

## **INTRODUZIONE**

Silvia Campana,  
Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze  
([S.CAMPANA@MEYER.IT](mailto:S.CAMPANA@MEYER.IT))

La storia naturale della fibrosi cistica (FC) è condizionata principalmente dal grado di interessamento del polmone, che si manifesta con un progressivo decremento della funzionalità respiratoria. Le infezioni polmonari si presentano con modalità ricorrente e cronica e persistono per tutta la durata della vita dei pazienti, generando quello stato di flogosi permanente che sta alla base del danno polmonare. Il polmone di pazienti con FC rappresenta un ambiente favorevole alla colonizzazione da parte di batteri patogeni opportunisti. Negli individui sani i batteri inalati vengono rimossi dalla clearance mucociliare e distrutti dal pH acido dello stomaco; i patogeni che eventualmente riescono a superare la clearance mucociliare sono poi eliminati da cellule fagocitiche, aiutate da meccanismi immunologici di vario tipo, inclusi specifici anticorpi opsonizzanti. La colonizzazione batterica delle vie aeree in FC è una combinazione di vari fattori, primi tra i quali gli effetti patofisiologici conseguenti al difetto del gene CFTR, a causa del quale la clearance mucociliare polmonare è ostacolata dalle secrezioni disidratate, e l'abilità di un certo spettro di batteri opportunisti a superare le normali difese polmonari.

La suscettibilità dei pazienti con FC alle infezioni polmonari è nota fin dal 1940; fino all'avvento della terapia antibiotica la maggior parte dei pazienti moriva prima di raggiungere i 5 anni di età, principalmente a causa di infezioni causate da *Staphylococcus aureus*. L'introduzione della penicillina, unitamente ad un programma terapeutico di vasta portata e ad un *follow-up* dei pazienti, effettuato in centri specializzati, ha migliorato in modo drastico la prognosi della malattia e la mortalità è passata dal 61% del 1944 al 18% del 1948. Tutto questo ha consentito di prolungare le aspettative di vita e la media di sopravvivenza arriva oggi a 31,3 anni (CFF, 1998). I dati prospettici indicano, inoltre, uno spostamento della media di sopravvivenza intorno ai 40 anni, il che implica un aumento del numero di pazienti adulti affetti da questa patologia, che attualmente costituiscono circa la metà degli assistiti. Le manifestazioni acute delle malattie del tratto respiratorio sono causate principalmente da batteri (63%), da batteri e virus (13%) e da virus (6%).

### ***Infezioni virali***

I virus respiratori (virus dell'influenza A e B, virus parainfluenzale 1 e 3, *Rhinovirus*, *Adenovirus* e virus respiratorio sinciziale) sono responsabili di alcune esacerbazioni acute della patologia polmonare dei pazienti con FC. Di conseguenza, la funzionalità polmonare di questi pazienti può diminuire del 30% durante le infezioni respiratorie virali. Nell'età pediatrica, a seguito dell'infezione da virus respiratorio sinciziale, si riscontra una maggiore suscettibilità batterica, particolarmente nei confronti di *P. aeruginosa*. Le infezioni virali si comporterebbero quindi da eventi scatenanti. Alcuni studi hanno poi dimostrato che il virus dell'influenza di tipo A può essere associato a grave deterioramento polmonare in pazienti FC e che nei pazienti in fase avanzata di malattia può determinare la morte. Questi dati enfatizzano l'importanza della vaccinazione antiinfluenzale in tale popolazione di pazienti.

### ***Infezioni da miceti***

*Aspergillus fumigatus* si ritrova frequentemente nelle colture delle secrezioni respiratorie dei pazienti con FC. In una percentuale che va dal 5 al 15% circa degli adulti FC, l'infezione da *A. fumigatus* si associa ad aspergillosi broncopolmonare allergica, che si manifesta con sintomatologia di tipo asmatico. Anche *Candida albicans* può essere frequentemente reperita nell'escreato degli adulti FC. Recentemente un ruolo importante è stato riconosciuto anche a *Scedosporium apiospermum*. Inoltre altre specie di miceti sono saltuariamente isolate dai campioni di pazienti con FC. Non ci sono comunque dati che indichino un ruolo dei miceti nella patologia polmonare FC. Tuttavia nei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto polmonare la colonizzazione da miceti può avere gravi implicazioni

cliniche ed è quindi molto importante che il laboratorio di microbiologia sia in grado di segnalarli correttamente.

### **Infezioni batteriche**

Le infezioni polmonari causate da batteri sono particolarmente rilevanti nei pazienti affetti da FC per due principali motivi: rappresentano il fattore di innesco e di mantenimento delle lesioni polmonari e sono la principale causa di malattia e mortalità in FC. La microbiologia delle infezioni polmonari batteriche in FC ha molti aspetti singolari:

- una localizzazione per lo più esclusiva e cronica del germe a livello delle vie aeree, con episodi di esacerbazione che si sovramettono al quadro di base;
- i pazienti con FC non hanno alcuna deficienza immunitaria e seppur colonizzati da germi fin dai primi mesi di vita, raramente manifestano episodi di batteriemia clinicamente rilevanti. Eccetto che per il tratto respiratorio, i pazienti FC non sono più suscettibili degli individui sani alle infezioni;
- le infezioni respiratorie sono causate da un limitato numero di germi opportunisti, di solito *S. aureus*, nei primi anni di vita, e da batteri Gram-negativi non fermentanti (principalmente *P. aeruginosa*) negli anni successivi: infatti con il progredire dell'età del paziente la flora patogena tende a modificarsi;
- una volta avvenuta la colonizzazione da parte di un batterio, si assiste alla sua diffusione a livello di tutto l'apparato respiratorio. Il sistema immunitario dell'ospite è però inefficiente a risolvere l'infezione e nel suo complesso la risposta immune è oggi giudicata più dannosa che utile a causa dei danni provocati dagli immunocomplessi e di uno squilibrio a favore delle citochine pro-infiammatorie, come interleuchina-8 (IL-8) e tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ );
- i germi, a seguito della terapia antibiotica utilizzata, sviluppano progressivamente meccanismi di resistenza che rendono problematico il trattamento delle infezioni;
- esistono ceppi batterici altamente trasmissibili responsabili di infezioni crociate tra pazienti.

I germi patogeni più comunemente responsabili delle infezioni polmonari in pazienti con FC sono batteri appartenenti alle specie *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* e altri batteri non fermentanti il glucosio come *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* e microrganismi appartenenti al *Burkholderia cepacia* complex (Bcc).

I pazienti con FC vanno incontro a infezioni respiratorie fin dai primi mesi di vita; nei bambini piccoli i batteri più frequentemente riscontrati sono *S. aureus* e *H. influenzae*, ma possono essere presenti anche microrganismi come *Streptococcus pneumoniae* e *Enterobacteriaceae*. *S. aureus* è un germe che si ritrova a livello delle cavità nasali del 10% della popolazione sana; la sua facilità a colonizzare la vie aeree dei pazienti fibrocistici è legata all'alto contenuto di NaCl delle secrezioni bronchiali. Poiché è stato osservato che i primi batteri che colonizzano il polmone FC sono *S. aureus* e *H. influenzae*, seguiti successivamente da *P. aeruginosa*, è stato ipotizzato che i primi possano esacerbare l'infiammazione, così da facilitare la seguente colonizzazione delle vie aeree da parte di *P. aeruginosa*.

Le indagini legate alle infezioni polmonari della FC rappresentano una nicchia all'interno del vasto panorama della microbiologia diagnostica. Infatti molti aspetti di questa branca appaiono altamente specialistici, basti pensare allo spettro di microrganismi che interessa questa patologia polmonare; sono in genere un numero molto ristretto di opportunisti che, viste le condizioni estreme dell'habitat di crescita (dovute al particolare microambiente costituito dal polmone FC, ma anche dall'enorme pressione selettiva esercitata dalla terapia antibiotica) hanno caratteristiche peculiari. I batteri infatti reagiscono mettendo in moto una serie di meccanismi di adattamento. La varietà, la ricchezza, e la rapidità di tali adattamenti è sconcertante e ci ricorda che un microrganismo così piccolo e semplice come una cellula batterica non deve mai essere sottovalutato in quanto dimostra una plasticità sconosciuta a molte altre forme di vita.

Per ricordare solo alcuni di questi meccanismi ricordiamo che si isolano dalle vie respiratorie dai pazienti FC batteri che hanno un altissimo tasso di mutazioni genetiche (ceppi ipermutabili) che permettono loro di aumentare le loro possibilità di adattamento; alterazione di attività metaboliche con per diventare meno sensibili l'azione dei farmaci ed anche anomalie metaboliche, in genere sfavorevoli, quali l'incapacità di sintetizzare alcune sostanze (auxotrofismo) vengono trasformate in un vantaggio selettivo. Le cellule batteriche stimulate da questo ambiente particolare di crescita possono organizzarsi, sfruttando funzionali network

di comunicazione, in architetture particolari (biofilm) producendo una matrice esterna che li protegge dalle difese dell'ospite e dall'azione dei farmaci.

Appare quindi chiaro che cimentarsi con questa particolare branca della microbiologia diagnostica rappresenta una sfida per il microbiologo, in corsa continua per contrastare i cambiamenti dovuti agli adattamenti a cui le cellule batteriche vanno incontro per sopravvivere. Specifici e continuamente aggiornati dovranno essere infatti gli approcci tecnici con cui si avvicina a questo gruppo particolarmente difficile di patogeni polmonari.

Anche se peculiare questa nicchia della microbiologia può rappresentare, per molti aspetti, un modello; ad esempio la selezione e l'evoluzione di microrganismi resistenti particolarmente spinta in questo settore può far capire in che modo evolveranno le infezioni da batteri gram negativi non fermentanti quali *P. aeruginosa* in molti altri ambienti e può condizionare la scelta generale dei protocolli e dei trattamenti diagnostici.