

I rapporti tra fumo di tabacco e tubercolosi

The relationships between tobacco smoke and tuberculosis

Lucio Casali, Giulio Pinchi, Raffaele Cerbini

Riassunto

L'articolo di Gajalakshmi e coll. pubblicato su Lancet nell'agosto 2003 e relativo ad uno studio condotto in India ha posto in luce attraverso un'analisi metodologica rigorosa i rapporti tra l'abitudine al fumo di tabacco e la tubercolosi che comportano un rischio relativo di mortalità per questa malattia fino a 4.5 in ambito urbano e 4.3 in quello rurale. Si tratta di dati importanti e drammatici che fino ad ora non erano stati molto considerati.

Nuove indagini condotte in altre realtà socio-economiche sono necessarie per una più approfondita definizione del fenomeno.

Parole chiave: fumo di tabacco, tubercolosi.

Summary

The article of Gajalakshmi and others published on "The Lancet" on August 2003 regarding a study drawn in India pointed out, by a rigorous methodological analysis, the role of the complex relationship between tobacco smoke and mortality from tuberculosis. The relative risk of mortality in cigarette smokers affected by tuberculosis had been estimated to be 4.5 in urban environment and 4.3 in the rural one. These are important and dramatic data so far not properly evaluated.

New investigations in other socio-economic realities are necessary for a more profound clarification of the whole phenomenon.

Keywords: tobacco smoking, tuberculosis.

Introduzione

Nell'agosto 2003 Lancet ha pubblicato un lavoro frutto di una ricerca retrospettiva molto vasta condotta in India sui rapporti tra il fumo e la mortalità per tubercolosi ed altre malattie (1).

I risultati sono stati sicuramente interessanti e soprattutto per gran parte inediti, almeno per quanto riguarda la tubercolosi, ma prima di illustrarli e commentarli sia pure succintamente, è opportuno che ci si soffermi sul tipo di lavoro svolto.

Da un punto di vista metodologico si tratta di un'indagine "caso-controllo" che ha preso in esame le cause di morte di 43000 maschi adulti e di 35000 controlli suddividendo entrambe le casistiche secondo zone di provenienza urbane e rurali. I casi appartenevano al sesso maschile in quanto nella zona considerata (Madras, capitale dello Stato Tamil Nadu) l'abitudine al fumo era molto scarsa tra le donne. L'accuratezza del lavoro è stata garantita dalle interviste che i membri delle famiglie dei defunti hanno concesso ai

ricercatori per verificare e confermare le abitudini al fumo e le cause di morte in quanto erano state escluse le cause violente. I controlli per un totale di 35000 erano rappresentati dai familiari adulti (oltre i 25 anni) conviventi con una persona di sesso femminile venuta meno nello stesso periodo preso in esame.

Al termine dei vari controlli incrociati i ricercatori hanno dichiarato plausibili le cause di morte nel 95% dei maschi appartenenti all'ambiente urbano e allocati nella fascia di età compresa tra i 25 e i 69 anni mentre per età più avan-

Lucio Casali
Università degli Studi di Perugia. Chairman del gruppo tubercolosi della European Respiratory Society

Giulio Pinchi
Ospedale S. Maria
Terni

Raffaele Cerbini
Specialista in Medicina Interna
Perugia

zate la certezza era molto più sfumata. In ambito rurale la percentuale di certezza si abbassava fino all'83% per motivi facilmente intuibili. La correttezza metodologica veniva garantita da 5 supervisori e il 5% delle interviste era stato ripetuto allo scopo di assicurare un'ulteriore validazione.

Si è trattato pertanto di un lavoro capillare ma metodologicamente molto corretto a garanzia dell'attendibilità dei dati.

I risultati

Tralasciando quelli riguardanti altre malattie dell'apparato respiratorio, le cardiopatie e i tumori, si scopre che il rischio relativo di morire per tubercolosi era stato stimato di 4.5 per i fumatori, non solo, tra i 1840 morti per tuber-

rischio relativo è stato di 4.3 con una percentuale tra i fumatori del 73%. Le considerazioni riguardanti i malati di età avanzata evidenziano un rischio relativo di 3.4 a 75 anni in area urbana, mentre in area rurale il valore scendeva a 2.5.

Gli Autori riportano per confronto anche altri dati ricavati da uno studio di popolazione condotto nella stessa zona nel corso del quale era stata misurata la prevalenza della malattia in quanto tale ma non in quanto causa di morte.

In questa realtà si osserva che la tubercolosi aumentava con l'età fino a circa 60 anni e ciò era più evidente tra i fumatori rispetto ai non fumatori. Inoltre tra i 35 e i 69 anni la tubercolosi era più frequente tra i fumatori di sigarette e di "bidis" (0.2-0.3 g di tabacco avvolti in



colosi nella fascia di età tra 25 e 69 anni contenuti nel campione il 79% era rappresentato da fumatori ed inoltre trasferendo ai fumatori i tassi di mortalità dei non fumatori si è osservato che il 61% di questi decessi sarebbe stato evitabile. Tutto questo nell'area urbana.

In quella rurale come già si è sottolineato le correlazioni si fanno meno stringenti, tuttavia le notizie sembrano abbastanza precise per quanto riguarda le morti per tubercolosi, per le quali il

foglie di un'altra pianta) essendo correlata con il loro numero ($p < 0.002$).

Considerazioni aggiuntive

I dati sopra riportati pongono sotto gli occhi una realtà inequivocabile basata sui rapporti tra abitudine al fumo e sviluppo della malattia tubercolare che nel caso in questione viene valutata come causa di morte.

Affinché non si giunga a conclusioni indimostrabili di un rapporto causa-



Colonie di *Mycobacterium Tuberculosis* su terreno di coltura

effetto, occorre ricordare che il fumo non può essere considerato elemento necessario nella morte per tubercolosi dal momento che anche i non fumatori muoiono per la stessa malattia, ma neppure può essere causa sufficiente considerando che non tutti coloro che sono infettati dal bacillo della tubercolosi sviluppano la malattia e ne muoiono in quanto fumatori.

Un interrogativo logico tra gli esperti di fumo e di tubercolosi riguarda la possibilità che in passato si fossero tentati studi analoghi.

In effetti l'associazione tra questi due fattori era stata considerata soprattutto in anni non recenti: ad esempio Lowe (2) nel 1956 aveva notato all'interno di una casistica di malati di tubercolosi raccolta in Inghilterra una netta prevalenza dei fumatori nei due sessi che andava rafforzandosi con il numero di sigarette fumate. Circa 10 anni più tardi Adelstein e Remington (3) nel corso di uno studio longitudinale su oltre 76000 soggetti sottoposti a schermografia osservarono che il numero di casi di tubercolosi aumentava con il numero di sigarette fumate nei due sessi tanto che i tassi passavano da 0.53/1000 nei non fumatori di età superiore a 35 anni, a 1.19 nei fumatori di 1-9 sigarette/die fino ad arrivare a 4.25 quando si fossero superate le 20 sigarette giornaliere. L'ipotesi degli autori, piuttosto semplicistica, ma conforme ai tempi, era che il fumo, in

quanto espettorante, avrebbe favorito la mobilità dei bacilli dalle loro sedi sostenendo quindi la colonizzazione di nuovi territori.

Molto più recentemente uno studio spagnolo (4) avrebbe dimostrato un più facile passaggio dalla condizione di infezione a quella di malattia nei giovani contatti di forme bacillifere che fossero fumatori. Anche in Italia nel 1995 Migliori e coll. (5) nel corso di uno studio di sorveglianza sulle malattie tubercolari in provincia di Varese avevano rilevato che il fumo esercitava un'azione ai limiti della significatività ($p < 0.06$) per le forme polmonari, fatto questo che non veniva evidenziato dall'alcool. Anche in Romania dove la tubercolosi fa registrare tassi superiori a 100/100000 abitanti e dove l'abitudine al fumo di tabacco è ancora molto diffusa, si è osservato nel corso di uno studio trasversale che l'87.7% dei maschi e il 68.2% delle femmine con malattia tubercolare erano fumatori (6), percentuali queste nettamente superiori a quelle dei fumatori tra la popolazione generale.

In modo più ampio si può anche aggiungere che si è rilevata un'associazione positiva tra reattività tubercolinica e fumo di sigaretta e tra fumo passivo e malattia tubercolare (7).

Un altro punto importante, che potrebbe fungere da fattore di confondimento, è rappresentato dall'associazione tra fumo e alcool considerando che da sempre l'abuso di alcool è stato associato alla tubercolosi. È certamente difficile separare il ruolo dei due fattori, tuttavia si può dire che l'alcool è generalmente più presente come abitudine favorente e il fumo di sigaretta è certamente associato all'abuso di alcool (8-9).

Commento

Studi come quello analizzato si possono considerare di importanza notevole non solamente sotto il profilo epidemiologico in quanto, da queste basi, è possibile giungere a delineare e ad approfondire un rapporto patogenetico tra agente eziologico ed ospite in relazione alla coesistenza di fattori come il fumo di tabacco in grado di svolgere azioni ad ampio raggio e soprattutto molto radi-



cato nella nostra società.

Si può infatti ricordare innanzitutto che il fumo in varia misura favorisce forme virali quali influenza e raffreddore, ma anche patologie batteriche quali le polmoniti e per l'appunto la tubercolosi oltre ad essere implicato come fattore causale nelle neoplasie. Esso svolge anche ruoli più marginali nella genesi del pneumotorace spontaneo, nell'interessamento polmonare in corso di artrite reumatoide, nelle bronchioliti ed in altro ancora (10).

Oltre a ciò numerose evidenze recenti, e meno recenti hanno

puntualizzato il ruolo del fumo nell'alterazione dell'equilibrio immunitario del polmone valutando non solo i danni sull'organo di scambio, ma anche su funzioni provviste di riflessi di ordine generale. Basti pensare all'alterazione dell'equilibrio dei rapporti tra linfociti CD4 e CD8 nel BAL, all'aumento di polimorfonucleati e macrofagi nello

spazio alveolare (11), alle modificazioni morfologiche dei macrofagi che assumono irregolarità di forma ed aumento delle dimensioni (12). L'alterazione dell'equilibrio tra le varie linee linfocitarie è rappresentato anche da una riduzione funzionale dei natural killers (13).

Naturalmente è appena il caso di ricordare l'aumento del carico ossidante apportato dal fumo stesso e rilasciato dal processo di fagocitosi, così come la profonda alterazione della motilità ciliare con danni anche permanenti alle cellule di superficie.

In ultima analisi si ritiene che una delle nuove direttrici di ricerca nell'ambito della tubercolosi dovrebbe riguardare proprio i rapporti tra fumo e tubercolosi approfondendoli in quei Paesi dove la tubercolosi ha cessato di essere endemica. Può essere infatti più facile osservare certi fenomeni in India e molto meno altrove dove vi possono essere interferenze diverse da parte di altri fattori e dove le classi sociali con le loro abitudini radicate possono favorire aspetti differenti.

Tutto questo potrebbe contribuire a fare chiarezza sia nel campo della tubercolosi, sia in quello dell'abitudine al fumo, fermo restando che i dati sopra riferiti identificano una realtà che deve essere aggiunta a tutte le altre poco nobili di cui il fumo si deve assumere la paternità.

Bibliografia

- 1) Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*, 2003; 362: 507-515.
- 2) Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J*, 1956; 12: 1081-1086.
- 3) Adelstein AM, Remington J. Smoking and pulmonary tuberculosis: an analysis based on a study of volunteers for mass miniature radiography. *Tubercle*, 1967; 48: 219-226.
- 4) Alcaide J, Altet MN, Plans P, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis*, 1996; 77: 112-116.
- 5) Migliori GB, Spanevello A, Ballardini L, et al. Validation of the surveillance system for new cases of tuberculosis in a province of northern Italy. Varese Tuberculosis Study Group. *Eur Respir J*, 1995; 8: 1252-1258.
- 6) Mihaltan F, Defta D, Tabacu E. A profile of the smoker with pulmonary tuberculosis. *Pneumoftiziologia*, 1995; 44: 33-36.

moftiziologia, 1995: 44: 33-36.

7) Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002; 6: 942-951.

8) Brown KE, Campbell AH. Tobacco, alcohol and tuberculosis. *J Dis Chest*, 1961; 55: 155-158.

9) Lewis JG Chamberlain DA. Alcohol consumption and smoking habits in male patients with pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med*, 1963; 17: 149-152.

10) Murin S, Bilello KS, Matthey R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med*, 2000; 21: 121-137.

11) The BAL Cooperative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 141: 5169-202.

12) Hocking WG, Golde DW. The pulmonary-alveolar macrophage (first of two parts). *N Engl J Med*, 1979; 301: 580-587.

13) Park CS, Oliver LC, Renzi PM. Natural killer activity in smokers: characterization of the defect and the response to biological modifiers. *Am Rev Resp Dis*, 1987; 135: 154A.