

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Marzo 2006

numero 3

PROTOCOLLI DI DIAGNOSI E TERAPIA

Ceppi emergenti in fibrosi cistica: prevalenza, impatto clinico, opzioni terapeutiche

Lorenzo Calligaris, Furio Poli, Federico Marchetti

Clinica Pediatrica e centro Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: lorenzo.calligaris@inwind.it

La Fibrosi Cistica (FC) è la più comune malattia ereditaria autosomica recessiva e presenta un'incidenza variabile da 1 ogni 2000 a 1 ogni 3200 nati vivi.

E' in grado di causare un coinvolgimento multiorgano, ma è il grado di deterioramento della funzionalità respiratoria a determinare maggiormente la morbidità e la mortalità di questa patologia. L'alterazione del trasporto degli ioni sodio e cloro a livello delle cellule epiteliali esita in una marcata riduzione di liquido sulla superficie delle vie respiratorie, con la conseguenza di alterare la normale viscosità del muco; la produzione di secrezioni di densità particolarmente aumentata determina quindi un'alterazione del trasporto del muco stesso da parte delle cellule cigliate dell'apparato respiratorio con alterazione della normale clearance batterica. La scarsa eliminazione e la conseguente persistenza dei germi a livello delle vie aeree da origine ad un continuo stimolo infiammatorio che progressivamente porta all'insorgenza del danno polmonare tipico della FC [1].

I maggiori patogeni coinvolti nell'infezione delle vie respiratorie sono classicamente lo *Stafilococco aureus*, lo *Pseudomonas aeruginosa* e l'*Hemophilus influenzae*; durante la prima decade di vita, lo *Pseudomonas aeruginosa* diviene progressivamente il germe prevalente e dai 18 anni in poi circa l'80% dei soggetti è colonizzato [2].

Nel corso degli anni, probabilmente in conseguenza dell'aumento della durata media di vita, ma certamente anche in conseguenza della massiva esposizione a terapie antibiotiche ripetute, si è assistito alla comparsa sempre più frequente di patogeni emergenti; tra i vari microrganismi, un particolare incremento degli isolamenti è stato segnalato per alcuni batteri specifici quali la *Burkholderia cepacia*, la *Stenotrophomonas maltophilia*, l'*Achromobacter xylosoxidans* e il gruppo dei Micobatteri non-tubercolari [3].

In una patologia cronica come la FC, gravata obbligatoriamente da cicli ripetuti di terapie antibiotiche, appare cruciale riuscire a riconoscere il ruolo fisiopatologico di questi batteri emergenti, nell'ottica di indirizzare le scelte terapeutiche in maniera oculata. Dal punto di vista pratico infatti, se per alcuni germi come lo *Pseudomonas*, il ruolo patogenetico appare

accertato, così come forse lo è anche ormai per il gruppo della *B. cepacia*, per altri ceppi emergenti il ruolo nel danno polmonare deve essere ancora definito con chiarezza; un discorso particolare meritano i Micobatteri non-tubercolari, che per le loro peculiarità e le recenti segnalazioni di una presenza sempre maggiore, meritano anch'essi una valutazione.

ACHROMOBACTER (ALCALIGENES) XYLOXIDANS

PREMESSA

L'*Achromobacter xyloxidans*, denominato prima *Alcaligenes*, è un bacillo Gram-, ossidasi positivo, isolato dal tratto gastrointestinale e da varie fonti acquatiche ambientali ed ospedaliere. Questo microbo appare in grado di causare infezioni di varia natura in soggetti suscettibili, comprese batteriemie e meningiti, e manifestazioni polmonari in pazienti con FC.

Epidemiologia

Gli studi che hanno preso in considerazione questo microrganismo non sono numerosi. I dati fino ad ora riportati evidenziano una prevalenza di colonizzazione di circa il 9% in un grosso studio cross-sezionale americano [4]; un lavoro retrospettivo caso-controllo americano, effettuato su una popolazione di 557 soggetti con FC di età media di 17 anni (range 6.5-33.6), ha documentato una prevalenza del 10% di una colonizzazione intermittente e del 2.3% di una colonizzazione cronica [5]. Non emergono elementi a favore di una trasmissione interumana del germe.

Impatto clinico

Un lavoro riportante una colonizzazione cronica in due fratelli affetti da FC, non ha evidenziato un effetto sulla funzionalità respiratoria [6]. Due studi avrebbero documentato un'associazione tra l'infezione da *A. xyloxidans* e la comparsa di manifestazioni acute respiratorie; in 14 dei 16 pazienti riportati coesisteva però un'infezione da *Pseudomonas* [7]. Lo studio retrospettivo americano, che comparava soggetti con FC colonizzati dall'*A. xyloxidans* rispetto a controlli con FC non colonizzati, ha analizzato l'impatto dell'infezione da due anni prima a due anni dopo l'isolamento dello stesso, valutando un eventuale effetto sui parametri respiratori e antropometrici, sull'aspetto radiologico, sui trattamenti antibiotici parenterali e aerosolici e sull'uso del cortisone: nessuno dei parametri analizzati ha dimostrato una significativa variazione tra soggetti infettati rispetto ai controlli. Gli autori concludono che la colonizzazione cronica, oltre ad essere infrequente, non appare determinare un deterioramento delle condizioni respiratorie e di quelle cliniche [5].

Antibiotico resistenza e trattamenti di scelta

Come vedremo anche per la *S. Maltophilia*, rimane forse di poca utilità valutare la scelta terapeutica più opportuna in

un germe, il cui significato clinico appare quanto meno dubbio; ad ogni modo riportiamo i dati a disposizione. Vi sarebbe una resistenza alla Tobramicina, mentre le molecole più attive risultano essere il Cefotazidime e la Piperacillina (suscettibilità attorno all'85%) assieme ai carbapenemi (Meropenem ed Imipenem) (suscettibilità attorno al 75%, ma anche del 90% in uno studio che valutava però isolamenti anche in pazienti non fibrocistici); tra i fluorochinoloni sembrano avere maggiore efficacia le nuove molecole, Levofloxacina e Gatifloxacina, rispetto alla Ciprofloxacina [7,8].

Implicazioni

L'infezione cronica da *A. xyloxydans* appare essere un evento piuttosto raro, con prevalenza d'isolamenti intermittenti, e l'effetto sullo stato clinico dei soggetti colonizzati appare essere modesto. I pochi studi che documenterebbero un effetto negativo riguardano per lo più soggetti con coinfezione da *Pseudomonas*. Allo stato attuale delle cose si può ritenere più razionale orientare un eventuale trattamento mirato contro lo *Pseudomonas* in caso di coinfezione, magari utilizzando a scopo precauzionale eventuali molecole attive anche contro l'*A. xyloxydans*, mentre un trattamento specifico verso quest'ultimo non appare necessario. Un trattamento mirato può essere ragionevole in caso d'infezione cronica isolata ed evidenza di un deterioramento clinico, come suggerito da altri autori, con scelta terapeutica guidata dall'antibiogramma.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

PREMESSA

La *S. Maltophilia* è un bacillo Gram- multiresistente, isolato sempre con maggiore frequenza tra i pazienti con FC; questo germe è anche un importante patogeno nosocomiale per pazienti non affetti da FC, soprattutto tra i soggetti immunocompromessi. La *S. Maltophilia* è un germe diffuso sia nell'ambiente ospedaliero che nell'ambiente domestico dei pazienti; in particolare la sua presenza viene rilevata in associazione con l'acqua ed i sistemi idrici, compresi gli apparecchi per la terapia aerosolica che non vengono accuratamente asciugati dopo l'uso. Le prime segnalazioni del germe in pazienti con FC risalgono agli anni settanta, cui sono seguite sporadiche segnalazioni fino agli ultimi anni in cui l'isolamento del germe è diventato molto frequente.

Epidemiologia

La prevalenza della *S. Maltophilia* è progressivamente incrementata fino a valori del 15-30% in alcuni centri europei e del 10% in centri americani [4,9]. Un recente studio di coorte americano (età media dei soggetti 13.8 anni), durato sei anni, ha rilevato un lieve incremento di incidenza di nuove infezioni da parte di questo germe, con valori passati dal 2.7% al 4.2% e con prevalenza dal 3.2% al 6.9% nel corso dei vari anni di studio [10]. Gli studi effettuati fino ad ora non hanno evidenziato una correlazione tra la presenza del germe e l'età dei soggetti infetti, mentre sembra emergere un'associazione tra nuove infezioni, l'uso protratto di antibiotici, chinolonici in particolare, e precedenti ricoveri ospedalieri, soprattutto nell'anno precedente l'isolamento del germe. Non ci sarebbe al

momento un'evidenza di passaggio dell'infezione da paziente a paziente. L'isolamento del germe sembra avere una maggiore incidenza in soggetti con funzionalità polmonare leggermente più compromessa. L'isolamento concomitante di *P. Aeruginosa* e di *S. Maltophilia* in è un evento decisamente comune.

Impatto clinico

Il significato clinico dell'infezione da *S. Maltophilia* non è ancora chiarito. Alcuni studi hanno dimostrato la capacità del germe di aderire alle cellule dell'apparato respiratorio e di invadere le cellule stesse in vitro; altri hanno documentato una capacità di indurre una risposta infiammatoria, ma inferiore rispetto a quella dello *P. Aeruginosa* o della *B. Cepacia* [7]. L'infezione da *S. Maltophilia* è spesso un evento transitorio, con incidenza piuttosto bassa di infezioni protratte (isolamenti ripetuti per più di un anno). Solo uno studio del 1998 aveva evidenziato un'associazione significativa tra l'isolamento del germe, un declino nella funzionalità respiratoria e, nei soggetti con malattia polmonare più avanzata, una maggiore mortalità a due e forse cinque anni [9]; studi successivi non sono stati però in grado di confermare questi dati. Gli elementi emersi non solo non evidenziano un effetto patogeno a breve termine sui dati spirometrici dei soggetti infetti, ma non documenterebbero neanche un declino dei parametri respiratori in quella piccola percentuale di pazienti che rimane colonizzata per un periodo di tempo significativo (maggiore ad un anno). Lo studio di coorte americano ha evidenziato che un declino dei parametri polmonari era sì osservabile dopo un'infezione protratta, ma che una volta eliminati i possibili fattori confondenti (età, sesso, peso, altezza, insufficienza pancreatica, colonizzazione da *Pseudomonas* o *B. Cepacia*, uso di antibiotici parenterali) questa variazione non risultava più essere significativa [10].

Antibioticoresistenza e trattamenti di scelta

Dopo quanto detto, sulla possibile patogenicità dell'organismo, può apparire superfluo parlare di trattamento di scelta; ad ogni modo riportiamo alcune informazioni. Il germe in questione si è dimostrato resistente a molti dei classici agenti diretti contro lo *Pseudomonas*, inclusi i carbapenemi. Tra gli antibiotici più attivi emerge sicuramente il Trimetoprim/sulfametossazolo, con dati di suscettibilità > al 95%; attività moderata viene invece rilevata per i nuovi fluorochinoloni Levofloxacina e Gatifloxacina, la Ticarcillina clavulanata e il Cefotazidime, mentre resistenze più elevate sono riportate per la Ciprofloxacina. Vista l'attività batteriostatica del Trimetoprim/sulfametossazolo spesso viene scelta un'associazione con altri farmaci quali, la Ticarcillina clavulanata e il Cefotazidime [7,8,11].

Implicazioni

La *S. Maltophilia* è un germe la cui incidenza annuale di nuovi isolamenti appare in lieve costante incremento nei pazienti affetti da FC; l'infezione appare essere sostanzialmente di tipo intermittente, mentre sono rari i casi di colonizzazione cronica. Non è dimostrato un ruolo patogenetico del batterio nel determinare un declino nella funzionalità polmonare né a breve né a lungo termine; nessun incremento nella mortalità è stato fino ad ora documentato. Rimane quindi da chiarire

l'eventuale utilità di un trattamento diretto contro la *S. Malophilia*, anche nei casi a maggiore persistenza, visto la mancanza di dati a supporto di un effetto negativo anche in questi soggetti. Vista la frequente concomitanza d'infezione con *Pseudomonas*, appare ragionevole orientare la scelta della terapia antimicrobica contro questo germe in caso di presenza concomitante e peggioramento clinico del paziente.

BURKHOLDERIA CEPACIA

PREMESSA

La *Burkholderia Cepacia* è un bacillo Gram- non fermentativo, ubiquitario nell'ambiente e isolabile da diverse fonti anche in ambito ospedaliero (acqua distillata, nebulizzatori, macchinari per dialisi, soluzioni e fluidi per somministrazione endovenosa, ecc.)

Nel gruppo della *B. Cepacia* sono compresi nove tipi differenti (genomovar), identificati con nomi specifici, tra cui segnaliamo il tipo II, *B. Multivorans*, ed il tipo III, *B. Cenocepacia*; questa distinzione, come vedremo, riveste una certa importanza vista la differente patogenicità, trasmissibilità e antibiotico resistenza dei diversi tipi.

Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza d'isolamento della *B. Cepacia* tra i pazienti con FC sono sicuramente aumentate negli ultimi vent'anni, sia in conseguenza dello sviluppo di migliori tecniche di laboratorio sia per le caratteristiche d'antibiotico resistenza del germe. Vere e proprie epidemie di ceppi trasmissibili si sono verificate tra i soggetti affetti da FC quando, in molti centri, non si era ancora sviluppata un'adeguata politica d'isolamento dei pazienti colonizzati.

Sia uno studio americano sia uno studio prospettico multicentrico tedesco, hanno documentato una prevalenza assoluta d'infezione da *B. Cepacia* attorno al 3.5% dei pazienti con FC [12,13]. Uno studio di coorte multicentrico italiano, coinvolgente 14 dei 22 centri di riferimento per la FC, ha individuato 122 pazienti infettati dal germe in questione; il 32.7% dei soggetti presentava solo un germe del gruppo della *B. Cepacia*, mentre gli altri presentavano una colonizzazione multipla con altri microrganismi, e circa il 53% dei 122 presentava il tipo III (*B. Cenocepacia*) [14]. Un altro lavoro italiano, su 75 pazienti infettati da un microrganismo del gruppo della *B. Cepacia*, ha dimostrato una maggiore presenza della *B. Cenocepacia*, rispetto agli altri tipi; in quest'analisi si evidenziava poi che tra i casi di trasmissione del germe tra pazienti, il tipo III era quello chiamato in causa nella maggior parte dei casi [3]. Altri studi hanno rilevato anch'essi una prevalenza della *B. Cenocepacia* rispetto agli altri tipi, con percentuali rispettivamente del 67% e del 56%; lo studio americano ha inoltre avvalorato il risultato di altri lavori, che riportavano un tendenza alla presenza nell'escreato di solo un tipo di *B. Cepacia*, a differenza di quello che succede per lo *Pseudomonas* dove la coesistenza di più ceppi è un evento relativamente comune. Sempre quest'ultimo studio ha poi confermato come, in caso di sostituzione tra un tipo ed un altro di *B. Cepacia* in

corso di infezione cronica, fosse ancora il tipo III quello più frequentemente presente [15,16].

Impatto clinico

I pazienti infettati dalla *B. Cepacia* hanno una maggiore tendenza ad un progressivo peggioramento della funzione polmonare rispetto ai non infettati, con conseguente impatto sulla morbidità e sulla mortalità. La patogenicità di questo germe sembra in parte essere attribuibile ad una resistenza innata verso i meccanismi di attacco non ossidativi dei neutrofili e alla capacità del microrganismo di sopravvivere all'interno dei fagociti. Già qualche anno fa era stato documentato un maggior declino della funzionalità polmonare ed una maggiore mortalità tra i soggetti infetti; altri lavori pur non evidenziando un impatto significativo sulla funzionalità polmonare, riportavano una sopravvivenza peggiore nei soggetti con isolamento della *B. Cepacia* [7]. Un recente studio inglese, ha riportato una riduzione significativa del FEV1 e del BMI nei soggetti colonizzati da *B. Cepacia* rispetto ad un gruppo di controllo di colonizzati da *Pseudomonas*. Analizzando i sottogruppi è emerso come fossero i soggetti con *B. Cenocepacia* ad avere un declino maggiore del FEV1, rispetto ai pazienti con altri tipi di *B. Cepacia*, in questo caso tutti di tipo II [17]. Valutando un diverso impatto tra colonizzazione cronica o intermittente, lo studio multicentrico italiano ha riportato una perdita di FEV1 del 10% dopo due anni di colonizzazione cronica contro un 4.93% dei soggetti del secondo gruppo; la mortalità a tre anni è risultata poi essere del 14.4% nei colonizzati cronici, contro nessuno dei colonizzati in maniera intermittente. A supporto di una diversa patogenicità tra diversi tipi di *B. Cepacia*, lo stesso studio ha riportato, a due anni dal primo isolamento, una perdita del FEV1 del 17.6% nei pazienti con tipo II e III contro il 3% dei colonizzati da altri tipi; la mortalità a cinque anni dalla colonizzazione era poi del 20.5% per i soggetti con colonizzazione da tipo II o III, contro un valore del 5.5% per i colonizzati da altri tipi [14]. Ancora a conferma della maggiore patogenicità della *B. Cenocepacia*, uno studio retrospettivo inglese, che ha confrontato 49 pazienti con *B. Cepacia* rispetto ad altrettanti controlli colonizzati da *Pseudomonas*, pur non avendo evidenziato nessuna differenza di dati spirometrici e BMI, ha dimostrato una significativa riduzione della sopravvivenza a due e cinque anni tra colonizzati da *B. Cenocepacia* e i controlli colonizzati da *Pseudomonas* (rispettivamente 80% vs. 100% e 66.6% contro 85.3%), senza evidenziare differenze tra colonizzati da *B. Multivorans* e con *Pseudomonas* (entrambe 100% a due anni e 75% a cinque anni) [16].

Fino ad un terzo dei pazienti infettati da una *B. Cepacia* tendono a sviluppare una forma di polmonite necrotizzante ad evoluzione fatale, accompagnata a volte da uno stato settico; questa forma a decorso fulminante, detta «sindrome da *Cepacia*», spesso è associata alla presenza della *Cepacia* di tipo III [17].

La presenza di una *B. Cepacia* pre-trapianto si associa anche ad un aumento della mortalità in pazienti dopo l'intervento; ancora una volta ad avere un peggiore «outcome» sono i soggetti che presentano la *B. Cenocepacia* rispetto a quelli con un altro tipo.

Antibioticoresistenza e trattamenti di scelta

Il trattamento antibiotico è complesso a causa dell'elevata incidenza di antibiotico-resistenza di questo germe. Tutti i tipi appaiono essere resistenti agli aminoglicosidici, mentre tra i b-lattamici il Meropenem sembra essere quello con maggiore efficacia; tra i chinolonici quelli di nuova generazione, in particolare la Levofloxacin, sembrano avere una percentuale maggiore di sensibilità, ma lo sviluppo di resistenze non è infrequente. Una combinazione di due o tre antibiotici viene in genere utilizzata; in caso di concomitante presenza di *Pseudomonas* la scelta è in genere guidata dalla sensibilità combinata all'antibiogramma. Le combinazioni di scelta spesso prevedono la Tobramicina più il Meropenem o il Ceftazidime; in caso di sensibilità alla Ciprofloxacina, l'associazione di quest'ultima con Meropenem o Piperacillina è un'opzione possibile [7,8]. In linea di massima è possibile definire uno schema terapeutico orientativo, anche se una linea guida recente ben definita manca, come dimostrato da due lavori pubblicati nello stesso anno (*Tabella 1*).

Al di là di tutti questi elementi, la scelta terapeutica sarà guidata dall'antibiogramma. Va sempre ricordato che la sensibilità o la resistenza in vitro possono essere differenti dall'efficacia reale in vivo.

Isolamento dei pazienti

La possibile trasmissibilità tra pazienti è documentata dalle piccole epidemie verificatesi all'interno dei singoli centri quando una politica d'isolamento dei pazienti non era ancora stata sviluppata. Questi elementi rendono già abbastanza evidente le necessità di un adeguato controllo della diffusione del germe, sviluppando strumenti che evitino il contatto tra pazienti con *B. Cepacia* e pazienti che non sono colonizzati da questo germe. L'evidenza che tra i diversi tipi del gruppo della *B. Cepacia* ce ne siano alcuni, in particolare il III, con maggiore impatto negativo sulla prognosi e con capacità di subentrare ai tipi preesistenti, obbliga ad evitare il contatto anche tra i pazienti colonizzati dalla *B. Cepacia*. Vista la possibile, anche se infrequente, presenza di una colonizzazione temporanea, alcuni autori sostengono che, dopo un anno di colture negative per *B. Cepacia*, questa politica d'isolamento stretto possa essere interrotta.

Implicazioni

La colonizzazione da *B. Cepacia* ha un impatto negativo sulla morbilità e mortalità; l'andamento clinico può andare da un declino rapido della funzionalità polmonare con decorso fatale, a un declino progressivo meno rapido o ancora a un'infezione intermittente asintomatica. Tra i pazienti con *B. Cepacia* la patogenicità varia molto tra un tipo e l'altro ed il tipo III, detto *B. Cenocepacia*, sembra fino ad ora essere quello con impatto maggiormente negativo, anche se ci sono segnalazioni di un patogenicità anche per il tipo II (*B. Multivorans*). Tuttavia l'individuazione del tipo specifico di *Cepacia* non è di per se sufficiente a predire il decorso clinico del singolo soggetto, in quanto pazienti con isolamento dello stesso tipo possono avere un decorso clinico molto variabile; alcune caratteristiche dell'ospite, in particolare fattori del sistema immunitario, possono condizionare la risposta all'infezione.

La presenza della *B. Cepacia* sembra associarsi ad una condizione respiratoria di base più deteriorata. Contro il dubbio

che il deterioramento più rapido fosse legato ad una condizione di base peggiore piuttosto che all'infezione ci sarebbero alcuni lavori che sembrano aver riconosciuto nella colonizzazione da questo germe un fattore prognostico negativo indipendente [18].

Alcuni dei pazienti sembrano giovare di una terapia antibiotica periodica, mentre altri presentano riesacerbazioni frequenti con indici di flogosi elevati persistentemente. Cicli programmati possono essere utili in questi soggetti, per evitare un declino della funzionalità respiratoria, anche se il problema della resistenza alla terapia spesso rende difficile questo approccio.

MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

PREMESSA

I Micobatteri sono bacilli sottili ed allungati, la cui diffusione è piuttosto ampia. Possono essere aerobi stretti o microaerofili, non sono né mobili né sporigeni e, ad eccezione di poche specie, presentano ritmi riproduttivi piuttosto lenti. Questi microrganismi sono caratterizzati da un elevato contenuto lipidico, particolarmente a livello della parete cellulare, che li rende resistenti alle aggressioni ambientali; gli acidi micolici, componenti dei lipidi, sono fondamentali nel determinare la caratteristica dell'acido-alcool resistenza che permette a loro, una volta colorati, di non rilasciare il colorante nonostante un trattamento con acido ed alcool.

I Micobatteri non tubercolari (MNT) sono un gruppo di organismi eterogeneo, relativamente a bassa virulenza, ritrovati occasionalmente nelle colture delle secrezioni respiratorie di soggetti con patologie sottostanti, quali la FC. L'infezione può essere acquisita per inalazione, ingestione o inoculazione diretta; studi epidemiologici suggeriscono che il contagio interumano è raro [19]. Esistono più di cento specie di MNT; tra le più riportate nei pazienti con FC ci sono il gruppo *Mycobacterium avium* e il *Mycobacterium abscessus*, appartenente al gruppo del *Mycobacterium chelonae*.

Epidemiologia

Fino al 1990 le segnalazioni di isolamento di MNT in pazienti con FC erano solo 17; da allora i lavori che riportano l'isolamento di un MNT si sono moltiplicati, in particolare negli ultimi 5 anni, e dati attuali indicano una prevalenza con un range variabile tra il 3 e il 30% [19]. Un grosso studio prospettico multicentrico americano ha evidenziato la presenza di MNT nell'escreato nel 13% dei 986 pazienti osservati. Le specie più comunemente isolate sono state quelle del gruppo del *Myc. Avium* (72%) e il *Myc. Abscessus* (16%). Dei pazienti con isolamento di un MNT, il 70% presentava solo una coltura positiva, mentre solo il 13% presentava tre colture consecutive positive. In questo studio, quando comparati con soggetti senza isolamento di MNT, i positivi risultavano essere più vecchi (4 anni in media), avere un FEV1 migliore (60% vs. 54% del predetto) e presentare con maggior frequenza un concomitante *Stafilococco* e con minor frequenza uno *Pseudomonas*; l'ipotesi formulata dagli autori è che

il MNT non facesse in tempo a colonizzare pazienti troppo compromessi [20]. Nonostante questo dato sull'età, un isolamento di un MNT è stato riportato anche in pazienti con FC in età scolare e prescolare e addirittura nel primo anno di vita [21,22,23]. Uno studio retrospettivo, sempre americano, ha segnalato la presenza di almeno una coltura dell'escreato positiva per MNT in 17 sui 114 pazienti considerati, tutti con età ≤ 12 anni [24]. In uno studio prospettico spagnolo su 37 fibrocistici, il 16% ha evidenziato la presenza di almeno una coltura positiva; in questo caso il *Myc. Chelonae* e il gruppo del *Myc. Avium* sono stati i più rappresentati [25]. Un lavoro israeliano ha individuato colture positive nel 12% dei 139 pazienti valutati [26]. Dati che riportano un maggior isolamento di MNT sono quindi numerosi, anche se la maggioranza dei pazienti con colture positive hanno presentato un singolo isolamento. Come vada interpretato questo dato e che impatto clinico possa essere attribuito ad una colonizzazione transitoria rispetto ad una cronica va valutato con attenzione.

Impatto clinico

La società toracica americana (ATS) ha cercato di individuare dei criteri precisi (clinici, radiologici e microbiologici) con lo scopo di identificare una malattia polmonare da MNT; questi criteri vengono usati come riferimento in numerosi studi [19]. Uno studio americano ha valutato i parametri clinici in 60 soggetti con colture positive per MNT; circa il 60% di questi presentava solamente una coltura positiva. Andando alla ricerca dei Micobatteri tramite la colorazione per germi acido-alcool resistenti, questa risultava esser positiva più comunemente nei soggetti con colture ripetutamente positive, forse ad indicare una reale presenza del MNT o una maggiore carica. Confrontando i 60 soggetti, di cui 38 non rientravano nei criteri della ATS, con 99 controlli senza isolamento di MNT, il lavoro non è riuscito ad evidenziare delle significative differenze cliniche. Unica eccezione è il rilievo di alcuni cambiamenti patologici alla TC del torace nei soggetti positivi, peraltro con alcune variazioni sovrapponibili anche tra i controlli. Gli autori concludevano che non si era potuto evidenziare un effetto a breve termine sul FEV1, ma che, visto che nei soggetti con colture ripetutamente positive si evidenziavano segni di progressione radiologica, questi ultimi meritavano un monitoraggio attento in virtù di una possibile progressione clinica. Altro dato segnalato era che tra i soggetti che rientravano tra i criteri microbiologici dell'ATS prevalevano quelli con *Myc. Abscessus*, suggerendo una possibile diversa patogenicità tra diversi classi di MNT [27]. Nello studio pediatrico nordamericano 10 dei 17 ragazzi con colture positive per MNT rientravano nei criteri microbiologici della ATS. Questi pazienti sembravano presentare, nel corso dei tre anni di studio, un maggior declino di funzionalità polmonare rispetto a quelli che non rientravano nei criteri; tra i ragazzi con declino maggiore prevaleva il *Myc. Abscessus* [24]. Ancora, nel lavoro israeliano, 6 dei 12 pazienti con isolamento di un MNT presentavano i criteri per una malattia polmonare da MNT; dei 6 soggetti 5 presentavano un *Myc. Abscessus* e tutti e sei presentavano un declino della funzionalità respiratoria significativamente maggiore con, in aggiunta, uno scarso recupero dopo terapia anti-tubercolare [26]. Nel lavoro si segnalava anche che 5 dei 12 soggetti presentavano una aspergillosi broncopolmonare allergica e che per questo ave-

vano ricevuto una terapia steroidea, ipotizzandone un ruolo causale.

Come evidenziato in un recente editoriale [28], diversi punti possono essere suggeriti tenuti in considerazione: 1) i criteri clinici e radiologici dell'ATS non sono forse del tutto adeguati per riconoscere una malattia polmonare correlata al MNT nel contesto della FC, malattia che di base comporta sintomi e variazioni radiologiche sovrapponibili a quelle indicate. L'isolamento ripetuto da diverse colture sembra essere più ragionevolmente ricollegabile ad una reale malattia polmonare da MNT, mentre un singolo isolamento potrebbe essere anche riconducibile ad una contaminazione; 2) la presenza di alcuni ceppi specifici, in particolare il *Myc. Abscessus*, sembra essere collegata ad una progressione maggiore dei sintomi, del declino della funzionalità respiratoria e delle modificazioni radiologiche. 3) in presenza di colture positive ripetute, associate a segni clinici, magari non spiegabili in altra maniera, soprattutto di fronte all'isolamento di un *Myc. Abscessus*, si deve prendere in considerazione un trattamento antibiotico specifico. Inoltre, in presenza di un peggioramento clinico non spiegato in altro modo, la ricerca di un MNT appare obbligatoria

Antibioticoresistenza e trattamenti di scelta

Studi clinici controllati in questo ambito mancano e la difficoltà di interpretazione della sensibilità sui test in vitro aumenta il problema della scelta terapeutica più opportuna. Ad ogni modo, sarà l'antibiogramma a darci un'indicazione di massima. La società toracica americana e quella inglese hanno definito orientativamente dei possibili schemi terapeutici da utilizzare in corso infezione polmonare da MNT, che prevedono l'associazione di tre farmaci da protrarre per qualche mese (Tabella 2). Farmaci segnalati come potenzialmente efficaci includono la Claritromicina, la Cefoxitina, la Doxyciclina, l'Amikacina, la Tobramicina, i chinolonici, i sulfamidi, l'Imipenem la Rifampicina e l'Etambutolo. La scelta dell'associazione sarà dettata dallo specifico MNT isolato e dalle sensibilità.

Per quel che riguarda il *Myc. Abscessus*, le linee guide consigliano una triplice associazione (Cefoxitina, Amikacina e macrolide oppure Rifampicina, Etambutolo e Claritromicina). Anche nei casi con risposta clinica soddisfacente, l'eradicazione del germe può risultare difficile e a volte un pieno recupero della funzionalità polmonare non viene ottenuto [19].

Gli antibiotici scelti andrebbero introdotti in maniera progressiva, valutando l'eventuale comparsa di effetti collaterali, e andrebbe effettuata anche una valutazione del livello sierico del farmaco (quando possibile), dopo qualche settimana, per controllare un raggiungimento del range terapeutico. Un mancato miglioramento clinico potrebbe essere conseguenza di un alterato assorbimento gastrointestinale o di un'alterata clearance del farmaco; dopo sei mesi di terapia senza risposta, con farmaco in range, viene consigliata una modifica dello schema terapeutico.

Implicazioni

L'infezione da MNT appare essere un problema emergente nei pazienti affetti da FC. La necessità di una metodica spe-

cifica di ricerca può comportare delle difficoltà d'isolamento del germe. Il problema iniziale è quello di distinguere una contaminazione da una reale infezione da MNT; la presenza di un isolamento ripetuto appare più facilmente riconducibile ad una reale presenza del germe a livello respiratorio. Esistono ormai un numero sufficiente di lavori che sembra avvalorare un ruolo patogenetico dei MNT in caso di isolamento in soggetti con FC. La presenza di multiple colture positive, soprattutto se con rilievo di alcune classi di Micobatteri, sembrano indicative di malattia polmonare attiva. La mancanza di criteri clinici precisi per individuare una malattia polmonare, può contribuire ad un ritardo diagnostico. Allo stato attuale delle cose viene comunque consigliato, visto anche un incremento delle segnalazioni d'isolamento, di ricercare un MNT nell'escreato dei soggetti che presentano un decadimento delle condizioni cliniche altrimenti non spiegato o poco rispondente alla terapia. La valutazione radiologica (TC), seppur con i limiti del quadro patologico di base, può fornire delle indicazioni cliniche su un eventuale evoluzione del quadro. Alcuni tipi, vedi Myc. Abscessus, possono essere difficili da eradicare e la terapia richiede tempi lunghi, con a volte necessità di variazioni ripetute.

Alcuni lavori avrebbero evidenziato la presenza di un'alterazione coinvolgente l'asse IFN- γ /IL-12, che potrebbe essere alla base di una maggiore suscettibilità all'infezione da MNT [29,30]; questo dato potrebbe aprire una nuova prospettiva terapeutica in pazienti non rispondenti alla terapia antibiotica. Alcune singole segnalazioni di efficacia di trattamento IFN- γ in malattia polmonare da MNT sono recentemente comparse. Una di queste riguarderebbe un paziente con FC che avrebbe trovato giovamento dalla somministrazione del farmaco per via sottocutanea [31,32].

La Tabella 3 riporta un prospetto riassuntivo sulla prevalenza, la possibile diffusione interumana, la patogenicità e il trattamento orientativo per ciascuno dei germi considerati.

Bibliografia

- Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-89
- McCallum S, Corkhill J, Gallagher M et al. Superinfection with transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis chronically colonised by *P. Aeruginosa*. *Lancet* 2001;358:558-60
- Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002 Mar;17(1):47-56
- Burns JL, Emerson J, Stapp JR et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centre in the United States. *Clin Infect Dis* 1998;27:158-63
- Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmunol* 2002 Aug;34(2):101-4
- Peltroche-Lacsahuanga H, Haase G, Kentrup H. Persistent airway colonization with *Alcaligenes xyloxydans* in two brothers with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:32-34
- Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic Treatment of Multidrug-Resistant Organisms in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2(4):321-32
- Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:95-109
- Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis incidence and prevalence. *Pediatr Pulmunol* 1998;25:304-8
- Gross CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Rubenfeld GD, Ramsey BW. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:955-59
- San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S. et al. Antimicrobial Susceptibility and Synergy Studies of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Patients with cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents chemoter* 2004 Jan;48:168-71
- Steinkamp G, Wiedermann B, Rietschel et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:41-48
- Taccetti G, Costantini D, Furnari ML. Clinical follow-up of Italian cystic fibrosis patients with *B. Cepacia* complex colonisation. *J Cyst Fibrosis* 2004 art. in press
- Manno G, Dalmastri C, Tabacchioni S et al. Epidemiology and clinical course of *Burkholderia cepacia* complex infections, particularly those caused by different *Burkholderia cenocepacia* strains, among patients attending an Italian Cystic Fibrosis Center. *J Clin Microbiol* 2004 Apr;42(4):1491-7
- Bernhardt SA, Spilker T, Coffey T, LiPuma J. *Burkholderia cepacia* Complex in Cystic Fibrosis: Frequency of Strain Replacement during Chronic Infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:780-85
- Jones AM, Dodd ME, Govan JR et al. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:948-51
- Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell et al. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *J Cyst Fibros* 2004;3:93-98
- Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H, Pitt TL. Distribution of genes encoding putative transmissibility factors among epidemic and non-epidemic strains of *Burkholderia cepacia* from cystic fibrosis patients in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2000;38:1763-6
- Carro LM, Elorza EN. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in Patients with Cystic Fibrosis Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Med* 2002;1(2):107-117
- Oliver KN, Weber DJ, Wallace RJ jr et al. Nontuberculous Mycobacteria I: Multicenter Prevalence Study in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828-34
- Torrens JK, Dawkins P, Conway SP et al. Non tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax* 1998;53:182-185
- Sermet-Gaudelus I, Le Burgeois M, Pierre-Audiger C et al. Mycobacterium abscessus and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1587-1591
- Litman DA, Shah UK, Pawel BR. Isolated endobronchial atypical mycobacterium in a child: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55:65-68
- Esther CR, Henry MM, Molina PL, Leigh MW. Nontuberculous Mycobacterial Infection in Young Children With

- Cistic Fibrosis. *Pediatr Pulmunol* 2005;40:39-44
- Oliver A, Maiz L, Canton R, Escobar H, Baquero F, Mampaso EG. Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1298-1303
 - Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J* 2005;25:324-28
 - Oliver KN, Weber DJ, Lee JH et al. Nontuberculous Mycobacteria II: Nestes-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:835-40
 - Griffith DE; Emergence of Nontuberculous Mycobacteria as Pathogens in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:810-11
 - Patel SY, Ding L, Brown MR et al. Anti-IFN-gamma au-

- toantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol* 2005 Oct;175(7):4769-76
- Kampmann B, Hemingway C, Stephens A et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-g. *J Clin Invest* 2005 Sep;115(9):2480-88
 - Courtney JM, Noone PG, Elborn JS. Interferon Gamma As an Adjunctive Treatment for Mycobacterium abscessus Infection in an Adult Cystic Fibrosis Patient. Cystic fibrosis conference, poster session abstracts 2005;294
 - Hallstrand TS, Ochs HD, Zhu Q, Liles WC. Inhaled IFN-gamma for persistent nontuberculous mycobacterial pulmonary disease due to functional IFN-gamma deficiency. *Eur Respir J* 2004;24(3):367-70

Schema 1

I antibiotico	II antibiotico
Meropenem 40 mg/kg per 3 volte/die (dose massima giornaliera 6 grammi)	Amikacina 5-7.5 mg/kg per 3 volte/die o Tobramicina 10 mg/kg per 1 volta/die
Cloramfenicolo 15-20 mg/kg per 4 volte/die	
Ceftazidime 50 mg/kg per 3 volte/die (dose massima giornaliera 12 grammi)	

Da Gibson RL et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:932 (modificata)

Schema 2

I antibiotico	II antibiotico
Tobramicina 10 mg/kg per 1 volta/die	Meropenem 40 mg/kg per 3 volte/die (dose massima giornaliera 6 grammi)
Ceftazidime 100 mg/kg per 2 volte/die (dose massima giornaliera 12 grammi)	
Ciprofloxacina 8-16 mg/kg per 3 volte/die (dose massima giornaliera 0.8 grammi)	Meropenem 40 mg/kg per 3 volte/die (dose massima giornaliera 6 grammi)
Piperacillina/tazobactam 90 mg/kg per 3-4 volte/die (dose massima giornaliera 20 grammi)	

Da Conway et al. *Am J Respir Med* 2003;2(4):325

(modificata)

	ATS (1997)	BTS (1999)
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Cefoxitina/imipenem 4-6 mesi Amikacina 4-6 mesi Macrolide 4-6 mesi	Rifampicina 6-24 mesi Etambutolo 6-24 mesi Claritromicina 6-24 mesi
<i>Mycobacterium avium-complex</i>	Claritromicina/azitromicina 18-24 mesi Etambutolo 18-24 mesi Rifabutina/rifampicina 18-24 mesi Streptomycin 2 mesi (opzionale)	Rifampicina 24 mesi Etambutolo 24 mesi Isonazide 24 mesi
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Rifampicina 18 mesi Isonazide 18 mesi Etambutolo 18 mesi	Rifampicina 9 mesi Etambutolo 9 mesi
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Macrolide 6-12 mesi Chinolonico 6-12 mesi Doxyciclina/minociclina 6-12 mesi Sulfamidico 6-12 mesi	Rifampicina 6-24 mesi Etambutolo 6-24 mesi Claritromicina 6-24 mesi eventuali altri...
<i>Mycobacterium malmoense</i>	Etambutolo 18-24 mesi Rifampicina 18-24 mesi Streptomycin 3-6 mesi Isonazide 18-24 mesi Considera un macrolide	Rifampicina 24 mesi Etambutolo 24 mesi
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Claritromicina/azitromicina 18-24 mesi Etambutolo 18-24 mesi Rifabutina/rifampicina 18-24 mesi Streptomycin 2 mesi (opzionale)	Rifampicina 24 mesi Etambutolo 24 mesi

Da Carro LM et al. Am J Respir Med 2002;1(2):112 (modificata)

Microrganismo	Prevalenza	Diffusione interumana	Patogenicità	Trattamento
Stenotrophomonas maltophilia	Attorno al 10%, fino a percentuali del 15-30% in alcuni centri europei	Nessuna evidenza	Un solo studio con incremento di mortalità; non confermato	Orientarsi verso lo Pseudomonas isolamento contemporaneo. Terapia di scelta: Trimetoprim/sulfametossazolo
Achromobacter xyloxydans	Attorno al 10%; un lavoro riporta il 2.3% per la colonizzazione cronica	Nessuna evidenza	Due studi ma con coinfezione da Pseudomonas; nessuna evidenza in isolamenti isolati	Orientarsi verso lo Pseudomonas isolamento contemporaneo Terapia di scelta: Ceftazidime Piperacillina carbapenemi
Burkholderia cepacia	Attorno al 3.5% (in più studi > 50% appartenenti al tipo III B. Cenocepacia)	Accertata, pregresse epidemie all'interno dei centri per la FC Possibile passaggio tra colonizzati e non colonizzati e all'interno dei colonizzati Evidenze di possibile maggior diffusibilità del tipo III B. Cenocepacia	Accertata Maggiori evidenze per il tipo III B. Cenocepacia, ma anche per il tipo II B. multivorans Possibile sindrome da Cepacia Impatto anche sui post-trapiantati con colonizzazione pre-intervento	Orientarsi anche verso lo Pseudomonas isolamento contemporaneo - Eradicazione difficile dei ceppi multiresistenti Terapia di scelta: Tobramicina + Meropenem o Ceftazidime Ciprofloxacina + Meropenem o Piperacillina
Micobatteri non tubercolari	Dati variabili tra il 3% e il 30%; la maggioranza dà valori attorno al 13% Più studi segnalano una netta prevalenza dei Mic. Avium e dei Mic. Abscessus	Il contagio interumano viene segnalato come raro	Sembra accertata in caso di colonizzazione cronica Maggiori evidenze di patogenicità per il Mic. Abscessus	Farsi guidare dall'antibiogramma Eradicazione a volte difficile, in particolare per Mic. Abscessus Trattamento lungo con necessità frequente di modifiche Terapia di scelta: Cefoxitina + Amikacina + macrolide oppure Rifampicina + Etambutolo + Claritromicina Terapia con IFN-γ?