

Primi casi di tubercolosi in Italia resistenti a tutti i farmaci testati

da: [Eurosurveillance Weekly: vol. 12, n. 5 – 17 maggio 2007](#)

GB Migliori (gbmigliori@fsm.it) - Centro collaborativo Oms per la tubercolosi e le malattie polmonari, Fondazione S. Maugeri, Istituto di Ricerca e Cura, Tradate, Italia

G De Iaco, G Besozzi - Ospedale E. Morelli, ospedale di riferimento per l'Mdr-Tb e l'Hiv/ Tb, Sondalo, Italia

R Centis - Centro collaborativo Oms per la tubercolosi e le malattie polmonari, Fondazione S. Maugeri, Istituto di Ricerca e Cura, Tradate, Italia

DM Cirillo - Laboratorio Sopranazionale di Riferimento, Istituto San Raffaele, Milano, Italia

*(traduzione e adattamento a cura della redazione di EpiCentro
revisione a cura di Cristina Giambi - Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps - Iss)*

La tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci ("Extensively Drug Resistant Tuberculosis", Xdr-Tb) è una forma molto grave di Tb, contro cui le attuali terapie hanno dimostrato di aver perso gran parte, se non tutta, della loro efficacia [1-5].

Il termine Xdr-Tb è apparso per la prima volta nel marzo 2006, per descrivere una forma di infezione tubercolare causata da un ceppo *Mycobacterium tuberculosis*, resistente non solo alla isoniazide e alla rifampicina (la tubercolosi provocata da un ceppo batterico resistente almeno a questi due farmaci è definita tubercolosi multifarmaco-resistente, Mdr-Tb), ma anche ad almeno tre delle sei classi di farmaci di seconda linea contro la tubercolosi (aminoglicosidi, polipeptidi, fluorochinoloni, tioamidi, cicloserine, acido paraminosalicilico) [1].

La definizione è stata modificata 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 usati per trattare la Tb: capreomicina, kanamicina e amikacina [2]. 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'Europa [3]. Recentemente, è stato proposto il termine "Xxdr" [3] 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*.

Due casi di Xxdr in Italia

Uno studio condotto in Italia e Germania ha recentemente dimostrato che il verificarsi di casi di Xdr-Tb, come correntemente definita, ha sia un valore clinico (predittivo di esito sfavorevole) che un'implicazione operativa (sottolineando la perdita dei farmaci di prima linea associati con quelli chiave di seconda linea) [4]. Lo studio riguarda i primi due casi di Tb resistenti a tutti i farmaci testati. I casi sono piuttosto simili: si trattava di giovani donne, nate in Italia e appartenenti a famiglie di ceto medio. In entrambi i casi la diagnosi e il primo trattamento sono stati effettuati in strutture non specializzate nella cura della tubercolosi, dove le due donne hanno ricevuto tre diversi trattamenti per oltre 30 giorni prima di essere ricoverate con diagnosi di Mdr-Tb nell'ospedale di riferimento di Sondalo con un quadro clinico molto grave (estese cavità bilaterali). Entrambe sono morte nel 2003, prima di compiere i 50 anni di età, dopo un lungo, infruttuoso trattamento con tutti i farmaci disponibili, senza aver ottenuto la conversione batteriologica.

Il caso 1 ha contratto la TB dalla madre, già affetta da Mdr-Tb. Il caso 1 ha a sua volta trasmesso la malattia alla figlia, a cui è stata diagnosticata all'età di 14 anni una forma localizzata di Tb (allo stadio pre-clinico), dichiarata curata dopo tre anni di trattamento e un intervento chirurgico di rimozione della lesione monolaterale. Il caso 1 è stato ricoverato in tre diversi ospedali per un periodo totale di 422 giorni. Le sono stati prescritti, in momenti diversi, i seguenti farmaci:

1) farmaci di prima linea: streptomina, rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide

2) farmaci di seconda linea: fluorochinoloni, etionamide, amikacina, acido para-aminosalicilico, capreomicina, kanamicina e cicloserina

3) farmaci aggiuntivi: rifabutina, clofazimina, dapstone, claritromicina e tiacetazone.

Il terzo regime di trattamento, prescritto nell'ospedale di riferimento, è stato seguito per 94 mesi, prima che sopraggiungesse la morte [4]. È stato eseguito il test della suscettibilità ai farmaci (Dst) per tutti i farmaci sopra menzionati con l'eccezione del dapstone, della claritromicina e del tiacetazone. È stata riscontrata resistenza a tutti i farmaci testati.

Il caso 2 è stato ricoverato in due differenti ospedali, per un totale di 625 giorni. Alla paziente sono stati prescritti, in tempi diversi, i seguenti farmaci:

1) farmaci di prima linea: steptomina, rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide

2) farmaci di seconda linea: fluorochinoloni, etionamide, amikacina, acido para-aminosalicilico, capreomicina, kanamicina e cicloserina

3) farmaci aggiuntivi: rifabutina, clofazimina, dapstone, claritromicina e tiacetazone.

L'ultimo regime farmacologico, prescritto nell'ospedale di riferimento, è stato seguito per 60 mesi, finché non è sopraggiunta la morte. Secondo il test della suscettibilità ai farmaci (Dst), il caso 2 era resistente a tutti i farmaci con nota azione anti-Tb.

In entrambi i casi, i test della suscettibilità ai farmaci (Dst) hanno mostrato che la resistenza ai nuovi farmaci era stata acquisita nel tempo. Il caso 1 è stato inizialmente gestito male, ed è stato ricoverato nell'ospedale di riferimento quando era ormai resistente al maggior numero dei farmaci disponibili. La gestione del caso 2 e l'aderenza al regime prescritto non è stata ottimale prima del ricovero nell'ospedale di riferimento.

Implicazioni per la sorveglianza

I motivi per cui alcuni farmaci non sono stati utilizzati nel caso 2 (tra cui la mancanza di standardizzazione/linee guida sui farmaci testati, effetti limitati dei farmaci nella pratica clinica, evidenza di resistenza alla clofazimina, un farmaco anti-lebbra, effetti collaterali noti del tiacetazone, scarso materiale per eseguire il Dst, ecc) spiegano perché la sorveglianza ha ancora difficoltà nell'identificare tutti i casi di Xdr-Tb. In Italia, come in altri Paesi europei, pochi laboratori sono attualmente in grado di effettuare i Dst per tutti i farmaci di seconda linea necessari per definire la Xdr-Tb. Inoltre, i test in vitro non sono considerati affidabili per alcuni farmaci di seconda linea. E', pertanto, possibile che una proporzione dei casi di Mdr-Tb segnalati in Europa (soprattutto quelli già trattati per la Tb in passato) siano anche Xdr-Tb.

Implicazioni per il controllo

Tutti i casi di Xdr-Tb e circa il 50% di quelli di Mdr-Tb riportati nello studio su menzionato [4] erano stati trattati per la Tb in passato. Questo dato, insieme alla sfortunata storia dei due casi descritti, suggerisce che la cattiva gestione dei casi di Tb e il controllo subottimale dell'infezione nella fase iniziale abbiano svolto un ruolo importante nell'emergenza del problema. Inoltre, merita di essere evidenziata l'associazione tra immigrazione e status di Xdr-Tb emersa dall'analisi multivariata dello studio sopra citato [4].

Sono perciò necessari miglioramenti nelle politiche e nella pratica clinica se si vuole raggiungere l'eliminazione della Tb in Europa.

Riferimenti

1. 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(11): 301-5. Disponibile a: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5511a2.htm>
2. World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec 2006 10;81(45): 430-2. Disponibile a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?itool=AbstractPlus-nondef&PrId=5714&uid=17096498&db=pubmed&url=http://www.who.int/wer/wer8145.pdf>
3. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC. 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(3): 423-7. Disponibile a: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/29/3/423>

4. 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(5):780-2. Disponibile a: <http://www.cdc.gov/eid/content/13/5/780.htm>
5. The tuberculosis X factor. *Lancet Infectious Diseases* 2006;6(11):679.