

## Tubercolosi Una pandemia permanente

Corriere della Sera · 27 giu 2021 · 14 · di TELMO PIEVANI

1921-2021 Cent'anni fa veniva sperimentato per la prima volta con successo il vaccino contro il bacillo della tisi. Ma la sua efficacia è purtroppo parziale, quindi il morbo che colpì Chopin, Kafka e Orwell rimane una minaccia nei Paesi meno avanzati, anche perché si stanno sviluppando ceppi resistenti agli antibiotici. Bisogna rilanciare la ricerca come chiede l'Oms

Ai primi del Novecento uno spettro si aggirava per l'Europa, anzi un generatore di spettri. Chi ne veniva colpito perdeva peso e appetito, tossiva senza tregua, sputava sangue, sudava freddo, il viso emaciato diventava bianco come un cencio, gli occhi si arrossavano e gonfiavano, quasi fossero abitati, si diceva, da un vampiro. Era la tubercolosi, malattia di poveri, soldati e operai, morbo da suburra industriale. Il suo eloquente sinonimo era consunzione, perché un male sottile corrodeva lentamente le vittime da dentro. L'esito ineluttabile, forse il più descritto in letteratura e pittura, era una morte per taluni romantica, ma in realtà terribile, anche per lo stigma sociale che la precedeva.

Gli scienziati faticavano a trovare contromisure. Albert Calmette era un grande esperto di sieri contro i veleni dei serpenti. Il veterinario Camille Guérin aveva perso prima il padre e poi la moglie a causa della tubercolosi ed era in cerca di rivalsa. Insieme, nel 1908 all'Istituto Pasteur di Lille, cercarono di ottenere un ceppo batterico attenuato della tubercolosi bovina da usare come vaccino per immunizzare gli esseri umani. Una tecnica simile aveva funzionato con il virus del vaiolo, ma l'agente patogeno andava prima depotenziato. In Italia ci provò il medico genovese Edoardo Maragliano, con bacilli uccisi dal calore. I due scienziati francesi fecero invece centinaia di passaggi in terreni di coltura diversi, per indebolire progressivamente i microbi e poterli iniettare, vivi. Dopo tredici anni di lavoro, sperimentarono il vaccino su esseri umani il 18 luglio 1921, un secolo fa.

Funzionò. Finalmente la speranza di poter sconfiggere il flagello sembrò reale, ma un incidente in Germania nel 1930, con decine di bambini infettati per sbaglio a causa di una contaminazione, rallentò la diffusione del vaccino di Calmette e Guérin. Solo nel secondo dopoguerra sarà accolto nei Paesi più avanzati. Oggi, cent'anni dopo, in otto casi su dieci il ritrovato francese previene le forme più gravi della malattia nei bambini, mentre è purtroppo molto meno efficace negli adulti. Inoltre, per ragioni non chiare, i suoi effetti variano da regione a regione. E questo è un problema, perché la tubercolosi uccide ancora oggi da un milione e mezzo a due milioni di persone all'anno.

Nel 1882, il 24 di marzo (oggi giornata mondiale della tubercolosi), il grande batteriologo tedesco Robert Koch aveva identificato il colpevole: *Mycobacterium tuberculosis*, bacillo da Nobel, quello per la Medicina del 1905. Così si ebbe la certezza che la malattia era contagiosa. Il bacillo di Koch è un microbo a divisione lenta, a forma di bastoncino. Non sappiamo come abbia colonizzato *Homo sapiens*, cioè se lo abbiamo ereditato da una specie umana

precedente o se abbia fatto il salto di specie proprio dai bovini.

L'albero di famiglia dei micobatteri comprende almeno sette specie, non tutte pericolose. Un'altra è il cugino che causa la lebbra. Attaccano i polmoni, si annidano negli alveoli e producono cavità interne e ammassi cellulari, i tubercoli appunto, fino alla necrosi dei tessuti. Il materiale infettivo viene espulso con la tosse. A volte, tramite il flusso sanguigno, il bacillo esce dai polmoni e attacca ghiandole linfatiche, reni, ossa, intestino, fino a sfociare anche in meningite.

La trasmissione avviene per via aerea. Dopo Sars-CoV-2 abbiamo imparato come funziona: gli agenti patogeni viaggiano nelle goccioline emesse con tosse e starnuti. Nel caso della tubercolosi, basta inalare pochi bacilli e ci si ammala. La variante bovina *Mycobacterium bovis* può trasmettersi a noi anche per ingestione di carne o latte infetti. Diversi animali selvatici, come gli opossum e i tassi, possono esserne portatori. Insomma, è una pandemia permanente.

Molti poi sono asintomatici, proprio come nel Covid-19. Nel 90 per cento degli infettati la malattia resta latente: i batteri dormono, pronti a risvegliarsi quando cala la sorveglianza del sistema immunitario. Un decimo sviluppa poi i sintomi, con una mortalità, in assenza di cure, del 50 per cento. Quindi diffusione e mortalità sono altissime: si calcola che un terzo della popolazione mondiale sia stato contagiato, con punte dell'80 per cento di positivi al test della tubercolina in Paesi africani e asiatici.

Il bacillo della tubercolosi convive con l'umanità da sempre. Segni della malattia emergono in resti umani di 6.000 anni fa, nelle mummie egizie, ma la troviamo anche in Sudamerica da millenni. Quindi è un batterio globale. All'epoca di Charles Darwin, una morte su quattro in Inghilterra era dovuta a tubercolosi. Solo dopo la metà del Novecento, e solo nei Paesi più ricchi, l'infezione divenne più facilmente diagnosticabile e curabile. Nei Paesi poveri continua a essere un flagello dimenticato e letale: ha trovato infatti alleati nei sistemi sanitari meno efficienti, nel diabete mellito e in altre forme di indebolimento del sistema immunitario. La co-infezione da tubercolosi è la causa principale di morte nei malati di Aids.

I numeri sono quelli dell'infezione più grave al mondo. Si stima che nel Novecento abbia ucciso 100 milioni di persone. Che il vaccino francese nell'ultimo secolo abbia funzionato solo parzialmente è dimostrato dal fatto che ci sono più casi di tubercolosi sul pianeta oggi di quanti ce ne siano stati in qualunque altra epoca storica. Servirebbe urgentemente un vaccino universale, magari facendo tesoro proprio dell'esperienza formidabile dello sviluppo in nove mesi del vaccino contro Sars-CoV-2.

Fortunatamente per la tubercolosi esiste una cura, ma pure su quel versante si addensano le nubi. La malattia era stata descritta per la prima volta da Avicenna nel X secolo d.C., con tanto di proposta di quarantena. I greci la chiamavano tisi e già nel V secolo a.C. Ippocrate la classificava come la malattia più diffusa del suo tempo. Per secoli i rimedi furono scarsi e scadenti, per lo più aria buona. I primi sanatori risalgono alla metà dell'Ottocento. Per i ricchi: brezza, riposo, dieta ricca di vitamine, olio di fegato di merluzzo, e poco altro. Per i po-

veri, lazzaretti che erano quasi prigionieri. Ne *La montagna incantata* di Thomas Mann, il sanatorio di Davos è il microcosmo di tisici in cui si perde Hans Castorp. Ma il più grande sanatorio europeo era in Italia, costruito in epoca fascista a Sondalo, in Valtellina. Il grande fisiologo francese Charles Richet propose la zomoterapia, somministrazione orale di succo di carne cruda. Più efficace il divieto di sputare in pubblico, con sputacchiere per chi proprio non poteva farne a meno. Le campagne di salute pubblica per limitare il contagio diedero una grande spinta alla nascita della cultura dell'igiene e della profilassi tra Otto e Novecento.

La Silvia di Leopardi, «da chiuso morbo combattuta e vinta», è tra le famose vittime di un bacillo particolarmente implacabile con le donne, insieme alla Violetta della *Traviata* di Verdi e alla Mimì della *Bohème* di Puccini. Alessandro Manzoni perse una figlia a causa del «lento morbo». Caddero nelle grinfie raffinate del mal sottile Fryderyk Chopin e il padre delle geometrie non euclidee Bernhard Riemann, poi Franz Kafka, George Orwell, Guido Gozzano. Ad Albert Camus afflosciarono il polmone destro, per metterlo a riposo e farlo cicatrizzare. La drastica tecnica del «pneumotorace» era stata inventata, a Pavia nel 1882, dal garibaldino e clinico Carlo Forlanini (orfano a 11 anni di madre a causa della tisi).

La svolta arrivò alla fine della Seconda guerra mondiale, grazie a un figlio di contadini diventato microbiologo, Albert Schatz. Nel 1943 il giovane ricercatore della Rutgers University isolò un antibiotico prodotto da un batterio del suolo che vive in New Jersey, lo *Streptomyces griseus*. In un batterio, dunque, c'era un'arma potente, la streptomina, contro un altro batterio. Schatz convinse il suo capo di laboratorio, Selman Waksman, sulla bontà della sostanza, firmò con lui nel 1944 il primo articolo che la descrive e tra il 1946 e il 1948 portò a termine con successo le prime sperimentazioni su malati di tubercolosi. Quattro anni dopo, il Nobel per la Medicina venne assegnato però al solo Waksman, che nel frattempo aveva fatto il possibile per sminuire il ruolo del suo assistente. Il batterio produttore della streptomina invece ha ricevuto tutti gli onori che merita: nel 2017 è stato ufficialmente nominato «microbo di Stato» del New Jersey.

La co-evoluzione tra patogeni e ospiti è fatta di mosse, contromosse e colpi di scena. Oggi per curare la tubercolosi si usano non uno, ma quattro antibiotici diversi, somministrati per molti mesi. Eppure anche il cocktail non basta più. La tubercolosi risorge, mutevole e infida. Alcuni ceppi di micobatteri hanno iniziato a sviluppare resistenza agli antibiotici quarant'anni fa. Nei primi anni Novanta l'Organizzazione mondiale della sanità ha riportato al centro dell'attenzione la tubercolosi come nuova emergenza globale. Un quinto circa delle infezioni oggi sono resistenti a uno o più antibiotici usati, ed è comparsa una forma resistente a tutti, dunque incurabile. Lo sviluppo di batteri resistenti a molteplici antibiotici è un enorme problema di salute globale, che impone di ridurre l'abuso di antibiotici e di finanziare nuove ricerche, sia sulle cure sia sui vaccini.

Anche perché i vaccini rivelano doti inaspettate, compreso quello di cui ora celebriamo il centenario. Dagli anni Settanta si è scoperto che il bacillo attenuato di Calmette e Guérin aiuta il sistema immunitario a reagire al cancro della vescica e ad altri tumori. Non solo. È

di pochi giorni fa la notizia, pubblicata solo in via preliminare, che all'Università di Sydney topi di laboratorio immunizzati con il vaccino Calmette-Guérin del 1921 sembrano meno esposti all'infezione da Sars-CoV-2. Già si sapeva che quel ritrovato, pur essendo mirato sui micobatteri, è efficace anche contro alcuni virus respiratori nei bambini, tanto che a Melbourne lo stanno sperimentando come possibile protezione integrativa contro Covid-19. Lunga vita dunque al vecchio e sorprendente vaccino contro la tubercolosi.