

Tubercolosi: 26 anni di rilevamenti



Parigi fine 1800. Uno specialista dei polmoni sta visitando una "fille légère". Caricatura ripresa dalla rivista "L'assiette au beurre" dove veniva indicato che nella misura del 45 % le "filles légères" della capitale francese erano affette dalla tubercolosi.

L'Istituto cantonale di microbiologia (ICM) quale servizio di sorveglianza epidemiologica del Canton Ticino documenta i casi di tubercolosi e di micobatteriosi.

La presente valutazione, concerne le analisi eseguite negli ultimi 26 anni (1978-2003) e riguarda 1.160 stipiti di primo isolamento reperiti in 76.136 campioni clinici.

Malgrado la diminuzione constatata nella seconda metà del 20° secolo in tutti i paesi europei, la tubercolosi resta una malattia

che necessita una sorveglianza assidua a causa dei movimenti migratori dai paesi di forte endemia e del rischio di farmacoresistenza. L'andamento dell'infezione in una data comunità dipende fortemente dalla situazione socio economica (alimentazione, habitat), dal sistema sanitario (diagnosi tempestiva e trattamento completo, controllo dei contatti,) e dalla presenza di persone particolarmente ricettive (persone immunocompromesse, anziani).

R. Peduzzi,
V. Michelini,
E. Pagano

Istituto cantonale di
microbiologia

La comparsa dell'HIV, ha scombussolato anche il mondo dei micobatteri facendo riapparire lo spauracchio della tubercolosi e dando un'importanza nuova alle micobatteriosi atipiche considerate fino agli anni 1980 poco rilevanti dal punto di vista clinico.

La famiglia delle *Mycobacteriaceae* comprende il genere *Mycobacterium*. Si tratta di germi ubiquitari presenti negli esseri viventi (animali a sangue caldo o freddo) e nell'ambiente (terreno, acqua, aria). La loro parete è ricca in acidi grassi, ciò che li rende tassonomicamente unici e conferisce loro caratteristiche particolari: poco sensibili a sostanze acide, alcaline o alcooliche, poco visibili con le comuni tecniche di colorazione, crescita lenta che necessita di terreni particolari, poco influenzati dai comuni antibiotici.

Delle oltre 100 specie identificate, alcune sono patogene obbligate, altre rivestono un carattere opportunisto, altre ancora interessano unicamente l'ambiente. Per quel che concerne l'effetto sull'uomo si distinguono nel complesso dei micobatteri tubercolari (MT) cui appartengono *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti* e nel gruppo dei cosiddetti atipici o micobatteri non tubercolari (MNT, MOTT in inglese) che comporta germi animali o ambientali a patogenicità occasionale. Il riscontro di MNT nei campioni clinici necessita una valutazione accurata per distinguere tra contaminazione,

colonizzazione o malattia invasiva. In genere, i MNT non si trasmettono da uomo a uomo e causano un'infezione severa solo in presenza di un'immunodeficienza profonda.

Va rilevato che le infezioni da MT sono soggette a dichiarazione obbligatoria in tutti i paesi. Si dispone dunque di statistiche che permettono di comparare regioni e periodi di tempo. Per i bacilli del secondo gruppo, poco interessanti per la salute pubblica, in generale non si raccolgono dati esaustivi, si ricorre piuttosto a studi puntuali in gruppi a rischio.

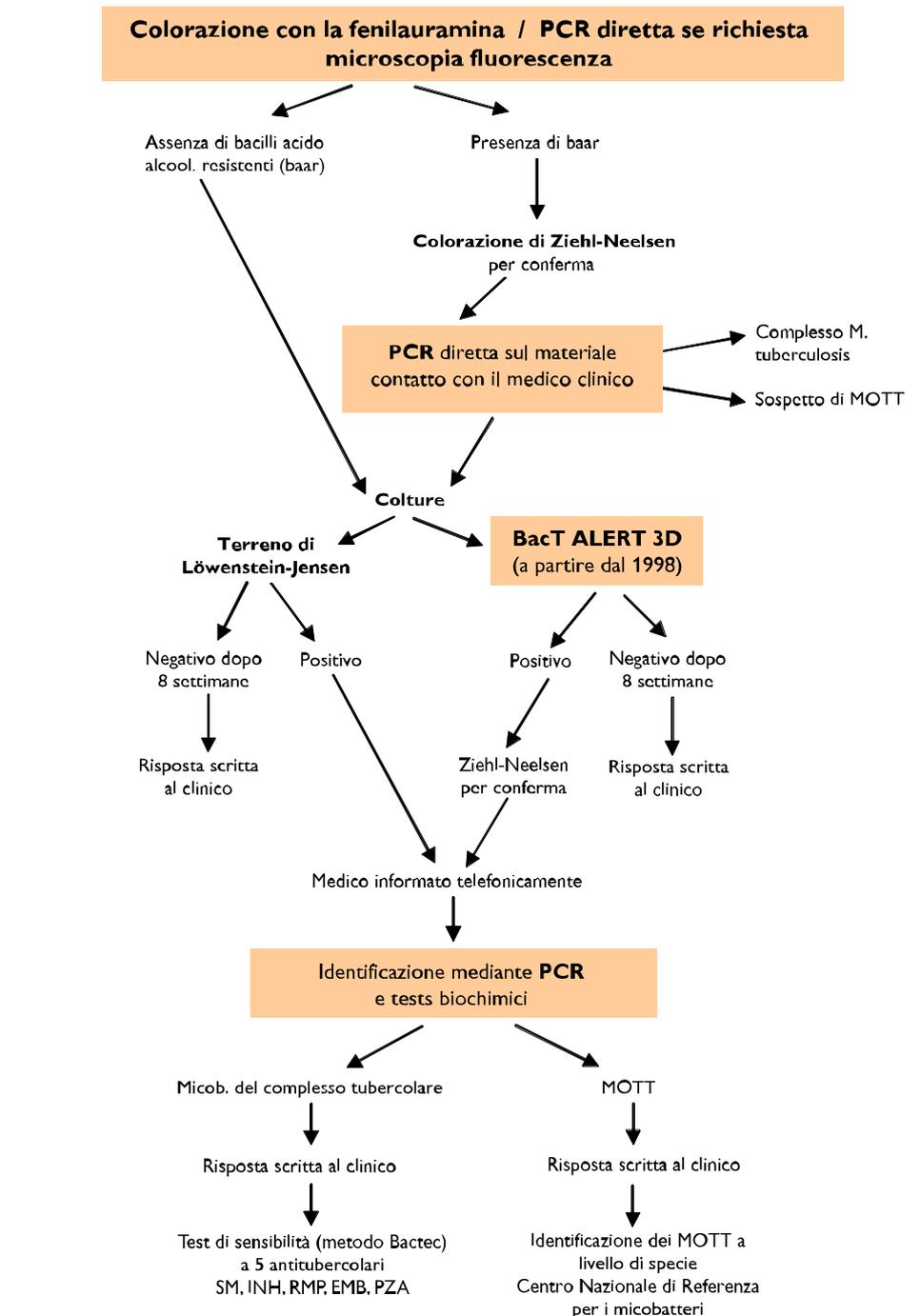
Il ceppo BCG utilizzato per il vaccino è un derivato di *M. bovis*. Quanto a *M. leprae* si distingue per essere strettamente legato all'uomo, non coltivabile in vitro e per la contagiosità limitata. *M. microti* et *M. canettii*, specie rare e di difficile identificazione sono anch'essi classificati tra i micobatteri tubercolari.

Materiali e metodi

I dati sono stati raccolti in maniera prospettiva e analizzati con Epiinfo 6. Le informazioni concernenti il paziente provengono dal formulario di richiesta d'analisi e in alcuni casi dal medico curante.

La figura A riassume il protocollo attualmente utilizzato all'ICM. Per quel che concerne l'evoluzione del procedimento analitico, gli unici cambiamenti di rilievo sono stati l'introduzione del sistema Bactec 460TB nel 1990, la sua sostituzione con BacT ALERT 3D nel 1998 e la messa a punto della PCR nel 1999.

L'esame diretto dell'espettorato mantiene il suo valore per la rapidità e per la valutazione della contagiosità (vedi tabella 2). Malgrado l'automatizzazione, le colture tradizionali su Löwenstein-Jensen sono state mantenute. Tutti i MNT così come i ceppi MT anomali sono inviati al Laboratorio Nazionale di Riferimento a Zurigo per tipizzazione e controlli supplementari.



Risultati microbiologici

Dal 1978 al 2003, il servizio di micobatteriologia dell'ICM ha analizzato 76.136 campioni clinici ciò che ha permesso di isolare 1.160 stipiti, 913 del complesso tubercolare (MT) e 247 micobatteri "atipici" (MNT).

Il numero di nuovi casi varia da un mini-

mo di 26 (1988) ad un massimo di 66 (1992), la media si situa a 44 - 45 casi all'anno. Negli ultimi anni si nota una diminuzione dei batteri MT parzialmente compensata da un aumento dei MNT, nell'insieme la curva ha un andamento ondulatorio (figura 2). Si può evidenziare un cambiamento nell'evoluzione in quanto la tendenza fino al 1988 sembrava fosse indirizzata verso l'eradicazione.

1 Micobatteri di primoisolamento, 1978 - 2003

	Numero	Percentuale
Micobatteri tubercolari		
<i>M. tuberculosis</i>	888	97,3
<i>M. bovis</i>	16	1,8
<i>M. africanum</i>	5	0,5
<i>M. bovis-BCG</i>	4	0,4
Totale	913	100,0
Micobatteri non tubercolari		
<i>Compl. avium-intracellulare</i>	77	31,2
<i>M. gordonae</i>	48	19,4
<i>M. xenopi</i>	40	16,2
<i>M. terrae</i>	13	5,3
<i>M. fortuitum</i>	12	4,9
<i>M. malmoense</i>	10	4,0
<i>M. kansasii</i>	8	3,2
<i>M. chelonae</i>	5	2,0
<i>M. nonchromogenicum</i>	5	2,0
<i>M. simiae</i>	3	1,2
Altri*	9	3,6
Non identificati	17	6,9
Totale	247	100,0

* Altri
 2 ceppi: *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*
 1 ceppo: *M. branderi*, *M. flavescens*, *M. interjectum*

2 Esame microscopico diretto dell'espettorato

	Classe*	MT	MNT
Negativo	0	147 (32%)	120 (93%)
<10 baar/100 campi	+	71	3
1-10 baar/10 campi	++	47	2
1-10 baar/campo	+++	68	2
10-100 baar/campo	+++	73	2
>100 baar/campo	+++++	54	-
		460	129

* Classificazione secondo Le Minor e M.Véron
 ** baar = bacilli alcool-acido resistenti

si sono così ripartiti: 51% espettorati, 19% aspirati e lavaggi bronco-alveolari, 7% urine, 7% succo gastrico, 5% biopsie, 5% pus, 3% puntioni pleuriche, 1% sangue, 1% feci, 0,5% liquido cefalorachidiano. Il materiale di origine polmonare (espettorati, secrezioni bronchiali, prelievi pleurici e gastrici) rappresenta circa l'80% dei campioni sia per i MT che per i MNT.

Nel liquido cefalorachidiano si è trovato solo *M. tuberculosis*. Nel sangue sono stati riscontrati soprattutto dei MNT (12 casi su 14 prelievi, di cui 10 dovuti a *M. avium-intracellulare*), come pure nelle feci (7 su 10).

L'esame microscopico diretto è risultato positivo per 57% dei prelievi con MT, ma solo nel 10% dei casi di MNT. In 2,6% degli esami non c'è stata una conferma per coltura (nessuna crescita o decesso del paziente prima della messa in coltura).

Per quel che concerne i 460 espettorati con micobatteri tubercolari, 68% erano positivi all'esame diretto (tabella 2).

L'antibiogramma interessa solo i bacilli del complesso *M. tuberculosis*: 86% degli stipti sono risultati sensibili a tutti gli antitubercolari saggiati, 9% resistenti a un farmaco, 4% resistenti a 2 e 0,5% resistenti a 3 o più farmaci (a causa della resistenza naturale, è stata esclusa la pirazinamide dai test di *M. bovis* e *M. bovis-BCG*). I risultati per le singole sostanze e per l'associazione isoniazide-rifampicina sono illustrati nella tabella 3. Non si nota una tendenza chiara, gli isolati a sensibilità ridotta o totalmente resistenti sono infatti distribuiti in modo sporadico su tutto il periodo considerato.

Profilo dei pazienti colpiti da tubercolosi

I dati demografici a nostra disposizione sono riassunti nella tabella 4. Per dare un'idea dell'evoluzione abbiamo analizzato separatamente il primo e l'ultimo decennio. Il sesso maschile è il più presente, sia complessiva-

La tabella 1 illustra i risultati della tipizzazione. Nel gruppo dei MT sono stati identificati 888 ceppi di *M. tuberculosis* (97,3%), 16 di *M. bovis*, 5 di *M. africanum* e 4 d'origine vaccinale (BCG). Nel gruppo dei MNT, i 230 ceppi identificati appartenevano a 16 differenti specie, gli altri 17 non hanno potuto essere classificati. Il complesso *M. avium-intracellulare* è stato reperito 77 volte (31,2% dei MNT), la

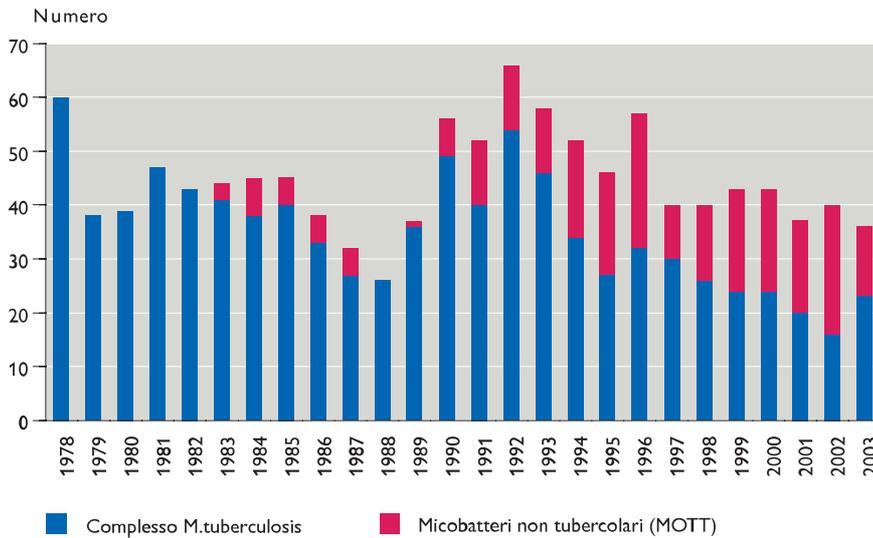
sua importanza nel corso del tempo appare nella figura 3.

In 6 pazienti sono stati riscontrati 2 differenti tipi di micobatteri: 1 caso con *M. xenopi* e *M. kansasii* e 5 casi di *M. tuberculosis* associato ad un'altra specie. Tre pazienti hanno presentato infezioni con stipti diversi nello spazio di mesi o di anni.

I prelievi che hanno portato alla diagno-

B

Micobatteri di primisolamento - ICM 1978-2003



mente (62%), sia nei diversi sottogruppi. L'età mediana si situa a 51 anni nel collettivo totale, a 64 per i pazienti d'origine svizzera e a 36 per gli stranieri. Comparando il primo e l'ultimo periodo, si nota che al momento della diagnosi gli svizzeri sono sempre più anziani e gli stranieri sempre più giovani. Complessivamente, gli indigeni rappresentano il 56% dei pazienti da noi diagnosticati (v. tab. 4), va però notato che la proporzione era di 66% nel primo decennio ed è scesa a 48% nell'ultimo. La figura D presenta la distribuzione dell'età nei due gruppi, per il periodo 1994-2003.

Tra gli stranieri, si nota una diminuzione degli europei (da 90% a 62%) ed un aumento dei pazienti provenienti dagli altri continenti, soprattutto da quello africano (da 0,7% a 18%). Il gruppo più consistente è rappresentato dagli Italiani, il cui numero però continua a decrescere ed è passato da 78 (19% del totale) nel primo decennio a 26 (10%) nell'ultimo.

L'ultima infezione da *M. bovis* è stata constatata nel 1998, la frequenza massima è stata di 3 casi nel 1983. Su 16 pazienti, 14 erano indigeni d'età compresa tra i 45 e i 90 anni, uno proveniva dalla Germania ed il più giovane dalla Spagna (paziente di 30 anni).

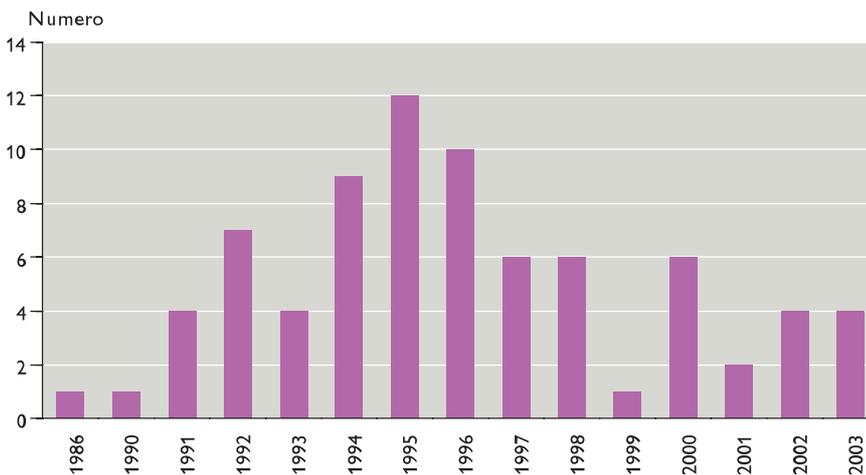
M. africanum è stato isolato in soggetti relativamente giovani (16 - 39 anni), 1 d'origine svizzera, 1 d'origine italiana e 3 provenienti dall'Africa.

Dei 913 casi di tubercolosi da noi identificati, 83 (9%) presentavano una storia di progressa tubercolosi, 478 (52%) avevano un'infezione recente e per i rimanenti l'origine non ha potuto essere stabilita.

E' risaputo che gruppi di popolazioni immigrate che frequentemente si trovano in condizioni di disagio igienico ed abitativo, portano ad un incremento dei casi di tubercolosi. Nella tabella 5 abbiamo verificato l'origine geografica dei casi di TBC dovuti al complesso *M. tuberculosis*, dal 1978 al 2003. Anche nel nostro microcosmo possiamo constatare che negli anni 1992-1993, a causa della guerra civile, i casi dovuti a persone provenienti dall'ex Jugoslavia sono aumentati fino a 8 casi annui.

C

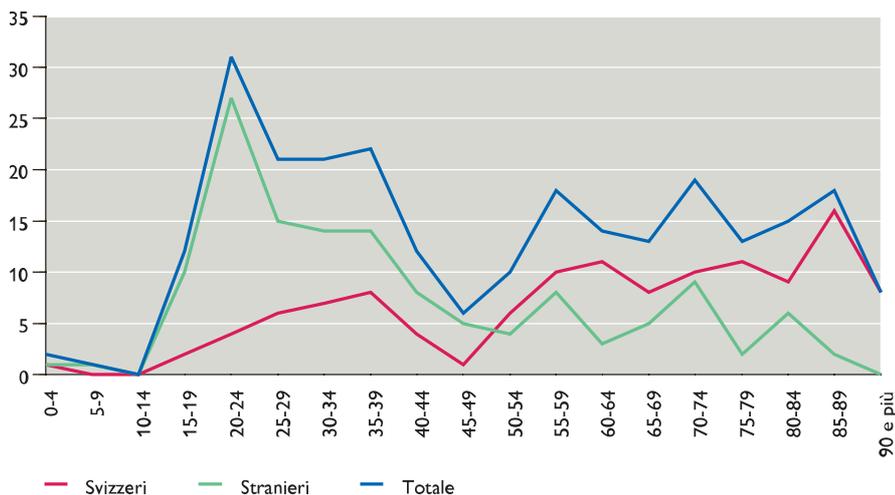
Distribuzione annuale dei micobatteri del Complesso *M. avium-intracellulare*



3

Sensibilità del Complesso *M. tuberculosis*

	Ceppi analizzati		Ceppi sensibili	
	Assoluti	%	Assoluti	%
Micobatteri tubercolari				
Isoniazide	868	92		
Streptomycina	868	93		
Etambutolo	868	99		
Rifampicina	842	98		
Pirazinamide	478	99		
Isoniacida + Rifampicina	842	91		



4 Caratteristiche dei pazienti colpiti da tubercolosi

	Primo periodo 1978-1987	Ultimo periodo 1994-2003	Totale 26 anni 1978-2003
Totale nuovi casi	406	256	913
Uomini	241 (59%)	152 (59%)	566 (62%)
Donne	165	104	347
Età (mediana, limiti)	54 anni, 0-98	49 anni, 1-95	51 anni, 0-98
Svizzeri	260	122	508
Stranieri	135	134	394
Sconosciuti	11	–	11
Pazienti svizzeri	260 (66%)	122 (48%)	508 (56%)
Uomini	153 (59%)	69 (57%)	310 (61%)
Donne	107	53	198
Età mediana (in anni)	61	66	64
Pazienti stranieri	135 (34%)	134 (52%)	394 (44%)
Uomini	82 (61%)	83 (62%)	250 (63%)
Donne	53	51	144
Età mediana (in anni)	41	33	36
Origine:			
Europa	122	84	307
Africa	1	24	33
Americhe	5	16	29
Asia	3	10	20
Sconosciuta	4	–	5

Parallelamente nello stesso periodo si è registrato un forte afflusso di richiedenti d'asilo provenienti da quest'area geografica. A titolo comparativo negli anni 1978-1990 registravamo uno o due casi annui (media 1,9), dovuti a pazienti della stessa origine.

Discussione

L'automatizzazione e le tecniche molecolari (Bactec, PCR) hanno permesso d'accelerare i tempi di rivelazione e di identificazione, hanno avuto però un'incidenza minima sulla

sensibilità dell'analisi. Le colture tradizionali su terreni solidi restano, malgrado la lentezza della crescita, il metodo di riferimento.

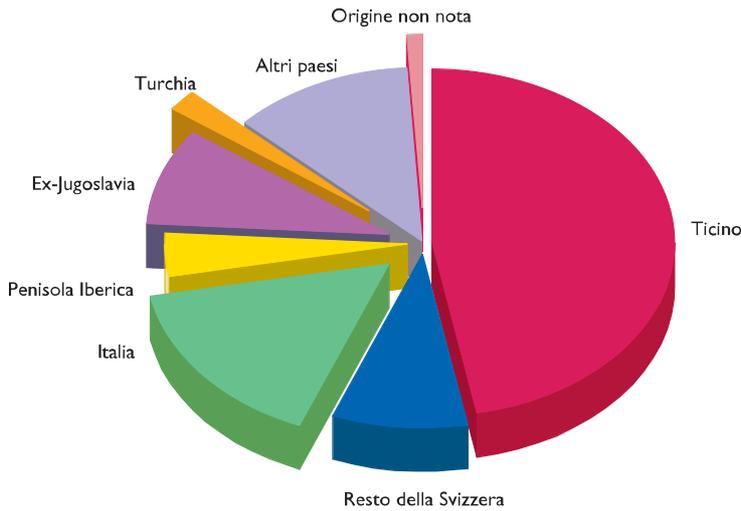
Sebbene il bacino d'utenza dell'ICM corrisponda ad un'unità geografica precisa, non è possibile dai dati di laboratorio calcolare gli indici di incidenza, in quanto alcuni pazienti residenti in Ticino sono curati fuori Cantone e all'inverso pazienti d'oltralpe possono venir diagnosticati da noi. Quanto ai pazienti stranieri, è difficile sapere se si tratta di persone domiciliate, di passaggio o di richiedenti d'asilo, per cui non è possibile riferirli ad un denominatore quale sarebbe la popolazione residente. È compito delle autorità nazionali redigere le statistiche basandosi sulle notifiche provenienti dai laboratori e dai medici curanti. I dati per la Regione europea dell'OMS sono pubblicati su Internet dal gruppo EuroTB. Va notato che la dichiarazione obbligatoria concerne tutti i casi di tubercolosi che necessitano trattamento, dunque anche i casi senza conferma microbiologica che per la Svizzera sono pur sempre il 17,5%.

La sorveglianza costante dei dati di laboratorio permette perlomeno di seguire l'evoluzione temporale e di constatare, malgrado un andamento fluttuante, una diminuzione della tubercolosi soprattutto nei pazienti svizzeri (v. tab. 5).

Dato che ormai più del 50% dei casi di tubercolosi concerne la popolazione straniera, i nostri dati sono fortemente influenzati dai flussi migratori, in particolare dalle persone provenienti dai paesi ad alta endemia. La curva dell'età riflette la situazione tipica dei paesi dell'Europa occidentale con un picco di giovani stranieri ed un picco d'anziani indigeni. La diminuzione del numero assoluto di casi e la predominanza del sesso maschile sono altresì constatati a livello nazionale.

I pazienti svizzeri affetti da tubercolosi bovina sono più anziani di quelli colpiti da *M. tuberculosis* (mediana per l'età 69, rispettivamente 64), d'altro canto l'ultimo caso diagnosticato risale a oltre 5 anni fa. Questo lascia supporre che si tratti di riattivazione

E Origine geografica dei nuovi casi di tubercolosi diagnosticati in Ticino (1978 - 2003)



Per quel che riguarda i MNT, mancando di dati clinici non è sempre possibile stabilire la rilevanza dell'infezione. Nella maggioranza dei casi, solo la messa in evidenza in materiali normalmente sterili permette di fare la differenza tra colonizzazione e malattia invasiva. Ciò nonostante la curva dell'infezione da *M. avium-intracellulare* sembra seguire la storia dell'HIV, con un massimo durante i primi anni dell'epidemia ed una diminuzione a partire dall'utilizzo dei farmaci antiretrovirali.

In conclusione riteniamo che la valutazione su lunghi periodi di un elevato numero di campioni, contribuisca a migliorare le conoscenze riguardo all'epidemiologia della tubercolosi e delle micobatteriosi atipiche a livello regionale ma anche a livello nazionale e internazionale.

endogena di focolai dovuti al contatto col bacillo avvenuto prima del risanamento dei bovini effettuato nella seconda metà degli anni quaranta.

Sul fronte della sensibilità ai farmaci anti-tubercolari, la situazione è stabile e non allar-

mante. Alla luce dell'evoluzione constatata in altri paesi, conviene nondimeno mantenere un controllo stretto, tanto più che non si intravede l'apparizione di nuove molecole altrettanto efficaci e ben tollerate come quelle attualmente in uso.



Cartellone degli anni '20 "L'igiene di rigore" per lottare contro la tubercolosi. Regole igieniche più che mai attuali.

5 Casi di TBC dovuti al complesso di *M. tuberculosis* dal 1978 e arrivi internazionali dal 1981, per alcune nazionalità

	Svizzeri		Italiani		Spagnoli o Portoghesi		Jugoslavi (o ex)		Turchi		Altri stranieri	Totale
	TBC		TBC	Arrivi	TBC	Arrivi	TBC	Arrivi	TBC	Arrivi	TBC	TBC
1978	36		17	...	—	...	2	...	—	...	5	60
1979	26		8	...	—	...	1	...	1	...	2	38
1980	18		12	...	—	...	—	...	4	...	5	39
1981	33		8	3.246	1	176	1	161	—	82	4	47
1982	29		8	2.123	4	245	—	188	—	68	2	43
1983	32		6	1.799	—	200	1	138	—	60	2	41
1984	22		7	1.593	2	226	3	159	1	41	3	38
1985	23		5	1.613	1	374	3	250	3	47	5	40
1986	23		2	1.761	1	443	3	311	1	55	3	33
1987	18		5	1.582	2	426	1	333	—	54	1	27
1988	11		5	1.586	—	516	4	364	1	68	5	26
1989	21		9	1.591	1	512	2	570	1	130	2	36
1990	31		8	1.850	1	668	4	842	1	222	4	49
1991	18		8	1.543	1	575	5	1.353	1	345	7	40
1992	26		9	1.864	5	916	8	1.851	2	176	4	54
1993	19		6	1.412	5	737	8	1.739	1	115	7	46
1994	19		4	1.459	2	710	3	1.248	—	128	6	34
1995	16		—	1.810	1	661	6	1.196	1	192	3	27
1996	19		4	1.065	1	344	3	318	—	104	5	32
1997	14		4	1.088	—	242	4	331	1	80	7	30
1998	10		1	1.118	4	182	8	228	—	85	3	26
1999	10		2	1.345	—	176	6	33	—	122	6	24
2000	12		4	1.226	—	199	2	25	—	85	6	24
2001	12		1	1.275	—	183	1	31	1	112	5	20
2002	2		2	1.585	2	402	3	6	—	93	7	16
2003	8		4	...	—	...	1	...	—	...	10	23

Fonte: TBC; Istituto cantonale di microbiologia, Bellinzona / arrivi internazionali; statistica annuale ESPOP (Ustat)

Bibliografia

Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med* 2001, 344, 17:1294-1303.

EuroTB. Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2001. <http://www.eurotb.org/>.

Lazzaro M, Cassis e gruppo di lavoro. Lotta alla tubercolosi nel Cantone Ticino. Salute pubblica 2, 2002 (<http://www.ti.ch/med>).

Le Minor L et Véron M Bactériologie Médicale. Paris: éd. Flammarion, 1989.

Office fédéral de la santé publique. Elévation de l'âge médian de la tuberculose. *Bulletin OFSP* 2000, 7: 144-145.

Office fédéral de la santé publique. La tuberculose en Suisse en 1999 et 2000. *Bulletin OFSP* 2002, 9: 168-173.

Office fédéral de la santé publique. Rési-

stance aux antituberculeux en Suisse. *Bulletin OFSP* 2001, 13: 258-260.

Peduzzi R., Michelini V., Pagano E., Tuberculosis e micobatteriosi atipiche. *Tribuna medica* 1998, 5-14.

Pfyffer G E, Auckenthaler R, van Embden J D A, et al. *Mycobacterium canettii*, the Smooth Variant of *M. tuberculosis*, Isolated from a Swiss Patient Exposed in Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 1998, 4 (4): 631-4.

Pfyffer GE. Bacilles tuberculeux rares. *Bollettino dell'Ufficio della Sanità Pubblica* 2003, 28: 484-85.

Pfyffer GE. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose. *Bollettino dell'Ufficio della Sanità Pubblica* 2002, 9: 175-76.

van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa.

Int J Syst Bacteriol. 1997, 47(4):1236-45.

van Soolingen D, van-der-Zanden AG, de Haas PE, et al. Diagnosis of *Mycobacterium microti* infections among humans by using novel genetic markers. *J Clin Microbiol*. 1998, 36(7):1840-5.

Vincent V et Rastoji N. Apport de la biologie moléculaire en mycobactériologie in: Feney J, Renaud F, Hansen VV, Bollet C, eds. *Précis de Bactériologie Clinique*. Paris: ESKA, 2000; 1095-1106.

Wayne LG, Good RC, Böttger EC, et al. 1996. Semantide and chemotaxonomy-based analyses of some problematic phenotypic clusters of slowly growing mycobacteria, a cooperative study of the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. *Int J Syst Bacteriol* 46: 280-297.

World Health Organisation. Global tuberculosis control - WHO Report 2001. http://www.who.int/gtb/publications/global_brep01/. ■