Esposizione a micobatteri non tubercolari

Il genere Mycobacterium

- è costituito da un gruppo eterogeneo di specie e sottospecie batteriche. Ad eccezione del Mycobacterium tuberculosis complex, del Mycobacterium leprae complex e di Mycobacterium ulcerans, le rimanenti specie sono complessivamente indicate come 'micobatteri non tubercolari' (*Non Tuberculous Mycobacteria, NTM).* I micobatteri non tubercolari sono microrganismi ubiquitari in grado di crescere in ambienti marginali con scarsi nutrienti e basso contenuto di ossigeno. *[1] Van Ingen J, Obradovic M, Hassan M et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by Mycobacterium avium complex – disease burden, unmet needs, and advances in treatment developments. Expert Rev. Respir. Med. 2021;15(11*

I MNT

- Sono presenti nelle acque naturali (laghi, fiumi, stagni) e in quelle artificiali mentre nel suolo proliferano in terricci ricchi di torba e in paludi salmastre. I NTM oggi comprendono oltre 190 specie e sottospecie ambientali di cui un numero limitato sono patogene per l'uomo .

Patologie da MNT

- Polmonari
- Linfonodali
- Cutanee
- Osteo-articolari
- Disseminate
- Sepsi

I NTM sono patogeni opportunisti

- La maggior parte delle persone in buono stato di salute non sviluppa patologia ma negli individui con patologie polmonari croniche, “l’esposizione a fonti ambientali contaminate da micobatteri non tubercolari potrebbe indurre lo sviluppo di una malattia polmonare rara chiamata ‘**malattia polmonare da micobatteri non tubercolari**’ (NTM lung Disease, NTM-LD)” che insorge “soprattutto in individui con malattie preesistenti a carico dell’apparato polmonare quali ad esempio bronchiectasie, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e fibrosi cistica, ma a volte interessa anche persone che non presentano comorbilità”.

I micobatteri non tubercolari

- Differiscono dal *M. tuberculosis* complex per:
  - Habitat
  - Virulenza
  - Contagiosità
  - Sensibilità ai farmaci

Patologie polmonari da micobatteri a crescita rapida

- Le specie coinvolte più frequentemente sono *M. abscessus* e *M. fortuitum*
- Patologie predisponenti: neoplasie, precedenti micobatteriosi, fibrosi cistica
- Bersaglio: pazienti anziani, preferibilmente di sesso femminile, il fumo non sembra essere un fattore di rischio
- Quadro radiologico caratterizzato da infiltrati interstiziali o noduli
- La malattia viene diagnosticata, in media, a 2 anni di distanza dall'inizio della sintomatologia
- Si registra un miglioramento già dopo un mese di terapia ma sono frequenti le ricadute al termine del trattamento
- Nelle infezioni da *M. fortuitum* la prognosi è più favorevole
- Nei casi più gravi può rendersi necessario il ricorso alla chirurgia

MAC

- Il *Mycobacterium avium* complex comprende:
  - *M. avium*
  - *M. intracellulare*
  - *M. chimaera*
  - *M. colombiense*
  - Svariati micobatteri non ancora classificati
- *M. avium* e *M. intracellulare* sono largamente presenti nell'ambiente ed in particolare nelle acque

Mycobacterium celatum

- Spesso erroneamente identificato come MAC o come *M. xenopi*
- Presenza di 3 diversi genotipi
- Cross-reattività dei genotipi 1 e 3 con *M. tuberculosis* complex
- Resistenza intrinseca alla rifampicina, sensibilità alla claritromicina
- Negli HIV-positivi all'infezione disseminata si associa spesso anche la localizzazione polmonare
- Negli HIV-negativi può essere responsabile di infezioni polmonari
- Presente nel suolo e nelle acque

Mycobacterium xenopi

- La specie più frequentemente isolata in molti paesi europei, fra i quali l'Italia
- Crescita lentissima con optimum a 42°C; isolato frequentemente dalle acque, comprese quelle calde
- La crescita può non risultare evidente in terreno liquido
- Patologie polmonari in pazienti anziani nei quali si manifesta con tosse, febbricola, dimagrimento
- Quadro radiologico caratterizzato da cavitazioni ai lobi superiori, fibrosi e noduli
- Terapia con rifampicina ed etambutolo per 24 mesi
- Mortalità elevata, superiore a quella da MAC

Infezioni polmonari

- Sono le più frequenti fra le patologie imputabili ai MNT
- La via di ingresso è quella inalatoria
- I micobatteri sono presenti nell'ambiente, spesso anche nelle acque della rete idrica. Gli aerosol costituiscono il più importante veicolo di infezione
- I quadri patologici nei pazienti HIV-negativi sono completamente diversi da quelli degli HIV-positivi

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

- La trasmissione dei micobatteri dall'ambiente all'uomo avviene per via aerea a seguito dell'inalazione di aerosol (particelle liquide o solide aerodisperse) contaminato dal microrganismo presente in composti per giardinaggio, terriccio, bacini idrici naturali, impianti distribuzione acqua, soffioni docce, umidificatori, vasche idromassaggi, serbatoi *[2] Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. Front Immunol. 2020;3(11):303.*

MNT

- Si tratta di una patologia cronica e debilitante “che porta ad una diminuzione della funzionalità polmonare. La diagnosi precoce della NTM-LD è importante per la gestione della malattia ma spesso risulta complicata a causa della sintomatologia aspecifica o sovrapposta in pazienti con malattia polmonare sottostante. I sintomi più comuni sono rappresentati da tosse con produzione di espettorato, tosse con sangue (emottisi), febbre, perdita di peso, stanchezza”.

Patologie polmonari da micobatteri a crescita rapida

- I micobatteri a crescita rapida sono resistenti ai farmaci antitubercolari
- *M. fortuitum* è sensibile ad tobramicina, cefoxitina, imipenem, ciprofloxacina e claritromicina
- *M. abscessus* è sensibile ad amikacina e claritromicina
- Il saggio della sensibilità ai farmaci, eseguibile determinando le MIC, è raccomandato

malattia extra-polmonare da micobatteri non tubercolari

E' un'altra "forma clinica che si manifesta in pazienti immunodepressi a seguito di infezioni della cute e dei tessuti molli causate dall'utilizzo di dispositivi medici (cateteri, endoscopi, broncoscopi) contaminati da alcune specie di micobatteri non tubercolari (MAC, M. fortuitum, M. abscessus e M. chelonae)".

Linfoadeniti: patogeni emergenti

- *M. bohemicum*
- *M. lentiflavum*
- *M. interjectum*
- Altri scotocromogeni a crescita lenta

Sepsi

- Sono stati segnalati vari casi di sepsi da catetere dovuti a micobatteri a crescita rapida
- *M. immunogenum* (casi in soggetti con trapianto di midollo osseo, leucemici, portatori di *pacemaker*)

l'incidenza della malattia è ampiamente sottostimata

- In Italia la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari "è soggetta a notifica in classe III (d.m. 15/12/1990)
- La diagnosi richiede un approccio multidisciplinare coinvolgendo diverse professionalità sanitarie tra cui pneumologi, infettivologi, radiologi e microbiologi

Sensibilità ai farmaci

- Le specie appartenenti al MTC sono normalmente sensibili a isoniazide, etambutolo e rifampicina; variamente sensibili alla pirazinamide
- I MNT non sono quasi mai sensibili a isoniazide e pirazinamide. Le differenti specie sono variamente sensibili a macrolidi, chinoloni, aminoglicosidi, rifamicine
  - Lo spettro di sensibilità dei micobatteri a crescita rapida ed a crescita lenta è totalmente differente

La gestione laboratoristica dei campioni clinici

- E’ complessa perché questi batteri hanno lunghi tempi di crescita (da una a più settimane) e inoltre la presenza di molte specie tra loro diverse rende difficile la corretta identificazione del batterio responsabile dell’infezione”.

Fattori di rischio

- i **principali fattori di rischio** per l'acquisizione dell'infezione "sono rappresentati dalla suscettibilità dell'ospite (malattie preesistenti a carico dell'apparato polmonare, comorbilità, immunodepressione), presenza di fattori di virulenza propri della specie batterica ed esposizione a fonti ambientali contaminate".
- Riguardo a queste fonti "i micobatteri non tubercolari sono presenti anche in **acque naturali, terriccio, polvere ma anche all'interno di serbatoi artificiali (macchine per il ghiaccio, nebulizzatori, unità di riscaldamento-raffreddamento**, ecc.) da cui è difficile eradicarli a causa di alcune peculiarità (parete cellulare idrofobica e produzione di biofilm) che conferiscono al batterio resistenza nei confronti dei comuni trattamenti di disinfezione

Patologie da lavoro

Se sono stati documentati casi di NTM-LD verificatisi “a seguito dell’inalazione di aerosol contaminato durante lo svolgimento di attività quotidiane quali ad esempio il giardinaggio, uso di doccia e vasche idromassaggio, in **ambito occupazionale**, “patologie riconducibili a questi batteri sono state accertate in **lavoratori (giardinieri, agricoltori, addetti impianti depurazione, geologi, operai industrie automobilistiche, settore siderurgico, lavorazione dell’industria del vetro e metallo, ecc**.) esposti a fonti ambientali contaminate”.

- In particolare “casi di polmoniti da ipersensibilità in lavoratori in buono stato di salute sono stati associati ad alcune specie di NTM” isolate “da fluidi (emulsionanti, oli da taglio) per la lavorazione di metalli (Metal Working Fluid, MWF) impiegati per la produzione di componenti per l’industria automobilistica o aerospaziale”. *11] Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fl uids contaminated by mycobacteria. Eur Respir J. 2011;37:640-7.*

misure di prevenzione

Nonostante le evidenze scientifiche, “il rischio di esposizione a NTM è ancora poco conosciuto essendo ancora limitate le conoscenze sui principali fattori di rischio .

Non sono al momento disponibili protocolli standardizzati per il campionamento e l’analisi di NTM in matrici ambientali o indicazioni riguardo idonee misure di prevenzione e protezione, la valutazione e il controllo del rischio di esposizione a questi batteri risulta di difficile attuazione negli ambienti di vita e di lavoro”.

La NTM-LD sopraggiunge su patologie respiratorie già presenti (bronchiectasie, BPCO, pneumoconiosi, tubercolosi), “la diagnosi precoce di queste malattie è fondamentale” per prevenirla.

Negli ultimi anni, in Paesi ad elevato livello socio-economico, incremento dei tassi di NTM in persone con patologie preesistenti ma anche in individui sani

- In un recente studio è stata dimostrata una significativa associazione tra lo sviluppo della NTM-LD e la presenza di specie appartenenti al Mycobacterium avium complex (MAC) nell'aerosol proveniente dall'acqua contaminata delle docce nelle abitazioni di pazienti .
- Sono state anche documentate forme di polmoniti da ipersensibilità associate alla presenza di acqua contaminata da specie appartenenti al MAC in vasche idromassaggio nelle abitazioni di pazienti *[10] Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. Chest. 2005;127(2):664-71.*

in molti paesi la NTM-LD non è soggetta a denuncia obbligatoria

- E i dati epidemiologici sono ancora pochi. Nel 2016 i dati di prevalenza della NTM-LD erano pressoché simili (6,2 casi per 100.000 abitanti) in cinque paesi europei esaminati (Regno Unito, Spagna, Italia, Francia, Germania), tra cui l’Italia. Nello stesso anno, i tassi di incidenza della malattia in Europa variavano da 0,2 a 2,9 casi per 100.000 abitanti

- 1 Hassan M et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by Mycobacterium avium complex – disease burden, unmet needs, and advances in treatment developments. Expert Rev. Respir. Med. 2021;15(11):1387-1401.
- [3] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Offi cial ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71
- [4] Cowman S, van Ingen J, Griffi th DE, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. Eur Respir J. 2019; 54(1):1900250.
- [5] Weeks JW, Segars K, Guha S. The Research Gap in Non-tuberculous Mycobacterium (NTM) and Reusable Medical Devices. Front Public Health. 2020;8:399.
- [6] Schildkraut JA, Gallagher J, Morimoto K et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. Respir Med. 2020;173:106164.
- [7] Donohue MJ. Epidemiological risk factors and the geographical distribution of eight Mycobacterium species.BMC Infect Dis. 2021;21(1):258.
- [8] Tzou CL, Dirac MA, Becker AL, et al. Association between Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil. A Case-Control Study. Ann Am Thorac Soc. 2019;17(1):57-62.
- [9] Thomson R, Tolson C, Carter R et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. J Clin Microbiol. 2013;51(9):3006-11.
- [