

La tubercolosi multiresistente: una minaccia globale tra resistenze emergenti e approcci terapeutici attuali

Multidrug-resistant tuberculosis: a global health threat between emerging resistance and current treatment strategies

Cristina Dartora, Silvia Tonin, Francesco Menzella

UOC Pneumologia, Ospedali di Montebelluna e Castelfranco Veneto, ULSS2 Marca Trevigiana, Treviso

Riassunto

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis*, che colpisce prevalentemente i polmoni e rappresenta una delle principali cause di morte a livello mondiale. La malattia può essere attiva o latente e si manifesta con sintomi quali tosse persistente, febbre, sudorazioni notturne e perdita di peso. La diagnosi si avvale di esami radiologici come la radiografia del torace e l'HRCT, e di analisi sull'espettorato, che includono l'esame microscopico, la coltura (*gold standard*) e test molecolari rapidi (NAAT). La terapia standard per la TB sensibile ai farmaci dura sei mesi e si suddivide in una fase intensiva di due mesi con isoniazide (INH), rifampicina (RIF), pirazinamide (PZA) ed etambutolo (EMB), seguita da una fase di mantenimento di quattro mesi con isoniazide e rifampicina. Una minaccia crescente è rappresentata dalla tubercolosi multiresistente (MDR-TB), definita come resistenza ad almeno isoniazide e rifampicina, e dalla tubercolosi estensivamente resistente (XDR-TB), che presenta ulteriori resistenze a farmaci di seconda linea. Per contrastare la MDR-TB, le nuove linee guida dell'OMS del 2022 raccomandano un regime terapeutico interamente orale della durata di 6 mesi, denominato BPaLM. Questo regime è composto da bedaquilina, pretomanid, linezolid e moxifloxacina, e rappresenta un'alternativa più breve e preferenziale rispetto ai trattamenti tradizionali più lunghi (9-18 mesi).

Parole chiave: tubercolosi, diagnosi, trattamento, resistenza

Summary

*Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, which mainly affects the lungs and is one of the leading causes of death worldwide. The disease can be active or latent and manifests with symptoms such as persistent cough, fever, night sweats, and weight loss. Diagnosis is based on radiological tests such as chest X-rays and HRCT, and sputum analysis, which includes microscopic examination, culture (gold standard), and rapid molecular tests (NAAT). The standard treatment for drug-sensitive TB lasts six months and consists of an intensive two-month phase with isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EMB), followed by a four-month maintenance phase with isoniazid and rifampicin. A growing threat is posed by multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin, and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), which has additional resistance to second-line drugs. To combat MDR-TB, the new 2022 WHO guidelines recommend a six-month, all-oral treatment regimen called BPaLM. This regimen consists of bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin, and is a shorter and preferred alternative to longer traditional treatments (9-18 months).*

Key words: tuberculosis, diagnosis, treatment, resistance

Ricevuto/Received: 20/08/2025
Accettato/Accepted: 08/09/2025

Corrispondenza

Cristina Dartora
UOC Pneumologia, Ospedali di Montebelluna e
Castelfranco Veneto
ULSS2 Marca Trevigiana, Via S. Ambrogio di Fiera
37, 31100, Treviso.
cristina.dartora@aulss2.veneto.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Dartora C, Tonin S, Menzella F. La tubercolosi multiresistente: una minaccia globale tra resistenze emergenti e approcci terapeutici attuali. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2025;40:106-110. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-813>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Inquadramento

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, un batterio che colpisce principalmente i polmoni, ma può interessare anche altri organi. Nonostante i notevoli progressi compiuti nella lotta contro questa malattia, la tubercolosi rimane una delle principali cause di morte nel mondo, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito.

La tubercolosi può manifestarsi in forma attiva o latente. La malattia attiva può manifestarsi come tubercolosi primaria, che si sviluppa poco dopo l'infezione, o tubercolosi postprimaria (o secondaria), che si sviluppa dopo un lungo periodo di infezione latente. La tubercolosi primaria si verifica più comunemente nei bambini e nei pazienti immunocompromessi, che presentano linfadenopatia, consolidamenti polmonari e versamento pleurico. La tubercolosi postprimaria, invece, può manifestarsi con caverne, consolidamenti e noduli centrolobulari.

La sintomatologia è caratterizzata da tosse persistente spesso associata a emoftoe, piressia o subpiressia, sudorazioni notturne e perdita di peso.

L'RX del torace è il primo esame radiologico che si dovrebbe eseguire nel caso di sospetta tubercolosi polmonare. Nella TB attiva si possono osservare linfadenomegalie, versamento pleurico, infiltrati, consolidamenti e caverne specialmente nei lobi superiori. Nella TB miliare, invece, è caratteristico un *pattern* diffuso di piccoli noduli polmonari.

L'HRCT ha un'elevata sensibilità (circa 89%) e specificità (79%) nel diagnosticare la TB polmonare, sia nei pazienti con esame microscopico positivo sia in quelli negativi.

L'analisi dell'espettorato è il cardine iniziale nella diagnosi. Con tale materiale si possono effettuare:

- l'esame microscopico con colorazione acido-resistente (es. Ziehl-Neelsen): è il test tradizionale effettuato sul campione di espettorato, rapido ed economico. Tuttavia, ha una sensibilità limitata, con molte forme di TB attiva che possono risultare negative, specialmente nei pazienti immunocompromessi o con carica batterica bassa.
- coltura su terreno solido e liquido: è considerata il *gold standard*, permette l'identificazione del micobatterio e il test di sensibilità ai farmaci, ma richiede settimane o mesi per i risultati, ritardando la diagnosi e il trattamento.
- test molecolari rapidi (NAAT): individuano il DNA di *M. tuberculosis* e la resistenza alla rifampicina con risultati in meno di 2 ore ¹.

Nei pazienti con sospetto clinico/radiologico, striscio negativo o difficoltà nell'espettorazione, la broncoscopia può fornire una diagnosi nel 79% dei casi: il BAL ha

mostrato sensibilità del 60% (specificità 100%), mentre la combinazione con TBB ha aumentato la sensibilità fino all'84% ².

La terapia di prima linea per la TB polmonare sensibile ai farmaci prevede:

- Fase intensiva (2 mesi): isoniazide (INH), rifampicina (RIF), pirazinamide (PZA) ed etambutolo (EMB).
- Fase di mantenimento (4 mesi): isoniazide e rifampicina.

In caso di lesioni cavitarie evidenti alla radiografia e positività colturale alla fine della fase intensiva, la fase di mantenimento può essere estesa di ulteriori 3 mesi per ridurre il rischio di recidiva ³.

Contenuto

Questo testo offre una panoramica sulla tubercolosi multiresistente, evidenziando vari aspetti fondamentali della malattia che includono:

- conoscenza della patologia con i principali meccanismi di resistenza;
- prevenzione e sorveglianza (misure preventive e prevenzione della resistenza ai farmaci);
- terapia e principali effetti avversi dei farmaci;
- metodi diagnostici.

Tubercolosi multiresistente (MDR-TB e XDR-TB)

Una nuova e potenzialmente devastante minaccia per il controllo della tubercolosi è l'emergere di ceppi multiresistenti che non possono essere curati con la terapia antitubercolare standard. Tale emergenza insorge comunemente attraverso la selezione di ceppi mutati causati da un'antibiototerapia inadeguata.

La tubercolosi resistente ai farmaci (MDR-TB) è definita come la resistenza ad almeno i due principali farmaci antitubercolari, l'isoniazide e la rifampicina. Il trattamento della MDR-TB richiede una chemioterapia prolungata e costosa con l'utilizzo di farmaci di seconda linea con maggiore tossicità.

La XDR-TB è definita come resistenza almeno alla rifampicina, all'isoniazide, a un farmaco iniettabile di seconda linea (capreomicina, kanamicina o amikacina) e a un fluorochinolone.

La tubercolosi resistente ai farmaci (MDR e XDR) è stata segnalata in tutte le regioni del mondo.

A livello mondiale circa il 34% dei nuovi casi di TB e oltre il 20% di quelli già trattati risultano multiresistenti. In particolare il Karakalpakstan ha la più alta incidenza stimata di MDR-TB a 35,3 casi per 100.000 abitanti, mentre il Kazakistan con il 14,2% ha la più alta percentuale di nuovi casi multiresistenti ⁴.

La rapida comparsa di resistenze segnala la necessità di garantire un'adeguata gestione degli antibiotici, a una

diagnosi rapida e accurata e all'incentivo dello sviluppo di nuove terapie contro i ceppi resistenti ai farmaci. Il tracciamento dei contatti, il *follow-up* longitudinale dei sintomi e la mappatura attiva dei contatti sociali sono elementi essenziali per frenare l'ulteriore diffusione di questi ceppi. Una profilassi appropriata per i contatti dei casi è indispensabile per limitare la progressione della malattia e la successiva trasmissione.

Meccanismi di resistenza a isoniazide e rifampicina

L'isoniazide è un profarmaco che viene attivato dall'enzima catalasi-perossidasi KatG. Una volta attivato, forma un complesso INH–NAD che inibisce la InhA, un enzima coinvolto nella biosintesi degli acidi micolici, componenti essenziali della parete cellulare batterica. Le principali mutazioni che conferiscono resistenza includono:

- **katG S315T**: compromette l'attivazione dell'isoniazide, inducendo resistenza ad alto livello (MIC elevata), ma consente al batterio di mantenere parte della funzionalità catalasica.
- **Mutazioni nel promotore di inhA** (es. posizione –15C/T): causano sovraespressione dell'InhA, conferendo resistenza di grado moderato e spesso crociata verso etionamide.
- **Altri loci**: alterazioni nei geni *ahpC*, *kasA*, *ndh* e intergenici tra *oxyR-ahpC* possono essere implicati come meccanismi secondari o compensatori, sebbene il loro ruolo diretto sia meno chiaro ⁵.

La rifampicina, invece, inibisce la RNA polimerasi, legandosi alla subunità β . La resistenza si sviluppa quasi sempre tramite mutazioni puntiformi nel gene *rpoB*, in una regione di 81 bp detta RRDR (*Rifampicin Resistance Determining Region*). Le mutazioni più comuni in *M. tuberculosis* riguardano i codoni 516, 526 e 531, che riducono l'affinità per il farmaco impedendone il legame. Inoltre, mutazioni compensatorie nei geni *rpoA* e *rpoC* possono alleviare l'impegno energetico associato alla resistenza, permettendo comunque al batterio di conservare una buona capacità di crescita. Altri meccanismi di resistenza meno frequenti includono l'efflusso attivo di farmaci o alterazioni della permeabilità della parete cellulare, che possono diminuire la concentrazione intracellulare del farmaco diminuendone di conseguenza l'efficacia ⁶.

La resistenza ai farmaci antitubercolari non insorge spontaneamente, ma è quasi sempre il risultato di trattamenti inadeguati o incompleti. Le principali cause includono:

- Uso scorretto degli antibiotici, come l'assunzione irregolare, la sospensione prematura della cura o l'assunzione di dosi sbagliate.

- Prescrizioni inadeguate da parte di personale sanitario non qualificato o in contesti dove mancano linee guida aggiornate.
- Qualità scadente dei farmaci: in alcuni Paesi, l'uso di medicinali contraffatti o non standardizzati può portare allo sviluppo di resistenza.
- Trasmissione da persona a persona: la TB resistente può essere trasmessa direttamente da individui già infetti.

Il controllo della tubercolosi resistente ai farmaci richiede una solida infrastruttura sanitaria per garantire la somministrazione di una terapia efficace insieme ad attività di sorveglianza e monitoraggio per consentire un intervento tempestivo per limitare la trasmissione e la diffusione della malattia.

Terapia della tubercolosi multiresistente

Le nuove linee guida WHO (2022) hanno segnato un punto di svolta nella cura della tubercolosi multiresistente, promuovendo un regime *all-oral* di 6 mesi (BPaLM) composto da bedaquilina, pretomanid, linezolid e moxifloxacina come opzione preferenziale rispetto a regimi più lunghi da 9-18 mesi (Tab. I) ⁷.

- **Bedaquilina**: è una diarylquinolina che inibisce specificamente la subunità c e la subunità ϵ dell'ATP sintasi dei micobatteri, bloccandone e causando un effetto battericida. Gli effetti collaterali più comuni sono nausea, cefalea, dolori articolari, dolore toracico. Presenta un "black box warning" per rischio aumentato di mortalità e prolungamento del QTc (con possibile effetto aritmogeno), per cui è necessario monitoraggio ECG periodico. In un *trial* clinico, solo il 5,8% dei pazienti ha interrotto il farmaco per effetti avversi.
- **Pretomanid**: è un nitroimidazopirazina che interferisce con la biosintesi degli acidi micolici della parete batterica e, in condizioni anaerobiche, genera radicali dell'ossido nitrico che danneggiano il batterio. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono neuropatia periferica, epatotossicità, disturbi gastrointestinali, mal di testa, ipoglicemia e dermatiti (in particolare acne). Nelle sperimentazioni cliniche, circa metà dei pazienti ha manifestato effetti avversi (47-49%), con sospensione in circa il 4% dei casi per tossicità.
- **Linezolid**: è un ossazolidinone che inibisce la sintesi proteica legandosi al 23S rRNA del ribosoma 50S, impedendo la formazione del complesso di inizio della traduzione. Gli effetti indesiderati più comuni sono neuropatia periferica (fino al 34%), neuropatia ottica, e mielosoppressione (anemia, trombocitopenia), soprattutto dopo somministrazioni prolungate.
- **Moxifloxacina**: appartiene alla classe dei fluoro-

Tabella I. Farmaci principali.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Principali effetti collaterali
Isoniazide (INH)	È un profarmaco che, una volta attivato, inibisce un enzima coinvolto nella sintesi degli acidi micolici, componenti essenziali della parete cellulare del batterio.	Danni epatici, neuropatia periferica, reazioni allergiche, disturbi gastrointestinali, vertigini, anemia, e alterazioni comportamentali.
Rifampicina (RIF)	Inibisce l'RNA polimerasi batterica legandosi alla sua subunità β .	Epatite, reazioni allergiche, disturbi gastrointestinali, arrossamento urinario, affaticamento e anemia ⁹ .
Bedaquilina	Inibisce specificamente l'ATP sintasi dei micobatteri, bloccando la produzione di energia e causando la morte del batterio.	Nausea, cefalea, dolori articolari, dolore toracico. Rischio aumentato di mortalità e prolungamento dell'intervallo QTc.
Pretomanid	Interferisce con la biosintesi degli acidi micolici e, in condizioni anaerobiche, genera radicali dell'ossido nitrico che danneggiano il batterio.	Neuropatia periferica, epatotossicità, disturbi gastrointestinali, mal di testa, ipoglicemia e dermatiti (in particolare acne).
Linezolid	Inibisce la sintesi proteica legandosi a una subunità del ribosoma batterico (50S), impedendo l'avvio del processo.	Neuropatia periferica e ottica, mielosoppressione (anemia, trombocitopenia), soprattutto in caso di somministrazioni prolungate.
Moxifloxacina	Appartiene ai fluorochinoloni; inibisce gli enzimi DNA girasi e topoisomerasi IV, compromettendo la replicazione e la riparazione del DNA batterico.	Nausea, epatotossicità lieve, tendinopatia o rottura del tendine e prolungamento dell'intervallo QTc.

chinoloni. Inibisce la DNA girasi e topoisomerasi IV batteriche, compromettendo la replicazione, la riparazione e la trascrizione del DNA. Potrebbe dare nausea, epatotossicità lieve, tendinopatia o rottura tendinea (con rischio aumentato se associato ai corticosteroidi), e prolungamento del QTc ⁸.

Per quanto riguarda la diagnosi i metodi molecolari rapidi (come Xpert, PCR e *microarray*) sono fondamentali per una diagnosi precoce e una guida tempestiva della terapia. Nonostante ciò, le colture tradizionali rimangono indispensabili come *gold standard* e per conferme cliniche, soprattutto nei casi sospetti o con mutazioni rare ¹⁰.

Implicazioni applicative

In conclusione, questo testo fornisce una risorsa educativa per migliorare la gestione della tubercolosi, conoscere e prevenire la resistenza ai farmaci ottimizzando i trattamenti e aumentando la consapevolezza sulla necessità di un approccio multidisciplinare.

Key messages

- La tubercolosi è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, che colpisce principalmente i polmoni ma può interessare anche altri organi. Resta una delle principali cause di morte globale.
- Per quanto riguarda la diagnosi, gli esami radiologici come l'RX del torace e l'HRCT sono cruciali. La coltura dell'espettorato è il *gold standard* per identificare il batterio e testare la sensibilità ai farmaci.

- La tubercolosi multiresistente (MDR-TB) è definita come la resistenza a isoniazide e rifampicina, richiedendo trattamenti prolungati e costosi. La XDR-TB è ancora più grave, con resistenza anche ad altri farmaci di seconda linea. Tali resistenze insorgono attraverso la selezione di ceppi mutati causati soprattutto da un'antibioticoterapia inadeguata.
- Per il trattamento della tubercolosi multiresistente le linee guida OMS del 2022 suggeriscono un regime orale di 6 mesi (BPaLM) composto da bedaquilina, pretomanid, linezolid e moxifloxacina.

Bibliografia

- 1 Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *Radiographics* 2017;37:52-72. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160032>
- 2 Jacomelli M, Silva PR, Rodrigues AJ, et al. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J Bras Pneumol* 2012;38:167-173. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000200004>
- 3 Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63:e147-e195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>
- 4 Mancuso G, Midiri A, De Gaetano S, et al. Tackling drug-resistant tuberculosis: new challenges from the old pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Microorganisms* 2023;11:2277. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092277>

- ⁵ Palomino JC, Martin A. (2014). Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics (Basel)* 2014;3:317-340. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>
- ⁶ Xu G, Liu H, Jia X, et al. Mechanisms and detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance: the phenomenon of drug resistance is complex. *Tuberculosis (Edinb)* 2021;128:102083. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102083>
- ⁷ Vanino E, Granozzi B, Akkerman OW, et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: a turning point. *Int J Infect Dis* 2023;130(Suppl 1):S12-S15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.013>
- ⁸ Ravikoti S, Bhatia V, Mohanasundari SK. Recent advancements in tuberculosis (TB) treatment regimens. *J Family Med Prim Care* 2025;14:521-525. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1237_24
- ⁹ Imam F, Sharma M, Khayyam KU, et al. Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs. *Saudi Pharm J* 2020;28:316-324. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7078525/>
- ¹⁰ Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ J Med* 2020;37:277-285. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00626>