Mondo; e, naturalmente, anche per le Case produttrici.

Indirizzo per corrispondenza:

Franco Panizon
e-mail: franco@panizon.it

Bibliografia di riferimento

- Center Tuberculosis Surveillance Center RIT JATA. Tuberculosis annual report 2009-series 3. Childhood TB. Kekkaku 2011;86: 553-6.
- Kurasawa T. Epidemiology of tuberculosis in the world and Japan. Nihon Rinsho 2011; 69:1351-5.
- World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf.