

### 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 patogene 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.