TUBERCOLOSI

La tubercolosi (TB) è una malattia batterica causata dal *Mycobacterium tuberculosis* (Foto 1) e *Mycobacterium bovis*, agenti che causano la tubercolosi nell'uomo e negli animali, rispettivamente. Si stimano circa 8,8 milioni di nuovi casi ogni anno, con 1,5 milioni di decessi nel 2010 (WHO 2011). La Tubercolosi bovina è ancora comune nei paesi in via di sviluppo con perdite economiche dovute alla morte di animali, alla cronicizzazione della malattia e alle restrizioni commerciali. Diversi casi di tubercolosi umana causata da *M. bovis* sono state descritte negli ultimi anni in varie parti del mondo. Oltre a *M. bovis*, è stata documentata la trasmissione di *M. tuberculosis* da esseri umani infetti ad animali e viceversa. Tra gli animali domestici, il *M. tuberculosis* è stato più frequentemente identificato come causa d'infezione nei bovini, che hanno la possibilità di acquisire la stessa per inalazione di bacilli da erba contaminata con urina infetta umana, feci, o espettorato di soggetti (spesso addetti alla mungitura) con tubercolosi polmonare attiva. Una approfondita indagine microbiologica sui campioni di animali e di esseri umani è indispensabile a tutela della salute pubblica, per confermare e differenziare i micobatteri nei luoghi dove *M. bovis* e *M. tuberculosis* coesistono (Thakur *et al*. 2012).

EZIOLOGIA

La Tubercolosi causata dal complesso *M. tuberculosis* è riconosciuta come una malattia antica degli esseri umani e degli animali. I micobatteri patogeni che colpiscono gli esseri umani e/o animali comprendono *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. pinnipedii, M. bovis subsp. caprae, e M. microti.*

EPIDEMIOLOGIA

La trasmissione di questi agenti patogeni è ben descritta e avviene principalmente attraverso il contatto con il bestiame, il consumo di carne di animali infetti o attraverso il consumo di alimenti e bevande contaminati, soprattutto il latte crudo (Solomon 2014).

A livello globale, la maggior parte dei casi di tubercolosi sono causati da *M. bovis* e i bovini sono il principale serbatoio (Müller *et al.* 2013). Non sono esclusi altri animali domestici quali cani e gatti quali possibili fonti di infezione per l'Uomo. Alcuni recenti lavori hanno infatti evidenziato la malattia nel gatto domestico di cui però rimane poco chiara la fonte di infezione. Si è pensato a contatto con bestiame domestico infetto, a trasmissione da gatto a gatto o a trasmissione nosocomiale (il primo caso di diffusione nosocomiale di M. *bovis* nei gatti e stato documentato in una clinica veterinaria nella contea di Kildare, in Irlanda, a seguito di chirurgia di routine; Murray *et al.* 2015).

La trasmissione di batteri tubercolari agli esseri umani di solito avviene per inalazione di aerosol contenenti goccioline di bacilli tubercolari che possono essere trasmessi tra gli esseri umani e gli animali in modo bidirezionale, per inalazione o tramite il consumo di latticini e carne contaminati.

A livello mondiale l'OMS stima che nel 2012 si siano verificati circa 8,6 milioni di nuovi casi di tubercolosi, pari a 122 casi ogni 100.000 abitanti. La stima delle diagnosi di TB in persone con concomitante infezione da HIV si attesta al 13% dei casi totali.

Il 58% dei casi mondiali di tubercolosi è in Asia; in India e in Cina si conta il più alto numero assoluto di diagnosi pari, rispettivamente, al 26% e 12% dei casi totali. La malattia è tra le principali cause infettive di morte del mondo, seconda solo a HIV/AIDS. L'OMS stima che nel 2011 ci siano stati 1,4 milioni di decessi dovuti a TB e 8,7 milioni di nuovi casi. Mentre la TB è stata largamente controllata nel mondo sviluppato, gli sforzi tesi al controllo hanno avuto meno successo in Africa, Asia e di particolari zone dell'Europa orientale.

Un recente studio condotto in Vietnam ha rilevato che la prevalenza di TB è stata di 1,6 volte superiore a quella stimato in precedenza dall'OMS (Begun 2013). Negli ultimi decenni, nonostante gli importanti progressi verso il controllo e/o eradicazione della tubercolosi nei paesi industrializzati, questa malattia rimane altamente prevalente negli esseri umani e negli animali domestici in diversi paesi del mondo (WHO 2011).

Per quanto riguarda il ruolo degli animali da compagnia, la TBC nel cane è stata diagnosticata radiograficamente e istologicamente per la presenza di organismi acido-resistenti compatibili con micobatteri. Il cane descritto nello studio presentava una storia di stretto contatto con 14 persone positive alla prova intradermica per la TBC, appartenenti alla stessa famiglia. In un altro studio è stato identificato *M. bovis* in un cane che viveva in una fattoria, non presentava sintomi clinici evidenti, e che aveva avuto una storia di co-abitazione con bufali positivi alla tubercolina. L'inalazione e l'ingestione di cibo contaminato con espettorato sembra essere la principale fonte di trasmissione di *M. tuberculosis* da esseri umani infetti a cani. Molti animali da compagnia infetti con *M. tuberculosi*s avevano nell'anamnesi una storia di condivisione di ambiente con esseri umani infetti da tubercolosi, o comunque avevano avuto contatto intimo con i proprietari infetti. I risultati di infezioni sperimentali hanno portato alla conferma che la trasmissione di *M. tuberculosis* tra cani infetti e sani tenuti in stretto contatto è possibile, suggerendo che i cani naturalmente infetti possono essere continue fonti di infezione per l'uomo e altri animali. La rilevazione di *M. tuberculosis* in campioni di lavaggio bronchiale, urina e feci del cane oggetto dello studio suggerisce una ipotetica eliminazione anche per queste vie nell'ambiente domestico. Nello studio si descrive una forma inusuale di infezione disseminata causata da *M. tuberculosis* in un cane ed è il primo rapporto di tubercolosi canina diagnosticata con PCR in Brasile (Martinho *et al*. 2013).

Diverse specie selvatiche sono state riconosciute come serbatoi di tubercolosi da *M. bovis* in diverse aree del mondo, costituendo fonte d'infezione per il bestiame domestico. Il cinghiale eurasiatico (*Sus scrofa*) è sempre più considerato come un attore rilevante nell'epidemiologia della tubercolosi. Il monitoraggio della tubercolosi nei cinghiali diventa uno strumento fondamentale per stabilire il controllo per questa malattia. Per stimare l'esposizione dei cinghiali selvatici al complesso *M. tuberculosis* (MTC) in Francia, sono stati testati 2.080 campioni di siero provenienti da animali cacciati in 58 "dipartimenti" francesi, utilizzando l'ELISA come test di screening. L'uso di un test ELISA per la ricerca di anticorpi nei cinghiali ha permesso per la prima volta la descrizione geografica della distribuzione di MTC nel cinghiale su larga scala in Francia. Dal lavoro si evince che l'esposizione di cinghiali a MTC è coerente con focolai di tubercolosi nei bovini e che la distanza media tra un cinghiale sieropositivo e il bestiame è di 13 km, compatibile con la capacità di movimento quotidiana di un cinghiale (un maschio può arrivare a coprire fino a 38 km). La maggior parte delle aree coinvolte corrispondono ai luoghi in cui l'infezione da TB è stata scoperta in individui selvatici, principalmente nei cinghiali, cervo rosso e tassi, nel corso degli ultimi 10 anni. Inoltre, in queste regioni caratterizzate da un'importante produzione di bovini da carne, l'allevamento copre un grande territorio con un lungo soggiorno nei pascoli, situazione che favorisce il rischio di contaminazione ambientale dal contatto con la fauna selvatica. Il test ELISA potrebbe essere utilizzato come un primo grande strumento di screening per la sorveglianza di TB a livello di popolazione selvatica del cinghiale (Richomme *et al.* 2013).

Pertanto, in alcune condizioni ecologiche il cinghiale potrebbe svolgere un ruolo di divulgatore di tubercolosi. In queste circostanze, il monitoraggio della tubercolosi nella fauna selvatica diventa uno strumento chiave per la definizione di meccanismi di eradicazione della malattia dalle popolazioni di animali domestici.

PATOGENESI

La malattia nel cane resta in gran parte mal diagnosticata o non rilevata avendo comunemente un decorso subclinico. Nei cani che sviluppano i segni clinici, gli organi più colpiti sono i polmoni, l'intestino, il fegato e il rene. Indagini istologiche in cani con infezione polmonare da *M. tuberculosis* evidenziano lo sviluppo di un'infiammazione granulomatosa, caratterizzata dalla presenza dei batteri nel centro della lesione con coinvolgimento dei macrofagi, cellule epitelioidi, plasmacellule e fibroblasti, il tutto circondato da una capsula fibrosa.

Le lesioni granulomatose negli animali sono strettamente correlate alla resistenza del microrganismo alle risposte immunitarie umorali e cellulari e alla terapia con i farmaci convenzionali. Attualmente, l'identificazione di specie basata sulla PCR è diventata utile nella

classificazione tassonomica e nell'epidemiologia delle infezioni da micobatteri negli esseri umani e negli animali domestici.

DIAGNOSI

La PCR è utilizzata nella diagnosi d'infezione da *Mycobacterium* spp. Nonostante la crescita molto lenta di alcune specie di micobatteri e la necessità di terreni selettivi, la valutazione dei tassi di crescita e la pigmentazione delle colonie restano metodi pratici per la classificazione del genere *Mycobacterium* (Foto 2).

La bassa accuratezza dei test diagnostici a disposizione è uno dei fattori critici che ostacolano il successo dei programmi di eradicazione della Tubercolosi bovina. Attualmente, le tecniche diagnostiche disponibili possono mostrare difetti di sensibilità, soprattutto negli animali infettati di recente, consentendo a volte ad una percentuale elevata di bovini infetti di rimanere in allevamento tra un controllo e il successivo. Le carenze di affidabilità della diagnosi in animali più vecchi possono essere legate inoltre ad uno stato di anergia che può essere riscontrato in allevamenti con infezione cronica. (Álvarez 2014; Richomme *et al.* 2013).

PROFILASSI

M. tuberculosis è inattivato dalla pastorizzazione e dalle radiazioni solari, ma è in grado di resistere all'essiccamento ed è difficilmente inattivato dai comuni disinfettanti per la sua particolare costituzione chimica (frazione glicolipidica parietale, cere D), alla quale è da ricondurre anche il fenomeno dell'alcool-acido-resistenza. Ci sono prove che tale zoonosi abbia avuto un impatto significativo nel mondo occidentale prima dell'introduzione dei normali programmi di pastorizzazione del latte. Attualmente, nei paesi industrializzati, la tubercolosi bovina è ben controllata ed in molte aree eliminata.

BIBLIOGRAFIA

Álvarez J., Perez A., Marqués S, Bezos J., Grau A., De la Cruz ML., Romero B., Saez JL., Del Rosario Esquivel M., Del Carmen Martínez M., Mínguez O., De Juan L. & Domínguez L. 2014. Risk factors associated with negative in-vivo diagnostic results in bovine tuberculosis-infected cattle in Spain. *BMC Veterinary Research*, **10**,14.

Begun M., Newall A.T., Marks G.B. & Wood J.G.2013. Contact Tracing of Tuberculosis: A Systematic Review of Transmission Modelling Studies. *PLoS ONE*, **8**(9), e72470.

Martinho A.P.,Franco M.M., Ribeiro M.G.,Perrotti I.B.,Mangia S.H.,Megid J.,Vulcano L.C.,Lara G.H.,Santos A.C.,Leite C.Q.,de Carvalho Sanches O. & Paes A.C. 2013. Case Report: Disseminated *Mycobacterium* tuberculosis Infection in a Dog A*M. J Trop Med Hyg*, **88**(3), 596–600.

Müller B., Dürr S., Alonso S., Hattendorf J., Laisse C.J.M., D.C. Parsons S., van Helden P.& Zinsstag J. 2013. Zoonotic *Mycobacterium* bovis–induced Tuberculosis in Humans. *Emerg Infect Dis*,**19**,899-908.

Murray A., Dineen A., Kelly P., McGoey K., Madigan G., NiGhallchoir E. & Gunn-Moore A. 2015. Nosocomial spread of Mycobacterium bovis in domestic cats. *J Feline Med Surg*, **17**(2),173-180.

Richomme C., Boadella M., Courcoul A., Durand B., Drapeau A., Corde Y., Hars J., Payne A., Fediaevsky A. & Boschiroli M.L. 2013. Exposure of Wild Boar to *Mycobacterium tuberculosis* Complex in France since 2000 Is Consistent with the Distribution of Bovine Tuberculosis Outbreaks in Cattle. *PLoS One*, **8**(10), e77842.

Solomon H.M. 2014. Identification and survival studies of *Mycobacterium* tuberculosis within Laboratory-Fermented bovine milk. *BMC Research Notes***, 7**, 175

Thakur A., Sharma M., Katoch V.C., Dhar P. & Katoch R.C. 2012. Detection of *Mycobacterium* bovis and *Mycobacterium* tuberculosis from Cattle: Possible Public Health Relevance *Indian J Microbiol*, **52**, 289–291.

World Health Organization (WHO). 2011. Global tuberculosis control: WHO Report 2011. Geneva, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf.

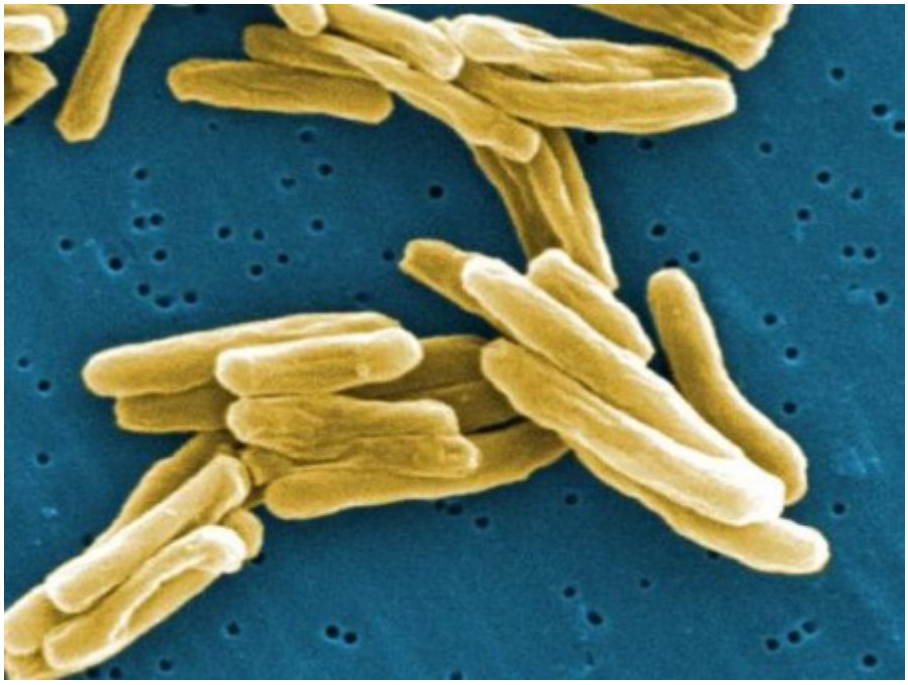

Foto 1) Bacillo *M. tuberculosis*(http://www.medicinalive.com/tag/tubercolosi/page/4/)

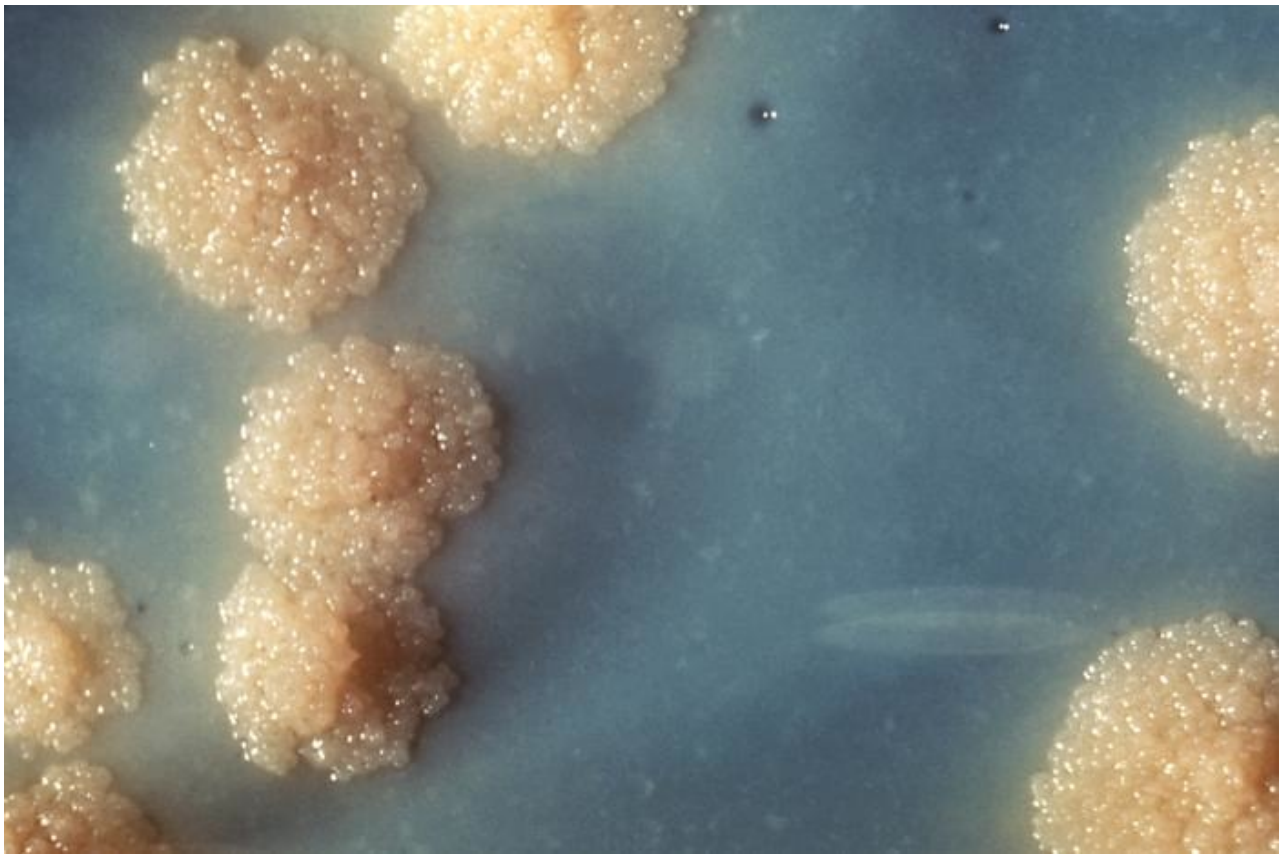

Foto 2) Coltura in vitro del *Mycobacterium tuberculosis* nella quale si nota la morfologia della colonia. http://www.bioblog.it/2007/03/12/tubercolosi-o-tbc/2007763/tubercolosi