

# Germi emergenti in Fibrosi Cistica: ruolo dei micobatteri non tubercolari, una sfida per la Pneumologia Pediatrica

*Emerging bacteria in children with Cystic Fibrosis: role of non tuberculous mycobacteria, a challenge for Pediatric Pneumology*

Annalisa Ferlisi<sup>1</sup>, Maria Antonietta Orlando<sup>1</sup>, Lisa Termini<sup>1</sup>, Claudia Maria Aiello<sup>2</sup>, Valeria Mineo<sup>2</sup>, Arcangelo Marco Burgio<sup>1</sup>, Francesca Ficili<sup>1</sup>, Giovanni Corsello<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria a indirizzo Pneumologico e Allergologico, CRR Fibrosi Cistica Ospedale G. Di Cristina, Palermo

<sup>2</sup>Dipartimento PROMISE "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo

**Corrispondenza:** Annalisa Ferlisi **e-mail:** annalisa.ferlisi@arnascivico.it

**Riassunto:** Riportiamo il caso di G. 12 anni affetta da fibrosi cistica (FC), che per il peggioramento del quadro respiratorio, febbricola e calo ponderale, veniva sottoposta a TC torace, esami ematici e microbiologici con isolamento di micobatterio non tubercolare (MNT). Gli MNT rappresentano una specie con elevata patogenicità in selezionate popolazioni di pazienti che presentano condizioni predisponenti quali la FC.

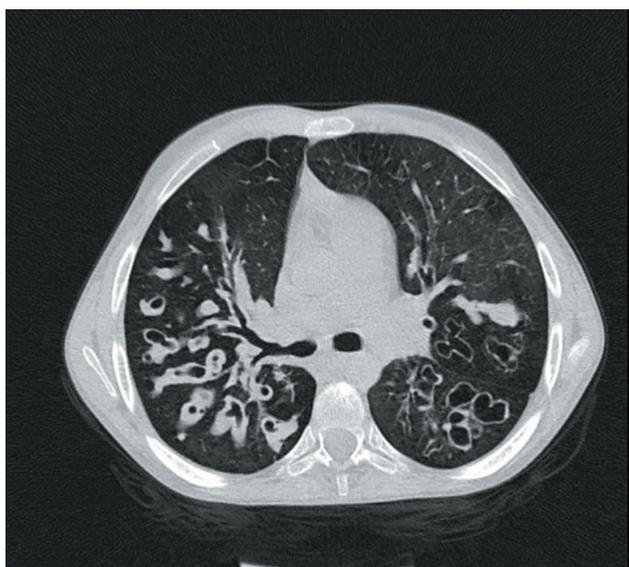
**Parole chiave:** fibrosi cistica, micobatteri non tubercolari.

**Summary:** We report the case of a 10 years old girl, with cystic fibrosis (CF) who underwent chest CT scan, blood examination and microbiological tests due to worsening of the respiratory condition, fever and weight loss, showing a non-tuberculous mycobacteria (NTM). Non-tuberculous mycobacteria are opportunistic germs, with pathogenic characteristics in selected populations of patients who present predisposing conditions such as CF.

**Keywords:** cystic fibrosis, non tuberculous mycobacteria.

## CASO CLINICO

G. 10 anni affetta da Fibrosi Cistica in forma completa, con eterozigosi F508del/DelEx2, in follow up presso la nostra UO. La paziente presenta una colonizzazione cronica da *Achromobacter Xylosoxidans* (AX) e intermittente da *Staphylococcus Aureus* meticillino resistente (MRSA) e *Pseudomonas Aeruginosa* (PA); inoltre è affetta da epatopatia cronica, deficit di GH in terapia sostitutiva, diabete FC-correlato. Per il peggioramento del quadro respiratorio con comparsa di dispnea, peggioramento della broncorrea, febbricola e calo ponderale, veniva effettuata TC torace che mostrava un incremento delle bronchiectasie e delle lesioni da mucoïd impact (**Figura 1**); si osservava inoltre calo del FEV<sub>1</sub> (dal 60% al 45% del predetto) e venivano effettuati esami ematochimici volti ad escludere una condizione



**Fig. 1:** Bronchiectasie bilaterali varicose associate a lesioni da mucoïd impact.

*Bilateral varicose bronchiectasis accompanied by mucoïd impaction.*

di aspergillosi broncopulmonare allergica ed esami microbiologici su espettorato indotto con conferma della colonizzazione intermittente da MRSA e PA, cronica da AX. La ricerca di micobatteri non tubercolari (MNT) mostrava isolamento di *Mycobacterium Abscessus* nell'espettorato indotto, confermato su due campioni.

È stata pertanto avviata triplice antibioticoterapia in accordo con la consensus della US Cystic Fibrosis Foundation (CFF) and European Cystic Fibrosis Society (ECFS) per le prime due settimane con amikacina ev in associazione con imipenem e successivamente con azitromicina, moxifloxacina per os in associazione con colistimetato sodico inalatorio per contestuale colonizzazione da PA. La paziente è stata sottoposta a monitoraggio cardiologico, ematochimico ed ha proseguito tale terapia per due anni cui ha fatto seguito negativizzazione della coltura dell'espettorato per MNT confermata su tre campioni. Tali dati si sono accompagnati ad un miglioramento del quadro clinico e ad una sta-

bilizzazione dei valori di FEV<sub>1</sub> fino al raggiungimento di valori pari al 55% del valore predetto. All'epoca dei fatti la paziente non risultava eleggibile per età e assetto genetico all'avvio di terapia con farmaci modulatori del CFTR.

## DISCUSSIONE

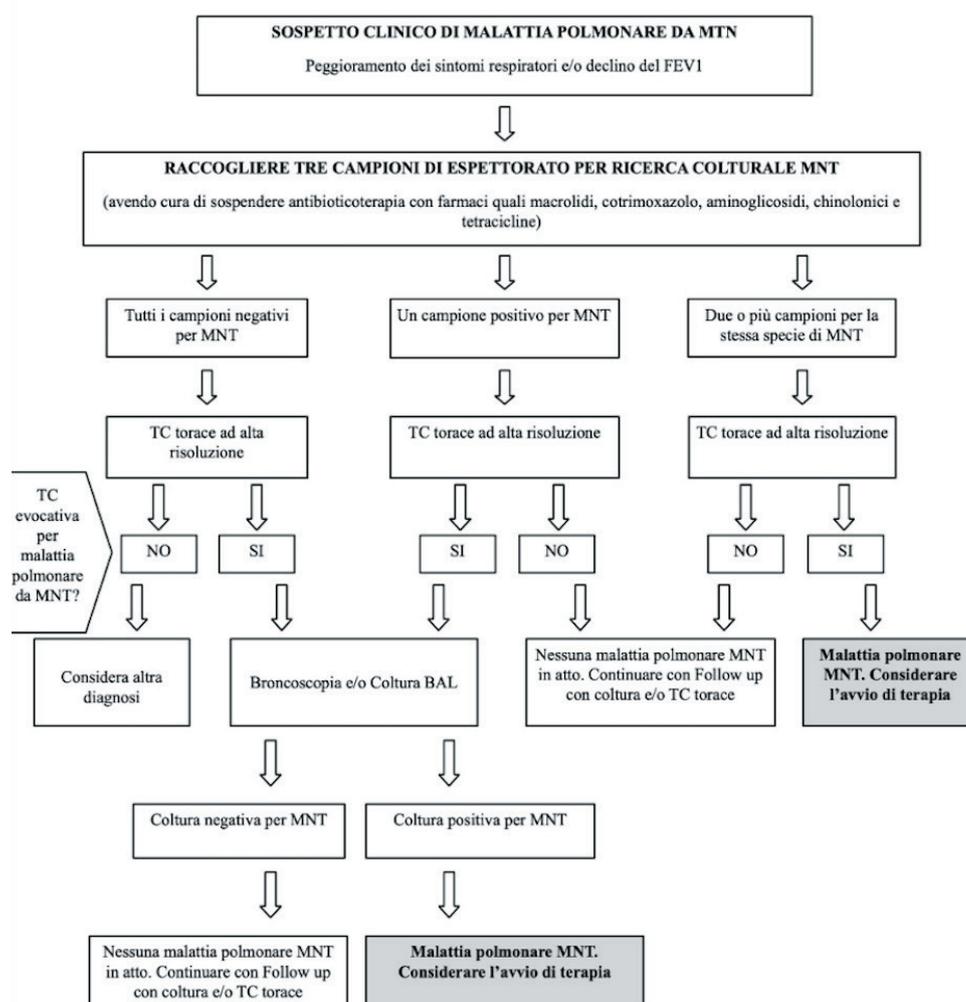
I MNT sono batteri opportunisti, ovvero poco virulenti nella popolazione generale ma con elevata patogenicità in pazienti con condizioni predisponenti. Sono molto diffusi nell'ambiente con un habitat naturale rappresentato da acqua e terreno, analogamente ad altri patogeni isolati nelle vie aeree dei pazienti con FC, quali PA, Burkholderia Cepacia e Aspergillus Fumigatus (AF)(1). Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento di casi di infezione da MNT nella popolazione FC, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica (2). Recenti dati del registro US CFF hanno mostrato una prevalenza complessiva negli USA del 12-18% che aumenta con l'età dei pazienti ( 10% nei pazienti pediatrici ) (3). Non è ben chiaro se tale aumento sia dovuto a una maggiore accuratezza diagnostica o ad una maggiore incidenza dell'infezione nella popolazione FC. Certamente i tassi di sopravvivenza in FC possono rappresentarne una concausa. Numerose ipotesi sono state formulate per indagare la causa di tali dati di prevalenza e sono stati identificati numerosi meccanismi verosimilmente responsabili: aumento dell'esposizione ambientale agli MNT, aumento dell'uso di antibiotici che contribuiscono alla formazione di "santuari" polmonari più favorevoli agli MNT, maggiore uso cronico di farmaci che potrebbero compromettere l'immunità dell'ospite agli MNT, implementazione dei programmi di screening e maggiore accuratezza diagnostica oltre alla maggiore sopravvivenza dei pazienti con conseguente aumentata esposizione a MNT nel corso della vita e relativo uso di approcci terapeutici intensivi contro gli stessi. Tra i MNT maggiormente isolati nella popolazione FC rientrano il Mycobacterium Abscessus, il Mycobacterium Avium e il Mycobacterium intracellulare. Molti studi hanno valutato la presenza di fattori di rischio predisponenti all'infezione da MNT nella popolazione FC e alla conseguente malattia polmonare da MNT. Il primo fattore di rischio identificato è stata la presenza di malattia polmonare FC correlata che, determinando danno polmonare strutturale associato a peggioramento della clearance mucociliare e flogosi cronica delle vie aeree, si ritiene possa determinare lo sviluppo di una infezione cronica da MNT sebbene appaia poco chiara e dibattuta la correlazione tra dati di funzionalità polmonare e tassi di incidenza di infezione da MNT (4). Alcuni studi hanno inoltre riportato la correlazione tra colonizzazione da AF, colonizzazione da PA e Stenotrophomonas Maltophilia e malattia polmonare da MNT (5). Controverso appare l'impatto degli steroidi sistemici e inalatori. Dati recenti provenienti da popolazioni non-FC, tuttavia, hanno suggerito che la via orale e alcune categorie di corticosteroidi inalatori siano associati ad un aumento del rischio di colonizzazione da MNT (6). Anche l'impatto degli inibitori di pompa protonica appare controverso. L'uso di tali farmaci è stato associato allo sviluppo di malattia polmonare da MNT in coorti di pazienti non affetti da FC, potendo determinare un'aumentata sopravvivenza di tali patogeni a livello gastrico e successiva infezione polmonare attraverso aspirazione gastrica (7). Particolare attenzione è stata prestata al ruolo dell'utilizzo long term dell'azitromicina in FC come fattore di rischio per l'acquisizione di MNT. E' stato descritto infatti che l'uso a lungo termine di azitromicina in FC sia associato allo sviluppo di infezione da MNT attraverso il blocco dei meccanismi di autofagia macrofagica provocando infezione cronica da MNT in modelli animali (8). Come riportato nella Consensus della CFF e della ECFS il solo isolamento di tali patogeni non è però un elemento sufficiente per porre diagnosi di malattia polmonare da MNT, tanto da rendere necessaria la presenza di criteri clinico/radiologici per poter formulare una diagnosi. E' stato pertanto proposto un algoritmo diagnostico finalizzato a standardizzare il percorso di diagnosi di malattia polmonare da MNT (9). Tale tabella prende in considerazione la presenza di criteri clinici ovvero peggioramento della sintomatologia respiratoria (tosse, aumento della broncorrea) associata a calo ponderale, febbre, sudorazione notturna. Sintomatologia che però poco si discosta da quella presentata in corso di riacutizzazione respiratoria determinata da altri patogeni, pertanto il criterio clinico seppur fondamentale non presenta caratteristiche di specificità. Anche i criteri radiologici di malattia polmonare da MNT sono suggestivi ma non specifici. Alla presenza di sintomi clinici e radiologici si aggiungono criteri microbiologici con la presenza di almeno una coltura positiva per MNT (**Tabella 1**).

**Tab. 1: Criteri clinici e microbiologici ATS/IDSA per la diagnosi di malattia polmonare da MNT**  
*ATS/IDSA clinical and microbiologic criteria for diagnosing non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease*

<b>CRITERI CLINICI (entrambi presenti):</b>
1. Sintomi respiratori con riscontro di opacità nodulari e/o lesioni nodulari rilevabili all’RX torace o riscontro di bronchiectasie multifocali associate multiple lesioni nodulari riscontrabili mediante TC torace ad alta risoluzione.
2. Esclusione di altre diagnosi.
<b>CRITERI MICROBIOLOGICI (almeno uno dei seguenti):</b>
1. Colture positive su almeno due campioni di espettorato. Qualora il risultato non fosse diagnostico, ripetere la ricerca del MNT.
2. Positività in almeno una coltura del broncoaspirato o del lavaggio broncoalveolare.
3. Biopsia transbronchiale e/o polmonare con caratteristiche istologiche compatibili con infezione da MNT (infiammazione granulomatosa) e coltura positiva per MNT o biopsia con caratteristiche istologiche evocative di infezione MNT.

È altresì noto, però, che i MNT possano anche colonizzare in modo transitorio/intermittente o permanente le vie aeree dei pazienti con FC senza causare malattia polmonare da MNT, configurando così una condizione asintomatica gravata da una estrema complessità decisionale/terapeutica. La CFF e la ECFS hanno pubblicato un documento che fornisce raccomandazioni per supportare e standardizzare la gestione dell’infezione da MNT nei soggetti affetti da FC, consentendo una valutazione prospettica delle migliori pratiche attuali e gettando le basi per futuri programmi di ricerca (**Tabella 2**).

**Tab. 2: Algoritmo diagnostico per la diagnosi di malattia polmonare da MNT (CFF e ECFS)**  
*A suggested algorithm for the investigation of individuals with clinical suspicion of NTM-PD (CFF and ECFS)*



## TRATTAMENTO

Se la diagnosi di malattia polmonare da MNT appare complessa ancor più problematica appare il “when and how to treat”. Ad oggi infatti la più grande sfida per il clinico è rappresentata dall’approccio terapeutico che andrebbe sempre più personalizzato tenendo conto, sia degli aspetti microbiologici sia della gravità dello stato di malattia, attraverso la valutazione dei parametri di funzionalità respiratoria, delle comorbidità associate, senza ignorare le preferenze del paziente in termini di tollerabilità del regime terapeutico. La CFF e l’ECFS raccomandano un approccio che preveda una fase intensiva, mirata a ridurre rapidamente la carica batterica, con somministrazione di macrolide orale giornaliero (preferibilmente azitromicina) in combinazione con 3-12 settimane di amikacina per via endovenosa e uno o più dei seguenti antibiotici: tigeciclina, imipenem o ceftazidime per via endovenosa. Tale scelta andrebbe preferibilmente guidata dall’antibiogramma per poter personalizzare l’approccio terapeutico. La durata di tale terapia deve essere determinata dalla gravità dell’infezione, dalla risposta al trattamento e dalla tollerabilità del regime stesso in considerazione della tossicità farmaco-correlata. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio microbiologico seriato (ogni 4-8 settimane) per valutare la risposta alle terapie ed eventuali modifiche (10). Analogamente le attuali raccomandazioni terapeutiche di ATS (American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Diseases Society of America) suggeriscono l’utilizzo di un regime terapeutico multifarmaco. I regimi farmacologici per via endovenosa prevedono l’utilizzo di amikacina con ceftazidime e/o imipenem e/o tigeciclina. Dopo tale fase intensiva è previsto l’utilizzo di almeno due farmaci orali associati a macrolide con o senza antibiotici inalatori. I farmaci orali con attività dimostrata in vitro comprendono i macrolidi, linezolid, clofazimina, ciprofloxacina e/o moxifloxacina. Alcuni studi hanno documentato l’efficacia della somministrazione di amikacina per via aerosolica in aggiunta alla duplice terapia orale sebbene, a fronte di una efficacia limitata nei pazienti FC con lesioni polmonari gravi, presenti il vantaggio in termini di riduzione del carico di cure e di tossicità. Uno dei punti in comune tra i vari documenti e consensi è il divieto di utilizzo in monoterapia dei macrolidi, responsabili dello sviluppo di ceppi multiresistenti. Anche la durata di tale regime terapeutico è oggi oggetto di dibattito. La CFF e l’ECFS analogamente alla IDSA raccomandano di proseguire la terapia per almeno 12 mesi dalla negativizzazione delle colture (definita come tre colture negative consecutive). Nei pazienti FC che non riescono a convertire la coltura nonostante terapia ottimale viene suggerito un trattamento antibiotico long-term che preveda il monitoraggio della tossicità farmacologica. Tuttavia nei pazienti con ridotta tolleranza al regime terapeutico viene proposta una durata inferiore, considerando come endpoint primario il miglioramento clinico/radiologico anche a fronte di colture persistentemente positive. Infine una serie di molecole sono state proposte come candidate per la terapia adiuvante nell’infezione da MNT in FC, tra cui l’interferone  $\gamma$  e la vitamina D, sebbene ad oggi siano necessari ulteriori studi per definirne ruolo ed efficacia. Il ricorso alla chirurgia appare invece raccomandato solo in casi selezionati.

## CONCLUSIONI

Le infezioni da MNT nella popolazione FC sono sempre più in aumento e rappresentano una sfida per la pneumologia pediatrica in relazione alla estrema vulnerabilità dei pazienti FC e al contempo per la complessa gestione sia sul fronte diagnostico che terapeutico. Inoltre i criteri clinici, radiologici e microbiologici proposti dall’ATS e IDSA non sempre risultano utili nella popolazione FC per via della sovrapposizione del corredo sintomatologico e del quadro radiologico. Ad oggi non è ancora chiaro l’impatto di tale patogeno sul decorso della malattia polmonare nei pazienti affetti da FC sebbene la presenza di tali patogeni emergenti venga considerata da molti esperti, al pari di altri patogeni virulenti, markers di progressione del danno polmonare. Per tale motivo la ricerca dei MNT si configura come una strategia di sorveglianza mirata al riconoscimento precoce di tale infezione e alla attuazione di un programma di cura e monitoraggio attivo al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

**Dichiarazione di consenso informato:** il paziente e la sua famiglia hanno accettato di essere inclusi in questo manoscritto e hanno dato il consenso alla pubblicazione e riproduzione delle immagini attraverso consenso informato scritto.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Olivier K.N., et al. *Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 828–34.
- (2) Abdin N.Z., et al. *Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children and young people with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2021; 20(5): 737-741.
- (3) *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2022 Annual Data Report*.
- (4) Martiniano S.L., et al. *Prospective evaluation of nontuberculous mycobacteria disease in cystic fibrosis: The design of the PREDICT study Stacey*. Journal of Cystic Fibrosis. 2023. 23(1): 50-57.
- (5) Mussaffi H., et al. *Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy*. Eur Respir J. 2005; 25: 324–8.
- (6) Andréjak C., et al. *Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis*. Thorax. 2013; 68: 256–62.
- (7) Thomson R.M. et al., *Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and Mycobacterium avium complex pulmonary disease*. Chest. 2007; 131: 1166–72.
- (8) Renna M. el al., *Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection*. J Clin Invest. 2011; 121: 3554–63.
- (9) Floto R.A. et al. *US Cystic Fibrosis Foundation and ECFS consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis*. Thorax. 2016; 71 Suppl 1:1-22.
- (10) Griffith D.E., et al. *An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases*. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(4): 367-416.