

Efficacia di linezolid nel trattamento della nocardiosi: descrizione di un caso e rassegna della letteratura

Linezolid therapy for the treatment of nocardial infection: report of a case and review of the literature

Marco Falcone, Maria Elena Pompeo, Flavia Fabi, Mario Venditti

Dipartimento di Medicina Clinica, Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Italy

INTRODUZIONE

La nocardiosi è una rara infezione causata da batteri aerobi, Gram positivi, del genere *Nocardia* facenti parte del gruppo degli actinomiceti. Le caratteristiche peculiari dell'infezione da *Nocardia* sono la sua insorgenza prevalente in pazienti con varie forme di immunodepressione, soprattutto con alterazioni della immunità cellulo-mediata (HIV-positivi, trapiantati, affetti da patologie autoimmuni, in terapia con farmaci citostatici), la sua tendenza a disseminare virtualmente in qualsiasi organo, soprattutto il sistema nervoso centrale, e la tendenza a recidivare dopo una terapia adeguata se questa non viene somministrata per lunghi periodi (da 6 mesi a 1 anno) [1, 2].

L'incidenza di nocardiosi è stimata molto bassa (circa 500-1.000 nuovi casi all'anno negli Stati Uniti), ma questo dato probabilmente rappresenta una sottostima del fenomeno, in ragione di vari motivi:

- 1) la difficoltà nella diagnosi, che viene compiuta in media molto tardivamente o post-mortem (in una casistica di 93 casi la diagnosi microbiologica fu ottenuta in media dopo 12 mesi dall'inizio dei sintomi);
- 2) la necessità di laboratori di microbiologia di "eccellenza" per la identificazione in laboratorio del patogeno;
- 3) la bassa sensibilità e specificità degli esami non invasivi comunemente utilizzati per ottenere una diagnosi microbiologica;
- 4) una scarsa propensione dei clinici a conside-

rare questo patogeno nel ventaglio delle possibili eziologie microbiche [1, 2].

Il trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) è considerato il farmaco di scelta per questo tipo di infezione, sebbene non siano stati mai condotti studi prospettici randomizzati che hanno paragonato tale antibiotico con altri tipi di molecole. TMP-SMX, nel trattamento prolungato ad alte dosi, può causare fastidiosi effetti collaterali (gastroenterici, ematologici ecc.), e nel corso degli ultimi anni sono state segnalate, in varie specie di *Nocardia*, percentuali di resistenza addirittura superiori al 50% [1].

Tra le molecole attive *in vitro* nei confronti di *Nocardia*, linezolid ha il vantaggio di raggiungere alte concentrazioni tessutali, e può essere somministrato sia in una formulazione endovenosa che orale. In tale articolo viene presentato il caso clinico di un paziente con nocardiosi polmonare trattato con linezolid per intolleranza al TMP-SMX, e viene passata in rassegna l'esperienza clinica presente in letteratura circa il trattamento con linezolid delle infezioni gravi da *Nocardia* spp.

CASO CLINICO

Un uomo di 51 anni, diabetico, affetto da BPCO, ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica, viene ricoverato in Ospedale dove viene posta diagnosi di vasculite di Churg Strauss, e viene trattato con cicli ripetuti di terapia con prednisone e ciclofosfamide.



Figura 1 - Lesioni polmonari escavative da *Nocardia asteroides*.

Dopo 3 settimane di terapia immunosoppressiva si notava un netto miglioramento delle condizioni generali, tali da pianificare la dimissione ospedaliera, ma al giorno 27 di ricovero il paziente presentava febbre fino a 39°C, dispnea, tosse produttiva con emissione di espettorato muco-purulento. All'esame obiettivo del torace si notava la presenza di fini crepitazioni teleinspiratorie, in particolare all'emitorace di sinistra. Gli esami ematochimici documentavano all'emocromo una leucocitosi (WBC 19.000) neutrofila (90%), aumento della VES e della proteina C reattiva. La radiografia del torace mostrava piccoli addensamenti disomogenei nei campi polmonari superiore e medio di sinistra. Si eseguiva quindi una TC del torace che mostrava a sinistra multipli addensamenti nodulari con escavazione centrale che interessavano il lobo superiore e inferiore (Figura 1). L'esame microscopico dell'espettorato evidenziava numerosi leucociti ma alla colorazione di Gram non erano presenti microrganismi. Le emocolture, l'antigenuria per *Legionella* e per pneumococco risultavano negative. Veniva quindi eseguita una broncoscopia con esame microbiologico del lavaggio broncoalveolare (BAL), comprensivo di ricerca di micobatteri tubercolari e non-tubercolari, *Pneumocystis jirovecii*, funghi, germi comuni, che risultava anch'esso negativo. Il paziente veniva trattato empiricamente con piperacillina-tazobactam 4,5 g ogni 8 ore più vancomicina 1 g ogni 12 ore, con scarsa risposta e peggioramento clinico. Vista la mancata risposta alla terapia empirica impostata, e per l'aggravarsi delle condizioni, si decideva di eseguire una nuova broncoscopia

con BAL finalizzata alla ricerca di patogeni atipici o di difficile crescita. Nel sospetto di una eziologia da *Nocardia*, si suggeriva ai microbiologi l'esecuzione, sul nuovo campione di BAL, della colorazione di Kinyoun (che utilizza l'acido solforico all'1% come decolorante al posto dell'alcol acido della colorazione di Ziehl Nielsen), e con tale colorazione si mettevano in evidenza all'esame microscopico bacilli gram positivi a forma filamentosa, debolmente acido resistenti. Si decideva quindi di iniziare trattamento empirico anti-*Nocardia* con TMP (10 mg/kg)-SMX (50 mg/kg) in quattro dosi giornaliere, associato ad amikacina con dosaggio aggiustato secondo la clearance della creatinina del paziente (500 mg e.v. ogni 48 ore). Dopo qualche giorno cresceva su agar-sangue la *Nocardia*, che veniva identificata tramite metodi biochimici come *N. asteroides*.

La terapia con TMP-SMX veniva inizialmente ben tollerata, ma dopo pochi giorni si assisteva alla comparsa di nausea e vomito incoercibili e a un aumento dei livelli di transaminasi, tali da richiedere la sospensione dell'antibiotico. Al giorno 32 si decideva quindi di sostituire TMP-SMX con linezolid 600 mg ogni 12 ore. La terapia con linezolid si accompagnava a miglioramento clinico e radiologico con evidenza, alla TC di controllo del giorno 58, di una riduzione del numero e del diametro delle lesioni cavitare. Dopo 3 settimane di terapia si passava a terapia orale con linezolid e si programmava la dimissione e il proseguimento domiciliare della terapia.

Al giorno 67 di ricovero, tuttavia, il paziente presentava un nuovo episodio di polmonite grave, tale da richiedere il trasferimento di unità di terapia intensiva e l'intubazione orotracheale, sostenuta da un *Enterobacter cloacae* multiantibiotico-resistente [2]. Tale episodio portava all'*exitus* del paziente. L'esame autoptico documentava una polmonite da *E. cloacae* e né all'esame colturale, né all'esame istologico con colorazioni specifiche, veniva evidenziata la *Nocardia* precedentemente isolata.

■ DISCUSSIONE

Le infezioni da *Nocardia* vengono riportate in letteratura con crescente frequenza, probabilmente come conseguenza dell'aumento della popolazione a rischio di infezione, ma anche perché il miglioramento delle tecniche microbiologiche permette oggi di raggiungere una

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche ed esito clinico di 13 pazienti con nocardiosi trattati con linezolid.

<i>Bibliografia</i>	<i>Sesso/età</i>	<i>Tipo di infezione</i>	<i>Condizione predisponente</i>	<i>Durata (mesi) linezolid</i>	<i>Motivo inizio linezolid</i>	<i>Esito</i>	<i>Tossicità linezolid</i>
Moylett (2003)	45/M	Disseminata	Silicosi, steroidi	12	Reazione avversa a TMP-SMX	Guarigione	No
	63/M	Disseminata	Silicosi, steroidi	3	Allergia a TMP-SMX	Recidiva	Anemia
	54/F	Cutanea	Nessuna	2	Fallimento terapia standard	Guarigione	Anemia
	52/F	Disseminata	Nessuna	4	Reazione avversa a TMP-SMX	Guarigione	Pancitopenia+ neuropatia
	6/M	Polmonare	MGC	26	Fallimento terapia TMP-SMX	Guarigione	No
	9/M	Disseminata	MGC	12	Allergia a TMP-SMX	Guarigione	No
Rupprecht (2005)	58/M	Cerebrale	Steroidi	1.6	Test di sensibilità	Miglioramento*	No
Viganò (2005)	13/M	Cerebrale	Trapianto	2	Fallimento terapia TMP-SMX	Guarigione	Anemia
Lewis (2002)	?/M	Disseminata	Trauma	5	Tossicità terapia standard	Guarigione	Pancitopenia
Justiniano (2007)	37/M	Cerebrale	LES, steroidi + ciclofosfamide	NS	Recidiva dopo terapia standard	Miglioramento*	No
Moitra (2003)	29/F	Disseminata	Splenectomia, LES, steroidi	4	Recidiva dopo terapia standard, allergia a TMP-SMX	Guarigione	No (neuropatia da LES?)
Apodaca (2003)	52/F	Disseminata	Nessuno	2.8	Reazione avversa a TMP-SMX	Guarigione	Pancitopenia, acidosi lattica
Falcone (2007)	51/M	Polmonare	MCS, steroidi + ciclofosfamide	1.2	Reazione avversa a TMP-SMX	Miglioramento**	No

MGC = malattia granulomatosa cronica; LES = lupus eritematoso sistemico; NS = non specificato; MCS = Malattia di Churg-Strauss; * = perso al follow-up; ** = deceduto per altre cause.

diagnosi in un maggiore numero di casi. Sono state identificate almeno 16 specie di *Nocardia* che possono causare infezione nell'uomo, e la prevalenza delle varie specie varia nelle differenti aree geografiche. Le specie incluse nel *N. asteroides* "group" sono quelle che più frequentemente sono coinvolte nei casi di nocardiosi viscerale, mentre *N. farcinica* è causa frequente (>50% dei casi) di infezione disseminata e risulta spesso multiantibiotico-resistente [3].

Un'altra specie che spesso risulta antibiotico-resistente, anche ai carbapenemi, è *N. brasiliensis* [4].

Da vari decenni, i sulfamidici, e in particolare TMP-SMX, sono considerati il caposaldo del trattamento della nocardiosi. Tale consenso deriva da pochi studi di tipo retrospettivo che hanno documentato una migliore prognosi clinica nei pazienti trattati con TMP-SMX, da alcune considerazioni farmacocinetiche (ottima penetrazione di questo antibiotico in vari compartimenti tissutali, compreso il sistema nervoso centrale, e alte concentrazioni sieriche dopo assunzione orale) e da studi *in vitro* che hanno documentato un evidente sinergismo tra TMP e SMX nei confronti di *Nocardia* [4, 5].

Tuttavia la terapia con TMP-SMX presenta alcune limitazioni, quali la possibile insorgenza, in caso di terapie prolungate, di effetti avversi come febbre, rash, mielosoppressione e tossicità renale, e l'emergenza di specie di *Nocardia* resistenti ai sulfamidici [6, 7]. Tra le varie terapie antibiotiche alternative (imipenem, ceftriaxone, amikacina, minociclina, amoxicillina-clavulanato, fluorochinoloni), linezolid ha il vantaggio di essere attivo *in vitro* virtualmente su tutte le specie di *Nocardia*, di avere una biodisponibilità pari al 100% nella formulazione orale, e di concentrarsi eccellentemente nel sistema nervoso centrale e nel polmone, vale a dire i due organi più frequentemente colpiti dall'infezione; i limiti all'utilizzo del farmaco sono la possibile tossicità ematologica e neurologica, e il fatto che gli effetti derivanti dall'uso di questo farmaco per periodi prolungati non sono perfettamente noti [7-10].

Tramite la ricerca su PubMed degli articoli in lingua inglese contenenti le parole chiave "linezolid" e "*Nocardia*", sono stati identificati in letteratura un totale di 13 casi di nocardiosi trattati con linezolid, le cui caratteristiche clinico-microbiologiche sono riassunte nella Tabella 1 [11-17]. In tutti i casi pubblicati, il trattamento con linezolid ha rappresentato una terapia di secon-

da linea conseguente a fenomeni di tossicità della terapia con TMP-SMX (7 casi, 54%), al fallimento della terapia con TMP-SMX (3 casi, 23%) o con altre associazioni antibiotiche (2 casi, 15%), e in un caso (7.6%) per la sensibilità *in vitro* al solo linezolid di un ceppo multiresistente di *N. farcinica*. La maggioranza dei pazienti trattati aveva una infezione disseminata con coinvolgimento cerebrale.

Tutti i pazienti trattati hanno avuto una buona risposta clinica al trattamento, con 9 (69.2%) pazienti guariti senza recidive successive alla sospensione dell'antibiotico, 3 (23%) pazienti migliorati ma persi al *follow-up* (2 casi) o deceduti successivamente per altre cause (1 caso), 1 paziente (7.6%) con recidiva dell'infezione dopo 3 settimane dalla sospensione del linezolid. Nel complesso, la risposta al trattamento è stata positiva in più del 90% dei casi. La durata della terapia è risultata compresa in un range di 1,2-26 mesi, generalmente utilizzando la formulazione orale dopo un ciclo iniziale di terapia endovenosa. Sei pazienti (46.1%) hanno presentato effetti collaterali da attribuire al linezolid: in 5 casi si è trattato di fenomeni di tossicità midollare (in un caso associata ad acidosi lattica) e in un caso un paziente ha sviluppato una neuropatia associata a pancitopenia; in tutti i casi, i fenomeni tossici si sono risolti dopo sospensione del farmaco e non hanno causato danni permanenti o gravi per i pazienti. È singolare l'osservazione che nessuno dei pazienti trattati per un periodo di tempo ≥ 12 mesi abbia sviluppato effetti collaterali della terapia.

In conclusione, il caso presentato, insieme ai casi già pubblicati in letteratura, dimostra che linezolid rappresenta una valida opzione terapeutica in caso di nocardiosi, con percentuali di risposta clinica superiori al 90%. L'uso di linezolid, quindi, può essere considerato in tutti i casi che presentano una scarsa risposta clinica ai sulfamidici o in cui il sulfamidico debba essere sospeso per l'insorgere di effetti collaterali, soprattutto nei pazienti con interessamento cerebrale o polmonare. Un monitoraggio clinico e laboratoristico può permettere una corretta valutazione dei possibili effetti collaterali della terapia con linezolid, i quali, una volta diagnosticati, tendono a regredire dopo la precoce sospensione del farmaco.

Key words: *Nocardia*, trimethoprim/sulfamethoxazole allergy, linezolid.

RIASSUNTO

Il trattamento della nocardiosi è molto complicato, specialmente in caso di coinvolgimento del sistema nervoso centrale o in presenza di specie multiresistenti, quali *Nocardia farcinica*. Linezolid, il primo oxazolidinone approvato per l'uso clinico, presenta una eccellente attività in vitro nei confronti di *Nocardia* species e raggiunge alte concentrazioni tessutali nel parenchima cerebrale e polmonare, che sono

spesso interessati dall'infezione. Viene descritto il caso di un paziente con nocardiosi polmonare e intolleranza al trimetoprim-sulfametossazolo che fu trattato con successo con linezolid, e vengono passati in rassegna tutti i casi di nocardiosi trattati con questo antibiotico pubblicati in letteratura. Sulla base delle evidenze disponibili, linezolid appare una opzione efficace del trattamento della nocardiosi.

SUMMARY

Treatment of *Nocardia* infections continues to be difficult, especially for central nervous system infections or disseminated diseases and when sustained by highly drug-resistant species such as *Nocardia farcinica*. Linezolid, the first oxazolidinone approved for clinical use, shows an excellent in vitro activity against all species of *Nocardia*, and achieves good central nervous system

and lung concentrations. We describe the case of a patient with pulmonary nocardiosis and intolerance to trimethoprim/sulfamethoxazole successfully treated with linezolid, and review all the published cases of systemic nocardiosis treated with this agent. On the basis of the available evidence, linezolid appears an effective option for the treatment of nocardiosis.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Mootsikapun P., Intarapoka P., Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996-2001. *Int. J. Antimicrob. Agents* 9, 154-158, 2005.
- [2] Perilli M.G., Mezzatesta M.L., Falcone M. et al. Class I integron-borne blaVIM-1 carbapenemase in a strain of *Enterobacter cloacae* responsible for a fatal pneumonia (Submitted to Microbial Drug Resistance).
- [3] Torres O.H., Domingo P., Pericas R. et al. Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19, 205-212, 2000.
- [4] Glupczynski Y., Berhin C., Janssens M., Wauters G. Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp from clinical specimens by Etest. *Clin. Microbiol. Infect.* 12, 905-912, 2006.
- [5] Wilson J.P., Turner H.R., Kirchner K.A., Chapman S.W. Nocardial infections in renal transplant recipients. *Medicine* (Baltimore). 68 (1), 38-57, 1989.
- [6] Khan Z., Al-Sayer H., Chung T.D. et al. Antimicrobial susceptibility profile of soil isolates of *Nocardia asteroides* from Kuwait. *Clin. Microbiol. Infect.* 6, 94-98, 2000.
- [7] Cabrera-Vera L., Gomez-Flores A., Escalante-Fuentes W.G., Welsh O. In vitro activity of PNU-100766 (linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 3629-3630, 2001.
- [8] Brown-Elliott B.A., Ward S.C., Crist C.J. et al. In vitro activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 1295-1297, 2001.
- [9] Myrianthefts P., Markantoni S.L., Vlachos K. et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 3971-3976, 2006.
- [10] Conte J.E. Jr, Golden J.A., Kipps J., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1475-1480, 2002.
- [11] Moitra R.K., Auckland C., Cawley M.I. et al. Systemic nocardiosis in a splenectomized patient with systemic lupus erythematosus: successful treatment using linezolid. *J. Clin. Rheumatol.* 9, 47-50, 2003.
- [12] Justiniano M., Glorioso S., Dold S., Espinoza L.R. *Nocardia* brain abscesses in a male patient with SLE: successful outcome despite delay in diagnosis. *Clin. Rheumatol.* 26, 1020-1022, 2007.
- [13] Rupprecht T.A., Pfister H.W. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur. J. Neurol.* 12, 536-542, 2005.
- [14] Viganò S.M., Edefonti A., Ferraresso M. et al. Successful medical treatment of multiple brain abscesses due to *Nocardia farcinica* in a paediatric renal transplant recipient. *Pediatr. Nephrol.* 20, 1186-1188, 2005.
- [15] Lewis K.E., Ebdon P., Wooster S.L. et al. Multi-system infection with *Nocardia farcinica*-therapy with linezolid and minocycline. *J. Infect.* 46, 199-202, 2003.
- [16] Moylett E.H., Pacheco S.E., Brown-Elliott B.A. et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin. Infect. Dis.* 36, 313-318, 2003.
- [17] Apodaca A.A., Rakita R.M. Linezolid-induced lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 348, 86-87, 2003.