



MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Una malattia orfana e rara

libro bianco a cura di

OMAR
Osservatorio Malattie Rare

in collaborazione con

AMANTUM Associazione Medici da
Micotubercolosi Non Tubercolose

con il contributo di

insmed

MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Una malattia orfana e rara

una edizione



a cura di

in collaborazione con



con il contributo non condizionato di



con il patrocinio di



Indice

Introduzione

Perché un libro bianco dedicato alla malattia polmonare da micobatteri non tubercolari
a cura di **Francesco Blasi** pag. 9

Capitolo I

I micobatteri non tubercolari
di **Enrico Tortoli** pag. 13

Capitolo II

Epidemiologia e diffusione della malattia da micobatteri non tubercolari
di **Giovanni Sotgiu** pag. 19

Capitolo III

La diagnosi della malattia da micobatteri non tubercolari
di **Giovanni Delogu, Alfonso Maria Altieri, Michele Trezzi, Nicola Sverzellati** pag. 25

Capitolo III a

Una proposta di gestione ottimale dell'attività diagnostica micro-biologica. Il laboratorio centralizzato
di **Claudio Piersimoni** pag. 32

Capitolo IV

La gestione della malattia da micobatteri non tubercolari
di **Luigi Codecasa** pag. 37

Capitolo IV a

Infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari
di **Roberto Parrella** pag. 40

Capitolo IV b

L'infezione da Mycobacterium Avium Complex

di **Marco Confalonieri** pag. 43

Capitolo IV c

L'infezione da M. Abscessus

di **Maurizio Ferrarese** pag. 47

Capitolo IV d

L'infezione da M. Kansasii

di **Alessandra Bandera** pag. 50

Capitolo IV e

Nuove opportunità di cura per la malattia da micobatteri non tubercolari

di **Saverio De Lorenzo** pag. 52

Capitolo V

Le bronchiectasie come fattori di rischio per l'infezione da micobatteri non tubercolari

di **Francesco Blasi** pag. 59

Capitolo VI

Il Network Irene e l'osservatorio italiano delle micobatteriosi polmonari non tubercolari

di **Stefano Aliberti, Andrea Calcagno** pag. 65

Capitolo VII

Il ruolo delle associazioni: la nascita di Amantum e le testimonianze dei pazienti

di **Antonella Previdi** pag. 71

Le testimonianze dei pazienti pag. 74



PERCHÉ UN LIBRO BIANCO DEDICATO ALLA MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Prof. Francesco Blasi

*Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e Trapianti, Università degli Studi di Milano e
Dipartimento Medicina Interna, U.O. Pneumologia e Centro Adulti Fibrosi Cistica, IRCCS Fondazione Cà
Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

Quando mi è stato proposto di introdurre questo libro bianco mi sono posto la domanda che ne rappresenta il titolo stesso *"Perché un libro bianco sui Micobatteri Non Tubercolari?"*. Le risposte possono essere molte ma credo che la più vera sia: perché non è stato fatto prima! E ciò è forse legato alla scarsa attenzione che la classe medica ha dato a una malattia che sembrava poco rilevante in termini epidemiologici e legata a gruppi specifici di soggetti con grave immunodepressione. Ma oggi sappiamo - grazie all'attività scientifica di gruppi italiani che hanno (ri) definito la reale epidemiologia dell'infezione da micobatteri non tubercolari (NTM) - che la malattia polmonare è di gran lunga la più comune manifestazione clinica dell'infezione provocata da questi organismi. Se è vero che la malattia da NTM diffusa o extra-polmonare si osserva primariamente in pazienti gravemente immunocompromessi, la malattia polmonare da micobatteri non-tubercolari (NTM-LD, ovvero NTM *Lung Disease*) insorge, invece, soprattutto in persone senza gravi disfunzioni immunitarie riconosciute.

I fattori di rischio della NTM-LD comprendono patologie polmonari sottostanti di grande impatto epidemiologico, quali Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), bronchiectasie, precedente tubercolosi polmonare, fibrosi cistica (FC), pneumoconiosi, proteinosi alveolare polmonare o silicosi. Molti pazienti con NTM-LD hanno almeno un'altra patologia polmonare sottostante, in particolare le



bronchiectasie o la BPCO o, addirittura, entrambe. La NTM-LD può interagire con queste e altre comorbidità e facilitarne l'avanzamento o esserne a sua volta facilitata, influenzando quindi le manifestazioni cliniche di malattia e la risposta al trattamento. Tuttavia, essa può insorgere anche in pazienti che non presentino già una specifica comorbidità polmonare. Una certa predisposizione sembra esistere, ad esempio, nei soggetti fumatori, in pazienti con un fenotipo corporeo alto e slanciato, nelle donne con un basso indice di massa corporea e in soggetti con un torace deformato.

Tornando al quesito iniziale, un libro bianco sugli NTM è importante perché la NTM-LD può diventare una malattia cronicamente progressiva e debilitante. Può condurre a gravi danni polmonari, comprese lesioni cavitari (cioè che tendono a riempirsi di acqua o liquidi) anche molto estese, provocando un significativo peggioramento della qualità di vita del soggetto e un pericoloso incremento del rischio di morte. Ma anche e soprattutto perché la valutazione dei sintomi della NTM-LD in pazienti con una preesistente pneumopatia è spesso complicata dal fatto che tali sintomi sono aspecifici e possono essere interpretati come espressione di una malattia respiratoria già presente in precedenza. Di conseguenza, la corretta diagnosi giunge spesso in ritardo, quando molti pazienti hanno già sviluppato una patologia polmonare: un recente studio ha evidenziato che, al momento della prima diagnosi di NTM-LD, due pazienti su tre presentano già una malattia moderata o grave. Conoscere la malattia, le sue cause e i suoi fattori di rischio, e mettere a punto un percorso diagnostico basato su una virtuosa interazione tra tutti i medici e gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico del paziente, al fine di sviluppare i corretti approcci terapeutici, consentirà di incidere sulla prognosi sfavorevole di questa malattia. Infatti, un processo diagnostico troppo a lungo protratto e una terapia difficoltosa rappresentano le principali sfide che la NTM-LD pone e sono aggravate dalla scarsità di evidenze su cui si basano le decisioni cliniche quotidiane. I regimi di trattamento sono complicati, difficili, costosi, e di solito non durano meno di uno o due anni durante i quali si somministra al paziente una terapia che combina diversi antibiotici, con possibili effetti avversi, interazioni tra farmaci e problemi di aderenza. Nel complesso gli esiti restano insoddisfacenti: i tassi di abbandono da



parte dei pazienti a causa di eventi avversi al farmaco oscillano tra il 10% e il 30%. Considerando l'elevato carico di malattia e la limitatezza delle opzioni terapeutiche per i pazienti refrattari, esiste una forte necessità di nuove terapie che migliorino il cammino terapeutico dei pazienti.

Conoscere la NTM-LD vuol dire poter programmare gli interventi sociali, politici e sanitari per rivoluzionare la storia naturale e così cambiare la vita dei pazienti che devono affrontarla tutti i giorni. Questo libro bianco nasce dunque dalla necessità di far conoscere una malattia orfana e anche rara per i decisori politici, alle autorità sanitarie e agli operatori sanitari, sostenendo le pressanti, ma spesso inascoltate, richieste da parte dei pazienti. Questa è una patologia che necessita di un approccio multidisciplinare che coinvolga, tra tutti, lo pneumologo, l'infettivologo, il microbiologo, il radiologo e il fisioterapista respiratorio: dal primo all'ultimo, tutti svolgono un ruolo necessario per garantire al paziente un percorso di cura ottimale.



I MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Dott. Enrico Tortoli

Unità Patogeni Batterici Emergenti, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

La definizione di micobatteri non tubercolari (*Non-Tuberculous Mycobacteria*, NTM) è chiaramente nata per esclusione: si definiscono, infatti, "non tubercolari" tutti i micobatteri ad eccezione di quelli responsabili della tubercolosi (quindi *M. tuberculosis* e poche altre specie fra cui *M. bovis*) o della lebbra (*M. leprae*). Si tratta, quindi, di una definizione piuttosto generica che raggruppa quasi 200 specie, anche molto diverse fra di loro, che hanno in comune:

- habitat (a differenza del *M. tuberculosis* si ritrovano nell'ambiente, in particolare nel suolo e nelle acque),
- modalità di contagio (l'infezione si contrae dall'ambiente e non per contagio inter-umano),
- patogenicità ridotta o assente (solo alcune specie sono patogeni opportuniste e nessuna è patogena obbligata come invece è il bacillo tubercolare).

Gli ambienti nei quali gli NTM si ritrovano più facilmente sono le acque naturali, i sistemi di distribuzione dell'acqua potabile con eventuale associazione positiva con biofilm, i sistemi idraulici ospedalieri e domestici, gli ambienti che fanno uso di acqua a scopo ricreativo, estetico o di wellness (ad esempio le spa). Ma i micobatteri sono presenti anche nel suolo, nei terricci, nelle torbe, negli ambienti paludosi, e nelle foreste boreali. Essendo idrofobici, a causa della parete ricca di lipidi, tendono a concentrarsi sulla superficie delle acque da cui passano facilmente in sospensione

nell'aria all'interno di microscopiche goccioline di aerosol. La parete idrofilica degli NTM offre loro protezione dall'attacco di antimicrobici e disinfettanti e rappresenta la chiave del processo con cui essi colonizzano ambienti all'apparenza sfavorevoli ma che, in realtà, diventano ideali per la loro proliferazione. Tuttavia, non solamente la parete sembra essere importante per la disseminazione degli NTM perché anche l'associazione con le amebe pare essere in grado di influire nel passaggio dalle acque di drenaggio a quelle potabilizzate, contribuendo in maniera sensibile alla definizione della fisiopatologia della malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-LD). In tal senso le condizioni ambientali e antropogeniche aumentano il rischio di esposizione a specie di NTM potenzialmente patogene. Una volta che gli NTM sono penetrati nell'organismo si può assistere a una cascata di eventi che iniziano con il silenziamento dei geni che regolano il movimento delle ciglia a livello dell'epitelio respiratorio. Nel caso di alcuni NTM, come il *Mycobacterium avium* complex (MAC), si può assistere a un aumento della produzione delle citochine proinfiammatorie (IL-32). Tra le caratteristiche degli NTM c'è quella di aggregarsi cosicché la risposta dei macrofagi all'infezione sia quella di fagocitare grossi volumi, che superano le capacità battericide di queste cellule aumentando così la produzione delle stesse citochine proinfiammatorie e di strutture simili a granulomi, perpetuando in tal modo l'infezione. Gli NTM sono, infine, oligotrofi, cioè capaci di sopravvivere in presenza di concentrazioni minime di nutrienti, quali quelle presenti nelle acque potabilizzate, dove, essendo resistenti alla clorazione, non trovano possibili organismi che competano per le risorse proprio perché questi sono stati eliminati dal trattamento col cloro.

Allo stato attuale, sono riconosciute quasi 200 specie, ma solo alcune sono risultate patogene per l'uomo. Molte delle specie di NTM non sono mai state isolate da campioni clinici; di alcune esistono report aneddotici di isolamenti umani mentre solo una ventina sono quelle realmente patogene opportuniste per l'uomo e/o per gli animali. Solo queste ultime saranno di seguito oggetto di una più dettagliata descrizione. Si definiscono "patogeni opportunisti" quei microrganismi che, non essendo patogeni in condizioni normali, possono diventarlo quando l'ospite (nel caso specifico, l'uomo) si trova in condizioni che lo rendono particolarmente suscettibile all'infezione ed al conseguente sviluppo di patologia. L'immunodepressione, patologica o fisiologica (il sistema immunitario è immaturo nei primi anni di vita e debilitato nella vecchiaia), è il più ovvio di tali fattori, ma non è il solo.

Come in parte già accennato, un importante carattere distintivo degli NTM è l'elevato contenuto lipidico della parete cellulare che le conferisce la capacità di legarsi stabilmente a coloranti specifici rendendo i micobatteri ben riconoscibili al microscopio. I micobatteri sono anche caratterizzati da tempi di moltiplicazione più lenti rispetto agli altri microrganismi: i ritmi riproduttivi variano tuttavia

ampiamente da specie a specie, tanto da produrre una ripartizione in due grossi raggruppamenti definiti rispettivamente "a crescita lenta" e "a crescita rapida" ma gli organismi che rientrano in quest'ultimo insieme, seppure più veloci a riprodursi dei micobatteri a crescita lenta, crescono comunque molto più lentamente di tutti gli altri microrganismi.

Specie a crescita lenta

M. avium

È la specie più frequentemente coinvolta in patologie umane con localizzazione polmonare, linfonodale (linfadeniti dell'età pediatrica), o disseminata (in pazienti immunodepressi).

M. intracellulare

È molto simile a *M. avium*, sia per caratteristiche fenotipiche che per le patologie di cui può essere responsabile. Insieme a *M. avium*, a *M. chimaera* e ad altre specie isolate più raramente, fa parte di un raggruppamento noto come *M. avium complex* (MAC).

M. chimaera

Recentemente è salito alla ribalta della stampa in quanto coinvolto in casi di infezioni profonde in pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico con ricorso alla circolazione extracorporea. Quasi tutti i casi non correlati a questa epidemia riguardano isolamenti dell'apparato respiratorio.

M. kansasii

È una specie isolata con notevole frequenza in particolari aree geografiche (USA, Repubblica Ceca), non è frequentissima in Italia. La patologia respiratoria da *M. kansasii* è una di quelle che meglio rispondono al trattamento e presentano la più bassa incidenza di recidive.

M. xenopi

È fra le specie più comunemente isolate in Europa – Italia compresa – non così negli USA. È coinvolto in patologie respiratorie caratterizzate da frequenti recidive e da elevata mortalità.

M. malmoense

È una specie responsabile di patologie polmonari e di linfadeniti pediatriche nei paesi scandinavi e nel Regno Unito; piuttosto rara altrove.

M. szulgai

È una specie raramente isolata, responsabile di malattia polmonare che, analogamente a quella da *M. kansasii*, ha spesso prognosi favorevole.

M. simiae

Vengono comunemente identificati come *M. simiae* ceppi appartenenti in realtà a diverse specie, correlate a *M. simiae* ma la cui identificazione risulta spesso problematica. Non è al momento ben chiaro se tali ceppi siano clinicamente significativi.

M. marinum

È presente nelle acque, sia dolci che salate. È spesso responsabile di infezioni nei pesci. Nell'uomo provoca infezioni cutanee in soggetti con contatti, professionali o hobbistici (acquariofili), con i pesci

M. ulcerans

È responsabile dell'ulcera del Buruli, la patologia da micobatteri più frequente a livello mondiale, dopo tubercolosi e lebbra. È in grado di produrre una tossina (caso unico fra i micobatteri) che provoca estese ulcerazioni cutanee non dolorose ma altamente invalidanti. Si tratta di una patologia presente soltanto in aree tropicali o subtropicali.

M. celatum

È specie molto rara, responsabile di malattie polmonari e/o disseminate, quasi esclusivamente in soggetti immunodepressi.

M. haemophilum

Produce lesioni cutanee e, raramente, linfonodali, soprattutto in soggetti immunodepressi. Richiedendo, per la crescita in laboratorio, terreni di uso non comune, le colture risultano spesso falsamente negative.

M. genavense

È isolato solo da pazienti con immunodepressione grave. Cresce solamente in terreno liquido.

M. gordonae

È probabilmente la specie più diffusa nell'ambiente, non è quindi improbabile che tali ceppi possano contaminare i campioni biologici. Nella stragrande maggioranza dei casi l'isolamento di *M. gordonae* da campioni di espettorato non ha significato clinico.

Specie a crescita rapida

M. abscessus

È di gran lunga la specie a crescita rapida più comunemente responsabile di micobatteriosi. Può provocare patologie polmonari, infezioni cutanee e infezioni osteo-articolari; tutte sono estremamente problematiche da trattare a causa della intrinseca resistenza di tale specie a quasi tutti i farmaci. All'interno della specie *M. abscessus* esistono tre sottospecie, *abscessus*, *bolletii* e *massiliense*, fra di esse, quest'ultima ha una prognosi più favorevole rispetto alle altre in quanto caratterizzata da migliore risposta al trattamento a base di macrolidi.

M. chelonae

Può essere occasionalmente responsabile di infezioni polmonari, osteo-articolari, di cute e tessuti molli.

M. fortuitum

È raramente coinvolto in patologie polmonari, più comunemente in infezioni cutanee o articolari. Ovviamente non tutte le specie di NTM sopra riportate hanno lo stesso potenziale patogeno e fra quelle dotate di maggiore patogenicità figurano: *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. malmoense* e *M. abscessus*; all'estremo opposto della scala si colloca, invece, *M. gordonae*.

Bibliografia essenziale

Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2015; 36(1): 35-41.

Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, Frank DN, Harris KJ, Pace NR. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilm. PNAS 2009; 106(38): 16393-16399.



EPIDEMIOLOGIA E DIFFUSIONE DELLA MALATTIA DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Prof. Giovanni Sotgiu

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari

I micobatteri non tubercolari (NTM) rappresentano un gruppo eterogeneo di microorganismi di natura batterica, appartenenti a diverse specie, a localizzazione ambientale. Tra gli NTM più frequentemente isolati in caso di patologia umana ci sono: *M. avium* complex (MAC), *M. abscessus*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*. In Italia, è stato descritto un andamento temporale crescente degli isolamenti microbiologici associati a casi di malattia, con un incremento proporzionale delle forme da *M. avium*, *M. kansasii*, e *M. xenopi*. La distribuzione geografica proporzionale delle diverse specie di micobatteri è variabile, con l'Europa che mostra circa un terzo dei casi (37%) sostenuto da *M. avium* complex seguito da *M. gordonae* (17%). In Nord-America, Sud-Africa, Asia, ed Australia la percentuale di isolamento di *M. avium* complex è superiore al 50% (52%, 50%, 54%, 71%, rispettivamente). In Sud-America le forme da *M. avium* complex sono circa un terzo, seguite nel 20% da micobatteri a crescita rapida dei casi. La trasmissione inter-umana è stata ipotizzata con descrizione di *case-report* e *-series*, ma mai dimostrata in studi epidemiologici di coorte. La prevalenza della malattia polmonare da NTM (NTM-LD) presenta valori differenti in funzione del contesto geografico: si stima che oscilli tra 8,6-22 per 100.000 negli Stati Uniti, 2,9-7 per 100.000 in Europa, 3 per 100.000 in Australia, 1,28-7,94 per 100.000 a Taiwan e 1 per 100.000 in Centro e Sud-America. L'incidenza annuale (numero di nuovi casi di malattia per anno) ha mostrato un

incremento significativo per le forme polmonari sia nei soggetti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile, al pari di una stabilità temporale delle forme extra-polmonari nei due generi. Negli Stati Uniti è stato addirittura stimato un incremento annuale pari a 8,2%. Al pari di altre patologie batteriche e virali, dove i cambiamenti di specie batteriche, sierotipi, e genotipi indotti da interventi di prevenzione primaria (ad esempio vaccini) o da fattori ambientali si sono associati a variazioni di prevalenza di isolamento microbiologico, nei Paesi ad elevato livello socio-economico e bassa incidenza della malattia tubercolare (che era elevata nella metà del secolo scorso) si è assistito ad un incremento delle forme da NTM, quasi che gli NTM abbiano coperto aree ecologiche lasciate libere dal *M. tuberculosis*.

La mortalità associata alle malattie da NTM ha mostrato un incremento, giustificato dalla mancata associazione nel passato a seguito di sotto-diagnosi, di un ritardo diagnostico, di inappropriate terapie antibiotiche (in termini di durata, dosaggio, combinazione farmacologiche). In uno studio danese la mortalità nei soggetti con forma polmonare era del 39-46%. In un follow-up di una coorte di pazienti durato circa 3 anni in Germania la NTM-LD si associava ad un incremento di 3,6 volte del rischio di morte. La mortalità incrementa significativamente in pazienti con comorbidità: la presenza di Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) si associa ad una mortalità del 41% in rapporto al 14% dei pazienti senza BPCO. Le forme sindromiche presentano prognosi diversa; in particolare, la forma fibro-cavitaria o la forma fibro-cavitaria associata a quella nodulare-bronchiectasica si associa ad un incremento del rischio di morte di circa cinque volte, soprattutto in soggetti con indice di massa corporea inferiore a 18,5 Kg/m². Tuttavia, la probabilità di decesso può essere influenzata anche da fattori legati alla specie di NTM, oltreché all'ospite: forme polmonari sostenute da *M. avium* complex, *M. xenopi*, e da altri micobatteri a lenta crescita sono associate ad una mortalità più elevata.

Ad attirare l'attenzione del mondo scientifico è, soprattutto, l'indicatore dell'incidenza, la cui variazione incrementale può essere imputabile a numerosi fattori. Si ritiene che un aumento del rischio espositivo (ad esempio, aerosol, mancata manutenzione delle condutture con circolo di acqua, ecc.), delle possibilità diagnostiche (ad esempio, diagnosi radiologiche, maggiore sensibilità delle metodiche microbiologiche, ecc.), della virulenza di alcune specie di micobatteri, ed una diminuzione dei fattori protettivi dell'ospite (ad esempio, invecchiamento della popolazione, maggiore numero di soggetti immuno-compromessi per terapie immuno-modulanti od immuno-soppressive, diminuita immunità crociata da ridotta esposizione a *M. tuberculosis*, ecc.) abbiano facilitato l'incremento esponenziale di forme polmonari da NTM.

Tuttavia, il quadro eziopatogenetico risulta estremamente complesso. In particolare, negli ultimi anni si è data grande attenzione all'ospite ed alle condizioni che potessero favorire l'infezione e l'insorgenza di malattia. La presenza di alcuni fattori di predisposizione genetica può favorire l'inizio del processo replicativo micobatterico o la riduzione dell'efficacia della protezione conferita dall'immunità innata ed acquisita (ad esempio, mutazioni a carico del gene del recettore dell'interferon-gamma, del gene del recettore dell'interleuchina 12, del gene dell'alfa-1 anti-tripsina, del gene regolatore della conduttanza transmembranaria, ecc.).

Anche le malattie dell'apparato respiratorio possono favorire l'infezione e la NTM-LD; è stato dimostrato un incrementato rischio in presenza di asma, BPCO, neoplasia polmonare, abitudine tabagica, bronchiectasie, aspirazione di materiale gastrico conseguente a reflusso gastroesofageo, fibrosi polmonare, fibrosi cistica, cavità successive ad infezioni (inclusa la tubercolosi), pneumoconiosi, proteinosi alveolare, lesioni bollose, deformità toraciche. L'alterazione qualitativa e/o quantitativa del sistema immunitario, in ambito respiratorio e/o sistemico, rappresenta la condizione più rilevante in termini di evidenza scientifica. Una maggiore predisposizione alle infezioni ed alla malattia da NTM è stata provata in caso di infezione da HIV/AIDS, immunodepressione conseguente a trapianto di cellule staminali emopoietiche o di organo solido, alcolismo, diabete mellito, ed insufficienza renale cronica.

Un fenomeno epidemiologico che merita attenzione nell'immediato e nel prossimo futuro è l'emergenza di ceppi di micobatteri resistenti ad uno o più antibiotici. È stata, finora, descritta una resistenza innata ed acquisita. La prima può essere inducibile (ad esempio, la resistenza ai macrolidi), mentre la seconda è conseguente ad una esposizione sub-terapeutica agli antibiotici: breve durata, inappropriato dosaggio, mono- o bi-somministrazione di antibiotici favoriscono la selezione di micobatteri resistenti, i cui meccanismi di resistenza sono legati ad impermeabilità della parete cellulare, pompe di efflusso e biotrasformazione. La comparsa di farmaco-resistenza si associa a bassa proporzione di conversione culturale, prognosi peggiore, e maggiore probabilità di decesso. Programmi di ottimizzazione della gestione antibiotica e specialistica dei casi di malattia possono ridurre l'impatto dell'antibiotico-resistenza in termini di emergenza e diffusione di ceppi e geni di resistenza.

Esistono difficoltà metodologiche che ostacolano la definizione epidemiologica del carico di malattia. L'assenza di un sistema di sorveglianza, implicante la raccolta sistemica e con continuità temporale dei dati di malattia, rende complicata l'interpretazione dell'epidemiologia della malattia, influenzata da fattori legati all'ecologia degli NTM, alla virulenza delle specie batteriche, ed alle caratteristiche

dell'ospite. Le dinamiche epidemiologiche necessitano di essere colte in tempo reale al fine di poter predisporre adeguati interventi clinici e di sanità pubblica. Allo stato attuale sono pochi i contesti geografici in cui un sistema di sorveglianza efficiente è in essere. I dati epidemiologici derivano solitamente da indagini, capaci di fotografare il carico di malattia in un dato istante, privando i decisori politici e gli esperti di sanità pubblica di informazioni cruciali per interventi precisi ed accurati. In Italia esiste un sistema di sorveglianza basato sul Decreto Ministeriale del 15/12/1990: la notifica delle malattie da NTM rientra nella classe III. Tuttavia, la mancanza di sensibilità e consapevolezza da parte degli operatori sanitari preposti alla notifica sul ruolo della stessa conduce ad una sotto-notifica che si associa ad una considerevole sotto-stima dell'incidenza di malattia. Inoltre, la standardizzazione della scheda raccolta dati permette la raccolta di informazioni spesso non sufficienti per definire accuratamente i fattori coinvolti nella malattia da NTM (problema strutturale che potrebbe essere risolto con survey ben disegnate). L'accurata definizione del quadro epidemiologico è, inoltre, sfavorita dalla presenza ubiquitaria degli NTM nell'ambiente; questo rende complicata l'interpretazione di una positività di una coltura microbiologica. Attualmente, nonostante la presenza di Linee Guida internazionali, manca una esplicita differenziazione dello status di colonizzazione, infezione, e malattia.

La scarsa conoscenza dell'epidemiologia locale rende complicato per i decisori politici comprendere e definire la corretta allocazione delle risorse economiche e finanziarie. Allo stato attuale, mancano in Italia ed in numerosi Paesi dati sull'impatto economico delle forme da NTM. Uno studio di economia sanitaria condotto in Germania, tuttavia, può fornire informazioni utili per Paesi con contesto epidemiologico simile. Roland Diel e Colleghi hanno dimostrato come i costi diretti siano particolarmente elevati in comparazione con quelli dei controlli. I costi diretti consistono nell'ospedalizzazione (spesso multipla ed in reparti specialistici) e nella prescrizione delle terapie farmacologiche. La spesa diretta è risultata pari a circa 39.559 euro durante il follow-up. Il costo attribuibile ad un paziente era di circa 29.552 euro (in rapporto al controllo) o circa 9.093 euro per anno. Circa il 63% dei costi (18.689 euro) sono imputabili al contesto ospedaliero, particolarmente elevati per le degenze ospedaliere (lunghe soprattutto nella fase diagnostica). Il costo dei farmaci corrisponde a 6.454,7 euro. Rilevanti sono le visite mediche in termini quantitativi, al pari dei consulti specialistici con lo pneumologo. I giorni di assenza dal lavoro sono circa 70, e corrispondono ad una perdita di produttività pari a circa 3.968 euro (13,4% del totale dei costi).

Nel prossimo futuro, a seguito della modificazione del contesto epidemiologico, sarà sempre più urgente identificare gli appropriati metodi epidemiologici per quantificare il problema della malattia da NTM, al pari di una approfondita analisi di impatto economico in contesto italiano.



Bibliografia essenziale

Diel R, Jacob J, Lampenius N, Loebinger M, Nienhaus A, Rabe KF, Ringshausen FC. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J*. 2017; 26; 49(4).

Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, Welte T, Rademacher J. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(6): 1102-1105.

van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, Kummik T, Soini H, Richter E, Papaventsis D, Tortoli E, Perrin M, van Soolingen D, Žolnir-Dovč M, Thomsen VO. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 62.



LA DIAGNOSI DELLA MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Prof. Alfonso Altieri

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma

Prof. Giovanni Delogu

Istituto di Microbiologia del Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

Dott. Nicola Sverzellati

Struttura Complessa Scienze Radiologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Dott. Michele Trezzi

Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale San Jacopo di Pistoia

La malattia da micobatteri non tubercolari (NTM) rappresenta una condizione emergente che colpisce non solo soggetti immunocompromessi ma sempre più individui normoimmuni con sintomi quali tosse, dispnea con affaticamento cronico ed espettorazione purulenta che tendono a confondersi con la patologia di base. Quest'ultima è espressione della fase in cui si passa dallo "stato bronchiectasico", peraltro spesso asintomatico e talora perdurante anche per anni, al processo patologico della "patologia bronchiectasica" dimostrazione di malattia attiva. Le sudorazioni notturne sono più rare che nella tubercolosi (meno del 50% dei casi), mentre la compromissione generale con dimagrimento ed emottisi sono appannaggio delle forme più avanzate. In genere l'esordio è subdolo, di tipo cronico con sintomi che possono sembrare un peggioramento della patologia di base. Per questo in un paziente con BPCO, che ha frequenti riacutizzazioni di malattia e mostra un peggioramento clinico anche se trattato correttamente, o in un paziente bronchiectasico in cui si tenta l'eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa* ma che

va comunque incontro a progressione dei sintomi, deve essere ricercata la eventuale presenza di NTM. È molto importante creare nella classe medica una consapevolezza di base della malattia polmonare da NTM (NTM-LD) per poterla sospettare anche di fronte a una sintomatologia aspecifica. Infatti, all'ascoltazione si repertano ronchi, crepiti e sibili, ma più in generale l'infezione è indistinguibile dal punto di vista clinico, radiologico e istologico dalla malattia tubercolare. Non è rara la presenza di reflusso gastro-esofageo che è stato indicato come mediatore della malattia polmonare da NTM: infatti, la deglutizione dei micobatteri seguita da reflusso gastrico conduce all'aspirazione nel polmone.

La diagnosi di NTM-LD richiede un tempo considerevole e può erroneamente portare a confusione con la tubercolosi o con altre patologie causate da bacilli acido-alcool resistenti (AAR). Questi fattori e un basso indice di sospetto clinico da parte della classe medica spesso portano a non porre nel ventaglio diagnostico il sospetto di micobatteriosi e, quindi, a diagnosi fortemente ritardate. Una criticità legata alla diagnosi riguarda la necessità di distinguere la colonizzazione da un'infezione reale. Poiché molti NTM sono comunemente presenti nell'ambiente, è possibile isolare in coltura NTM da campioni biologici di pazienti che non presentano un quadro clinico associato ad infezioni polmonari da NTM. Ciò implica che i pazienti sintomatici con risultati clinico/radiologici compatibili debbano soddisfare anche criteri microbiologici al fine di stabilire una diagnosi certa di malattia polmonare e, per i campioni respiratori, la positività deve essere confermata in almeno due campioni biologici. La diagnosi microbiologica della NTM-LD si basa sulla ricerca del micobatterio nel campione biologico, generalmente rappresentato da un espettorato o, quando non è possibile ottenerlo, da un altro campione rappresentativo quale può essere l'escreato indotto, il lavaggio bronco-alveolare o l'aspirato tracheale. È altresì possibile ricercare la presenza di NTM in altri campioni biologici quali pus, campioni bioptici di varia origine, feci ed urine. A differenza di molte altre infezioni batteriche, le infezioni da NTM possono presentarsi con una carica microbica anche bassa o variabile e, per tali ragioni, è importante raccogliere con attenzione il campione biologico e, per quelli di origine respiratoria, prevederne la raccolta di due o più. Il riscontro microbiologico rappresenta un elemento fondamentale nella diagnosi di infezione da NTM perché supporta in modo decisivo il sospetto posto su base clinica e radiologica e consente di individuare la specie di NTM. Sul campione biologico vengono generalmente eseguiti tre tipi di esami: l'esame batterioscopico, quello molecolare e quello colturale. Poiché nel gruppo degli NTM sono incluse specie e organismi con importanti e significative differenze genetiche, patogenetiche, di virulenza e di collocazione ambientale, l'identificazione a livello di specie ha un importante significato clinico ed epidemiologico. Infine, la diagnosi microbiologica consente di definire il profilo di sensibilità ai farmaci.

ESAME BATTERIOSCOPICO

Un'aliquota del campione viene depositata in un vetrino e colorata secondo il metodo Ziehl-Nielsen che permette di evidenziare la presenza di batteri acido alcool-resistenti (AAR). I micobatteri, compresi gli NTM, si presentano come bacilli rossi su sfondo blu e possono essere distinti dalla flora microbica eventualmente presente. Sulla base del numero di batteri AAR è possibile classificare la positività all'esame batterioscopico in: rarissime forme; rare forme (1+); forme (2+); numerose forme (3+); numerosissime forme (4+). La positività all'esame batterioscopico non è sufficiente per porre diagnosi di infezione da NTM poiché anche microrganismi quali *Nocardie*, *Rodococchi* e *Mycobacterium tuberculosis* sono AAR e non immediatamente o certamente distinguibili dagli NTM. L'esame batterioscopico è, inoltre, importante nel monitoraggio della terapia poiché permette di misurarne l'efficacia attraverso la riduzione o scomparsa delle forme AAR, sebbene una negativizzazione debba essere confermata dall'esame colturale.

ESAME MOLECOLARE

La ricerca diretta del genoma di NTM viene eseguita solo in alcuni laboratori e si basa sul riconoscimento di alcuni geni e sequenze specifiche per NTM. È molto importante poter eseguire l'esame molecolare nei campioni che risultano positivi all'esame batterioscopico (forma AAR o più). Sono disponibili dei test diagnostici che permettono di dimostrare e identificare la specie di NTM presenti direttamente nel campione biologico purché siano presenti quantità significative di batteri (forme AAR o più). La possibilità di identificare in tempi brevi la presenza e la specie di NTM nel campione biologico rappresenta un ausilio fondamentale per inquadrare clinicamente il paziente ed impostare in tempi rapidi la terapia. Sono disponibili alcuni test diagnostici che consentono di dimostrare la presenza di NTM anche in piccolissime quantità, sebbene in tali casi non sia possibile procedere direttamente all'identificazione di specie. L'esame molecolare è importante poiché permette di ridurre significativamente i tempi necessari all'identificazione della specie di NTM.

ESAME CULTURALE

Così come per la maggior parte delle infezioni batteriche, l'isolamento in coltura viene considerato il gold standard per la diagnosi di infezione da NTM. L'esame colturale prevede una prima fase di decontaminazione e concentrazione, nella quale

la flora microbica normalmente presente nel campione biologico (si pensi ai batteri presenti nell'espettorato o nelle urine), viene inattivata mediante trattamento con una soluzione contenente idrossido di sodio, alla quale i micobatteri sono insensibili. In questa fase si procede inoltre a concentrare il campione mediante centrifugazione, così da massimizzare la possibilità di isolamento di batteri che possono essere presenti con basse cariche microbiche (infezioni paucibaccillari). Il campione decontaminato e concentrato viene inoculato in tubini contenenti il terreno solido Lowenstein/Jensen e/o in speciali tubi contenenti il terreno liquido 7H9/ supplementato. Questi ultimi contengono particolari molecole che permettono di misurare la crescita microbica attraverso il consumo di ossigeno, riducendo in modo significativo i tempi di positivizzazione. Quando una coltura diventa positiva (liquida o solida) è necessario procedere con l'identificazione mediante saggi fenotipici o analisi molecolari.

IDENTIFICAZIONE

In passato, l'identificazione di specie richiedeva lunghi tempi di attesa e veniva ottenuta combinando i risultati di saggi biochimici e di analisi morfologiche delle colonie cresciute su terreno solido. Più recentemente, l'utilizzo della spettrometria di massa (MALDI/TOF) eseguita su estratti batterici di coltura pura ha permesso di ridurre drasticamente i tempi della procedura. Il protocollo più affidabile e diffuso per l'identificazione degli NTM si basa sull'utilizzo di metodi molecolari come la genotipizzazione mediante tecnica di amplificazione/ibridazione o l'amplificazione diretta di alcuni geni. Tali procedure possono essere eseguite sulla coltura pura o direttamente nel campione biologico risultato positivo all'analisi batterioscopica. In quest'ultimo caso l'identificazione a livello di specie viene ottenuta prima della crescita in coltura del micobatterio.

TEST DI SENSIBILITÀ AI FARMACI

Il test di sensibilità agli antibiotici viene generalmente eseguito solo in casi particolari e l'utilità e l'affidabilità dei risultati ottenuti è accertata per alcune combinazioni di antibiotici/specie di NTM. Ad esempio, è importante verificare la sensibilità di *M. avium* complex (MAC) e di *M. abscessus* alla claritromicina e all'amikacina. Per il test fenotipico la metodica da preferire è la microdiluizione in terreno liquido che consente di determinare la minima concentrazione inibente (MIC) di un determinato antibiotico. Per alcuni farmaci è possibile ricercare i genotipi associati a resistenza mediante

metodiche molecolari. In tal modo è possibile definire il profilo di suscettibilità o resistenza per alcuni antibiotici e informare il clinico circa l'opportunità di correggere la combinazione di antibiotici da utilizzare nella terapia.

RADIOLOGIA

Le tecniche di imaging svolgono una parte importante nel percorso diagnostico dei pazienti con sospetta infezione da NTM. Il primo approccio è generalmente rappresentato dalla valutazione del parenchima polmonare mediante radiogramma del torace (RXT), gravato da alcuni limiti intrinseci alla metodica – tra cui il riconoscimento di sottili alterazioni. Successivamente i pazienti vengono sottoposti a HRCT (*High-Resolution Computed Tomography*, tomografia computerizzata ad alta risoluzione), che permette un'accurata analisi del parenchima polmonare limitando particolarmente l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Grazie alla HRCT in più del 90% dei pazienti con infezione da MAC è stato possibile evidenziare la presenza di cavità a pareti sottili, disseminazione per contiguità e interessamento pleurico, noduli polmonari multipli nei campi polmonari medi ed inferiori associati o meno ad aree bronchiectasiche. Invece, nelle infezioni da *M. kansasii* e *M. xenopi* sono prevalenti le lesioni di tipo cavitario e ad "albero in fiore" su un preesistente enfisema.

L'infezione può riguardare numerosi organi e tessuti; tuttavia, una delle forme cliniche più rilevanti è quella polmonare. Gli NTM sono responsabili, generalmente, di due sindromi cliniche: sindrome fibro-cavitaria/consolidamento del parenchima polmonare (spesso descritta in pazienti europei) e sindrome nodulare bronchiectasica (spesso descritta in pazienti negli Stati Uniti). Entrambe presentano peculiarità che possono essere riconosciute sia alla valutazione mediante RXT che mediante HRCT. Nella forma fibro-cavitaria, i reperti radiografici relativi alla presenza di cavità sono rappresentati da aree di aumentata radiotrasparenza, generalmente caratterizzate da pareti sottili con maggior frequenza di localizzazione a livello dei lobi superiori; inoltre, si possono evidenziare segni di perdita di volume associati a bronchiectasie. Tale forma è caratterizzata, a livello dei lobi superiori, da lesioni cavitare eventualmente associate a ispessimento pleurico e a segni di perdita di volume. La forma fibro-cavitaria assomiglia alla tubercolosi polmonare ma con pareti sottili e senza calcificazioni, tipicamente colpisce gli uomini anziani con BPCO, fibrosi cistica o patologie interstiziali; ciononostante, mediante RXT, la diagnosi differenziale tra la questa forma di patologia e la tubercolosi rimane difficile. Il quadro nodulare-bronchiectasico è prevalente nella metà inferiore dei campi polmonari con noduli evidenziabili alla HRCT. Alla valutazione del parenchima polmonare mediante HRCT, nella forma nodulare-bronchiectasica è possibile individuare lesioni nodulari multiple,

di piccole dimensioni (generalmente con diametro inferiore a 5 mm) e con prevalente distribuzione centrolobulare, associate a bronchiectasie cilindriche (caratterizzate da una dilatazione bronchiale di calibro uniforme, senza progressiva riduzione di calibro nelle regioni periferiche). Invece, gli RXT ottenuti in pazienti affetti da malattia nodulare/bronchiectasica favoriscono l'identificazione di alterazioni radiografiche riconducibili a bronchiectasie (ad esempio, immagini radiopache lineari e tubuliformi con possibile morfologia "a binario") e a lesioni nodulari (visibili come immagini radiopache), questi ultimi generalmente di piccole dimensioni con disposizione a cluster. Prevalentemente tali anomalie sono localizzate a livello del lobo medio e della lingula. Questa forma si osserva facilmente nelle donne anziane non fumatrici, senza patologia polmonare di base, con habitus longilineo in menopausa. Qualunque sia la presentazione, è importante la diagnosi differenziale con le neoplasie, sarcoidosi o infezioni da agenti patogeni non micobatterici, compresi funghi e *Nocardia* perché la semplice iconografia da sola non può essere patognomonica ma deve intrigare il clinico ad ulteriori indagini.

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE ALLA DIAGNOSI

Dal punto di vista diagnostico è importante la collaborazione tra pneumologo e infettivologo per escludere altre possibili patologie o fare diagnosi di bronchiti croniche, asma o bronchiectasie che possano costituire un fattore di rischio per la NTM-LD. In particolare, per quanto riguarda le nuove diagnosi, il percorso diagnostico prevede il coinvolgimento dell'infettivologo in due momenti critici diversi: nel primo il paziente possiede già l'esito dell'esame microbiologico. In questo caso, infatti, sono lo pneumologo, il medico di medicina interna o di medicina generale che possono coinvolgere l'infettivologo. Dal momento che, nella maggior parte delle situazioni, la patologia polmonare - indipendentemente dal micobatterio che la causa - è quella a più alto impatto per il paziente, allo pneumologo è affidato principalmente il coordinamento delle operazioni di screening delle bronchiectasie, per giungere quanto prima ad una diagnosi microbiologica. Il risultato dell'esame microbiologico sull'espettorato è, dunque, il primo snodo di questo percorso. Lo pneumologo continua a seguire il malato con astenia, espettorazioni frequenti e dimagrimento e, nel caso in cui si osservi un peggioramento a cui corrisponda un riscontro di NTM su campione microbiologico, esegue una valutazione di concerto con l'infettivologo per capire se e quando iniziare la terapia.

Alternativamente, può essere l'infettivologo ad intercettare per primo il paziente con sospetta NTM-LD e, in tal caso, lo snodo è costituito dall'esame radiologico che induce a pensare a una malattia tubercolare o non tubercolare, indicando pertanto l'esecuzione

dell'analisi microbiologica. I pazienti che rientrano in questa seconda categoria sono ambulatoriali o giungono dal pronto soccorso con sintomi evidenti come tosse e dimagrimento. La diagnosi differenziale può essere posta con altre patologie, quali il tumore del polmone o la tubercolosi, ma a questo punto si instaura un iter diagnostico che conduce necessariamente all'infezione da NTM. In questo caso l'infettivologo può continuare a seguire l'andamento clinico del paziente e, al peggioramento dei sintomi, valuta l'inizio della terapia.

Il punto chiave di questi due processi è la gestione comune del paziente da parte dello pneumologo e dell'infettivologo per decidere l'inizio della terapia. È il momento di inizio della terapia l'aspetto più delicato e importante. Lo pneumologo, infatti, sulla base della risposta della microbiologia è conscio che può essere l'infezione da NTM a determinare il deterioramento della sintomatologia o il peggioramento radiologico e coinvolge l'infettivologo per decidere il momento più opportuno per dare inizio al trattamento. L'infettivologo opera allo stesso modo e di fronte a un paziente con sospetto di NTM-LD consulta lo pneumologo per porre una diagnosi differenziale ed escludere altre patologie. Sempre in questo frangente è fondamentale l'apporto del radiologo che definisce da un punto di vista radiologico se i noduli stanno cavitando oppure se si stanno formando nuovi addensamenti o nodulazioni che testimoniano anche un peggioramento radiologico del paziente.

Perno dell'intero processo è la multidisciplinarietà sia per definire la diagnosi, sia per decidere di iniziare il trattamento che per portarlo al termine. È importante disporre di un ambulatorio condiviso tra pneumologo e infettivologo e favorire la discussione dei casi clinici e delle problematiche ad essi inerenti coinvolgendo microbiologi, radiologi, fisioterapisti respiratori, chirurghi toracici e farmacisti perché è quanto mai necessario far rientrare i pazienti negli schemi dei protocolli clinici, monitorandone accuratamente le tappe del percorso.

Bibliografia essenziale

Griffith DE, Aksamit et al.; on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(84): 367-416.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4(1): e000242.

Capitolo III a

UNA PROPOSTA DI GESTIONE OTTIMALE DELL'ATTIVITÀ DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA. IL LABORATORIO CENTRALIZZATO

Dott. Claudio Piersimoni

Responsabile SOS di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona.

L'adozione di una strategia di centralizzazione della diagnostica non è esclusiva delle forme di infezione da micobatteri non tubercolari (NTM) le quali, fino a pochi anni fa, erano praticamente sconosciute, ma può essere fatta risalire al momento in cui è stata inquadrata con chiarezza la necessità di garantire una buona diagnostica microbiologica per la tubercolosi.

Rispetto alla gestione laboratoristica di campioni biologici riconducibili ad altre patologie, quella della tubercolosi e delle infezioni da NTM è più complessa e comporta alcune sostanziali differenze: innanzitutto, esiste una diversità strutturale nelle procedure operative alla quale si accompagna una bassa percentuale di campioni positivi. In aggiunta – e questo vale soprattutto per gli NTM – l'esistenza di molte specie tra loro diverse, pur facenti parte dello stesso genere, rende più difficile fornire una corretta identificazione del batterio responsabile dell'infezione. Tutto ciò ha reso via via più pressante l'esigenza di riunire il processo di diagnosi delle micobatteriosi non tubercolari in un numero limitato di laboratori definito in base alla popolazione residente, o in un unico laboratorio, centralizzato e altamente specializzato, in grado di fornire risultati qualitativamente accettabili in tempi celeri e nel pieno rispetto delle norme di sicurezza per gli operatori che ivi lavorano. Da anni, i dati di letteratura internazionale diffusi da organi scientifici – in particolar

modo anglosassoni – incoraggiavano a seguire questa impostazione: infatti, nei Paesi più industrializzati dove si registravano cali nell'incidenza della tubercolosi, i numeri erano concordi nell'asserire che la diagnostica dovesse essere consentita solo a quei laboratori che possono dimostrare di eseguire almeno un numero minimo di esami microscopici e colturali a settimana e un numero minimo di antibiogrammi all'anno. In Italia, le Linee Guida del Gruppo Micobatteri dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani suggerivano di fissare un unico laboratorio per regioni fino a 1,5-2 milioni di abitanti. Una soglia entro cui rientrava tranquillamente la Regione Marche.

Oltre alla giustificazione dei volumi di lavoro, un punto di partenza irrinunciabile è stato il basilare binomio esperienza-competenza che afferma chiaramente come si sviluppi competenza solo se si possiede esperienza sufficiente in questo tipo di diagnostica. Nella Regione Marche la diagnostica di laboratorio era spalmata su 15 diverse strutture presso cui afferivano, in tempi e modalità diverse, circa 7.000 campioni microbiologici con indicazione di ricerca dei micobatteri. È stato perciò fondamentale rivedere e studiare l'entità del problema e, in seguito, avviare un intenso dialogo con le figure interessate, partendo dai colleghi e, in seconda battuta, rivolgendosi agli organi istituzionali che hanno avvalorato questo progetto.

La tesi della centralizzazione del laboratorio di analisi è stata sostenuta soprattutto da tre importanti problematiche: la prima è che un laboratorio centralizzato che svolge analisi di ricerca dei micobatteri è in grado di gestirne in maniera regolare una diagnostica giornaliera. Infatti, quando estesa a tanti piccoli laboratori scarsamente dotati di risorse e serviti da poco personale, la diagnostica dei micobatteri rischiava di passare in secondo piano rispetto al maggiore e più urgente volume di esami di microbiologia. In tal modo l'analisi veniva svolta a giorni alterni o peggio ancora, e questo rappresentava un grosso svantaggio per la ricerca di batteri a crescita molto lenta come i micobatteri. A ciò si aggiunge che non tutti i laboratori adottavano tecniche per l'isolamento in linea con gli standard della letteratura internazionale, che prevedono l'associazione di terreno liquido e solido. Gli alti costi del materiale implicavano che nelle piccole strutture la semina dei campioni fosse eseguita su terreni non ottimali e se a tutto ciò si somma il fatto che la carenza di esperienza del personale sanitario portava a risultati incongrui, qualitativamente non accettabili, o alla mancata individuazione di campioni positivi, è facile intuire che la spinta alla centralizzazione della diagnostica sia stata accolta con favore da tutti i protagonisti del percorso di analisi e dalle istituzioni contattate. Infine, va ricordato che un importante fattore che ha portato all'adozione del laboratorio specializzato è stata la qualità del campione che viene raccolto dal paziente per l'analisi. Infatti, il più delle volte, si tratta di un campione di escreato la cui qualità, in fase pre-analitica, è direttamente proporzionale alla professionalità e alla competenza del personale, che in un laboratorio unico sono superiori rispetto ad una realtà composta da tanti

centri periferici a cui giungono pochi casi nell'arco dell'anno.

Quello realizzato nella Regione Marche è stato, quindi, un processo avviato dal basso, supportato principalmente dal lavoro del clinico professionista e successivamente appoggiato dalle istituzioni, che, in un periodo di sette anni, dal 2007 al 2014, ha fatto capire quanto sia importante disporre di un laboratorio di analisi di profonda esperienza e alta specializzazione per la gestione dei campioni microbiologici di patogeni delicati e, per certi versi, meno diffusi come quelli degli NTM. Si tratta di un modello aggiornato in termini di qualità della strumentazione per l'analisi, composto da personale competente e ormai definito come una realtà di eccellenza, la cui applicazione deve essere capillare su tutto il territorio nazionale, per favorire diagnosi sempre più rapide e, soprattutto, accurate.

MODALITÀ DI RACCOLTA DEL MATERIALE BIOLOGICO PER L'ESAME DELL'ESPETTORATO
Dott. Nello Longo, biologo presso LABMedica S.r.l.

I micobatteri non tubercolari (NTM) hanno un'ampia diffusione ambientale e spesso presentano una bassa carica batterica. Per tali ragioni la fase pre-analitica di raccolta del materiale biologico deve essere condotta con estrema attenzione così da permettere una valutazione clinica del risultato microbiologico che tenga conto sia del rischio di una semplice contaminazione sia di una colonizzazione, oltre che di una possibile infezione. La diagnosi microbiologica dell'infezione da NTM si basa sulla ricerca dell'organismo in un campione di espettorato. Non è possibile escludere la presenza di NTM in altri campioni biologici come pus, feci o urine ma l'espettorato – anche indotto o il lavaggio bronco-alveolare – rappresenta il materiale biologico di riferimento quando si pone il sospetto di malattia polmonare. Non sono considerati accettabili i campioni congelati, le feci o i campioni di urina raccolti nelle 24 ore. L'analisi non può essere eseguita nemmeno su saliva, campioni di aspirato gastrico non neutralizzati con bicarbonato di sodio, campioni coagulati o inviati in provette con EDTA, campioni in formalina o tamponi con gel di trasporto.

È opportuno eseguire la raccolta nelle prime ore del mattino, utilizzando un contenitore sterile a bocca larga. Prima di procedere, si sciacqua accuratamente il cavo orale con alcuni gargarismi effettuati solamente con acqua. Si raccomanda vivamente di non usare colluttori. Quindi si esegue una profonda espettorazione aiutandosi con un colpo di tosse e raccogliendo l'espettorato

(circa 5-10 ml di materiale) direttamente nel contenitore. Non è assolutamente possibile effettuare l'analisi su campioni raccolti in contenitori non idonei e non sterili. È fondamentale che l'espettorato non sia costituito da saliva dal momento che la contaminazione con la flora commensale oro-faringea può inficiare il risultato dell'esame. I soggetti che, per incapacità del riflesso della tosse o per secrezione bronchiale scarsa, non risultino in grado di raccogliere l'espettorato possono assumere, nei due giorni precedenti l'esame, mucolitici od espettoranti (soluzioni saline ipertoniche) che aiutino la produzione dell'escreato.

Dopo la raccolta il campione tenuto a temperatura ambiente deve essere trasmesso entro 24 ore al Laboratorio di Microbiologia per l'esecuzione degli opportuni test diagnostici. Se ciò non fosse possibile è opportuno conservare il campione a una temperatura di 2-8°C e farlo pervenire al Laboratorio entro 72 ore al massimo dalla raccolta.

Bibliografia essenziale

Piersimoni C, Mandler F, Marchetti D, Molinari GL, Riva R, Tortoli E, Tronci M, Scarparo C. Mycobacterial testing in hospital laboratories: results from a questionnaire survey in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(11): 1014-1017.

Scarparo C. Organizzazione dei laboratori di micobatteriolgia. In: Tortoli E, Piersimoni C, Scarparo C, Cirillo MD. *Micobatteriolgia Clinica*. CEA-Selecta Medica 2013 pp. 353-365.



LA GESTIONE DELLA MALATTIA DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Dott. Luigi Ruffo Codecasa

Responsabile del Centro di Riferimento per la Tuberculosis della Regione Lombardia presso Villa Morelli di Niguarda (MI)

Il percorso di cura della malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-LD) è tutt'altro che semplice e rappresenta un passaggio assai problematico nella gestione complessiva di questa patologia. Infatti, anche quando si è formulata una diagnosi di malattia ragionevolmente supportata dai dati clinici, il medico deve comunque valutare, come prima cosa, l'opportunità o meno di somministrare una terapia che, per le sue caratteristiche, talvolta può risultare meno accettata dal paziente rispetto alla malattia stessa.

Purtroppo, infatti, molti pazienti giungono alla diagnosi solo al termine di un faticoso percorso, talora lungo molti anni e costellato di incertezze e attese prima di ottenere la conferma diagnostica che giustifica i loro sintomi e che, perlomeno idealmente, sancisce l'inizio della fase di cura. Spesso hanno vissuto un prolungato stress psicofisico e presentano condizioni di salute precarie, sia per lesioni polmonari avanzate sia per concomitanti condizioni di comorbidità la cui relazione causa-effetto con la NTM-LD è, in tanti casi, ambigua. Reflusso gastroesofageo, inappetenza, magrezza e depressione rappresentano i sintomi più frequenti e possono interferire seriamente con l'utilizzo di alcuni farmaci anti-micobatterici.

Tener conto di tutti questi aspetti è una necessità da associare alla valutazione dello specifico tipo di micobatterio che è causa della malattia, per poter decidere a quali

farmaci ricorrere per ottenere, in tempi ragionevoli, il miglior risultato possibile in un quel determinato paziente. Non ultimi, infine, vanno presi in considerazione gli aspetti puramente organizzativi, quali la possibilità, da parte del paziente, di farsi seguire con visite ambulatoriali periodiche per lunghi periodi e, da parte della struttura, di gestire in modo flessibile pazienti fragili e talora riluttanti ad avviare la terapia.

Per risolvere questi dubbi, le corrette risposte provengono da una valutazione presso centri "esperti" che ogni anno gestiscano un elevato numero di casi, possibilmente in un contesto multidisciplinare in cui, per le proprie competenze, pneumologi, infettivologi, radiologi, fisioterapisti e anche altri specialisti (ad esempio cardiologi, gastroenterologi, otorinolaringoiatri) contribuiscano alla prescrizione e al monitoraggio della terapia farmacologica e dei suoi possibili effetti collaterali, nonché alla valutazione dell'igiene delle vie aeree, della risposta clinica e dell'*imaging* o di altri tipi di esami. A questa gestione multidisciplinare della terapia deve sempre accompagnarsi una consultazione puntuale col malato. Gradualmente, tra medico e paziente si deve instaurare un rapporto di trasparenza e fiducia all'interno del quale il paziente deve essere sempre coinvolto nelle decisioni terapeutiche e messo al corrente delle eventuali problematiche. In questo modo si stabilisce un regime terapeutico e un programma di controlli (esami radiologici, ECG, esami microbiologici per valutare la riduzione e l'eventuale negativizzazione della carica batterica nelle vie aeree, esami ematochimici per la tollerabilità midollare, cardiaca, epatica o renale) e di eventuali interventi (fisioterapia respiratoria) che andranno tarati con cadenza diversa a seconda del tipo di paziente e del tipo di farmaco usato.

Inizialmente, i controlli possono avere una cadenza quindicinale o mensile ma, successivamente, possono diventare bimestrali, visto che i regimi terapeutici standard hanno durate superiori ai 12 mesi. Come affermato in precedenza, occorre pertanto un livello di organizzazione particolarmente elevato e servono strutture in grado di seguire il paziente e pronte a riceverlo anche al di fuori degli appuntamenti stabiliti. La gestione del paziente affetto da NTM-LD deve essere strutturata ed elastica al contempo, perché la presa in carico implica un programma modificabile in maniera rapida ogni qual volta ci sia necessità. È impensabile l'idea di inserire i pazienti in percorsi come quelli consentiti dai Centro Unici di Prenotazione (CUP), dal momento che, pur fissati con una certa cadenza, i controlli ambulatoriali devono permettere un intervento rapido nel caso di peggioramento delle condizioni del paziente. In caso di necessità, il malato può doversi presentare al medico in tempi celeri e, dopo un'attenta valutazione, deve poter ricevere un riscontro sulla possibilità di proseguire il cammino terapeutico o di doverlo sospendere.

Va sottolineato che esistono marcate differenze nella gestione del paziente affetto da tubercolosi (causata dal *Mycobacterium tuberculosis*) e la malattia polmonare da NTM. La tubercolosi, infatti, è trasmissibile per via inter-umana e ciò implica che

il paziente sia posto il più rapidamente in cura anche solo col sospetto di malattia, non soltanto con diagnosi accertata, mentre nel caso della NTM-LD, la decisione di iniziare una terapia dipende da molti fattori, anche esterni alla diagnosi, e può essere dilazionata anche per lunghi periodi. Inoltre, mentre in presenza di un caso di tubercolosi polmonare bisogna predisporre gli adeguati interventi di salute pubblica, estesi anche alla famiglia e agli altri contatti dell'ammalato, nel caso delle micobatteriosi non tubercolari i familiari sono coinvolti solo sul piano del supporto al malato durante il suo lungo e faticoso percorso. Infine, se nel caso della tubercolosi il 95-97% dei pazienti si può dichiarare generalmente guarito nell'arco di 6 mesi, con probabilità di ricaduta esigue, in caso di NTM-LD, invece, la probabilità di guarire si aggira tra il 50 e il 70%, e il rischio di recidiva sfiora il 40%. Ciononostante, ci possono essere differenze sostanziali a seconda del micobatterio: *Mycobacterium kansasii*, *M. xenopi*, *M. abscessus* e il *Mycobacterium avium* complex (MAC) danno risposte terapeutiche differenti che devono essere spiegate e valutate caso per caso.

Bibliografia essenziale

Larsson L.O, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa L.R, Diel R, Jenkins S.G, Loebinger M.R. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria – clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Reviews of Respiratory Medicine*. 2017; 11(12): 977-989.

Capitolo IV a

LE INFEZIONI POLMONARI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Dott. Roberto Parrella

*Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive a Indirizzo Respiratorio,
AORN Ospedali dei Colli - Ospedale "D. Cotugno" di Napoli*

Le malattie da micobatteri non tubercolari (NTM) prendono il nome di "micobatteriosi", una definizione corretta che evita confusione con altre malattie da micobatteri quali la tubercolosi e la lebbra. Le linfadeniti da NTM interessano per lo più bambini in età prescolare e hanno come localizzazione i linfonodi del collo; in questo caso l'infezione è contratta dal suolo o dalle acque in seguito a contatto delle mani - spesso sporche - del bambino con lesioni della cavità orale. Le infezioni cutanee e dei tessuti molli sono per lo più conseguenti a traumi o ad interventi di tipo estetico (chirurgia plastica, liposuzione, mesoterapia, tatuaggi). Tendono spesso a disseminare interessando ampie aree cutanee. Le infezioni delle articolazioni e delle ossa sono generalmente correlate a fratture esposte o ad interventi chirurgici, soprattutto cardiocirurgici. Le infezioni disseminate sono tipiche dei soggetti immunodepressi. Negli anni precedenti alle terapie antiretrovirali i più colpiti erano i soggetti HIV-positivi; attualmente il bersaglio più comune sono i trapiantati, i pazienti oncologici, i soggetti con deficit genetici delle linee cellulari dei linfociti CD4 e quelli sottoposti a terapie biologiche.

Sebbene le infezioni da NTM possano coinvolgere sedi, come la cute o il sistema linfatico, il distretto a più alto rischio di patologia severa è quello polmonare. Nei polmoni, infatti, la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-LD)

spesso può insorgere su patologie preesistenti come le bronchiectasie, la Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), le pneumoconiosi, la proteinosi alveolare o la tubercolosi. Fra le patologie dovute a NTM quelle dell'apparato respiratorio sono le più comuni tanto che, negli ultimi decenni, dati di sorveglianza sanitaria e vari *reports* hanno segnalato che nel mondo i casi di isolamento da NTM e di conseguenti NTM-LD sono in aumento in varia misura in diversi paesi. In questo caso la via di ingresso dei micobatteri è aerogena, mediante inalazione di aerosol infetti.

A questo proposito è estremamente importante, parlando di NTM-LD, operare una distinzione tra colonizzazione silente e patologia conclamata. Il primo evento si verifica nel momento in cui gli NTM sono presenti nel tratto respiratorio senza però produrre segnali evidenti di malattia. Non sono pochi, infatti, i pazienti con bronchiectasie o una qualsiasi altra patologia nodulare del parenchima polmonare. Infatti, il solo isolamento in microbiologia non è sempre in grado di spiegare un evento infettivo ed è fondamentale, pertanto, avere a disposizione ulteriori e precise informazioni per attribuire al microrganismo isolato la responsabilità della patologia e decidere, di conseguenza, il tipo di trattamento. Diverso è il caso di una patologia manifesta da NTM che può provocare una malattia polmonare altamente invalidante. In questa seconda situazione è fondamentale, per arrivare ad una diagnosi certa, tenere conto contemporaneamente di criteri clinici, radiologici e microbiologici con l'isolamento del micobatterio non tubercolare che, in alcuni casi e per certi campioni biologici, va ripetuto per attribuire in maniera chiara la sua responsabilità nel determinare la NTM-LD.

Tra le patologie polmonari che maggiormente costituiscono un fattore di rischio per l'infezione da NTM figurano anche la fibrosi polmonare idiopatica, il deficit di alfa-1 antitripsina e la fibrosi cistica. Quest'ultima è una malattia genetica provocata da un difetto della proteina CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), coinvolta nel mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico transmembrana. Tale difetto, pertanto, comporta la produzione di secrezioni ricche di cloro, sodio e di un muco denso che ostruisce dotti di vari organi e le vie aeree impattando inevitabilmente sull'apparato respiratorio. Esistono molte e diverse mutazioni a danno del gene CFTR ed è stato riconosciuto che alcuni genotipi anormali possano predisporre l'insorgenza dell'infezione da NTM in pazienti con fibrosi cistica. Inoltre, il miglioramento delle tecniche microbiologiche e radiologiche ha contribuito in maniera sensibile all'aumento delle diagnosi della NTM-LD tra i malati di fibrosi cistica.

Anche il deficit di alfa-1 antitripsina può costituirsi come una patologia in grado di incrementare il rischio di infezione da NTM. L'alfa-1 antitripsina svolge un importante ruolo di protezione nei confronti degli alveoli polmonari e, quindi, delle vie respiratorie. In mancanza di questa glicoproteina aumenta sensibilmente il rischio di un particolare tipo di enfisema polmonare. Da sottolineare, inoltre, che

nei fumatori, pur in assenza di significative mutazioni, è stata osservata una ridotta attività dell'alfa-1 antitripsina. Tra gli altri fattori di rischio per la NTM-LD figurano un basso *body mass index* (BMI), alcune anomalie scheletriche, l'artrite reumatoide, le terapie immunomodulanti e difetti nei sistemi difensivi legati alla produzione di Interleuchina 12 (IL-12) e interferone-gamma. Infine, anche i pazienti trapiantati possono essere predisposti all'infezione polmonare da NTM.

La terapia non si presenta facile né da consigliare, né da somministrare né da seguire. Nella maggioranza dei casi essa consiste in una triplice combinazione di antibiotici da assumere tre volte a settimana o giornalmente per periodi protratti che possono durare anche 18-24 mesi. Inoltre, tale terapia di combinazione è gravata da pesanti effetti collaterali e tassi di recidiva o di re-infezione che risultano, purtroppo, molto alti. Per tale ragione il regime terapeutico deve essere attentamente commisurato sulla base della gravità del quadro clinico, del tipo di micobatterio e, per alcuni di essi, della eventuale presenza di particolari resistenze antibiotiche.

A causa di questa complessità, le sfide future per le NTM-LD riguarderanno il miglioramento delle capacità diagnostiche dei centri di riferimento e l'impiego di schemi terapeutici meglio tollerati dai pazienti, anche mediante l'utilizzo di farmaci erogati per via aerosolica.

Bibliografia essenziale

Loebinger MR, Welte T. Current perspectives in the diagnosis and treatment of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Eur Resp & Pulm Dis*. 2016; 2(2): 54-57.

Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Ångeby K, Bauriaud R, Berner P, et al. The geographic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1604-1613.

Ryu YJ, Koh W-J, Daley CL. Diagnosis and treatment of Non-tuberculous Mycobacterial Lung Disease : Clinicians' perspectives. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79: 74-84.

Stout JE, Koh W-J, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Inf Dis* 2016; 45: 123-134.

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(11): 1956-1961.

Chalmers JD, Aksamit T, Carvalho ACC, Rendon A, Franco I. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Pulmonology* 2018; 24(2): 120-131.

Baldwin SL, Larsen SE, Ordway D, Cassell G, Coler RN. The complexities and challenges of preventing and treating non-tuberculous mycobacterial diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(2): e0007083.

Van Ingen J. Microbiological Diagnosis of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2015; 36: 43-54.

L'INFEZIONE DA MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX

Prof. Marco Confalonieri

Direttore della Struttura Complessa di Pneumologia dell'Ospedale Universitario di Cattinara e della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università degli Studi di Trieste.

I micobatteri del complesso *Mycobacterium avium* (MAC) sono i micobatteri non tubercolari (NTM) più frequentemente isolati nel mondo, con un'incidenza crescente negli ultimi anni. Si tratta di micobatteri che possono dare infezioni a lenta progressione ma che, in alcuni casi, possono rivelarsi mortali. L'infezione insorge soprattutto in soggetti con depressione delle difese immunitarie o patologie broncopolmonari croniche, ma in circa il 40% dei casi, i pazienti non hanno forme riconosciute di immunodepressione e risultano a tutti gli effetti immunocompetenti. Fino ad alcuni anni fa, il MAC consisteva di due specie a lenta crescita: il *Mycobacterium avium* e il *M. intracellulare*; oggi, grazie a sempre nuove tecniche di biologia molecolare, è stato possibile riconoscere alcune sottospecie che fanno parte dei MAC, tra cui il *M. chimera*, indistinguibile con le tecniche diagnostiche tradizionali dal *M. intracellulare* ma avente, come quest'ultimo, una significativa azione patogena. Esistono poi altre sottospecie del *M. avium*, ma di queste solo il *M. hominissuis* può causare patologia umana. Ad oggi, tra le varie specie e sottospecie di MAC non sono state riscontrate differenze nella sensibilità ai farmaci anti-micobatterici.

Sulla base dei criteri radiologici, questi micobatteri possono dare due principali categorie di malattia polmonare: la malattia fibrocavitaria (che può associarsi a coinvolgimento pleurico) e la malattia bronchiectasica, spesso associata a

presenza di piccoli noduli di dimensione inferiore ai 5 mm. La decisione di trattare il paziente con anti-micobatterici per periodi prolungati deve essere precoce nelle forme fibrocavitarie, mentre nei pazienti con bronchiectasie nodulari la decisione di trattare o di osservare dipende dalla presentazione clinica della malattia e dallo stato di salute del paziente. Di fronte a presenza di sintomatologia e progressione di malattia, il trattamento è necessario, ma in un 10-25% dei pazienti che presentano bronchiectasie e nodulazioni senza progressione patologica, il solo ritrovamento di MAC può suggerire, anche in centri esperti, un atteggiamento attendista che consiste in un monitoraggio radiologico per almeno sei mesi e ripetuti esami dell'escreato accompagnati dal controllo clinico. Oltre alla patologia polmonare cavitaria, un ulteriore fattore di rischio di progressione della malattia e/o di mortalità è il riscontro di un basso indice di massa corporea.

La durata media della terapia è di 18-24 mesi e i risultati della terapia dovrebbero sempre essere valutati e controllati anche con l'analisi colturale dell'espettorato. Occorre tener presente che in corso di trattamento di MAC complex la negativizzazione dell'escreato, o del broncoaspirato, è più lenta della maggior parte dei casi di micobatteriosi tubercolare, e necessita di almeno 3-6 mesi di trattamento. I micobatteri del complesso MAC sono tipicamente sensibili ai macrolidi, che dovrebbero sempre entrare negli schemi terapeutici, e alla clofazimina, introdotta solo recentemente in Italia. Altri anti-micobatterici noti per una sensibilità variabile al MAC sono la rifampicina, la rifabutina, l'etambutolo, i fluorochinolonici, il linezolid e gli aminoglicosidi. Gli esperti ritengono che solo la claritromicina debba essere testata di routine per la sensibilità al MAC, cosa non necessaria per gli altri anti-micobatterici.

Gli schemi terapeutici e i dosaggi degli anti-micobatterici per MAC si basano sulle principali Linee Guida internazionali che sono quelle pubblicate dall'*American Thoracic Society* (ATS-IDSA) nel 2007 e quelle della *British Thoracic Society* del 2017. Per il trattamento iniziale viene scelto generalmente un regime terapeutico basato sull'uso contemporaneo di tre antibiotici: un macrolide, la rifampicina e l'etambutolo. In caso di forme severe o fibrocavitarie, nella fase iniziale di terapia viene spesso utilizzato anche un aminoglicoside per via parenterale.

La gran parte dei pazienti, soprattutto quelli mai trattati per micobatteriosi "atipica" (cioè quelle micobatteriosi cutanee non tubercolari spesso indotte da bacilli ampiamente diffusi nell'ambiente), risulta sensibile ai macrolidi, che dovrebbero sempre rientrare nello schema terapeutico per MAC complex. Lo schema più comune di trattamento iniziale per gli adulti si basa sulla combinazione di azitromicina (500mg/die 3 volte alla settimana), rifampicina (600mg/die 3 volte alla settimana) ed etambutolo (25mg/kg di peso corporeo al di per 3 volte alla settimana). L'azitromicina può essere sostituita da claritromicina (1000mg/die 3 volte alla

settimana). È fondamentale monitorare regolarmente l'insorgenza di effetti collaterali e valutare periodicamente la risposta clinica e microbiologica. A volte, in pazienti anziani e/o con anamnesi positiva per intolleranza agli antibiotici, può essere utile introdurre un farmaco anti-micobatterico per volta; infatti, in caso di effetti collaterali o intolleranza farmacologica, questo approccio consente al medico di capire quale antibiotico sia responsabile della reazione avversa, specie in caso di nausea o intolleranza gastrica che possono essere effetti comuni a diversi tipi di farmaco. Se il paziente assume farmaci che interagiscono con la rifampicina o presenta epatotossicità in risposta alla rifampicina, questa può essere sostituita da rifabutina alla dose di 300mg/die da assumere 3 volte alla settimana.

Nelle forme più gravi (in genere le fibrocavitarie) nei primi 2 mesi si può optare per un trattamento antibiotico quotidiano e, in tal caso, per le prime 8-16 settimane si aggiunge come quarto farmaco un aminoglicoside che può essere la streptomina (10 mg/kg 3 volte alla settimana) o l'amikacina (15 mg/kg 3 volte alla settimana), sempre monitorando la funzione renale. L'uso dell'aminoglicoside dovrebbe essere garantito anche nel momento in cui si opti per l'intervento chirurgico in caso di MAC per il quale è consigliato un trattamento anti-micobatterico pre- e post-intervento. L'intervento chirurgico è indicato nelle forme gravi e in quelle resistenti al trattamento medico ma localizzate, e va eseguito solo in centri specializzati di chirurgia toracica per la possibile insorgenza di complicanze, tra le quali la fistola broncopleurica.

Nel caso di necessità di trattamenti prolungati con aminoglicosidi, per forme clinicamente e/o microbiologicamente resistenti alla terapia è stata recentemente approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense l'amikacina liposomiale per via inalatoria (*liposomal amikacin for inhalation*, Arikayce™, Insmid) che ha prodotto ottimi risultati senza effetti collaterali sulla funzione renale ed uditiva anche in pazienti trattati per parecchi mesi, quotidianamente e in maniera continuativa.

Durante la terapia per una forma di MAC complex può insorgere la positività per *M. abscessus*, che può da un lato rimanere un riscontro isolato, dall'altro dare multipli riscontri in un quadro di nuove cavitazioni polmonari (in questo caso è richiesto un trattamento specifico). Diagnosi, monitoraggio e trattamento delle forme di malattia polmonare da MAC complex, specie quelle più gravi e complesse (in presenza di immunodepressione o comorbidità, o in caso di progressione di malattia), dovrebbero essere delegati ai centri specializzati e attrezzati, con controlli micobatteriologici che prevedano la possibilità di effettuare l'antibiogramma nei casi adeguati, l'utilizzo di fisiochinesiterapia respiratoria e il ricorso alla pneumologia interventistica.

L'intolleranza al prolungato uso dei farmaci anti-micobatterici, specie i macrolidi, è una delle principali cause di autosospensione del trattamento e di fallimento della

cura con persistenza dei micobatteri e induzione di forme farmaco-resistenti e, quindi, più difficili da trattare. Nella letteratura scientifica, il fallimento della terapia anti-micobatterica è riportato in circa il 13% dei pazienti che assumono claritromicina e nel 23% di quelli che assumono ciprofloxacina.

Nei casi di mancata risposta al trattamento o di recidiva, occorre prendere in considerazione una variazione dello schema terapeutico con farmaci che, comunque, possano essere efficaci contro il tipo di MAC responsabile dell'infezione. I fattori di rischio di recidiva dell'infezione comprendono: un trattamento tardivo rispetto alla diagnosi iniziale, un alto numero di lobi polmonari coinvolti e la mancata negativizzazione della coltura dell'escreato dopo sei mesi di terapia. Le forme polmonari fibrotiche e cavarie si associano a una maggior frequenza di recidive e fallimenti del trattamento. Le forme di malattia da *M. intracellulare* possono avere una maggior frequenza di recidive rispetto a quelle da *M. avium* o *M. chimaera*.

Infine, non bisogna dimenticare che infezioni da MAC complex particolarmente insidiose e sotto-diagnosticate sono quelle associate a patologie broncopolmonari croniche, come la Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), la sarcoidosi polmonare cronica, la fibrosi cistica, la broncopneumopatia cronica bronchiectasica e altre ancora. In tali condizioni, la presenza di micobatteri del complesso MAC deve essere ricercata anche attraverso il ricorso a fibrobroncoscopia e lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) in caso di sintomatologia e/o di quadri radiologici suggestivi. L'infezione disseminata da MAC complex è una delle forme infettive più comuni anche nei pazienti affetti da AIDS. Nel caso dei pazienti affetti da HIV, il trattamento può durare anche tutta la vita.

Bibliografia essenziale

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurensen IF, Leitch A, Loebinger MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72(Suppl 2): iii-ii64.

L'INFEZIONE DA *M. ABSCESSUS*

Dott. Maurizio Ferrarese

USD Tisiologia Clinica e Preventiva, Centro Regionale di Riferimento per il Controllo della Tubercolosi, Istituto Villa Marelli - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Del *Mycobacterium Abscessus* complex fa parte un gruppo di micobatteri non tubercolari (NTM) a rapida crescita, patogeni emergenti diffusi globalmente. In letteratura il primo caso d'infezione da *M. abscessus* risale al 1951 ma, fino al 1992 anno in cui le analisi genetiche hanno dimostrato che si trattava di una specie distinta di NTM, il *M. abscessus* è sempre considerato una sottospecie del *M. chelonae*. Oggi, il *Mycobacterium abscessus* complex è classificato in tre differenti sottospecie: *Mycobacterium abscessus abscessus*, *Mycobacterium abscessus massiliense* e *Mycobacterium abscessus bolletii*, e ognuna di queste tre sottoclassi si differenzia dall'altra per caratteristiche di resistenza ai farmaci.

I dati epidemiologici relativi all'infezione da *M. abscessus* sono scarsi poiché la malattia non è soggetta a notifica nella gran parte dei paesi, ma i dati d'incidenza raccolti dimostrano che è in progressiva crescita in tutto il mondo. Negli Stati Uniti l'infezione da *M. abscessus* è seconda solo a quella da *Mycobacterium Avium* complex (MAC) con tassi di prevalenza in continuo aumento e un'incidenza pari al 2,6-13% di tutte le infezioni da NTM. In Asia la prevalenza annuale in alcune zone arriva al 17,2% di tutte le micobatteriosi con un'incidenza annuale di 1,7 casi ogni 100.000 abitanti.

Il *M. abscessus* è stato isolato nella polvere ambientale e di casa, dove sopravvive in forma essiccata attraverso processi ancora non completamente noti, o su qualsiasi

oggetto che una volta contaminato può diventare vettore della malattia. Uno studio ha ipotizzato l'associazione tra prevalenza delle infezioni da NTM e le condizioni climatiche calde e umide e l'alta pressione di vapore atmosferico.

La malattia attiva può essere polmonare o extra-polmonare. Il *M. abscessus* a livello polmonare causa malattia solitamente in pazienti già affetti da altre patologie a carico dell'apparato respiratorio che sottintendono una situazione di debolezza immunitaria d'organo. Anche altre patologie sistemiche che minano le capacità difensive del sistema immunitario predispongono l'organismo a essere suscettibile nei confronti del *M. abscessus*, così come degli altri NTM. Ciò accade, ad esempio, nei soggetti HIV+, affetti da immunodeficienza comune variabile o in pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori.

Le manifestazioni cliniche hanno un decorso talvolta estremamente subdolo ma progressivo con sintomi persistenti come stanchezza, calo ponderale, inappetenza, febbre serotina, sudorazione notturna costante, tosse secca o produttiva, progressivo declino della funzionalità respiratoria, depressione psichica, peggioramento della qualità della vita. Il corredo sintomatologico è aspecifico e compatibile anche con le altre patologie polmonari sottostanti e ciò altera la percezione dell'infezione da *M. abscessus*, sia da parte del paziente sia del medico, con conseguente ritardo della diagnosi. La malattia può anche avere un decorso fulminante con un quadro d'insufficienza respiratoria acuta.

La diagnosi di micobatteriosi polmonare da *M. abscessus* non è sempre chiara e lineare: anche dal punto di vista microbiologico, l'isolamento del microrganismo su un solo campione del micobatterio non è sempre segno di malattia attiva. Le alterazioni radiologiche sono comuni a tutte le infezioni da NTM e comprendono addensamenti micronodulari come da bronchiolite (segno dell'albero in fiore), nodulari, bronchiectasie, consolidamenti e talvolta anche lesioni cavitarie. Le Linee Guida pubblicate nel 2007 dall'*American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America*, riprese da quelle pubblicate nel 2017 dalla *British Thoracic Society*, sostengono che per porre diagnosi di malattia attiva da NTM è necessaria la presenza di più criteri: quello clinico rappresentato dalla presenza dei sintomi, quello radiologico rappresentato dalla progressione delle lesioni polmonari evidenziabili con gli esami radiologici (RX e TC torace), quello microbiologico dato dall'isolamento di almeno due campioni di espettorato raccolti in giorni diversi o di un campione raccolto con un prelievo profondo (bronco aspirato o lavaggio bronchiolo-alveolare).

Le localizzazioni extra-polmonari più frequenti sono quelle disseminate oltre che quelle a livello cutaneo e dei tessuti molli e del sistema nervoso centrale. A livello cutaneo e dei tessuti molli la trasmissione avviene per contatto diretto con acque o materiali contaminati di lesioni traumatiche, ferite chirurgiche, per esposizione ambientale o per disseminazione secondaria in caso di malattia generalizzata. Sono

stati riportati casi correlati a procedure come l'agopuntura, i tatuaggi, i trattamenti di medicina estetica (mesoterapia) o per esposizione ambientale nelle spa o nelle vasche idromassaggio. La presentazione di malattia è eterogenea caratterizzata da noduli cutanei, pustole, papule eritematose e ascessi. Le localizzazioni a carico del sistema nervoso centrale sono rare (le manifestazioni più comuni sono la meningite e gli ascessi cerebrali). In questo caso le cause di malattia più frequenti sono l'infezione da HIV, gli interventi neurochirurgici e il posizionamento di cateteri intracranici. Infine, la micobatteriosi da *M. abscessus* può presentarsi in forma disseminata con lesioni linfonodali, polmonari, dei tessuti molli e in forma di batteriemia solitamente causata da posizionamento di cateteri contaminati o per grave immunodepressione. L'analisi genica delle sottospecie *M. abscessus abscessus* e *bolletii* ha evidenziato la presenza di un gene inducibile, ERM41 (*Erythromycin Ribosomal Methylase*), non funzionale nella sottospecie *M. abscessus massiliense*, e la mutazione 235 *ribosomal RNA point mutation* che condiziona la resistenza ai macrolidi, farmaci cardine nello schema di trattamento degli NTM.

La terapia della micobatteriosi polmonare da *M. abscessus* comprende una fase iniziale variabile da uno o due mesi ove si utilizzano farmaci somministrati per via endovenosa: l'amikacina, la cefoxitina, la tigeciclina, l'imipenem o il meropenem in associazione e da una fase di continuazione con terapia orale in cui si associano almeno quattro farmaci antibiotici come i macrolidi (claritromicina, azitromicina) se non vengono registrate resistenze, il linezolid, la clofazimina, la moxifloxacin, la doxiciclina, il cotrimoxazolo e, se necessaria, l'amikacina per via aerosolica. La durata della terapia varia da 18 a 24 mesi o almeno 12 mesi dopo la negativizzazione degli esami microbiologici. La lunga durata, la complessità della terapia farmacologica per numero di farmaci da assumere quotidianamente, gli effetti collaterali, lo scarso tasso di guarigione e l'alta probabilità di recidiva rendono la gestione della malattia molto difficoltosa sia per i pazienti sia per i medici. La cura di queste patologie deve essere affidata a Centri di Riferimento per le malattie da micobatteri e gestita da personale particolarmente esperto.

Bibliografia essenziale

Julie V. Philley MD e David E. Griffith MD. Medical Management of Pulmonary Non-tuberculous Mycobacterial Disease. Thoracic Surgery Clinics. 2019; 29(1): 65-76.

Benwill, JL, Wallace RJ. Jr. Mycobacterium abscessus: challenges in diagnosis and treatment. Current Opinion in Infectious Diseases 2014; 27(6): 506-510.

Ryan K and Byrd T. Mycobacterium abscessus: Shapeshifter of the Mycobacterial World. Frontiers in microbiology 2018; 9: 2642.

Lee, MR, Sheng, WH, Hung, CC, Yu, CJ, Lee, LN, Hsueh, PR. Mycobacterium abscessus Complex Infections in Humans. Emerging infectious diseases, 2015; 21(9): 1638-1646.

Capitolo IV d

L'INFEZIONE DA MYCOBACTERIUM KANSASII

Dott.ssa Alessandra Bandera

Università degli Studi di Milano Bicocca

I micobatteri non tubercolari (NTM) sono numerosi, e per la maggior parte di questi non esistono studi randomizzati o dati riguardanti il trattamento ottimale. In aggiunta a ciò, il trattamento è complicato dalla lunga durata (almeno 12 mesi dopo la negativizzazione degli accertamenti colturali secondo le raccomandazioni delle principali Società Scientifiche) e dalla difficoltà derivata dall'associazione di più farmaci (almeno 3 diversi farmaci, ciascuno gravato da potenziali effetti tossici). Sulla scorta di queste considerazioni, prima di avviare un trattamento specifico deve essere sempre valutato il bilancio tra benefici e potenziali rischi della terapia.

Mycobacterium kansasii, prima della comparsa dell'epidemia da HIV, era considerato il principale micobatterio non tubercolare isolato in tutto il mondo. Il trattamento è indicato per la maggior parte dei pazienti con malattia polmonare da *M. kansasii* poiché le forme non trattate portano ad una patologia polmonare cronica progressiva che si manifesta con lesioni cavitare e infiltrati localizzati agli apici polmonari, che ricordano il quadro radiologico della forma tubercolare. In aggiunta, gli esiti del trattamento sono generalmente favorevoli, essendo il fallimento terapeutico raro e le recidive eccezionali. Per questo motivo, i benefici del trattamento della patologia polmonare da *M. kansasii* eccedono, nella maggior parte dei pazienti, i potenziali rischi.

M. Kansasii è generalmente suscettibile ai farmaci anti-micobatterici di prima linea, come rifampicina, etambutolo e isoniazide. È anche suscettibile a claritromicina, amikacina, flurorochinoloni e sulfametoxazolo. La rifampicina è il farmaco chiave nel trattamento delle micobatteriosi da *M. kansasi* ed è l'unico farmaco per cui è stata dimostrata correlazione tra la sensibilità del ceppo in vitro e la risposta al trattamento in vivo. I ceppi di *M. kansasi* resistenti a rifampicina, infatti, sono gravati da una peggiore risposta clinica e hanno un andamento clinico sfavorevole. Il ruolo cardine della rifampicina nell'ambito del trattamento della patologia da *M. kansasi* è supportato da diverse osservazioni pubblicate in letteratura che riportano un tasso di negativizzazione colturale a 6 mesi che varia tra il 52 e l'81% nel periodo antecedente l'introduzione della rifampicina. Tuttavia, nel periodo "con rifampicina" i tassi di negativizzazione colturale a 4 mesi sono pari al 100% e il rischio di recidiva inferiore a 1%.

Le Linee Guida internazionali raccomandano una durata di trattamento di almeno 12 mesi dopo la conversione dell'esame colturale. Seppure non esistano studi clinici controllati randomizzati a proposito, il ricorso a una terapia prolungata per almeno 12 mesi negli studi osservazionali ha dimostrato assenza di fallimenti al trattamento. In termini di scelta dei farmaci si propone, per i pazienti con *M. kansasi* sensibile a rifampicina, un regime a 3 farmaci che includa rifampicina e isoniazide associati ad etambutolo o ad un farmaco appartenente alla classe dei macrolidi (claritromicina o azitromicina). Nei pazienti con infezione da *M. kansasii* resistente a rifampicina, questa non dovrebbe essere utilizzata e quindi si opta per un regime a 3 farmaci determinato dalla suscettibilità in vitro del ceppo. In questi casi si privilegia in genere un regime che includa un macrolide o un chinolonico (moxifloxacina) associato ad etambutolo e isoniazide. Un'ulteriore opzione è rappresentata dalla combinazione di isoniazide ad alto dosaggio con etambutolo, trimetoprim-sulfametoxazolo e streptomina.

A differenza di quanto avviene per altre patologie polmonari da micobatteri non tubercolari, l'approccio chirurgico ha un ruolo minimo nell'infezione da *M. kansasii* considerata l'elevata risposta al trattamento medico nella maggior parte dei casi.

Bibliografia essenziale

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurensen IF, Leitch A, Loebinge MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72(Suppl 2): iii-ii64.

Capitolo IV e

NUOVE OPPORTUNITÀ DI CURA PER LA MALATTIA DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Dott. Saverio De Lorenzo

Direttore dell'Unità di Pneumologia, ASST Ospedale E. Morelli di Sondalo

Il trattamento della malattia da micobatteri non tubercolari (NTM-LD), come raccomandato dalle Linee Guida è largamente empirico. Un protocollo terapeutico disegnato per ben precise specie è disponibile solo per pochi comuni patogeni come *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M. kansasii*, *M. abscessus* e *M. xenopi*.

Dal 1990, anno in cui da un trattamento che sostanzialmente ripeteva gli schemi utilizzati per la tubercolosi, si è passati ad una terapia basata sulla somministrazione dei macrolidi, non molto è stato aggiunto in termini di conoscenza di quali siano le possibili sinergie o l'antagonismo tra i vari farmaci. La mancanza di ampi studi clinici randomizzati ha dato come conseguenza che le attuali Linee Guida raccomandino l'uso di un farmaco in base ai risultati dei test di sensibilità in vitro o ai report che derivano dalla pratica clinica. Allo stato attuale, gli unici antibiotici che sono stati introdotti nei protocolli terapeutici in seguito ai risultati di evidenza clinica sono la tigeciclina e l'amikacina nella sua formulazione liposomiale. Ai limiti degli attuali protocolli terapeutici si aggiungono le difficoltà intrinseche derivate dalle caratteristiche dei micobatteri non tubercolari (NTM) che sono resistenti ad un ampio spettro di antibiotici, inclusi gli anti-micobatterici tradizionali. La permeabilità della parete e, conseguentemente, la capacità degli antibiotici di penetrare all'interno della cellula, può, inoltre, cambiare in seguito a stress o quando i micobatteri popolano habitat non

favorevoli, come avviene per il MAC che è in grado di formare colonie lisce o rugose, e tali variazioni morfologiche si suppone corrispondano a modifiche della permeabilità. Con tali presupposti, non meraviglia che i risultati ottenuti dalle attuali terapie siano deludenti: le percentuali di guarigione del trattamento per il MAC, non superano l'80% e ancora più bassi (intorno al 40%) sono gli esiti favorevoli per il *M. abscessus*. Gli scarsi esiti del trattamento, la lunga durata della terapia (in genere 18 mesi), l'elevata frequenza di effetti collaterali della stessa, rendono urgente lo sviluppo di un regime terapeutico più efficace e tollerabile. I farmaci ideali dovrebbero essere assunti per via orale e possedere un ampio spettro di attività nei confronti degli NTM. Purtroppo la ricerca farmacologica è ancora ben lontana dal raggiungere tale obiettivo, nonostante le scarse risorse impiegate nella sperimentazione. Mancando totalmente molecole specificamente ideate per la terapia degli NTM molti degli antibiotici attualmente in corso di sperimentazione sono la riproposizione e la riformulazione di antibiotici noti o di farmaci già sperimentati per la terapia della tubercolosi.

LINEZOLID

Questa molecola, utilizzata nella terapia della tubercolosi multiresistente, ha evidenziato una attività in vitro nei confronti del MAC e del *M. abscessus*. Il limite maggiore al suo utilizzo è rappresentato dalla tossicità che si manifesta quasi inevitabilmente nell'uso prolungato. Più recentemente è entrato in fase di sperimentazione avanzata il telizolid, una molecola simile ma con un profilo di tollerabilità migliore.

CLOFAZIMINA

Si tratta di un vecchio farmaco, inizialmente usato nella terapia della lebbra - una malattia che pure è causata da un micobatterio (*M. leprae*) - e che ha indicazioni anche nel trattamento della tubercolosi multiresistente. Il farmaco, somministrabile per via orale, ha evidenziato in vitro la capacità di potenziare gli effetti di altri farmaci somministrati contemporaneamente. Studi clinici recenti hanno dimostrato l'efficacia della clofazimina nel trattamento di pazienti affetti da micobatteriosi polmonare da MAC che non avevano risposto a precedenti trattamenti. La clofazimina si è dimostrata efficace anche nel trattamento del *M. abscessus*, e gran parte dei ceppi isolati hanno dimostrato una buona sensibilità al farmaco nei test in vitro.

BETA-LATTAMICI IN COMBINAZIONE CON INIBITORI DELLE BETA-LATTAMASI

I micobatteri posseggono, in varia misura, un enzima (beta-lattamasi) in grado di degradare gli antibiotici appartenenti alla classe dei beta-lattamici (ampicillina, cefalosporine, carbapenemi). L'aggiunta di una sostanza in grado di inibire l'attività di questo enzima, ne ripristina l'efficacia.

L'avibactam, una molecola di recente introduzione, ha mostrato una notevole capacità di inibire l'attività delle beta-lattamasi micobatteriche, permettendo al farmaco a cui è associata, di esplicare una potente attività battericida. Tuttavia, la limitazione principale all'uso di queste associazioni farmacologiche risiede nella necessità di somministrazione per via endovenosa.

AMIKACINA

L'amikacina è da tempo utilizzata nella terapia sia della tubercolosi che delle micobatteriosi, essendosi dimostrata attiva in vitro nei confronti di numerosi NTM. L'uso dell'amikacina è raccomandato dalle Linee Guida per le forme severe di micobatteriosi da MAC e come prima scelta nella terapia del *M. abscessus*. La discrepanza tra l'efficacia dimostrata in vitro e gli esiti ottenuti nella pratica clinica è principalmente dovuta alla scarsa penetrazione della molecola a livello polmonare, dove raggiunge concentrazioni molto minori rispetto al sangue, e dalla mancata penetrazione del farmaco nei macrofagi polmonari, cellule difensive del polmone all'interno delle quali si trova la maggior parte dei micobatteri. Un'ulteriore limitazione all'uso prolungato dell'amikacina è costituita dalla sua tossicità a lungo termine nei confronti del rene, soprattutto in pazienti con età superiore a 60 anni: è, infatti, frequente la comparsa di insufficienza renale, in gran parte irreversibile anche dopo la sospensione della terapia.

La coniugazione dell'amikacina con i liposomi e la somministrazione per via aerosolica consente contemporaneamente di raggiungere più elevate concentrazioni del farmaco a livello polmonare, facilitando la penetrazione all'interno dei macrofagi e limitando notevolmente il passaggio del farmaco nel torrente circolatorio con conseguente risparmio dei danni renali. Un recente studio - le cui conclusioni hanno portato la FDA ad approvare in via condizionale sul territorio statunitense l'uso dell'amikacina liposomiale nel trattamento del MAC refrattario alle terapie convenzionali - ha dimostrato che una quota significativa di pazienti che non avevano risposto a precedenti trattamenti andava incontro ad una stabile negativizzazione dell'espettorato.

BEDAQUILINA

Si tratta di uno dei due soli nuovi farmaci approvati negli ultimi quarant'anni per la terapia della tubercolosi multiresistente. La sua efficacia nei confronti degli NTM non è pari a quella dimostrata per il *M. tuberculosis*, poiché il farmaco sembra possedere solo una attività batteriostatica (inibisce cioè la duplicazione dei batteri, ma non ne determina la morte in misura significativa). Un'altra limitazione che ne sconsiglia l'uso contemporaneo è rappresentata dalle interazioni farmacologiche con altri farmaci comunemente usati nella terapia delle micobatteriosi, come la clofazimina e la rifampicina.

TERAPIE ANCILLARI

I tentativi di migliorare la risposta immunitaria del paziente nei confronti dell'infezione da NTM non hanno dato risultati incoraggianti. La somministrazione di interferone gamma, una citochinina responsabile dell'attivazione della risposta immunitaria in risposta ad una infezione da micobatteri, ha dato esiti negativi quando somministrata per via aerosolica e contrastanti quando somministrata per via intramuscolare. L'uso dell'interferone non è, pertanto, raccomandato in assenza di un suo evidente deficit. Non vi sono studi clinici conclusivi sull'efficacia della somministrazione di vitamina D come stimolante la risposta immune, comunque il deficit di questa vitamina è comune nei soggetti affetti da micobatteriosi e per tal ragione andrebbe corretto, indipendentemente dalle ricadute sulla malattia polmonare. Un aspetto comune a molti pazienti affetti da malattia polmonare da NTM è rappresentato dal basso peso corporeo.

Non vi sono evidenze scientifiche che una terapia nutrizionale migliori la prognosi ma appare comunque chiaro che, se esistono cause evidenti che impediscano una corretta alimentazione (ad esempio malattie dell'esofago), esse vadano rimosse e che il raggiungimento di un adeguato peso corporeo è condizione indispensabile in previsione di un eventuale intervento chirurgico. È noto che una quota significativa di pazienti affetti da micobatteriosi polmonare presenta bronchiectasie più o meno diffuse, preesistenti all'infezione da micobatteri o provocate dall'infezione stessa. Questi pazienti necessitano di un trattamento analogo a quello riservato a individui bronchiectasici senza infezione da NTM, e che consiste nel drenaggio posturale, nell'incentivazione della tosse, nella terapia mucolitica e nella sorveglianza da eventuali sovrainfezioni batteriche.

RUOLO DELLA CHIRURGIA

La terapia medica costituisce la base del trattamento della malattia polmonare da NTM ma, in casi accuratamente selezionati, la chirurgia exeretica rappresenta una importante opzione terapeutica in pazienti che non raggiungano la guarigione malgrado un adeguato periodo di cura. Casistiche limitate per numero di pazienti mostrano un tasso di negativizzazione dopo intervento chirurgico superiore all'80% con un basso numero di recidive post-chirurgiche (inferiori al 10%) ma con un discreto numero di complicanze secondarie all'intervento. Per tali motivi la decisione di sottoporre un paziente affetto da micobatteriosi polmonare andrebbe riservata a centri esperti nel trattamento di tale patologia che posseggano contestualmente una elevata esperienza nella chirurgia polmonare delle infezioni da NTM. Le indicazioni all'intervento, che può consistere nell'exeresi di un segmento polmonare (uno o due lobi o più raramente di un intero polmone) vengono poste in presenza di malattia polmonare limitata (cavitaria o bronchiectasica) in un soggetto con buona performance cardiaca, in buon stato nutrizionale che abbia completato almeno un anno di trattamento e che accetti di continuare la terapia per un anno successivamente all'intervento stesso.





LE BRONCHIECTASIE COME FATTORI DI RISCHIO PER L'INFEZIONE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI (NTM)

Prof. Francesco Blasi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e Trapianti, Università degli Studi di Milano e Dipartimento Medicina Interna, U.O. Pneumologia e Centro Adulti Fibrosi Cistica, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Le bronchiectasie rappresentano un'anormale e irreversibile dilatazione dei bronchi, spesso associata a tosse cronica produttiva, ostruzione al flusso aereo e infezioni ricorrenti. Originano da un'infiammazione delle vie aeree invariabilmente legata a infezioni respiratorie: il rilascio di tossine e mediatori della flogosi causa infiammazione e conseguente danno della parete cartilaginea e della tonaca muscolare del bronco con crescita di tessuto elastico. L'ostruzione al flusso e la diminuzione della rimozione delle secrezioni infiammatorie e degli agenti patogeni, legati alla lesione del sistema ciliare, sembrano giocare un ruolo cruciale nella patogenesi delle bronchiectasie. Tali meccanismi portano a un'importante colonizzazione batterica che sostiene un circolo vizioso di infezioni ricorrenti e danno tissutale.

La reale prevalenza delle bronchiectasie è, ad oggi, ancora sconosciuta ma è, tuttavia, evidente come i dati di incidenza e prevalenza stiano variando in modo significativo dall'introduzione della TAC nella routine diagnostica delle patologie respiratorie. Le bronchiectasie dovrebbero essere sospettate in quei soggetti che presentino tosse cronica ed espettorato con un muco purulento. Infatti, il sintomo più comunemente associato alle bronchiectasie è la tosse produttiva cronica. Il paziente riporta una produzione giornaliera di espettorato denso e mucoide o muco purulento. Il volume

dell'espettorato correla con la qualità della vita e con il declino della funzione respiratoria. Il dolore toracico, che può essere di tipo pleurico, è presente nel 20-30% dei soggetti. L'emottisi (emissione di sangue con la tosse) ha una frequenza simile a quella del dolore toracico, ma essendo un sintomo allarmante, spesso rappresenta la principale causa delle visite d'urgenza dei pazienti al pronto soccorso.

Altri sintomi comunemente associati alle bronchiectasie sono la rinosinusite (70%), la dispnea (fatica nella respirazione) (62%) e l'astenia (eccessiva stanchezza fisica) (74%). Nelle donne si può riscontrare l'incontinenza urinaria da tosse. In generale più del 90% dei pazienti presenta sintomi, che spesso perdurano da anni. Dal punto di vista obiettivo il segno principale all'auscultazione sono i rantoli in inspirazione ed espirazione, presenti in più del 60% dei soggetti, spesso bilaterali e in sede basale. Il respiro sibilante è presente in circa il 20% dei soggetti, mentre è un fenomeno raro (2-3%) quello dell'ingrossamento delle falangi distali, con progressiva perdita dell'angolo del letto ungueale definito come "ippocratismo digitale". Le complicazioni più frequenti e importanti sono date da polmoniti ricorrenti, ascessi polmonari, raccolta di pus nelle cavità naturali dell'organismo (empiema) e accumulo di aria nella cavità pleurica (pneumotorace).

La diagnosi viene confermata con la TAC ad alta definizione, che ha completamente soppiantato la broncografia come gold standard diagnostico. I criteri diagnostici alla TAC sono ben stabiliti e quelli più specifici corrispondono alla rilevazione di un diametro interno del bronco più ampio della sua arteria adiacente e alla mancata riduzione di calibro in periferia. Le evidenze TAC consentono di definire il tipo di bronchiectasie (cilindriche, saccolari o varicose), sebbene nel singolo paziente i diversi tipi di bronchiectasie possano coesistere.

Fino al 90% dei pazienti con bronchiectasie, affetti da tosse cronica, che presentino espettorato con muco purulento e dispnea, mostrano anomalie alla radiografia standard del torace quali opacità focali o irregolari, atelettasie (perdita di volume del polmone), vie aeree dilatate e a parete ispessita. Dal punto di vista funzionale, le bronchiectasie non sono associate a quadri specifici, anche se la sindrome ostruttiva è frequentemente osservata. La valutazione funzionale respiratoria non è tanto importante nel percorso diagnostico quanto più nel follow-up e come indice di gravità. La pro-calcitonina presenta di solito un modico incremento e non è un biomarcatore utile per la diagnosi di bronchiectasie, ma potrebbe essere utile nel follow-up.

Le bronchiectasie possono essere classificate come 'correlate' o 'non correlate' con la fibrosi cistica (FC). La reale eziologia delle bronchiectasie non è del tutto chiarita, anche se è stata identificata una grande varietà di fattori predisponenti al loro sviluppo (Tabella I), alcuni dei quali legati a una predisposizione genetica, altri a cause infettive e sistemiche. Ciò nonostante, l'eziologia delle bronchiectasie rimane sconosciuta in circa il 50% dei casi.

Tabella I. Eziologia delle bronchiectasie

Infezioni
Mycobacterium tuberculosis complex e NTM (M. avium complex (MAC) ed altri)
Bordetella pertussis
Virus
Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)
Congenite
Sindrome di Williams–Campbell
Sindrome di Mounier–Kuhn
Agenesia monolaterale arteria polmonare
Atresia bronchiale
Criptogenetica
Genetiche
Fibrosi cistica
Discinesia ciliare
Sindrome di Young
Sindrome delle unghie gialle
Malattie immunitarie
Artrite reumatoide
Malattie infiammatorie intestinali
Sindrome di Sjögren
Rigetto trapianti
Deficit anticorpali
HIV
Ostruzioni bronchiali
Intra-bronchiali (cancro, corpi estranei)
Estrinseci (linfadenomegalie)

Interstiziopatie
Sarcoidosi
Fibrosi polmonare idiopatica
Genetiche
BPCO
Asma
Lesioni chimiche
Fumo di sigarette
Reflusso gastroesofageo

La colonizzazione batterica con microorganismi potenzialmente patogeni è presente nel 60-80% dei pazienti in fase stabile. I patogeni più frequentemente isolati sono *Haemophilus influenzae* (mediamente nel 42% con un range del 29-70%) e *Pseudomonas aeruginosa* (mediamente nel 18% con un range del 12-31%). La gravità della malattia sembra associarsi con l'agente infettante: i pazienti con forme più lievi tendono a non essere colonizzati, mentre quelli con forme più gravi sono colonizzati da *Pseudomonas* spp. Di solito i pazienti colonizzati da *Pseudomonas* spp. presentano bronchiectasie più diffuse, funzione respiratoria più compromessa e un quadro infiammatorio più accentuato.

Altri patogeni importanti sono *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aspergillus* e MAC. *Staphylococcus aureus* è relativamente raro nei soggetti bronchiectasici non FC. Un isolamento ripetuto di questo patogeno dovrebbe portare a riconsiderare l'eventuale diagnosi di FC. Le riacutizzazioni di bronchiectasie sono caratterizzate da aumento della produzione di espettorato, che diviene purulento e più denso, da dispnea, tosse e febbre. Poco si sa dell'eziologia infettiva, ma la gran parte degli autori pensa che siano in gioco gli stessi patogeni coinvolti nella colonizzazione. Non vi sono dati adeguati a definire il ruolo dei virus respiratori in questa patologia.

La prevalenza di infezione nei pazienti bronchiectasici varia molto a seconda degli studi analizzati. I pazienti bronchiectasici con malattia polmonare da NTM (NTM-LD) sembrano avere più facilmente bronchiectasie cilindriche, un aspetto radiologico ad albero in fiore (tree-in-bud) e una storia di perdita di peso. L'associazione tra bronchiectasie e NTM-LD è gravata da un'alta percentuale di ricorrenza dell'infezione (fino al 20%) e da una risposta clinico-radiologica positiva tra il 60 e il 70% dei casi.

Uno dei possibili trattamenti lungo termine per mantenere sotto controllo le infezioni bronchiali è l'utilizzazione di macrolidi. I macrolidi, ed in particolare azitromicina, sono farmaci che oltre ad una attività antibiotica esplicano attività antiinfiammatoria e immunomodulante. Vengono quindi utilizzati per ridurre l'infiammazione, il carico batterico e modulare la risposta immunitaria. Le Linee Guida sulle bronchiectasie indicano la profilassi con macrolide nelle infezioni croniche da batteri diversi da *Pseudomonas aeruginosa*, tuttavia non vi sono evidenze contro l'uso anche nella infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Prima dell'inizio del trattamento con macrolidi si dovrebbe accertare l'assenza di infezione da NTM perchè i macrolidi stessi sono il cardine del trattamento poliantibiotico di queste infezioni e l'uso come singolo farmaco potrebbe indurre resistenze negli NTM e rendere quindi complesso qualunque trattamento successivo. Altre avvertenze sono un controllo audiometrico e cardiologico perchè tra gli effetti collaterali potenziali di un trattamento prolungato con macrolidi vi sono danni, per lo più reversibili alla sospensione, del nervo uditivo e potenziali aritmie cardiache.

Bibliografia essenziale

- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Resp Med*. 2007; 101:1163-70.
- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere Syndrome. *Chest*. 1992; 101:1605-1609.
- Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnick SL, Carson JL, Hazucha M, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:459-467
- Lieberman-Maran L, Orzano IM, Passero MA, Lally EV. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: report of four cases and a review of the literature – implications for management with biologic response modifiers. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35(6): 379-387.
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznick RH, Wedzicha JA. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 400-407.
- Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995; 108: 955-961.
- Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005; 128: 739-745.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, A, Ortvist, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Veheij T. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005; 26(6): 1138-1180.
- Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, Amsden GW. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med*. 2005; 4: 117-122.
- Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, Vallano A. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med*. 1999; 93: 476-480.
- Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, Yildiz OA, Sarıyal S, Acıcan T, Karabiyikoglu G. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007; 101: 1390-1397.
- Faverio P, Stainer A, Bonaiti G, Zucchetti SC, Simonetta E, Lapadula G, Marruchella A, Gori A, Blasi F, Codecasa L, Pesci A, Chalmers JD, Loeblinger MR, Aliberti S. Characterizing Non-Tuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(11).
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loeblinger MR, Morris M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017; 50(3).



IL NETWORK IRENE E L'OSSERVATORIO ITALIANO DELLE MICOBATTERIOSI POLMONARI NON TUBERCOLARI

Prof. Stefano Aliberti

Pneumologo del Policlinico di Milano, Professore di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università degli Studi di Milano e Direttore dell'Osservatorio Italiano delle Micobatteriosi Polmonari Non-Tubercolari

Dott. Andrea Calcagno

Ricercatore nell'Unità di Malattie Infettive del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino presso l'Ospedale Amedeo di Savoia

Le malattie rare e quelle sottodiagnosticate, come la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM), possono essere affrontate al meglio solo ricorrendo ad una strategia multidisciplinare nella quale si incrocino le diverse figure a cui, in tempi e modi diversi, è demandata la gestione della malattia. Ciò risulta ancor più vero se si prende in considerazione l'eterogeneità con cui una malattia, come quella polmonare scatenata da NTM, si presenta a livello nazionale. Perciò, oltre allo pneumologo, all'infettivologo, al radiologo, è importante anche il contributo dell'immunologo, del microbiologo clinico e del fisioterapista respiratorio, che possono e devono lavorare insieme per dar vita a percorsi condivisi all'interno dei quali tradurre in pratica le competenze di ognuno, che completandosi possono garantire al paziente un cammino di cura ottimale.

In questi anni, l'aumento dei casi di infezione da NTM ha portato allo scoperto un problema grave: sono ancora, purtroppo, limitate le conoscenze scientifiche sui fattori di rischio associati alla patologia originata da questi organismi e sulle corrette modalità di trattamento della stessa ma, soprattutto, nel nostro Paese sono pochi i centri dotati del bagaglio esperienziale utile per farvi fronte al meglio delle possibilità.

Nel tentativo di colmare queste lacune è nato il Network IRENE, la prima rete italiana

di pneumologi, infettivologi, microbiologi clinici, immunologi, radiologi, fisioterapisti respiratori e di tutti gli operatori sanitari che si occupano di pazienti con malattia polmonare da micobatteri non tubercolari. Insieme ai professionisti dell'area medica, un nodo di fondamentale valore di questa rete è costituito dai pazienti che, in tal modo, assumono una posizione centrale nell'iter gestionale della loro malattia. Il Network IRENE è nato nel 2017 con il triplice scopo di promuovere progetti scientifici, educazionali e di advocacy su questa patologia rara e orfana.

Il cuore dell'area di ricerca è rappresentato dall'Osservatorio Nazionale dei pazienti con infezione polmonare da micobatteri non tubercolari, da cui prende il nome il Network: IRENE (*Italian Registry of Pulmonary Non Tuberculous Mycobacteria*) – www.registroirene.it – irene@policlinico.mi.it – Twitter: @registro_irene. Si tratta di un Osservatorio che raccoglie in maniera prospettica dati epidemiologici, clinici, radiologici, microbiologici, funzionali, di trattamento e di outcome di pazienti adulti affetti da malattia polmonare da micobatteri non tubercolari ed è attualmente composto da circa 70 centri di Pneumologia, Malattie Infettive, Fibrosi Cistica ed ex-dispensari della tubercolosi sparsi su tutte le Regioni italiane.

IRENE non ha fini di lucro, è promosso dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e ha ottenuto l'approvazione e il sostegno di diverse società scientifiche nazionali, tra cui le due principali Società Scientifiche di Pneumologia (SIP/IRS e AIPO), di quelle di Malattie Infettive (SITA e SIMIT), di quelle di Microbiologia (SIM e AMCLI), della Società Italiana di Società italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM), della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) e dell'Associazione Stop TB.

A livello europeo le relazioni intessute con il Registro Europeo delle bronchiectasie (EMBARC) e l'Osservatorio Italiano delle Bronchiectasie (IRIDE) sono state fondamentali per avviare i lavori di IRENE tanto che, ad oggi, l'Osservatorio IRENE risulta direttamente collegato al Registro Europeo EMBARC-NTM, ma mentre il Registro Europeo arruola solamente pazienti con bronchiectasie, IRENE ha orizzonti più ampi e arruola qualsiasi paziente con malattia o infezione polmonare da micobatteri non tubercolari, a prescindere dalla presenza o meno di bronchiectasie. Il protocollo dell'Osservatorio IRENE è stato recentemente pubblicato sia sul sito www.clinicaltrials.gov (NCT03339063) che su un articolo scientifico apparso sulla rivista *Multidisciplinary Respiratory Medicine*.

Il progetto ha previsto la costituzione di una biobanca (nella quale stoccare campioni di siero, sangue intero, urine ed espettorato), di una raccolta degli isolati clinici di batteri responsabili di infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari (ceppoteca) e l'utilizzo delle immagini TAC a scopo diagnostico e di follow-up. Il sistema di controllo di qualità sui singoli casi proposti viene gestito attraverso un elenco di domande poste ai referenti dei singoli centri prima che il paziente venga

definitivamente inserito nel database. La prima pubblicazione è ufficialmente programmata quando il registro raggiungerà la quota di 1.000 pazienti arruolati, la metà dei quali dovranno avere anche dati di follow-up a 3 anni. Al momento attuale l'Osservatorio IRENE ha arruolato circa 300 pazienti con infezione o malattia polmonare da micobatteri non tubercolari, di cui almeno 50 hanno già prodotto i dati di follow-up al primo anno.

I dati preliminari collimano con quelli raccolti ed esaminati retrospettivamente dai pazienti del centro 'Villa Marelli' di Milano, che si riferiscono a 195 individui esaminati tra il 2007 e il 2017: anche in questo caso la maggior parte della popolazione è composta da soggetti di sesso femminile e con un'età mediana di 69 anni. Le bronchiectasie sono state osservate nel 56% dei pazienti e la Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) nel 19%: in questo caso la specie più diffusa è risultata essere il *M. avium* complex (68%), seguito da *M. kansasii* (11%), *M. xenopi* (8%), *M. abscessus* (4%) e *M. chelonae* (3%). Il 65% dei pazienti aveva ottenuto un successo terapeutico: un dato che testimonia, da un lato, la difficoltà di guarigione completa da questo tipo di infezione polmonare ma che, dall'altro, ribadisce con forza la necessità di collezionare ulteriori dati, come quelli esposti, con cui completare il quadro di una patologia per certi versi ancora sconosciuta e, purtroppo, estremamente mutevole. Se la sezione scientifica del Network IRENE è occupata prevalentemente dall'Osservatorio IRENE, la parte educativa del progetto guarda alla promozione e alla corretta diffusione delle informazioni sulla malattia attraverso la realizzazione di seminari, workshop e convegni come quelli dedicati alle bronchiectasie. Inoltre, la collaborazione con la Società Italiana di Pneumologia (SIP/IRS) ha reso possibile le prime *fellowship* cliniche grazie a cui giovani medici specializzandi, sia pneumologi che infettivologi, provenienti da vari ospedali italiani si stanno tuttora formando al Policlinico, all'Ospedale Niguarda e presso l'Istituto di Villa Marelli a Milano per imparare a gestire, sotto l'egida di IRENE, i pazienti adulti con malattia polmonare da micobatteri non tubercolari. Si tratta di uno dei progetti educazionali di maggiore spessore, aperto sia agli pneumologi che ad esperti di malattie infettive.

L'infettivologo, infatti, è una figura chiave nella guarigione del paziente affetto da bronchiectasie o da lesioni associate a micobatteri non tubercolari, perché possiede una profonda esperienza nell'uso dei farmaci adatti alla gestione della malattia. L'integrazione infettivologo/pneumologo è il primo passo per la nascita di un team multidisciplinare la cui maggiore responsabilità è quella di creare un adeguato background di conoscenze della malattia, in particolare tra i medici di famiglia e gli internisti. Ciò in ragione del fatto che la storia degli infettivologi nella gestione delle malattie da micobatteri non tubercolari nasce con l'infezione da HIV, per la quale esiste un conclamato rischio di contrarre una micobatteriosi non tubercolare che, però, tende a presentarsi come una malattia disseminata e diffusa a tutto

l'organismo, non solo al polmone, rimarcando così la necessità di trattamenti per queste forme di malattia che si sviluppano in pazienti già immunodepressi per altre patologie. L'interazione con la microbiologia e la radiologia è un altro punto chiave, che trova esplicazione prima in fase diagnostica e poi in fase terapeutica. L'approccio multidisciplinare che viene così concesso garantisce una valutazione, ad esempio, su quale paziente possa essere seguito meglio con la fisioterapia respiratoria e quale, invece, debba essere avviato subito al trattamento farmacologico. Tutto ciò è stato reso possibile dalla nascita del Network IRENE e sta dando i primi importanti frutti. Infatti, IRENE è un network organizzato su diversi gruppi di lavoro: esiste un primo gruppo che ha l'obiettivo di sviluppare un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale nazionale, implementabile a livello regionale e locale, e ritagliato sulle caratteristiche dei singoli centri. Un secondo gruppo di lavoro verte sulla Radiologia e sta sviluppando un progetto educativo sulla lettura delle TAC torace di pazienti affetti da malattia polmonare da NTM. Il gruppo di Infettivologia, con un focus particolare sui pazienti immunodepressi, sta lavorando sui soggetti con HIV e micobatteriosi non tubercolare, mentre quello sulla Fibrosi Cistica ha l'obiettivo di creare una rete di centri per la gestione dell'infezione polmonare da NTM in soggetti con fibrosi cistica. Infine, il gruppo di lavoro di Microbiologia, che ha già preparato dei documenti relativi all'antibiogramma dei ceppi di micobatteri non tubercolari, sta adoperandosi alla nascita di un network di laboratori di microbiologia a cui possono fare riferimento i centri IRENE in ogni singola regione.

Sempre da un punto di vista educativo il progetto più ambizioso del Network IRENE è l'NTM Consilium, una piattaforma online allocata sul sito web di IRENE (www.registroirene.it) grazie a cui qualsiasi medico sul territorio nazionale può presentare un caso clinico in forma anonimizzata ad un'équipe di esperti di malattia polmonare da micobatteri non tubercolari, che lo analizzano fornendo risposte agli interrogativi e ai dubbi sulla gestione clinica del paziente posti dai colleghi.

Infine, il Network IRENE svolge un importante ruolo di *advocacy* che gravita intorno ad AMANTUM (www.amantum.org), la prima associazione di pazienti affetti da malattia da micobatteri non tubercolari, che si è già mossa sul piano istituzionale una formale richiesta di inserimento della malattia nei LEA (Livelli di Assistenza Essenziali) e sta entrando a far parte delle associazioni di malattia rara supportate da IRENE.

Bibliografia essenziale

Aliberti S, Codecasa LR, Gori A, Sotgiu G, Spotti M, Di Biagio A, Calcagno A, Nardini S, Assael BM, Tortoli E, Besozzi G, Ferrarese M, Matteelli A, Girardi E, De Lorenzo S, Seia M, Gramegna A, Del Prato B, Terranova L, Oriano M, Sverzellati N, Mirsaedi M, Chalmers JD, Haworth CS, Loebinger MR, Aksamit T, Winthrop K, Ringshausen FC, Previti G, Blasi F; IRENE Network. The Italian registry of pulmonary non-tuberculous mycobacteria - IRENE: the study protocol. *Multidiscip Respir Med*. 2018; 13(Suppl 1): 33.

Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Berner P, Beylis N, Boeree MJ, Cachó J, Chihota V, Chimara E, Churchyard G, Cias R, Daza R, Daley CL, Dekhuijzen PN, Domingo D, Drobniewski F, Esteban J, Fauville-Dufaux M, Folkvardsen DB, Gibbons N, Gómez-Mampaso E, Gonzalez R, Hoffmann H, Hsueh PR, Indra A, Jagielski T, Jamieson F, Jankovic M, Jong E, Keane J, Koh WJ, Lange B, Leao S, Macedo R, Mannsåker T, Marras TK, Maugein J, Milburn HJ, Mlinkó T, Morcillo N, Morimoto K, Papaventsis D, Palenque E, Paez-Peña M, Piersimoni C, Polanová M, Rastogi N, Richter E, Ruiz-Serrano MJ, Silva A, da Silva MP, Simsek H, van Soolingen D, Szabó N, Thomson R, Tórtola Fernández T, Tortoli E, Totten SE, Tyrrell G, Vasankari T, Villar M, Walkiewicz R, Winthrop KL, Wagner D, Non-tuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013; 42(6): 1604-1613.





Capitolo VII

IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI: LA NASCITA DI AMANTUM E LE TESTIMONIANZE DEI PAZIENTI

Antonella Previdi

Presidente dell'Associazione AMANTUM

Il nome "AMANTUM" ha un'origine strana e quasi profetica: la sfida era trovare un valido acronimo che mettesse insieme l'acronimo "NTM" (*Non Tuberculous Mycobacteria*) e le parole "pazienti" o "malati", generando un termine facile da ricordare, che avesse anche un significato. Dopo vari tentativi, iniziò a profilarsi il primo candidato "MadaNtuM" (Malati da *Non Tubercular Mycobacteria*) al quale poter aggiungere l'iniziale "A" che sta per "Associazione": Amadantum. Il risultato però era troppo complesso e facilmente storpiabile in "Adamantum", personaggio mitologico già ampiamente utilizzato su internet. Da qui la scelta del nome "Amantum" che, tra l'altro, rappresenta un passero delle Canarie, il *Bucanetes githagineus amantum*, più comunemente noto con il nome di Trombettiere. È apparso fin da subito più che adatto visto che alla direzione dell'Associazione non c'è un medico, ma una pianista. E, inoltre, è bello pensare che AMANTUM è ancora piccola, ma ha tutta l'intenzione di volare in alto.

L'idea di fondare un'associazione di malati colpiti da micobatteriosi non-tubercolare è nata nell'estate del 2018 e, come verosimilmente successo in altre situazioni, il motore di questa scelta è stato l'impatto della malattia su un familiare. Nel 2009 nessuno di noi aveva mai sentito nominare il *Mycobacterium avium* e la diagnosi ha lasciato tutti sgomenti, soprattutto perché subito è apparsa chiara l'impossibilità

di avere immediatamente una cura mirata ed efficace. Il peregrinare da un centro all'altro, da uno specialista all'altro, nello spasmodico tentativo di capire la causa di questa infezione e di affrontarla con terapie ad hoc fu snervante. Paradossalmente, una diagnosi di carcinoma polmonare, pur provocando uno shock enorme, avrebbe messo tutti di fronte a precise linee guida: indicazioni terapeutiche, percorsi definiti, numeri e probabilità di successo sarebbero stati descritti con chiarezza. Nel caso delle micobatteriosi non-tubercolari, invece, esisteva solo un vuoto angosciante e opprimente che, per certi versi, ancora oggi grava sui malati.

Il malato, privato di un percorso clinico ben definito e di una linea guida certa e condivisa, senza un presidio a cui fare riferimento e senza qualcuno che possa farsene carico si sente solo e abbandonato a sé stesso: l'infezione da NTM è una malattia orfana di attenzione, di farmaci e di sostegno e per di più rara. A differenza di chi è affetto da tubercolosi, il paziente colpito da questo tipo di infezione non ha punti di riferimento e, in preda allo sconforto e al senso di desolazione, si isola sul piano sociale. Se a ciò si aggiunge la difficoltà di seguire una terapia lunga e pesante che consiste nella somministrazione di almeno tre tipi di antibiotici differenti in dose giornaliera per tre o quattro anni, ci si rende facilmente conto di quale sia il carico economico delle analisi ed il peso sociale di una malattia non ancora riconosciuta ufficialmente.

Nel 2015 cominciammo a chiederci se costituire un'associazione. Avrebbe permesso di coordinare gli sforzi per far sentire meno soli i malati affetti da micobatteriosi non-tubercolari; purtroppo le difficoltà non erano poche, a cominciare dalle scarse conoscenze riguardo a tutto l'iter burocratico imposto dalla legge italiana per la costituzione delle associazioni di volontariato che prevede alcuni passaggi piuttosto complicati. Tuttavia, l'aiuto di amici e parenti, nonché dei soci Fondatori, si è rivelato importante per far fronte alle prime ovvie difficoltà del costituirsi. Dopo aver trovato il nome e aver fondato l'associazione è stato importante creare un sito internet (AMANTUM, www.amantum.org) e un logo efficace e, in questo caso, il Trombettiere si è rivelato ideale.

Oggi AMANTUM è un'associazione *Non-for-Profit* con un Comitato Scientifico che comprende un team compatto e coeso di medici pneumologi, microbiologi, infettivologi, immunologi e fisiatrici; il sito raccoglie, inoltre, informazioni e aggiornamenti importanti per fornire sostegno e aiuto ai malati che, pur affetti da una malattia orfana e rara, non devono sentirsi anch'essi orfani e abbandonati.

La missione dell'associazione si articola in cinque punti che sono anche le parole chiave con cui se ne definiscono gli obiettivi: la ricerca occupa una posizione di vertice perché i membri di AMANTUM sanno quale valore abbia e si propongono di essere parte attiva nel processo che, a livello globale, porterà a definire le cause e identificare nuovi possibili trattamenti per le patologie polmonari. *Advocacy*

è la seconda parola che indica una forte volontà di dare voce alle esigenze delle persone con malattie polmonari. Ed è strettamente collegata al supporto di cui queste persone hanno bisogno. Conoscere le esigenze del malato e andarvi incontro ogni giorno richiede impegno, dedizione, capacità di ascolto e di empatia. I pazienti hanno bisogno di sapere se esistano esenzioni del ticket per certi esami o prestazioni mediche legate al percorso di cura o controllo, se vi siano numeri diretti da contattare per prenotare le visite mediche, se esistano ambulatori per la presa in carico dislocati su tutto il territorio nazionale e come sia possibile accedervi, quale sia l'iter pratico e burocratico che accompagna l'acquisto di ausili medici ma, sopra ogni altra cosa, hanno la necessità di entrare in contatto con persone adeguatamente formate sulla loro malattia. Nulla è più svilente e mortificante per un malato che percepire l'incertezza del personale sanitario di fronte alla propria malattia. Ecco perché la quarta parola d'ordine per AMANTUM è consapevolezza. L'associazione ha ben chiaro l'obiettivo di sensibilizzare la comunità sulla salute polmonare, sulle malattie e i loro sintomi. Tale opera di promozione delle informazioni si rivolge sia ai malati, ai loro familiari e alla comunità dei cittadini, sia al personale sanitario che deve prendersi cura di chi soffre. Ecco perché l'ultima parola chiave che inquadra la mission di AMANTUM è istruzione: l'associazione lavora alacremente per fornire formazione e aumentare il livello di competenza sulla malattia e collabora alla creazione di programmi di diagnosi e cura basati sull'evidenza.

Attualmente l'associazione conta circa 30 soci che si interfacciano con AMANTUM sia tramite Facebook che via e-mail, chiedendo consigli e raccontando il loro percorso che spesso è tortuoso e difficile, perché ancora poco estesa è la conoscenza dei sintomi, in tanti casi confusi con quelli di altre patologie. AMANTUM intrattiene costanti rapporti con le istituzioni politiche, sensibili alle esigenze degli iscritti, con i media che collaborano alla diffusione del messaggio, in modo particolare quello dell'importanza di non sottovalutare i subdoli sintomi della malattia, e con altre associazioni di malati attive al di fuori dei confini nazionali (con sede soprattutto in Inghilterra e negli Stati Uniti).

La malattia polmonare da micobatteri non-tubercolari (NTM-LD) è una condizione clinica dura da sopportare, che impatta profondamente sulla qualità di vita dei pazienti, fiaccandoli nel corpo e nella mente, privandoli dei rapporti sociali e incidendo in maniera devastante sul piano economico perché estremamente onerosa. AMANTUM lavora per il miglioramento delle condizioni di vita dei malati a trecentosessanta gradi, con un occhio sempre rivolto al futuro, alla ricerca e ai nuovi farmaci, senza dimenticare un presente che abbisogna di quotidiani successi sul piano sociale e umano. Come uno squillo di tromba l'associazione e i suoi membri vogliono richiamare l'attenzione di tutti su un problema poco noto ma, non per questo, meno grave di altri.



LE TESTIMONIANZE DEI PAZIENTI

L'ESPERIENZA DI FRANCESCO

Ad inizio settembre dell'anno scorso sono stato colpito da una pesante polmonite che in 24 ore mi ha spossato. Sentivo i polmoni bruciare di dolore ogni qual volta tossivo e faticavo a respirare. Mi recai dal medico per la prescrizione di una cura – pensando di essere stato particolarmente sfortunato perché solitamente i picchi influenzali si raggiungono nei mesi più freddi – e mi infilai a letto con forti accessi di tosse. Ero sicuro si trattasse di un colpo di sfortuna ma, appena due mesi più tardi, ad inizio novembre, mi ritrovai nelle stesse condizioni e, dopo esser tornato a fare visita al medico, mi sentii dire che avevo contratto di nuovo la polmonite. In questo caso, tuttavia, il medico sospettò una tubercolosi e – pur senza avermi sottoposto al test del quantiferon o all'esame microbiologico dell'espettorato – mi sottopose ad una broncoscopia con un prelievo di materiale per gli esami colturali ma, senza attenderne i risultati, mi prescrisse una cura composta da una triplice combinazione di antibiotici.

A 17 giorni dall'inizio della terapia con i tre antibiotici fui sottoposto ad una serie di esami ematochimici per verificare l'impatto dei farmaci sulla funzionalità epatica e, al riscontro di un valore dell'alanina aminotransferasi (ALT) giunto a 177 U/L (il limite per l'uomo è 55), il trattamento fu sospeso. A fine dicembre gli esiti dell'esame

colturale eseguito sui campioni ottenuti dalla broncoscopia mostrarono un'infezione da *Mycobacterium avium* complex (MAC). È ridondante affermare che non avevo la minima idea di che cosa fosse questo organismo e che non capivo che tipo di malattia provocasse e, soprattutto, se si trattasse di una forma patologica grave. Mi trovavo in evidente stato di preoccupazione. I medici cercarono di spiegarmi di che cosa si trattava e mi dissero che avrei dovuto prepararmi ad una lunga e difficile terapia, il cui esito non sarebbe stato scontato.

Mi è stata proposta una cura composta dalla combinazione di tre antibiotici: rifampicina, azitromicina e l'etambutolo. Visti i miei precedenti, per quest'ultimo farmaco fu necessario che mi sottoponessi ad un procedimento di desensibilizzazione prima dell'assunzione. Finalmente, a fine gennaio iniziai la terapia antibiotica giornaliera contro il *Mycobacterium avium* complex costituita da tre antibiotici da assumere giornalmente. Ho deciso di farmi seguire da un team multidisciplinare di medici a Torino e, al primo follow-up di controllo, la terapia è sembrata ben tollerata: gli esami del sangue presentavano valori nella norma e le analisi radiologiche indicavano un lento miglioramento del quadro polmonare, anche se la TAC di controllo è prevista a sei mesi dall'inizio della terapia.

Il trattamento, tuttavia, non è facile da affrontare: il cocktail di farmaci che sto assumendo da tre mesi (sui 18 previsti dal protocollo standard) mi provoca una forte stanchezza che incide profondamente sulle attività di tutti i giorni: da fine anno ho dovuto assentarmi dal lavoro e ancora non riesco a riprendere l'attività lavorativa. Non mi sposto con i mezzi pubblici per il timore che anche solo la vicinanza con qualcuno affetto da un banale raffreddore possa farmi ricadere nella malattia. La sola attività fisica che mi consento consiste in brevi passeggiate nei pressi di casa mia: sono costantemente affaticato e mi risulta impossibile affrontare qualsiasi altro tipo di sforzo. Sul piano psicologico sto particolarmente male: se mi fermo a pensare che sono passati solo tre mesi dall'inizio della terapia mi sento gelare il sangue nelle vene al pensiero che me ne mancano ancora 15 da affrontare in queste condizioni – se non peggiori. E al termine di questo orribile periodo potrei non essere ancora definitivamente guarito".

L'ESPERIENZA DI MARTA

"Un forte colpo di tosse e sul fazzoletto che avevo usato per coprimi la bocca notai delle tracce di sangue. In gergo medico questo sintomo viene definito emottisi. È così che tutto è cominciato, un mattino di circa tre anni fa. Mi sono profondamente spaventata alla vista del sangue. Pensieri lugubri sono calati all'improvviso sulla

mia mente senza lasciarmi scampo: ero forse affetta da un tumore al polmone? Avevo letto che si tratta di una delle peggiori forme tumorali da cui si guarisce molto raramente. Pensavo di trovarmi di fronte alla fine della mia esistenza.

Iniziai un lungo percorso fatto di analisi ed esami culminato con la criobiopsia. Alla fine, dopo otto TAC, la PET e ripetute broncoscopie eseguite nel corso di tanti mesi di angoscia, giunsi alla diagnosi di un'infezione da NTM. *Mycobacterium avium* complex (MAC), questo era il nome scientifico dell'organismo che mi stava rovinando la vita. Ricordo di essermi sentita sollevata quando i medici dissero che non si trattava di un tumore al polmone ma di un'infezione batterica. Tuttavia mi ero rilassata troppo presto: i medici dissero che si tratta di un organismo piuttosto difficile da eradicare. Ci vogliono diversi antibiotici e non è detto che al termine della terapia il risultato sia garantito. Inoltre, aggiunsero che si tratta di una patologia che in molti casi può riapparire anche dopo il trattamento e che era opportuno iniziare quanto prima la terapia, monitorandone gli effetti per decidere al meglio come proseguire. Mi fecero chiaramente capire che dovevo prepararmi ad un lungo cammino terapeutico.

Appreso tutto ciò il senso di sollievo provato alla notizia di non essere affetta da un tumore al polmone si dileguò all'istante. Continuavo a chiedermi come fosse stato possibile che, dopo tutti gli esami a cui ero stata sottoposta nessuno avesse sospettato la mia malattia. Era davvero così complicata da diagnosticare? Le vecchie radiografie al torace mostravano già degli addensamenti ma non era stato considerato il sospetto di una micobatteriosi non-tuberculare dai medici di base a cui mi ero rivolta perché non presentavo i sintomi tipici della malattia. Alla fine decisi di non pensarci e di concentrarmi sulla terapia che mi fu prescritta e che consisteva in un cocktail di antibiotici composto da etambutolo, rifampicina e azitromicina che avrei dovuto assumere per un periodo di un anno, al termine del quale avrei dovuto continuare per altri due mesi solo con l'azitromicina. Fui sconvolta dall'idea di dover assumere una triplice terapia antibiotica per così tanto tempo. Non mi era mai capitato in precedenza e temevo gli effetti collaterali. Inoltre, nell'arco dell'anno di trattamento avrei dovuto sottopormi ad altri esami di monitoraggio. Ancora esami del sangue, altre radiografie. Avevo appena portato a termine un'esasperante maratona di esami e già mi spiegavano che avrei dovuto ricominciare la trafila. Mi sentivo esausta prima ancora di iniziare e non riuscivo a non pensare alle parole dei medici: la malattia potrebbe ripresentarsi. A sei mesi dal primo controllo durante il quale fui sottoposta a broncoscopia, sono risultata negativa al micobatterio ma ho continuato la terapia completa per altri sei mesi. La combinazione di antibiotici non è stata semplice da sopportare. Gli effetti collaterali furono pesanti. Perciò l'eradicazione della malattia fu una bella notizia perché speravo davvero di avercela fatta.

A distanza di qualche mese, tuttavia, i sintomi tornarono a presentarsi. Ero in preda al terrore nella sua forma più pura. Temevo – anzi ero certa – che avrei dovuto

rituffarmi in quell'incubo di esami senza fine, tossendo e sputando sangue nel più completo isolamento perché questa malattia è capace di fare terra bruciata di ogni contatto sociale. Al momento, l'analisi delle immagini della TAC e l'esame microscopico del broncolavaggio sembrano indicare la ripresa dell'infezione da *Mycobacterium avium complex* ma i medici attendono l'esito dell'esame colturale che, però, ha tempi più lunghi. Nel frattempo ho ripreso la terapia antibiotica in uno stato d'animo di ansia e depressione. Sto vivendo questo momento con la sensazione di essere stata sconfitta dalla malattia e nel timore degli effetti collaterali che ho già sperimentato. Uno su tutti è proprio l'innalzamento della pressione sanguigna oculare che mi obbliga ad assumere un farmaco specifico. Un altro farmaco in più".

L'ESPERIENZA DI LAURA

"La mia storia ha inizio nel maggio del 2008. Pochi giorni dopo la morte di mio padre, dopo anni alquanto difficili. Ho cominciato con qualche linea di febbre e tanta stanchezza. Dopo vari tentativi con antibiotici il mio medico curante mi prescrisse una radiografia urgente. Ricordo con lucidità la corsa in ospedale ad Albenga, la lunga attesa per fare la lastra, la consegna della busta sigillata da far avere al mio dottore. Ripercorrendo la via del ritorno verso lo studio del medico tutto ciò che avevo visto centinaia di volte dal finestrino lungo la strada aveva assunto una dimensione diversa perché nel cuore avevo il terrore di trovarmi di fronte a qualcosa di più grande di me. Il dottore guardò le lastre attentamente per un tempo che a me parve infinito, poi disse che avrei fatto bene ad andare in pronto soccorso. Gli chiesi immediatamente se poteva trattarsi di qualcosa di molto grave ma rispose che, secondo lui, non era così e a quel punto lo abbracciai piangendo.

Ho preparato le mie cose e sono andata al pronto soccorso di Pietra Ligure e di nuovo sono stata visitata e mi sono state eseguite altre radiografie. Alcuni dottori dissero di non aver riscontrato nulla di particolare ma fui comunque ricoverata e sottoposta ad accertamenti: esami del sangue, test cutaneo per la tubercolosi e, per finire, una broncoscopia oltre naturalmente alla TAC. Da tutti questi esami emerse che c'era una specie di buco nel polmone sinistro del diametro di 3 cm. Iniziai una cura di antibiotici particolarmente pesante sia per flebo che in compresse. Dopo circa 20 giorni fui dimessa con una diagnosi di broncopolmonite ascessuaria e l'obbligo di controlli mensili. I medici dissero di non poter andare oltre con gli antibiotici.

Mensilmente facevo analisi e controlli e venivo visitata dai medici del reparto di pneumologia. Ad agosto mi presentai in reparto e il dottore mi diede la diagnosi definitiva, dicendo che era arrivato l'esito delle analisi colturali e che si trattava di

una micobatteriosi, un'infezione da *Mycobacterium avium* complex (MAC). Il dottore aggiunse che si trattava della 'sorella povera' della tubercolosi ma che sarei guarita. Nel frattempo, mi fu recapitata una lettera dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) che invitava tutti i miei parenti ad eseguire un controllo per verificare se fossero stati contagiati. La stessa cosa accade anche ai colleghi di lavoro. Ebbi la sensazione di essere un'appestata! Il sollievo di sapere che la malattia poteva essere curata fu scalfato dalla sensazione di essere guardata come una sorta di untrice da amici, colleghi e parenti. Iniziai la terapia con etambutolo, claritromicina, rifampicina che proseguì per un periodo di 10 mesi, al termine di cui, nel maggio del 2009, il medico che mi seguiva in reparto decise che avrei potuto interrompere. Era passato un anno dall'esordio dei primi sintomi.

A gennaio 2010 una mattina, senza preavviso cominciai a tossire e a sputare sangue. Fui colta dalla sensazione devastante di essere ricaduta nella malattia. All'improvviso le gambe non mi sorressero più e la paura mi gelò il sangue nelle vene. Fui di nuovo costretta a tornare al pronto soccorso ma, questa volta, fui ricoverata in isolamento e dovetti tornare ad eseguire TAC e broncoscopia. L'emottisi non si arrestava ed ero preoccupata e impaurita. Le lastre evidenziarono di nuovo quella caverna nei polmoni che i medici avevano visto la prima volta ma stavolta sembrava anche più grande. Ripresi la cura. Rimasi in isolamento per una ventina di giorni: credevo di impazzire, non mangiavo più e camminavo su e giù per la camera come una pazza. Alla fine fui dimessa e, come già accaduto l'anno prima, ricevetti le lettere dell'ASL. Mi trattavano come i malati di tubercolosi ma la mia condizione era diversa. Inoltre, a livello economico non fu mai riconosciuto alcun aiuto per affrontare le spese mediche e i costi delle cure sono altissimi. L'esenzione dal ticket è prevista soltanto per pochissimi esami ma, ad esempio, il ticket per le TAC viene richiesto: nel tempo sono stata sottoposta a una decina di TAC di cui una totalmente a mie spese.

Una volta che fu chiaro che la malattia era tornata a farsi viva ripresi la cura che continuò per ben 18 mesi. Mi presentavo in ospedale mensilmente per le analisi e venivo visitata dai medici. Per tutto quel lungo periodo non ho mai avuto una persona alla quale fare riferimento. I dottori si alternavano e ogni volta che mi recavo in visita all'ospedale mi trovavo davanti un viso nuovo. Sembravano esserci dei miglioramenti ma la malattia non guariva del tutto. Al termine dei 18 mesi, nell'agosto 2011, la dottoressa che mi visitò, probabilmente sulla base dell'esito dell'ennesima TAC, mi suggerì un intervento chirurgico. A questo punto, insieme a mio marito, decisi di sentire un altro parere medico e, grazie all'interessamento dei miei nipoti, partii per Sondalo, dove giunsi a settembre 2011 con una diagnosi di recidiva da MAC, stilata in seguito all'esame colturale eseguito su materiale prelevato in sede di broncoscopia. A gennaio del 2012 fui ricoverata a Sondalo nel reparto di Bronco-Pneumo-Tisiologia. Mi sentivo in buone mani e più serena nonostante la preoccupazione per

le mie condizioni. Ripresi per la terza volta la terapia, stavolta con un cocktail di antibiotici a base di amikacina, clofazimina, rifampicina e claritromicina e fui dimessa poco dopo ma, considerata la terza recidiva da MAC, dopo un consulto con il chirurgo toracico, mi fu proposto un intervento chirurgico di segmentectomia tipica della lingula al quale mi sottoposi con convinzione e sicurezza nel mese di febbraio di quell'anno.

Fui dimessa poco dopo e continuai la terapia fino alla fine del 2013, cioè per un periodo di circa 24 mesi. Da allora sono passati 5 anni ed io non sono ancora sicura di essere guarita. Gli esami colturali dell'espettorato eseguiti a Sondalo sono risultati negativi ma mi fu comunque suggerito di eseguirne una terza in Liguria, per risparmiarmi il lungo viaggio fino Sondalo. Sono passati tre anni e devo ancora conoscere l'esito di questo esame dal momento che il contenitore con il mio espettorato pare essere misteriosamente scomparso. Ho deciso che qualsiasi futuro controllo dovrà essere eseguito soltanto in un centro specializzato.

In questi cinque anni sono stata abbastanza bene anche se sono stata colta da ripetute bronchiti, una polmonite e qualche episodio di emissione, con la tosse, di tracce di sangue frammisto a catarro (emoftoe), accompagnati ogni volta da tanta apprensione. Ovviamente essendo affetta da molte bronchiectasie, dovute in gran parte alla malattia, queste mi causano ripetute infezioni, pertanto mi trovo costretta ad assumere con una certa frequenza forti dosi di antibiotici.

Nella mia lunga storia clinica non sono mancati momenti di grande sconforto e depressione, per i quali sono ricorsa ad ansiolitici e antidepressivi che prendo tutt'ora. Oltre alle innumerevoli TAC, broncoscopie, radiografie ed analisi di laboratorio ho dovuto eseguire spirometrie e sottopormi a controlli periodici della vista e dell'udito per monitorare gli eventuali effetti collaterali dei farmaci. Ansia, paure e stanchezza cronica sono una costante di questa malattia così subdola ma grazie all'aiuto e al sostegno dei famigliari e degli amici sono riuscita a trovare una specie di equilibrio e mi auguro che presto sia riconosciuto il peso clinico, sociale ed economico di questa brutta condizione".

Lista Acronimi

NTM: *Non-Tuberculous Mycobacteria*, Micobatteri non tubercolari

NTM-LD: *Non-Tuberculous Mycobacteria Lung Disease*, malattia polmonare da micobatteri non tubercolari

MAC: *Mycobacterium avium* complex

BPCO: Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva

RXT: radiogramma del torace

HRCT: *High-Resolution Computed Tomography*, tomografia computerizzata ad alta risoluzione

BAL: lavaggio bronchiolo-alveolare

Editore: Rarelab Srl

Editing e progetto grafico: Thomas Corona

Coordinamento editoriale: Enrico Orzes

Il presente documento, finito di stampare a Settembre 2019, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta da inviare a ufficiostampa@osservatoriomalattierare.it e citazione della fonte.

©Rarelab

O.M.A.R. - Osservatorio Malattie Rare rappresenta la prima e unica agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da circa un decennio, l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema della rarità in sanità. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e si rivolge a tutti gli stakeholder del settore. La mission dell'Osservatorio è produrre e far circolare una informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder del settore. La correttezza scientifica è assicurata da un accurato vaglio delle fonti e dal controllo di un comitato scientifico composto dai maggiori esperti del settore.