

dica e il cateterismo cardiaco destro, che è a tutt'oggi il *gold standard* per la diagnosi di ipertensione polmonare. Keir et al. hanno arruolato consecutivamente, dal 2006 al 2012, 225 pazienti affetti da ILD in cui veniva sospettata la presenza di ipertensione polmonare su base ecocardiografica, che venivano, quindi, successivamente sottoposti ad una più completa valutazione, incluso il cateterismo cardiaco destro (RHC). In accordo con le raccomandazioni ESC/ERS, la velocità di rigurgito tricuspidalico (TRV) è stata considerata come valore per la stratificazione del rischio di ipertensione polmonare: elevato, se $> 3,4$ m/s, intermedio se tra 2,9 e 3,4 m/s e basso se $< 2,8$ m/s. I risultati ottenuti al RHC sono stati poi revisionati in base alle probabilità pre-test stimate. Complessivamente, nei soggetti con un valore di TRV $> 3,4$ m/s è stata riscontrata l'ipertensione polmonare nell'86% dei casi. Tuttavia, nel gruppo considerato come a basso rischio (TRV $< 2,8$ m/s), l'ipertensione polmonare era presente ben nel 40% dei casi, evidenziando come in un'ampia percentuale di

pazienti l'ipertensione polmonare potrebbe essere misconosciuta. Pertanto, risulta mandatorio validare al più presto strumenti di *screening* compositi che tengano in considerazione multipli parametri clinici e funzionali, date le implicazioni prognostiche e le possibili implicazioni terapeutiche, alla luce delle possibili terapie di combinazioni con vasodilatatori ad oggi in fase di sperimentazione.

Bibliografia

- 1 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Society. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-e68.
- 2 Jafari Nezhad A, YektaKooshali MH. *Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2018;13:e0202360.
- 3 Keir GJ, Wort SJ, Kokosi M, et al. *Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization*. Respirology 2018;23:687-94.

Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi

Nel 2018 la letteratura scientifica ha prodotto numerosi articoli inerenti la infettivologia respiratoria, alcuni particolarmente interessanti.

Associazione tra steroidi inalatori e infezioni polmonari da NTM

Le infezioni polmonari da NTM (*Nontuberculous Mycobacteria*) stanno avendo un impatto clinico sempre più importante per le scarse risposte alle terapie e i possibili esiti delle stesse sulle vie aeree rappresentati dalle bronchiectasie con importanti conseguenze in termini di morbidità, mortalità, qualità della vita e impatto economico.

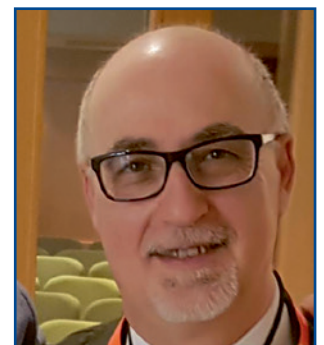
Lo studio caso-controllo in esame ha analizzato una coorte molto ampia di pazienti, più di 600.000 nell'arco di 11 anni (2000-2010), registrati nel sistema informatico dell'assistenza sanitaria del Nord della California con il codice ICD9 relativo ad asma, malattia polmonare cronica ostruttiva e bronchiectasie per le quali venivano documentate, attraverso i registri delle farmacie territoriali, almeno tre prescrizioni di steroidi inalatori (ICS) nell'arco di un anno.

Dalla coorte delle malattie prese in esame sono stati identificati 549 pazienti con infezione polmonare da NTM (età media

64,1 anni, il 63,1% di sesso femminile) confermati da una singola coltura positiva su un broncolavaggio o da almeno due colture positive per NTM su espettorato nell'arco di un anno.

Il *Mycobacterium avium*-intracellulare è stato l'agente patogeno più identificato ($n = 368$ -67,0%) di campioni positivi, seguito da *M. gordonae* ($n = 91$ -16,6%), *M. abscessus* ($n = 29$ -5,3%) e *M. fortuitum* ($n = 25$ -4,6%). Escludendo i pazienti con colture positive solo per *M. gordonae* per la bassissima patogenicità di questo microrganismo, sono stati documentati 16,4 casi di infezione NTM per 10.000 soggetti trattati con steroidi inalatori per malattie delle vie aeree. Questo dato documentava un tasso d'incidenza di infezioni polmonari da NTM più alto tra i pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree (asma nel 59,7% dei casi, BPCO nel 29,4%) rispetto alla popolazione generale.

I soggetti in terapia con ICS (beclometasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone o triamcinolone) avevano una maggiore probabilità di contrarre un'infezione da NTM con documentata relazione dose-risposta, rispetto ai controlli che usavano farmaci diversi (broncodilatatori, montelukast ecc.), corticosteroidi sistemici inclusi (36,3% vs 14,2%). La maggiore



Biagio Carlucci

UOC Pneumologia, PO Madonna delle Grazie, ASM Matera



Biagio Carlucci
biagio.carlucci58@gmail.com

probabilità di contrarre l'infezione da NTM è stata documentata nei pazienti trattati con ICS rispettivamente nei 6, 12 e 24 mesi precedenti l'inizio dello studio (OR a 6 mesi = 2,74; IC95% = 1,83-4,09; $p < 0,01$; OR a 12 mesi = 2,80; IC95% = 1,79-4,37; $p < 0,01$; OR a 24 mesi = 2,51; IC95% = 1,40-4,49; $p < 0,01$). Per i pazienti con infezione da NTM viene anche documentato un maggior utilizzo dei servizi sanitari.

Questo interessante lavoro ha però il limite di non essere controllato randomizzato e pertanto non può dimostrare che gli steroidi inalatori sono responsabili con certezza dell'aumento del numero di infezioni polmonari NTM. Del resto le cause dell'incremento della prevalenza della malattia da NTM sono incerte. Tuttavia, non si può ignorare il fattore potenziale di rischio della terapia corticosteroidica, specie di quella con ICS, nella patogenesi della malattia da NTM. Ciò deve indurre lo pneumologo attento ad un utilizzo più oculato degli steroidi inalatori nella gestione terapeutica delle malattie ostruttive bronchiali.

La polmonite acquisita in comunità (CAP) nell'era dell'invecchiamento globale

La CAP negli anziani è un problema di salute pubblica globale importante per gli alti tassi di morbilità e mortalità, specie nei pazienti con comorbidità quali malattie cardiovascolari, diabete mellito e BPCO con conseguente impatto economico elevato soprattutto per i pazienti ricoverati nelle terapie intensive con ulteriore incremento dei costi e della mortalità che può essere superiore del 25% rispetto alla popolazione generale (10%).

Questo lavoro di revisione pone l'accento sulla presentazione atipica della polmonite negli anziani che spesso si manifesta con alterazione dello stato mentale (delirio), astenia, anoressia, letargia, cadute, tachipnea, tachicardia e meno frequentemente con tosse, dolore pleurico, febbre e leucocitosi. La presentazione atipica può ritardare la diagnosi e la terapia esponendo il paziente a complicanze. La polmonite si presenta talvolta come una esacerbazione o scompenso delle comorbidità (diabete mellito, cardiopatia, BPCO) e nel 30% dei casi gli esami radiografici non sono di aiuto nel processo diagnostico.

Viene documentata l'utilità degli *score* di gravità PSI e CURB-65 per stabilire il *setting* assistenziale più idoneo per la gestione delle CAP e predire il rischio di mortalità.

La diagnosi microbiologica nelle CAP diminuisce progressivamente con l'età. La terapia antibiotica empirica è pertanto un approccio obbligato e si basa sulla gravità della polmonite, fattori di rischio per patogeni multiresistenti ed epidemiologia locale.

L'aderenza alle linee guida ATS/IDAS del 2007 è associata al raggiungimento di miglioramento clinico in tempi più brevi, di riduzione delle degenze ospedaliere e riduzione della mortalità.

Lo *Streptococcus pneumoniae* è l'agente patogeno più frequentemente segnalato nella popolazione anziana. La vaccinazione antipneumococcica è pertanto uno degli

approcci preventivi più importanti per la CAP negli anziani insieme agli interventi finalizzati a controllare i fattori di rischio modificabili in questa popolazione.

Il microbioma polmonare quale *biomarker* di valore prognostico nei pazienti in ventilazione meccanica

Il tratto gastroenterico prossimale è notoriamente ritenuto un importante serbatoio di agenti patogeni associati alle infezioni contratte nelle terapie intensive (ICU). Il ruolo dello stomaco come fonte di colonizzazione tracheale e nella patogenesi delle polmoniti associate a ventilazione (VAP) è tuttavia controverso.

L'utilizzo di inibitori di pompa protonica e di antibiotici in dosi elevate nelle ICU è ritenuto responsabile, nei vari studi, delle alterazioni dell'ecosistema microbico endogeno aprendo la strada alla colonizzazione di agenti microbici opportunisti potenzialmente patogeni come *Clostridium difficile*, *Candida albicans* o *Pseudomonas*.

Questo studio prospettico osservazionale, condotto in Canada su una coorte di pazienti critici in ventilazione meccanica invasiva con alta incidenza di polmonite entro la prima settimana dal ricovero in terapia intensiva (ICU), ha la finalità di profilare la composizione del microbioma batterico di questi pazienti e valutare se la diversità microbica è associata alla gravità della malattia e alla mortalità.

I profili microbici di 65 campioni biologici provenienti da 3 siti anatomici (tratto respiratorio, tratto gastrointestinale superiore e inferiore) di 34 pazienti critici sono stati caratterizzati con la tecnica del sequenziamento genico dell'RNA ribosomiale 16S.

Lo studio ha documentato una diminuzione di microrganismi appartenenti alla famiglia delle *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium* e del genere *Blautia* nel tratto gastrointestinale, mentre nel tratto respiratorio inferiore è stata osservata la riduzione delle famiglie *Veillonella*, *Prevotella* e del genere *Neisseria*. Ne consegue una perdita della distribuzione biogeografica del microbioma tra le vie respiratorie inferiori e il tratto gastrointestinale.

L'alterazione del *pattern* microbiomico del tratto respiratorio inferiore è risultata correlata al punteggio *Apache II* e quindi risulta essere un importante *biomarker* di severità clinica e mortalità dei pazienti in ventilazione meccanica invasiva ricoverati in ICU, aprendo la strada ad interessanti prospettive di ricerca.

Bibliografia di riferimento

- Cilloniz A, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. *Characteristics and management of community-acquired pneumonia in the era of global aging*. Med Sci (Basel) 2018;6.
- Lamarche D, Johnstone J, Zytaruk N, et al. *Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: a prospective observational study*. Respir Res 2018;19:245.
- Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, et al. *Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection*. Ann Am Thorac Soc 2018;15:1169-76.