-1 che regola l'allungamento dei telomeri (RTEL1) e la Poli-(A)-Ribonucleasi (PARN), sono stati associati all'accorciamento dei telomeri nella fibrosi polmonare familiare.

Lo scopo dello studio era valutare se i pazienti con fibrosi polmonare relata a mutazioni genetiche eterozigoti in TERT, TERC, RTEL1 o PARN avessero un fenotipo (clinico-radiologico-patologico) e un decorso clinico comune. Gli Autori hanno valutato 115 pazienti con alterazioni dei geni relati alle telomerasi che includevano: TERT n = 75, TERC n = 7, RTEL1 n = 14 e PARN n = 19.

Circa la metà (46%) ha avuto una diagnosi multidisciplinare di IPF; il 20% di fibrosi non classificabile, il 12% di HP cronica, il 10% di PPFE (*Pleuroparenchymal Fibroelastosis*), il 7% di interstiziopatia con aspetti autoimmuni (*Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*, IPAF), il 4% di altra PID idiopatica e il 3% di CTD-ILD. Nell'80% delle famiglie le diagnosi tra soggetti affetti sono state discordanti; è quindi molto comune avere *pattern* diversi anche in soggetti della stessa famiglia portatori dello stesso difetto genetico. I pazienti con mutazioni TERC erano più giovani rispetto a quelli con mutazioni PARN (51 ± 11 anni rispetto ai 64 ± 8 anni, p = 0,03) ed avevano una maggiore incidenza di comorbilità ematologiche.

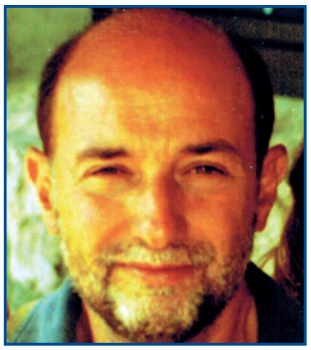
In termini prognostici non vi era alcuna differenza significativa tra pazienti con diagnosi di IPF e non-IPF. Il tasso medio di declino della capacità vitale forzata era di 300 ml · anno-1, e la sopravvivenza media di 2,87 anni.

Questo studio dimostra che le mutazioni genetiche della telomerasi portano ad un ampio spettro di PID che sono universalmente progressive. Ne deriva l'osservazione che ciò che guida la prognosi delle PID fibrosanti non è tanto il *pattern* che noi riconosciamo, quanto il difetto genetico che lo causa. Questo dovrebbe indurre una profonda riflessione sui grossi limiti del nostro attuale approccio diagnostico terapeutico delle PID e sulla necessità di avere una classificazione delle PID basata su meccanismi eziopatogenetici piuttosto che sul riconoscimento di meri *pattern* morfologici.

Bibliografia

1. Araki T, Putman RK, Hatabu H, et al. *Development and progression of interstitial lung abnormalities in the Framingham Heart Study.* Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1514-22.
2. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. *Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study.* Lancet Respir Med 2016;4:557-65.
3. Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. *Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive.* Eur Respir J 2016;48:1710-20.

Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi



Bruno del Prato

UOSC Endoscopia Bronchiale, AORN A. Cardarelli, Napoli (NA)

È venuto il momento dell'abituale appuntamento con la rubrica "Correva l'anno". Quali saranno quest'anno gli articoli dalla letteratura internazionale che ho selezionato per Voi?

L'anno scorso mi ero dedicato ad una revisione della letteratura improntata su "una vecchia malattia emergente": la tubercolosi. Questa volta invece la mia scelta verterà su un argomento di eccellenza nell'ambito della infettivologia respiratoria: le polmoniti.

Perché questa scelta? Perché a Luglio del 2016 sono state pubblicate, dopo ben 11 anni, le linee guida ATS/IDSA (*American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America)* sul *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia* [1].

È sicuramente un documento complesso che non vi posso sintetizzare in poche righe, ma che ha delle importanti e significative differenze procedurali e di metodologia rispetto alle analoghe linee guida del 2005. In primis gli Autori indicano che queste linee guida sono rivolte a tutti i medici che curano pazienti a rischio per HAP (*Hospital-Acquired Pneumonia*) e VAP (*Ventilator-Associated Pneumonia*), cioè infettivologi, pneumologi, intensivisti, chirurghi, anestesisti ed internisti. Sembra una indicazione ovvia, ma questa precisazione rafforza il significato ed il messaggio insiti in queste linee guida, cioè quello di mettere a disposizione di tutti uno strumento utile per la pratica clinica fondata sulla "medicina basata sull'evidenza" filtrata attraverso l'uso esperto della metodologia GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).

Tre sono gli aspetti innovativi e le raccomandazioni più importanti rispetto alle precedenti linee guida del 2005:

1) la prima raccomandazione ci indica che, nell'ottica di ridurre non solo l'esposizione ad antibiotici non necessa-

Bruno del Prato
bdelprat1@gmail.com

ri, ma anche il rischio di una antibiotico-resistenza, "il singolo ospedale" si deve far carico di "creare" propri dati epidemiologici e di resistenza batterica derivati dalla specifica popolazione di pazienti con HAP che ha avuto in carico. Qui la cosa si complica perché gli Autori consigliano come migliore metodologia microbiologica per la diagnosi il campionamento delle secrezioni bronchiali con metodiche non invasive (aspirazione endotracheale nelle VAP, espettorato, espettorato indotto) relegando quelle invasive (lavaggio broncoalveolare, *brushing* protetto, miniBAL) solo a quei pazienti che non espettorano o dove è forte il sospetto di una diagnosi diversa (Commento 1).

2) La seconda raccomandazione stabilisce che il trattamento antibiotico iniziale, empirico e/o ragionato sui dati epidemiologici e di resistenza locale, debba avere una durata preferibilmente di 7 giorni ad eccezione di casi particolari: miglioramento/peggioramento clinico/radiologico o riscontro di parametri laboratoristici alterati.
3) Il terzo aspetto non è una raccomandazione, ma una scelta procedurale: si sancisce l'esclusione da queste linee guida delle *Health Care-Associated Pneumonia* (HCAP) con la contestuale proposta di includerle nelle *Community-Acquired Pneumonia* (CAP): questa decisione deriva dalla constatazione che molti studi clinici recenti hanno evidenziato che "pazienti etichettati come HCAP" non erano ad alto rischio per patogeni MDR (*Multiple Drug Resistance*) (principale motivo di individuazione ed inclusione delle HCAP nelle linee guida HAP/VAP ATS del 2005).

Quest'ultimo aspetto (l'esclusione dalle linee guida ATS VP/HAP delle HCAP) mi dà lo spunto per introdurre il secondo articolo di questa revisione. Trattasi di una *review* pubblicata da Autori italiani [2] che in un certo senso dimostra come partendo dalla attenta revisione e disamina dei dati microbiologici associati ai dati clinici, laboratoristici e radiologici è possibile identificare, nel "mare magnum" delle HAP, un gruppo di "polmoniti" che si presenta come una entità clinica distinta in termini di eziologia batterica e di gestione terapeutica: le *Non ICU-Acquired Pneumonia* (NIAP). Il razionale di questa *review* nasce dalla constatazione che molti dei dati microbiologici disponibili per le polmoniti nosocomiali derivano da studi tratti da pazienti ricoverati in terapia intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU) intubati e/o sottoposti a ventilazione meccanica invasiva. Nei pazienti con HAP ricoverati in reparti ordinari di medicina e chirurgia l'assenza di intubazione e/o di ventilazione meccanica invasiva potrebbe esitare in una differente eziologia batterica suggerendo un differente approccio microbiologico e terapeutico. La presentazione clinica delle NIAP non è sicuramente specifica, ma secondo gli Autori è possibile individuare quattro categorie in relazione al grado di severità della malattia: NIAP severe (patogeni più frequenti: *S. pneumoniae, P. aeruginosa, Enterobacteriacee*), NIAP con fattori di rischio, NIAP ad insorgenza precoce *(S. pneumoniae, MSSA, P. aeruginosa, Legionella spp*), NIAP ad insorgenza tardiva (*MSSA, MRSA*). Gli Autori concludono che questa *review* ha posto l'accento su alcuni importanti aspetti procedurali e di gestione delle polmoniti nosocomiali che necessitano, però, di ulteriori approfondimenti mediante *trial* e studi numericamente più significativi (Commento 2).

Infine volevo illustrarvi, in breve, i risultati di un articolo che puntualizza in modo preciso ed esperto il ruolo dei corticosteroidi (CS) nel trattamento delle CAP. L'articolo pubblicato su *Chest* nel 2016 [3] è una *review* che ha identificato nove *trial* randomizzati e controllati e sei studi osservazionali (in tutto circa 6.000 pazienti) tesi ad investigare gli effetti dei CS sulla mortalità in pazienti con CAP e CAP severe (posologia media del farmaco: 30 mg/giorno di metilprednisolone per 7 giorni). Gli Autori indicano che i dati ricavati da questa meta-analisi dimostrano che l'uso dei CS non è associato ad una significativa riduzione della mortalità (forse da *rebound* del processo infiammatorio dopo terapia), ma ad un ridotto rischio di ARDS, ad una riduzione dei tempi di permanenza in ospedale particolarmente in ICU, ad una riduzione della durata del trattamento antibiotico IV, e facilita inoltre il ritorno precoce alla stabilità clinica nei pazienti con CAP severe.

Ho terminato, mi scuso per omissioni e/o errori possibili, ma è molto difficile sintetizzare in modo chiaro ed esaustivo lavori e pubblicazioni complesse e molto articolate. Invito quindi tutti a leggere, se interessati, l'articolo in originale.

COMMENTO 1: se tale affermazione può essere parzialmente vera nelle HAP, ricordiamoci comunque che la broncoscopia può diagnosticare una diversa patologia concomitante e/o sottostante. Inoltre come la mettiamo con l'alto rischio di colonizzazione per l'aspirato tracheale nei pazienti con VAP e portatori di una Tracheobronchite Associata a Ventilatore (*Ventilator-Associated Tracheobronchitis*, VAT)?

COMMENTO 2: vengono inclusi in questa *review* sei studi internazionali (per un totale di circa 1.100 pazienti con diagnosi di HAP ricoverati in reparti medici o chirurgici di degenza ordinaria). Forse una numerosità maggiore avrebbe dato più forza a questi riscontri epidemiologici e clinici sicuramente originali.

Bibliografia

1 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society*. Clin Infect Dis 2016;63:e61-e111.

2 Di Pasquale M, Aliberti S, Mantero M, et al. *Non-intensive care unit acquired pneumonia: a new clinical entity?* Int J Mol Sci 2016;17:287.

3 Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. *Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia - a systematic review and meta-analysis.* Chest 2016;149:209-19.