

2022

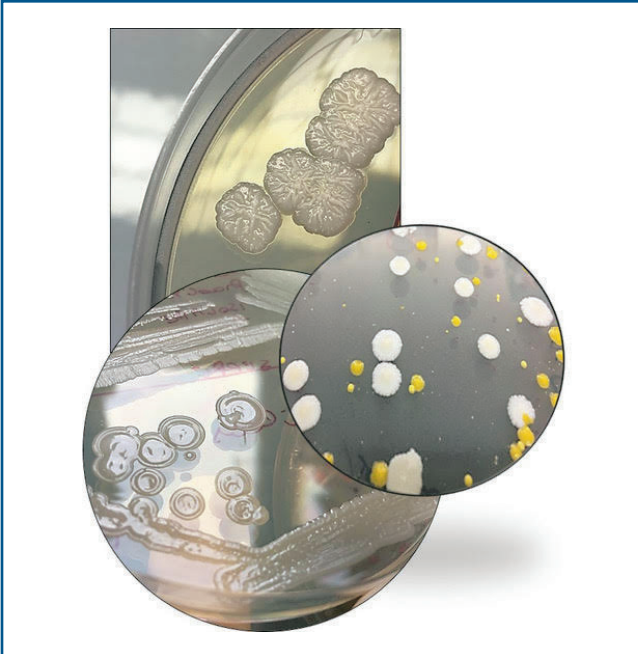
I MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

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 (Figura 1). Sono presenti nelle acque naturali (laghi, fiumi, stagni) e in quelle artificiali quali ad esempio sistemi di distribuzione dell'acqua ospedalieri e domestici, serbatoi di accumulo, ecc. Nel suolo proliferano in terricci ricchi di torba e in paludi salmastre.

I NTM comprendono oltre 190 specie e sottospecie ambientali di cui un numero limitato sono patogene per l'uomo [1].

Figura 1 Colonie di micobatteri non tubercolari



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

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 doccia, umidificatori, vasche idromas-

saggio, serbatoi, ecc. [2]. È stata ipotizzata anche una trasmissione interumana della malattia non ancora sufficientemente documentata. Secondo la vigente normativa in materia di salute e sicurezza sul lavoro, i micobatteri non tubercolari sono classificati nel 2° gruppo di rischio (Allegato XLVI del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.).

QUALI PATOLOGIE CAUSANO NELL'UOMO?

I NTM sono patogeni opportunisti e la maggior parte delle persone in buono stato di salute non sviluppa patologia. Negli individui con patologie polmonari croniche, l'esposizione a fonti ambientali contaminate da micobatteri non tubercolari potrebbe invece indurre lo sviluppo di una malattia polmonare rara chiamata 'malattia polmonare da micobatteri non tubercolari' (NTM lung Disease, NTM-LD) [3].

Questa 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 comorbidità. È 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 (Figura 2).

Figura 2 Tosse e stanchezza sono sintomi riconducibili alla NTM-LD



(Illustrazione di Laura Medei, Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

In molti casi la terapia consiste in una combinazione di antibiotici e altri farmaci con possibili effetti collaterali. Negli Stati Uniti e in Europa, le specie più frequentemente responsabili di questa malattia appartengono al *Mycobacterium avium* complex (MAC), seguite da *M. xenopi*, *M. abscessus*, *M. malmoense*, *M. kansasii* e *M. chelonae* [4].

La 'malattia extra-polmonare da micobatteri non tubercolari' è 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*) [5].

EPIDEMIOLOGIA

Negli ultimi due decenni, nei Paesi ad elevato livello socio-economico, si è assistito ad un incremento della prevalenza e dei tassi di incidenza delle infezioni causate da NTM non soltanto in persone con patologie preesistenti ma anche in individui sani. Si ritiene che l'aumento dei casi possa essere attribuito a numerosi fattori tra cui la maggiore disponibilità di tecniche microbiologiche più sensibili e specifiche rispetto al passato, l'aumento del rischio di esposizione e l'invecchiamento della popolazione [2].

In Europa e in tutte le altre parti del mondo i dati epidemiologici riguardanti questa malattia sono ancora pochi perché in molti paesi la NTM-LD non è soggetta a denuncia obbligatoria. 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 [6]. Nel nostro Paese, la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari è soggetta a notifica in classe III (d.m. 15/12/1990) ma l'incidenza della malattia è ampiamente sottostimata a causa della complessità della diagnosi che richiede un approccio multidisciplinare coinvolgendo diverse professionalità sanitarie tra cui pneumologi, infettivologi, radiologi e microbiologi. La gestione laboratoristica dei campioni clinici è 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. Le procedure più affidabili per l'identificazione degli NTM sono quelle basate sull'impiego di metodi molecolari (tecniche di amplificazione o ibridazione del DNA, sequenziamento genico) attuabili solo in pochi centri specializzati e di conseguenza la mancata identificazione dell'agente eziologico può portare ad una gestione clinica inadeguata [3].

RISCHIO DI ESPOSIZIONE A MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

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 [7]. Relativamente a quest'ultima, i micobatteri non tubercolari sono presenti in acque naturali, terriccio, polvere ma anche all'interno di serbatoi artificiali (impianti distribuzione acqua, umidificatori, 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 dell'acqua (Figura 3).

Figura 3 Potenziali fonti ambientali di esposizione a micobatteri non tubercolari



(Inail, Pixabay.com, Pixnio.com)

Alcuni studi hanno documentato 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, ecc. 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 [8,9]. 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].

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.

Casi di polmoniti da ipersensibilità in lavoratori in buono stato di salute sono stati associati ad alcune specie di NTM, tra cui *M. immunogenum*, *M. chelonae* e *M. abscessus* isolate da fluidi (emulsionanti, oli da taglio) per la lavorazione di metalli (*Metal Working Fluid*, MWF) (Figura 4) impiegati per la produzione di componenti per l'industria automobilistica o aerospaziale [11].

Figura 4

Utilizzo di emulsionanti o oli da taglio (riquadro alto) per raffreddare, lubrificare e ridurre l'attrito durante i processi di lavorazione di componenti metallici per l'industria automobilistica



(Pixabay.com, Inail)

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 che possono essere associati alla malattia polmonare da NTM. Inoltre, non essendo al momento disponibili protocolli standardizzati per il campionamento e l'analisi di NTM in matrici ambientali nonché 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. Nella maggior parte dei casi, la

malattia polmonare da micobatteri non tubercolari sovrappiunge su patologie respiratorie già presenti (bronchiectasie, BPCO, pneumoconiosi, tubercolosi) perciò la diagnosi precoce di queste malattie è fondamentale per prevenire la NTM-LD. Si raccomanda quindi di consultare sempre il proprio medico in caso di sintomi riconducibili ad una infiammazione delle vie aeree associata a tosse cronica produttiva, rinosinusite, dispnea, febbre o astenia che non si risolvono entro due settimane. È importante seguire con attenzione la prescrizione del medico ed informarlo se i sintomi respiratori non migliorano o se compaiono complicazioni.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: a.mansi@inail.it; p.tomao@inail.it

SITOGRAFIA

Url: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html> [consultato febbraio 2022].

Url: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/nontuberculous-mycobacteria.html> [consultato febbraio 2022].

Url: <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/nontuberculous-mycobacterial-diseases.pdf> [consultato febbraio 2022].

Url: <https://www.registroirene.it/it/osservatorio-nazionale> [consultato febbraio 2022].

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- [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):1387-1401.
- [2] Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol.* 2020;3(11):303.
- [3] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):e1-e36.
- [4] Cowman S, van Ingen J, Griffith 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.
- [10] Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest.* 2005;127(2):664-71.
- [11] Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J.* 2011;37:640-7.

PAROLE CHIAVE

Micobatteri non tubercolari; Rischio biologico; Acqua; Ambienti di vita e di lavoro