

Malattia polmonare da micobatteri non tubercolari: una patologia emergente

Quando sospettarla, come diagnosticarla e quali sono le maggiori criticità

Paola Faverio¹
Roberto Parrella²

Negli ultimi anni si è assistito a un incremento degli isolamenti di Micobatteri Non Tubercolari (NTM), tuttavia la significatività clinica di tali isolamenti è spesso difficile da determinare in quanto possono essere causa di uno spettro molto ampio di manifestazioni cliniche: dalla colonizzazione silente a una e vera e propria malattia polmonare distruttiva e invalidante. In una *survey* svolta nel 2008 dal *Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group* (NTM-NET), gli NTM più frequentemente isolati a livello mondiale risultavano essere il *Mycobacterium avium complex* (MAC) che comprende *M. intracellulare* e *M. avium*, seguito da *M. gordonae* e *M. xenopi*, con tuttavia delle significative differenze regionali anche da Paese a Paese all'interno dello stesso continente¹. È inoltre da segnalare che non tutti gli NTM hanno la stessa patogenicità e rilevanza clinica, collegata probabilmente sia alla distribuzione micobatterica ambientale

che alla prevalenza locale di fattori di rischio legati al paziente. Il *M. gordonae* infatti, sebbene frequentemente isolato, è quasi sempre considerato un contaminante.

Elementi che, in aggiunta alla sintomatologia respiratoria, dovrebbero far sospettare l'infezione da NTM sono: caratteristiche radiologiche compatibili quali presenza di noduli, fibrocavitazioni, bronchiectasie inclusa la presenza di un *pattern a tree-in-bud* (albero in fiore) con localizzazione delle bronchiectasie al lobo medio e alla lingua, calo ponderale, emottisi e peggioramento dei sintomi infettivi respiratori in assenza di risposta alle terapie antibiotiche standard^{2,3}.

Classicamente con l'eponimo "sindrome di Lady Windermere" si identifica un particolare fenotipo di pazienti con infezione da MAC, facilmente identificabile e comune nei Paesi europei, caratterizzato da donne caucasiche di mezza età, con *habitus* longilineo che cronicamente sopprimono il riflesso della tosse. In questo fenotipo, che spesso si associa a prollasso mitralico, petto scavato e scoliosi, le bronchiectasie sono di solito cilindriche, associate a *tree-in-bud* e localizzate a lobo medio e lingua⁴. Recentemente, altri autori hanno provato a meglio fenotipizzare i

¹ Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università Milano Bicocca, Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, ASST Monza, Monza, paola.faverio@gmail.com

² UOC Malattie infettive ad indirizzo respiratorio, Ospedale Cotugno, AORN dei Colli, Napoli

pazienti con infezione e/o colonizzazione da NTM. Kartalija e colleghi hanno comparato le caratteristiche antropometriche di 103 pazienti con malattia polmonare da NTM a 101 soggetti non infetti con simili caratteristiche demografiche. I pazienti con NTM presentavano un *body mass index* (BMI) e una componente grassa corporea significativamente minori rispetto ai soggetti non infetti, ed erano significativamente più alti⁵. Inoltre, malattie polmonari pre-esistenti (bronchiectasie, fibrosi cistica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi polmonare idiopatica, deficit di alfa-1 antitripsina) e altri fattori di rischio (anormalità scheletriche, artrite reumatoide, terapie immunomodulanti, difetti nei sistemi difensivi legati a IL-12 e interferon-gamma, trapiantati) possono predisporre i pazienti ad acquisire l'infezione respiratoria da NTM⁶.

Il momento del sospetto diagnostico non

è tuttavia il solo aspetto difficile nel percorso diagnostico-terapeutico di questi pazienti. Infatti anche l'accertamento della malattia polmonare da NTM e l'inizio del trattamento presuppongono il verificarsi di una serie di criteri diagnostici che includono, oltre all'isolamento del micobatterio stesso (con diversa significatività a seconda del campione su cui viene isolato), la presenza contemporanea delle alterazioni radiologiche compatibili e delle manifestazioni cliniche.

Le più recenti linee guida pubblicate dalla British Thoracic Society nel 2017 riguardo la gestione della malattia polmonare da NTM consigliano di orientare la scelta relativa all'inizio del trattamento in base alla gravità del quadro clinico-radiologico, il rischio di progressione della malattia, la presenza di comorbilità e l'obiettivo del trattamento⁷. Riguardo al rischio di progressione della malattia in alcuni casi può

XXII Congresso Nazionale SIMRI

PISA, 27-29 settembre 2018

Per maggiori informazioni contatta la Segreteria Organizzativa:

center
comunicazione & congressi

ALBO NAZIONALE AGENSI-1729

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli • tel 081.19578490 • info@centercongressi.com
www.centercongressi.com/simri2018

essere utile un periodo di monitoraggio clinico, radiologico e microbiologico prima di decidere di iniziare un trattamento.

Questa “cautela” consigliata prima di iniziare la terapia antibiotica è principalmente motivata dal tipo di regime terapeutico previsto per questo tipo di infezioni (nella maggior parte dei casi triplice terapia antibiotica trisettimanale o giornaliera per un periodo di almeno 12-18 mesi) e dall'alto numero di recidive o re-infezioni dopo la fine del trattamento. Infatti, data la lunga durata della terapia e l'elevato rischio di effetti collaterali, i reali benefici devono essere attentamente soppesati con i rischi di scarsa *compliance*, recidive di malattia ed effetti avversi.

Gli antibiotici più spesso utilizzati nel trattamento della malattia polmonare da NTM sono claritromicina o azitromicina, etambutolo e rifampicina o rifabutina, non esenti da effetti collaterali principalmente di natura gastroenterica⁷. Per quanto riguarda poi l'etambutolo è consigliato eseguire un test di acuità visiva e di visione dei colori (test di Ishihara) prima di iniziare il trattamento e di porre attenzione a eventuali alterazioni della vista durante la terapia⁷.

Il regime terapeutico va anche personalizzato sulla base della gravità del quadro, del tipo di micobatterio e del *pattern* di resistenza.

Per quanto riguarda l'*outcome* del trattamento, recidive o re-infezioni sono state descritte in percentuali di pazienti anche fino al 50% a seconda della casistica². Un recente lavoro pubblicato da Boyle e colleghi ha valutato le recidive di malattia polmonare da MAC in una popolazione di 190 pazienti che avevano completato la terapia⁸. In questa casistica gli autori hanno osservato comparsa di recidiva di malattia nel 25% dei casi: le analisi genetiche sul

batterio hanno consentito di identificare una vera recidiva di malattia nel 54% dei casi e una re-infezione nel restante 46%. Da notare che con maggiore probabilità le minime concentrazioni inibenti (MIC) per i macrolidi (il principale agente antibiotico nello schema terapeutico) incrementavano nel gruppo con recidiva vera rispetto a re-infezione (80 vs 33%, rispettivamente), anche se questo dato fortunatamente non era correlato a *outcome* peggiori.

In conclusione, se da un lato stiamo assistendo a un incremento degli isolamenti di NTM su campioni respiratori, dall'altro la gestione della malattia polmonare da NTM è particolarmente complessa e comporta, necessariamente: una attenta valutazione polispecialistica pneumologica, infettivologica, radiologica e microbiologica per la corretta definizione diagnostico/terapeutica.

Bibliografia

- 1) HOEFSLOOT W, VAN INGEN J, ANDREJAK C, ET AL. *The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study.* Eur Respir J 2013; 42: 1604-13.
- 2) FAVERIO P, STAINER A, BONAÏTI G, ET AL. *Characterizing non-tuberculous mycobacteria infection in bronchiectasis.* Int J Mol Sci 2016; 17: 1913.
- 3) POLVERINO E, GOEMINNE PC, McDONNELL MJ, ET AL. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis.* Eur Respir J 2017; 50: 700629; DOI: 10.1183 / 13993003.00629-2017.
- 4) CHICK JFB, CHAUHAN NR, BAIR RJ, CHAUHAN VR. *The Lady Windermere syndrome.* Intern Emerg Med 2013; 8: 83-5.
- 5) KARTALIJA M, OVRUTSKY AR, BRYAN CL, ET AL. *Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes.* Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 197-205.
- 6) LOEBINGER MR, WELTE T. *Current perspectives in the diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease.* Eur Respir & Pulm Dis 2016; 2: 54-7.
- 7) HAWORTH CS, BANKS J, CAPSTICK T, ET AL. *British Thoracic Society guideline for the management of no-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD).* BMJ Open Respir Res 2017; 4: e000242.
- 8) BOYLE DP, ZEMBOWER TR, QI C. *Relapse versus reinfection of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Patient characteristics and macrolide susceptibility.* Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1956-61.