

Rassegna

Review

# La tubercolosi ricorrente: recidiva o reinfezione esogena?

**Recurrent tuberculosis: relapse or reinfection?**

Consuelo Schirotti, Fabio Franzetti

Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Milano, A.O. Luigi Sacco, Milan, Italy

## INTRODUZIONE

Sulla base dei più recenti rapporti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si stima che nel 2011 siano stati diagnosticati circa 9 milioni di nuovi casi di infezione tubercolare, di cui 1,2 milioni in pazienti con infezione da HIV, principalmente nei paesi in via di sviluppo (Estremo Oriente, Sud America, Africa centro-meridionale) [1]. Negli ultimi due decenni la tendenza al costante decremento dei casi di tubercolosi (TB) nei paesi industrializzati ha subito un netto rallentamento. Questo fenomeno, inizialmente attribuito al diffondersi dell'epidemia da HIV, è oggi sostenuto innanzitutto dai casi di TB in migranti provenienti da paesi ad alta incidenza. In Italia, in base ai dati dei casi sottoposti a notifica nel 2008, i tassi di incidenza della TB sono pari a 7,66 per 100.000 abitanti e il tasso di mortalità (escludendo i pazienti con infezione da HIV) è pari allo 0,7 per 100.000 abitanti [2].

## IL PROBLEMA DELLE RICORRENZE

Si definisce ricorrenza di TB (*recurrence* in inglese) un nuovo episodio di TB che si manifesta successivamente al completamento di un ciclo di trattamento antitubercolare per una precedente TB. Le ricorrenze di TB possono essere dovute sia ad una recidiva (*relapse*), sia ad una reinfezione esogena (*exogenous reinfection*). Le

prime vengono comunemente associate ad un fallimento della terapia, mentre le reinfezioni esogene sono dovute all'esposizione ad un nuovo ceppo di *Mycobacterium tuberculosis* differente rispetto al precedente. Queste ultime vengono considerate molto meno frequenti; tuttavia, le recenti osservazioni che in aree ad alta endemia tubercolare il tasso di episodi di ricorrenze supera addirittura quello dei nuovi casi di TB, ha risvegliato l'interesse sull'argomento [3-5]. Infatti, la corretta attribuzione della genesi dell'episodio di ricorrenza ha ovvie implicazioni sulla scelta del nuovo ciclo terapeutico per il paziente, ma ha importanti ricadute pratiche anche per quanto riguarda le politiche di contenimento dell'infezione, la valutazione dell'efficacia dei trattamenti standard, le scelte dell'antibiotico profilassi dei contatti, nonché per le strategie nello sviluppo di un vaccino efficace.

## MECCANISMI E CAUSE DELLE RICORRENZE

### Recidive

Una recidiva di TB si verifica quando i bacilli tubercolari persistono dopo trattamento specifico. Le cause di tale fallimento terapeutico possono essere diverse: terapie subottimali per errori terapeutici, carenza di risorse o somministrazione di farmaci sottodosati, inefficacia di terapie standard per la presenza di farmacoresistenza, cicli terapeutici troppo brevi e, molto spesso, scarsa adesione del paziente a terapie articolate e di lunga durata [6]. Proprio perché legate ad un'inadeguatezza del trattamento, la gran parte delle recidive si verifica entro i primi 2 anni dalla fine del trattamento [7].

Corresponding author

Consuelo Schirotti

E-mail: consuelo.schirotti@unimi.it

### **Reinfezioni esogene**

Il completamento di un ciclo di terapia antitubercolare dopo un primo episodio di TB non garantisce una protezione da un secondo episodio dovuto ad un ceppo differente, contratto in seguito ad una successiva esposizione al bacillo tubercolare [6, 8, 9]. Tuttavia, può anche essere contemplata l'eventualità di un'infezione simultanea con due differenti ceppi di *M. tuberculosis*, a diversa sensibilità al trattamento antibiotico o con diverso grado di virulenza, in cui la presunta reinfezione esogena è il risultato di una selezione cronologica differenziata di ceppi non identificati al momento della prima diagnosi [9]. Recenti studi di immunologia clinica hanno evidenziato un vantaggio selettivo per le varianti clonali in grado di contenere la produzione di TNF- $\alpha$  nel secondo episodio di TB, mentre non sono state osservate differenze sostanziali nella velocità di crescita dei ceppi e dei livelli di citochine prodotti da cellule infettate durante entrambi gli episodi [10].

### **Applicazioni delle tipizzazioni molecolari**

Per quanto recidive e reinfezioni tubercolari dipendano da cause differenti, le manifestazioni cliniche della malattia risultano assolutamente indistinguibili e anche le informazioni anamnestiche (comorbidità, storia di trattamento, *compliance*, nuova esposizione al microrganismo) spesso non sono in grado di fornire elementi utili a differenziare le due tipologie di ricorrenza.

La soluzione del problema è stata garantita dalle analisi di epidemiologia molecolare, in grado di distinguere in modo specifico e sensibile quali ricorrenze siano classificabili come recidive e quali come reinfezioni esogene, a seconda che il ceppo del primo e secondo episodio siano i medesimi o differiscano fra loro. Ad oggi le metodiche molecolari più accurate per la tipizzazione dei ceppi di *M. tuberculosis* vanno considerate la *Restriction Fragment Length Polymorphisms* (RFLP) [11] e il *Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit Variable Number Tandem Repeat* (MIRU-VNTR) [12].

### ■ **STIMA DEL FENOMENO**

Dei 6,2 milioni di casi di TB ufficialmente notificati nel mondo nel 2011, 0,3 milioni di casi sono stati classificati come ricorrenze [1]. Nei paesi ad alta incidenza la percentuale di ricorrenze oscilla in media tra il 5 e il 15% mentre per quel-

li a bassa incidenza non supera in media il 2% [13]. Nell'ultimo decennio (1999-2008) il sistema di notifica italiano della TB ha documentato anche i casi di recidiva, che hanno rappresentato in media circa l'11% del totale dei casi segnalati con un picco percentuale del 13,4% nel 2001, mentre negli anni successivi la proporzione si è assestata nel tempo fino a raggiungere un valore percentuale pari al 9,2% nel 2008. Gli studi che hanno analizzato la rilevanza del fenomeno in base alla sua origine (reinfezione o recidiva) stimano che le ricorrenze dovute alle reinfezioni siano nettamente meno numerose rispetto alle recidive, anche in pazienti che hanno effettuato un trattamento soddisfacente [3, 14, 15]. Tuttavia un'indicazione precisa sui tassi di incidenza separati di recidive e reinfezioni esogene è stato oggetto di pochi studi che hanno offerto risultati non sempre concordanti. Tra questi, uno studio di coorte del 2001 nella popolazione dei minatori del Sud Africa ha rilevato tassi di recidiva del 3,3/100 persone/anno nella popolazione HIV-positiva e del 4,1/100 persone/anno nella restante popolazione, mentre i tassi delle reinfezioni esogene erano rispettivamente il 5,3/100 persone/anno (HIV-positivi) e lo 0,2/100 persone/anno (HIV-negativi) [16]. Uno studio più recente effettuato a Shanghai in Cina, un altro dei paesi più colpiti dalla TB, ha rilevato un tasso di recidive pari al 10,4/100 persone/anno e di reinfezioni esogene pari al 16,6/100 persone/anno [17].

### ■ **ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO PER RICORRENZE DA TB: RECIDIVA O REINFEZIONE SOGENA**

Una revisione sistematica della letteratura sull'argomento ha consentito di individuare più di 20 lavori dal 2000 al 2013 sulle ricorrenze di TB. Tra gli obiettivi di molti di questi studi vi era quello di stimare l'entità del fenomeno e di identificarne i fattori predisponenti [3, 18-30] (Tabelle 1 e 2). Solo una parte di questi lavori ha, però, operato una distinzione tra reinfezioni esogene e recidive impiegando le metodiche di biologia molecolare [3, 16, 21, 25, 26, 31] (Tabella 3). Quasi sempre i risultati non sono stati risolutivi, in considerazione della ridotta numerosità delle casistiche. Tuttavia, una revisione dei dati disponibili consente una valutazione preliminare sul ruolo di alcuni dei fattori in esame, tenendo conto che molti degli studi selezionati sono stati condotti in popolazioni di paesi

ad alto livello di prevalenza di TB e tra pazienti appartenenti a gruppi sociali "chiusi" (minatori, soggetti che frequentano ambulatori per la cura delle infezioni da HIV, ecc.), la cui realtà non riflette necessariamente quella della popolazione generale e tanto meno quella dei pazienti appartenenti a paesi a bassa incidenza di TB, come l'Italia.

### Dati anagrafici

L'età alla comparsa della ricorrenza di TB non viene messa in relazione con un maggior rischio di reinfezione esogena [3, 16], anche se uno studio condotto in Malawi ha mostrato che l'eventualità di una reinfezione esogena tende a ridursi con l'aumentare dell'età anagrafica [21]. Lo stesso studio ha identificato nel sesso femminile un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di reinfezioni esogene, dato non confermato da altri autori [3, 21].

### Condizioni sociali e lavorative

Uno studio sui minatori africani ha osservato un maggior rischio (non statisticamente significativo) di reinfezione esogena tra lavoratori con esperienza lavorativa ridotta (<10 anni), mentre tra pazienti del nord Europa (Danimarca) vi è una tendenza ad un maggior rischio di recidiva tra pazienti senza condizione abitativa stabile [16, 25]. Questo stesso studio non ha invece dimostrato nessuna relazione con tossicodipendenza, alcolismo e tabagismo. Due studi effettuati in paesi europei a bassa endemia hanno

analizzato la condizione di immigrazione, documentando un maggior rischio di ricorrenze dovute a reinfezione esogena nella popolazione immigrata, ma senza raggiungere una significatività statistica [25, 31].

### Anemia

Gli studi che hanno analizzato il ruolo dell'anemia hanno evidenziato che concentrazioni di emoglobina <12 g/dl aumentano il rischio di ricorrenze ed in particolare di recidive di TB in maniera significativa [26, 32].

### Coinfezione con HIV

Candidati ideali ad una ricorrenza di TB vengono considerati i soggetti con immunodepressione, in particolare i pazienti con infezione da HIV, anche in relazione alla facilità di ottenere informazioni in aree geografiche ad alta endemia per entrambe le infezioni. Tra le motivazioni che identificano l'infezione da HIV come potenziale moltiplicatore del fenomeno delle ricorrenze, si possono citare:

- 1) l'aumento del rischio di sviluppare la malattia tubercolare in persone con infezione da *M. tuberculosis*; negli individui immunocompetenti tale rischio è pari al 10% nel corso della vita, ma aumenta del 7-10% per anno nelle persone con infezione da HIV;
- 2) l'aumento del rischio di esposizione a *M. tuberculosis* in popolazioni a rischio in cui è particolarmente diffusa l'infezione da HIV (tossicodipendenti, carcerati, etc.) e nei cen-

**Tabella 1 - Tassi di ricorrenza della tubercolosi (confronti HIV+ e HIV-) e stima del rischio.**

	Paese	Tasso ricorrenze globale	Tasso ricorrenze HIV+	Tasso ricorrenze HIV-	Stime di rischio ricorrenze/HIV
Mallory, 2000 [8]	Sud Africa	nv	8,2 per 100 p/a	2,2 per 100 p/a	IRR = 4,9 95% CI: 3,0-8,1
Charalambous, 2008 [19]	Sud Africa	7,9 per 100 p/a	8,7 per 100 p/a	3,5 per 100 p/a	HR = 2,5 95% CI: 1,2-5,3
Picon, 2007 [23]	Brasile	0,6 per 100 p/a	6,0 per 100 p/a	0,5 per 100 p/a	RR = 8,0 95% CI: 2,4-27,5
Jasmer, 2004 [24]	USA	3,8 per 100 p/a	4,1 per 100 p/a	3,7 per 100 p/a	HR = 1,1 95% CI: 0,6-1,9
Bang, 2010 [25]	Danimarca	1,3 per 100 p/a	nv	nv	OR = 1,3 95% CI: 0,2-8,1
Luzze, 2013 [26]	Uganda	8,4 per 100 p/a	9,4 per 100 p/a	6,7 per 100 p/a	aHR = 1,1 95% CI: 0,7-1,6

Legenda: aHR = Hazard Ratio aggiustato; CI = Intervallo di Confidenza; OR = Odds Ratio; HIV = Virus dell'Immunodeficienza Umana; RR = Rischio Relativo; p/a = persone/anno; IRR = Intervallo di Rischio Relativo; HR = Hazard Ratio; nv = non valutato

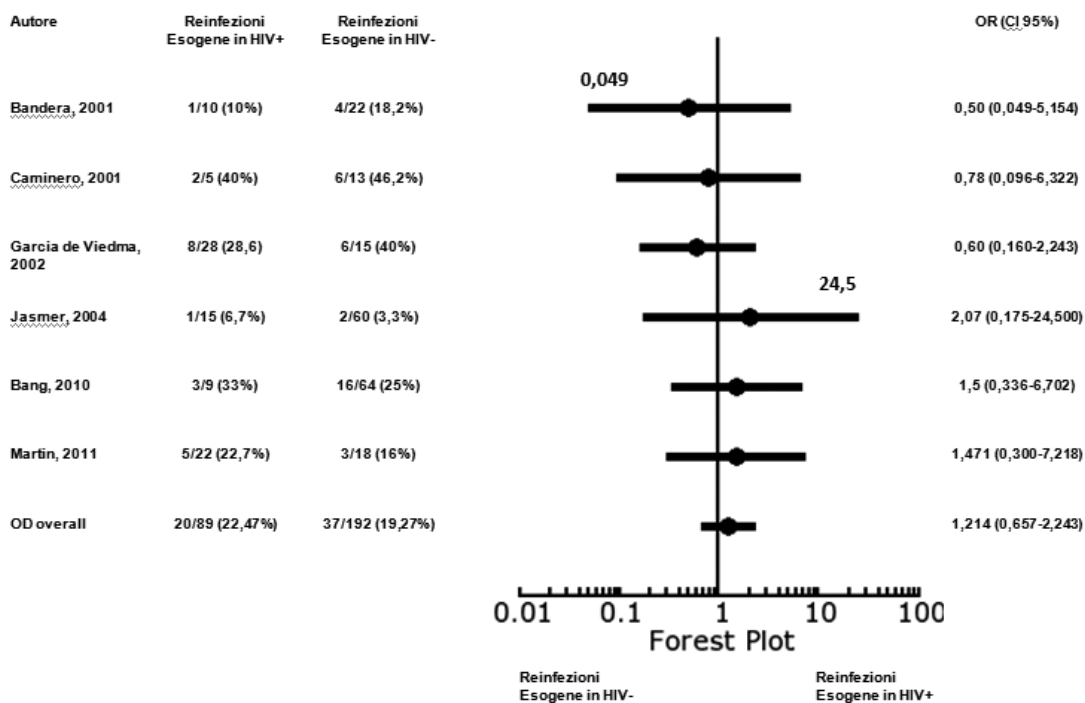
**Tabella 2 - Fattori di rischio associati a ricorrenze.**

Fattori Rischio/ Autori	Verver, 2005 [3]	Mallory, 2000 [18]	Charalambous, 2008 [19]	Glynn, 2010 [20]	Crampin, 2010 [21]	Picon, 2007 [23]	Golub, 2008 [24]	Luzze, 2013 [26]	El Sahly, 2003 [27]	Garcia de Viedma, 2002 [28]	Ordonez, 2003 [29]	Hung, 2003 [30]
<b>Dati epidemiologici</b>												
Età (>40 anni)	SI	-	no	no	no	no	no	no	-	-	no	-
Sesso femminile	no	-	-	-	SI	no	no	no	-	-	no	-
Etnia	-	-	-	-	-	SI	-	-	no	-	-	-
Tossicodipendenza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	no	-	-
Alcolismo	-	-	-	-	-	no	-	-	no	no	-	-
Carcere/Senza fissa dimora	-	-	-	-	-	-	-	-	no	no	-	-
Uso trasporto pubblico	-	-	-	-	-	-	-	-	SI	-	-	-
Anzianità lavorativa	-	no	no	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disoccupazione	-	no	-	-	-	-	-	-	SI	-	-	-
<b>Condizioni cliniche</b>												
Silicosi	-	-	no	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabete mellito	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-	-	-
Infezione da HIV	-	SI	SI	no	SI	SI	SI	no	SI	no	SI	no
Durata dell'infezione da HIV	-	-	-	no	-	-	-	-	-	-	-	-
Conta CD4+	-	-	-	-	-	-	no	SI	-	-	SI	-
Emoglobina <12 g/dl	-	-	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-
Incremento ponderale	-	-	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-
<b>Caratteristiche TB</b>												
Anno di diagnosi	no	-	-	no	-	-	-	-	-	-	-	-
Escreato positivo	no	-	-	-	no	-	-	-	-	-	no	-
Fibrosi polmonare	-	-	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-
Escavazioni polmonari	-	-	no	-	-	SI	-	no	-	-	-	-
Infiltrati polmonari	-	-	-	-	-	SI	-	no	-	-	-	-
Cicatrici polmonari	-	SI	no	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Altre pneumopatie	-	-	-	-	-	-	-	-	SI	-	-	-
TB precedente	no	-	-	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-
TB extrapolmonare	-	-	-	no	no	-	-	-	-	-	SI	-
TB polmonare	-	-	-	no	-	-	-	-	SI	-	-	-
<b>Dati terapia</b>												
Fallimento terapia	SI	-	-	-	SI	-	-	-	-	-	-	-
Terapia con H e/o E	-	SI	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-
Terapia con R	-	SI	-	-	no	-	-	-	-	-	-	-
Terapia anti-TB + HAART	-	-	-	-	-	-	no	-	-	-	-	no
Trattamento completato	SI	SI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tempo da fine terapia 0-36 mesi	-	no	-	-	no	-	-	-	-	-	-	-
Resistenza a terapia	-	SI	no	SI (H)	SI (MDR)	-	-	-	SI (MDR)	-	-	-
Scarsa compliance a terapia	-	-	-	-	-	SI	no	-	SI	no	-	-
<i>Legenda:</i> CD4+ = Linfociti T CD4+; E = etambutolo; H = isoniazide; R = rifampicina; HAART = terapia antiretrovirale ad alta efficacia; HIV = Virus dell'Immunodeficienza Umana; MDR = multi-farmaco resistenza. <i>Valutazione dei fattori di rischio:</i> SI = fattore di rischio correlato; no = fattore di rischio NON correlato; - = fattore di rischio non valutato.												

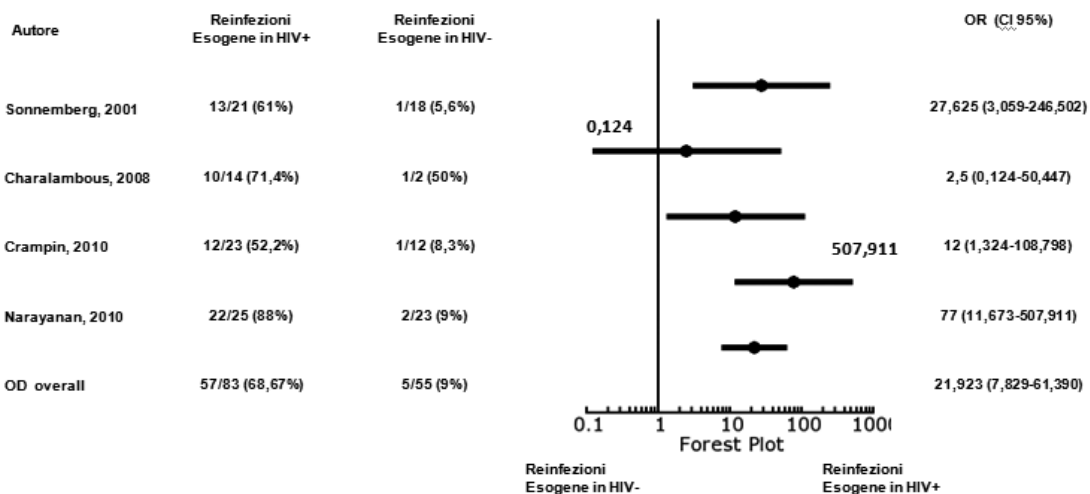
**Tabella 3 - Analisi dei fattori di rischio associati a reinfezioni esogene o recidive.**

<i>Autori</i>	<i>Verver 2005 [3]</i>	<i>Sonnemberg, 2001 [16]</i>	<i>Crampin 2010 [21]</i>	<i>Bang 2010 [25]</i>	<i>Luzze 2013 [26]</i>	<i>Bandera 2001 [31]</i>
<b>Popolazione (n)</b>	<b>108</b>	<b>326</b>	<b>53</b>	<b>73</b>	<b>171</b>	<b>32</b>
<b>Dati epidemiologici</b>						
Età ≥30	no	no	R (ns)	-	-	-
Sesso femminile	no	-	E (ns)	-	-	-
Tossicodipendenza o alcolismo	-	-	-	no	-	-
Senza fissa dimora	-	-	-	R (ns)	-	-
Tabagismo	-	-	-	no	-	-
Attività lavorativa >10 anni	-	R (ns)	-	-	-	-
Immigrazione	-	-	-	E (ns)	-	E (ns)
<b>Condizioni cliniche</b>						
Silicosi	-	no	-	-	-	-
Infezione da HIV	-	E (*)	E (*)	no	no	R (ns)
Conta CD4+	-	no	-	-	-	-
Emoglobina < 12 g/dl	-	-	-	-	R (*)	-
Incremento ponderale <3 kg in 2 mesi	-	-	-	-	E (ns)	-
<b>Caratteristiche TB</b>						
Ricorrenza dopo >36 mesi	-	-	E (ns)	-	-	-
Ceppo MDR al 1° episodio	-	no	R (*)	R (ns)	-	R (ns)
Precedente TB	no	R (ns)	-	-	-	-
Fibrosi polmonare	-	-	-	-	E (ns)	-
Escavazioni polmonari	-	R (*)	-	R (*)	-	-
RX torace atipico	-	E (ns)	-	no	-	-
TB Extrapolmonare	-	-	E (ns)	no	-	-
<b>Dati terapia</b>						
Compliance terapia	-	R	-	no	-	-
Precedente fallimento terapia	-	-	R (*)	-	-	-
Terapia 6 mesi INI/ETB	-	-	-	-	E (ns)	-
Terapia 3-6 mesi INI/RIF	-	-	-	-	no	-
Terapia 2 mesi RIF	-	-	R (ns)	-	-	-
<i>Legenda: BMI = Indice di Massa Corporea; CD4+ = Linfociti T CD4+; ETB = etambutolo; HIV = Virus dell'Immunodeficienza Umana; INI = isoniazide; MDR = ceppo multi farmaco resistente; RIF = rifampicina; RX = Radiografia; TB = tubercolosi. Valutazione dei fattori di rischio: E = fattore di rischio correlato a Reinfezioni Esogene; R = fattore di rischio correlato a recidive; (*) = valore di significatività statistica p &lt;0,05; (ns) = non significativo (ma valore di OR &gt;1,5); no = fattore di rischio NON correlato; - = fattore di rischio non valutato.</i>						

## EUROPA e NORDAMERICA



## AFRICA e ASIA



Legenda: CI = Intervallo di Confidenza; HIV = Virus Immunodeficienza Umana; OR = Odds Ratio.

Figura 1 - Relazione tra infezione da HIV e rischio di reinfezione esogena tubercolare. Forest Plot di 10 studi (anni 2000-2011) in funzione dell'area geografica.

tri di assistenza ai malati in cui ci sono problemi di sovraffollamento;

- 3) l'associazione dell'infezione da HIV con focolai di forme multiresistenti di TB in ospedali e carceri;
- 4) le maggiori difficoltà diagnostiche per la frequente mancanza di reperti clinici specifici che orientano la diagnosi (positività al test cutaneo con la tubercolina e quadri patologici alla radiografia del torace), che ritardano l'adozione di misure di isolamento dei malati e contribuiscono alla diffusione del *M. tuberculosis* [33].

Alcuni di questi fattori potrebbero spiegare l'aumento delle ricorrenze dovute a recidive, altri la maggior facilità alla reinfezione con un nuovo ceppo. Generalmente, la maggior parte degli studi sembra avvalorare l'idea che la coinfezione con HIV sia un fattore determinante nello sviluppo di reinfezione esogene; ciò accade per alcune popolazioni estesamente studiate come le comunità di minatori o contadini del Sud Africa o i residenti in paesi ad alta incidenza di TB come India e Brasile [7, 16, 21]. Risultati contrastanti sono stati osservati nei paesi a bassa incidenza [10, 24, 25, 28, 31, 34], ma effettuando una metanalisi di tali studi, stratificata confrontando paesi ad alta e bassa incidenza, abbiamo verificato che la relazione tra HIV e reinfezioni esogene non è confermata nei paesi a bassa incidenza (Figura 1). Nei pazienti con infezione da HIV, non pare esservi alcuna correlazione tra il rischio di sviluppare recidive e reinfezioni e il livello dei linfociti CD4+ [16].

#### **Multifarmacoresistenza**

Può accadere che il trattamento antitubercolare empirico, per quanto proseguito con costanza, possa risultare inefficace a causa di una resistenza ai farmaci non accertabile o misconosciuta, che comporta quindi un alto tasso di fallimento terapeutico e facilità allo sviluppo di ricorrenze. Concettualmente, questa condizione dovrebbe esporre ad un maggior rischio di recidiva, più che di reinfezione esogena e infatti gli studi che hanno analizzato questo aspetto hanno confermato che lo sviluppo di resistenze costituisce un fattore di rischio privilegiato per le recidive di TB, anche se il dato non sempre raggiunge la significatività statistica [21, 25, 31].

#### **Quadri radiologici**

La presenza di caverne tubercolari viene considerato uno dei fattori favorevoli le ricorrenze, per cui vengono raccomandati trattamenti di

maggior durata [35]. Chi ha operato un distinguo tra reinfezioni esogene e recidive ha evidenziato che queste ultime sono correlate alla presenza di escavazioni residue nel parenchima polmonare [16, 25]. Viceversa, la presenza di una fibrosi polmonare è risultata un fattore di rischio predittivo per lo sviluppo di reinfezioni esogene [26].

#### **Terapie incomplete (breve durata o scarsa compliance)**

La scarsa *compliance* al trattamento è una causa comune di fallimento terapeutico o di acquisizione di resistenza ai farmaci nei pazienti che completano un trattamento antitubercolare, pertanto non sorprende che l'inadeguatezza dei trattamenti antitubercolari sia associata a un maggior rischio di sviluppare recidive più che reinfezioni esogene [16, 21].

### ■ IMPLICAZIONI PRATICHE

Nell'era della coinfezione HIV-TB, della diffusione dei ceppi multifarmacoresistenti e delle migrazioni su vasta scala di popolazioni provenienti da paesi ad alta endemia, stimare l'entità del fenomeno delle ricorrenze e poter distinguere tra recidive e reinfezioni ha ricadute importanti sia sul piano delle scelte terapeutiche individuali, che delle strategie di contenimento della diffusione della TB. A livello individuale, poi, conoscere la reale portata delle recidive che si registrano dopo il completamento del trattamento standard antitubercolare ha indotto alcuni autori a suggerire non solo un maggior controllo sull'efficacia e durata del trattamento terapeutico della malattia, ma un'eventuale estensione dello stesso in circostanze particolari (per evitare il rischio di recidive), come nel caso delle lesioni escavative residue [16, 19, 23]. La sorveglianza, invece, del fenomeno delle reinfezioni esogene ha stimolato l'uso di una profilassi secondaria con isoniazide, soprattutto nelle aree a maggior rischio di esposizione ad una nuova infezione esogena [36, 37]. La letteratura non offre, peraltro, un quadro altrettanto convincente su chi vadano considerati come soggetti a maggior rischio (e quindi passibili di tale profilassi secondaria). Se nei paesi ad elevata endemia i candidati ideali sono rappresentati dai soggetti con infezione da HIV, i dati relativi ai paesi a bassa endemia sono contraddittori ed è presumibile che tali pazienti debbano essere considerati a basso rischio di sviluppare

reinfezioni esogene se sviluppano una ricorrenza tubercolare.

Viceversa, le ricorrenze di TB sono da attribuire più facilmente ad una recidiva quando sono in causa fattori di rischio sufficientemente comprovati come la scarsa *compliance* ai trattamenti antitubercolari, la multifarmacoresistenza, la persistenza di lesioni escavative o di anemia [16, 21, 25, 26]. A livello di politica sanitaria è molto utile operare favorendo politiche per ottimizzare l'assunzione corretta della terapia, come prevede la filosofia della *Directly Observed Therapy* (DOT), promossa dall'OMS (38). A livello individuale, invece, potrebbe essere vantaggioso estendere lo *screening* molecolare delle ricorrenze soprattutto per ceppi che sviluppano resistenze a farmaci antitubercolari di prima e seconda linea, anche mediante un test rapido di resistenza alla rifampicina e adottare strategie diverse nella durata dei trattamenti in funzione delle caratteristiche dei pazienti (escavazioni polmonari, anemizzazione) [39].

Non va inoltre dimenticato che la conferma dell'esistenza delle reinfezioni esogene con le metodiche di biologia molecolare ha una conseguenza diretta: un episodio di malattia tubercolare non protegge necessariamente da una nuova infezione; riuscire a definire se esistono delle circostanze per cui questo fenomeno si verifi-

ca in alcuni individui e in altri ha un'implicazione fondamentale nella ricerca per lo sviluppo di un vaccino contro la TB [6].

## ■ CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'analisi dei fattori di rischio risente di una certa eterogeneità dei dati, ma pare dimostrare che le reinfezioni esogene sono meno frequentemente in causa nelle ricorrenze, rispetto alle semplici recidive. Qualora presenti, le reinfezioni esogene sono associate alla coinfezione con HIV nei paesi ad alta endemia, mentre nei paesi a bassa endemia tubercolare il dato è controverso. La presenza di lesioni escavate polmonari o di ceppi multifarmacoresistenti e una scarsa *compliance* o l'impossibilità da parte del paziente nel portare a termine correttamente il ciclo terapeutico durante il primo episodio di infezione tubercolare sembrano, invece, correlati ad un maggior rischio di recidive. Viceversa sembra marginale il ruolo di altri fattori come l'età, il sesso del paziente, la durata del trattamento terapeutico o le comorbidità polmonari come la silicosi.

*Keywords:* tuberculosis, recurrences, exogenous reinfection, relapse, HIV infection.

## RIASSUNTO

Il problema delle ricorrenze nell'ambito della tubercolosi (TB) rende difficile l'eradicazione completa della malattia a livello globale, soprattutto nei paesi ad alta incidenza di malattia tubercolare. Le ricorrenze di TB possono essere dovute sia ad una recidiva (*relapse*), sia ad una reinfezione esogena (*exogenous reinfection*). Dalla letteratura scientifica sono stati selezionati tutti gli studi su reinfezioni esogene o recidive di TB dal 2000 al 2013 e sono stati analizzati in particolare i fattori di rischio ad esse correlati. Una metanalisi particolareggiata è stata effettuata per analizzare il ruolo dell'infezione da HIV nelle reinfezioni esogene in funzione dell'area geografica. Pur nella difficoltà nel confrontare popolazioni con caratteristiche epidemio-

logiche diverse (per nazionalità, condizioni socio-culturali, potenzialità diagnostico-terapeutiche), emergono dati divergenti e dati concordanti. Nei paesi ad elevata endemia tubercolare, il rischio di reinfezioni esogene è più elevato ed è associato all'infezione da HIV; tale correlazione non è confermata nei paesi a bassa endemia. Viceversa, le recidive sono più frequentemente associate alla scarsa *compliance* ai trattamenti antitubercolari, alla farmacoresistenza e alla persistenza di lesioni escavate. Il ruolo di altri fattori come la coesistenza di altre patologie polmonari (silicosi), le caratteristiche del trattamento antitubercolare o le specifiche condizioni socio-ambientali dei pazienti è ancora materia di controversia.



## SUMMARY

Recurrent tuberculosis (TB) is an issue that makes worldwide eradication of the disease difficult, especially in countries with a high incidence of TB. Recurrent TB may be due to relapse of the original episode or to an exogenous reinfection caused by a different strain of *Mycobacterium tuberculosis*.

We performed a meta-analysis of selected studies on recurrent TB from 2000 to 2013, adopting molecular genotyping to discriminate between exogenous reinfection and relapses, in order to specifically evaluate the role of HIV infection in the origin of recurrence. Comparison among the studies was limited by the population heterogeneity of the different studies in terms of

epidemiology, health status, and diagnostic and therapeutic approach. However, exogenous reinfections are more common in high-burden countries, where HIV infection plays a major role in increasing the risk of a new infection. In contrast, this finding was not confirmed in low-burden countries.

Vice versa, globally recognized factors for TB relapse were low compliance to anti-tuberculous treatment, multidrug resistance and persistence of cavitations in the lung parenchyma. The role of other factors like social conditions (immigration, homelessness, working conditions), co-morbidities (silicosis), and characteristics of anti-TB treatment is still controversial.

## BIBLIOGRAFIA

[1] Dias H.M, Falzon D., Fitzpatrick C., et al. Global Tuberculosis Control WHO 2012, WF 300.

[2] Morandi M., D'Amato S., Fattorini L., et al. Rapporto. La Tubercolosi in Italia. Anno 2008. 2010. Disponibile in rete all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1222\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf)

[3] Verver S., Warren R.M., Beyers N., et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 1430-1435, 2005.

[4] van Rie A., Warren R., Richardson M. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment *N. Engl. J. Med.* 341, 1174-1179, 1999.

[5] Panjabi R., Comstock G.W., Golub J.E. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 11, 8, 828-837, 2007.

[6] Lambert M.L., Hasker E., Van Deun A., Roberfroid D., Boelaert M., Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect. Dis.* 3, 282-287, 2003.

[7] Narayanan S., Swaminathan S., Supply P., et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J. Infect. Dis.* 201, 691-703, 2010.

[8] Chiang C.Y., Riley L.W. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 5, 629-636, 2005.

[9] Warren R.M., Victor T.C., Streicher E.M., et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169, 610-614, 2004.

[10] Martín A., Herranz M., Navarro Y., et al. Evaluation of the inaccurate assignment of mixed infections by *Mycobacterium tuberculosis* as exogenous reinfection and analysis of the potential role of bacterial factors in reinfection. *J. Clin. Microbiol.* 49, 4, 1331-1338, 2011.

[11] van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T., et

al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.* 31, 2, 406-409, 1993.

[12] Supply P., Mazars E., Lesjean S., Vincent V., Gicquel B., Locht C. Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. *Molecular Microbiology* 36, 3, 762-771, 2000.

[13] Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), WHO Regional Office for Europe (WHO/Europe). Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe. Report 2012, ISSN 1977-3986.

[14] Das S., Chan S.L., Allen B.W., Mitchison D.A., Lowrie D.B. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tuberc. Lung Dis.* 74, 1, 4751, 1993.

[15] Verver S., Warren R.M., Munch Z., et al. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area. *Lancet* 17, 363, 9404, 212-214, 2004.

[16] Sonnenberg P., Murray J., Glynn J. R., Shearer S., Kambashi B., Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in south African mineworkers. *Lancet* 358, 1687-1693, 2001.

[17] Shen G., Xue Z., Shen X., et al. Recurrent tuberculosis and exogenous reinfection Shanghai, China. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 1777-1778, 2006.

[18] Mallory K. F., Churchyard G. J., Kleinschmidt I., De Cock K. M., Corbett E. L. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4, 5, 455-462, 2000.

[19] Charalambous S., Grant A.D., Moloi V., et al. Contribution of reinfection to recurrent tuberculosis in South African gold miners. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12, 8, 942-948, 2008.

[20] Glynn J.R., Murray J., Bester A., Nelson G., Shearer S., Sonnenberg P. High rates of recurrence in

- HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 201, 704-711, 2010.
- [21] Crampin A. C., Mwaungulu J.N., Mwaungulu F.D., et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*, 24, 3, 417-426, 2010.
- [22] Golub J.E., Durovni B., King B.S., et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 22, 18, 2527-2533, 2008.
- [23] Picon P.D., Bassanesi S.L., Avancini Caramori M.L., Targa Ferreira R.L., Jarczewski C.A., de Borba Vieira P.R. Risk factors for recurrence of tuberculosis. *J. Bras. Pneumol.* 33, 5, 572-578, 2007.
- [24] Jasmer R.M., Bozeman L., Schwartzman K., et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170, 1360-1366, 2004.
- [25] Bang D., Andersen A.B., Thomsen V.O., Lillebaek T. Recurrent tuberculosis in Denmark: relapse vs re-infection. *Int J. Tuberc. Lung Dis.* 14, 4, 447-453, 2010.
- [26] Luzze H., Johnson D.F., Dickman K., et al. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda. *Int J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 3, 361-367, 2013.
- [27] El Sahly H.M., Wright J.A., Soini H., et al. Recurrent tuberculosis in Houston, Texas: a population-based study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 8, 3, 333-340, 2004.
- [28] Garcia de Viedma D., Marin M., Hernangomez S., et al. Tuberculosis Recurrences - Reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch. Intern. Med.* 162, 1873-1879, 2002.
- [29] Garcia Ordóñez M.A., Martínez Gonzales J., Orihuela Canadas F., Jimenez Onate y F., Colmenero Castillo J. D. Tuberculosis recurrente en paciente coinfectados por VIH. *REV. Clin. Esp.* 203, 6, 279-283, 2003.
- [30] Hung C.C., Hsiao C.F. Recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected adults treated after rifamycin-based treatment and highly active anti-retroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 34, 4, 437-438, 2003.
- [31] Bandera A., Gori A., Catozzi L., et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 39, 6, 2213-2218, 2001.
- [32] Johnson J.L., Okwera A., Nsubuga P., et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4, 11, 1032-1040, 2000.
- [33] Fatkenheuer G., Taelman H., Lepage P., Schwenk A., Wenzel R. The return of tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 139-146, 1999.
- [34] Caminero J.A., Pena M.J., Campos-Herrero M.I., et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163, 717-720, 2001.
- [35] Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E., et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167, 4, 603-662, 2003.
- [36] Fitzgerald D.W., Desvarieux M., Severe P., Joseph P., Johnson W.D. Jr, Pape J.W. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 356, 9240, 1470-1474, 2000.
- [37] Churchyard G.J., Fielding K., Charalambous S., et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 17, 14, 2063-2070, 2003.
- [36] Lienhardt C., Glaziou P., Uplekar M., Lönnroth K., Getahun H., Raviglione M. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 6, 407-416, 2012.
- [39] Barnard M., Albert H., Coetzee G., O'Brien R., Bosman M.E. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 7, 787-792, 2008.