

# Nocardiosi disseminata in paziente emofilico: un problema di diagnosi differenziale

## **Disseminated nocardiosis in a patient with haemophilia: a problem of differential diagnosis**

Gianni Gattuso<sup>1</sup>, Donatella Tomasoni<sup>1</sup>, Alfredo Scalzini<sup>2</sup>, Paolo Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Malattie Infettive Azienda Ospedaliera "Carlo Poma", Mantova, Italy;

<sup>2</sup>I Divisione Malattie Infettive Spedali Civili Brescia, Brescia, Italy

### INTRODUZIONE

La nocardiosi è una malattia poco frequente, diffusa ubiquitariamente e in qualunque classe di età, anche se la sua incidenza è maggiore tra gli anziani di sesso maschile; si tratta di una malattia infettiva granulomatoso-suppurativa acuta o cronica, generalmente causata dal bacillo aerobio Gram-positivo *Nocardia asteroides*, saprofita del terreno. Sono fattori predisponenti le neoplasie linforeticolari, il trapianto d'organo, le terapie corticosteroidi o altre terapie immunosoppressive e le malattie polmonari, anche se circa la metà dei pazienti non presenta comorbidità preesistenti [1, 2]. La nocardiosi è stata anche riconosciuta come infezione opportunistica nei pazienti con infezione da HIV in fase avanzata [3]. Nel 1994 è stata pubblicata una raccolta di 131 casi (a partire dal 1950) di ascessi cerebrali da *Nocardia* [4]. Di questi pazienti, solamente il 34% era immunodepresso (trapianto, AIDS, trattamento steroideo prolungato, linfoma/leucemia); la maggior parte non presentava fattori di rischio noti. *N. asteroides* generalmente penetra nell'organismo attraverso i polmoni e raramente attraverso il tratto gastroenterico o la cute; la malattia sistemica inizia a livello polmonare, ma poi *Nocardia* può disseminarsi per via ematogena con formazione di ascessi cerebrali in circa un terzo dei casi o, meno frequentemente, renali o in altri organi. È possibile il verificarsi di ascessi cutanei o sottocutanei. Se non trattata, la nocardiosi causata da *N. asteroides* è di regola fatale. Tra i pazienti che vengono sottoposti a terapia antibiotica appropria,

la mortalità è elevata (>50%) nei soggetti immunocompromessi con infezione disseminata e bassa (15% di mortalità) nei soggetti immunocompetenti con lesioni localizzate ai polmoni. L'antibioticoterapia prolungata, frequentemente con sulfamidici, deve essere somministrata per circa sei mesi e sino ad un anno, in relazione alla risposta del paziente e al coinvolgimento pluriorganico; talvolta può rendersi necessaria una terapia soppressiva cronica. Il farmaco di scelta è il trimethoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX); altri antibiotici sono utilizzabili, compreso linezolid [5].

### CASO CLINICO

Si tratta di un paziente di sesso maschile, caucasico, 57 anni di età; in anamnesi ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitore, glaucoma bilaterale in terapia topica, tiroidite autoimmunitaria, psoriasi. Giunto all'osservazione presso l'Unità Operativa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera "Carlo Poma" di Mantova trasferito dall'Unità Operativa di Medicina generale, ove era stato degente alcuni mesi prima per sindrome emorragica esordita con sanguinamento in occasione di lievi ferite cutanee, poi evidenziatasi con comparsa di ecchimosi soprattutto agli arti inferiori, indii ematomi ed emartro dolente dell'articolazione tibio-tarsica sinistra. Tramite il dosaggio dei fattori della coagulazione, che mostrò una quasi assoluta assenza di fattore VIII ed elevato titolo di Ab anti-fattore VIII, venne posta diagnosi di "emofilia A acquisita", verosimilmente

te idiopatica, non su base iatrogena; questa patologia si presenta in tal modo in circa il 50% dei casi, mentre negli altri pazienti entro un anno dall'esordio si estrinseca la malattia sottostante: autoimmune, neoplastica, ecc. Vennero quindi intrapresi trattamento con fattore VIII attivato e terapia immunosoppressiva con prednisone ad alte dosi (100 mg/die) e ciclofosfamide 2 mg/kg/die. Si rilevò netto miglioramento dei dati ematologici per incremento del livello di fattore VIII, decremento dell'inibitore, calo di aPTT, ma contemporaneamente anemia e linfopenia ( $L 500/mm^3$ ) con neutrofili conservati. Il paziente proseguì la terapia immunosoppressiva; venne di nuovo ricoverato un mese dopo per addominalgie da emobilia con sovradistensione colecistica, regredita con sola terapia medica. Dopo tre mesi di terapia completa normalizzazione del livello di fattore VIII e di aPTT, con scomparsa dell'inibitore; contemporaneamente si evidenziò un calo del-

la conta linfocitaria con  $CD4+ 350/mm^3$ ; pertanto venne diminuito il dosaggio degli immunosoppressori.

Il paziente venne ricoverato nuovamente in Luglio 2009 per febbre serotina-notturna ad andamento settico, accompagnata da mialgie e torcoalgie destre; dopo aver eseguito radiografia del torace con esito negativo, Mantoux negativa e terapia domiciliare con ciprofloxacina per due settimane senza esito. Eseguiti esami microbiologici/sierologici: EBV-DNA negatività, Ag solubile *Cryptococcus* negativo, positività CMV-DNA 1260 copie/ml, emocolture per batteri ed urocultura negative, dosaggio IFN-gamma negativo. Venne iniziata terapia con valganciclovir; eseguiti TAC encefalo con esito negativo e radiogramma toracico che rilevò "Sollevamento dell'emidiaframma destro, affastellamento della trama alla base destra, con modesto versamento pleurico; multiple mammellonature lungo la marginocostale ai 2/3 inferiori. Ndp a sx" (Figura 1). Ecografia addominale senza reperti patologici.

Esami all'ingresso: tipizzazione linfocitaria  $CD4 33\%: 100/mmc$ ,  $CD8 50\%: 151/mm^3$ ,  $CD4/CD8 0.66$ ;  $CD3 85\%: 261/mm^3$ ;  $CD19$  (linfociti B)  $3\%: 9/mmc$ ;  $CD 16$  (NK)  $10\%: 31/mm^3$ . Tutti i parametri risultarono ampiamente sotto i limiti di norma. Ipogammaglobulinemia 5,1 g/L; IgG e IgM sotto la norma.

Trasferito con tali dati presso l'U.O. Malattie Infettive di Mantova il 22/7/2009, iniziò trattamento antibiotico con piperacillina-tazobactam. TAC polmonare (Figura 2): "A livello dell'emitorace destro presenza di ispessimento della cornice pleurica laterale e con maggior evidenza della pleura alla doccia costovertebrale in sede sovrabasale. Lesione solida con



Figura 1 - Radiogramma toracico.



Figura 2 - TAC polmonare eseguita al trasferimento del paziente presso l'U.O. Malattie Infettive di Mantova (22/7/2009).

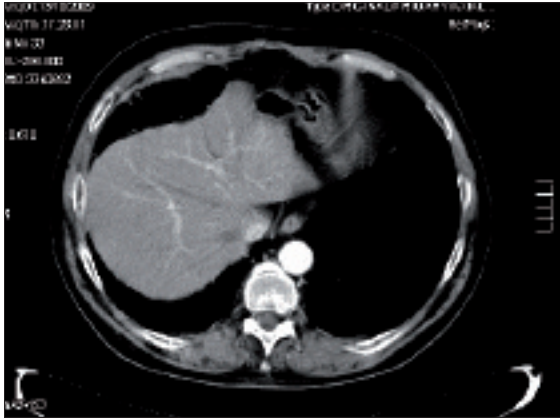


Figura 3 - TAC polmonare in corso di trattamento (4/8/2009).

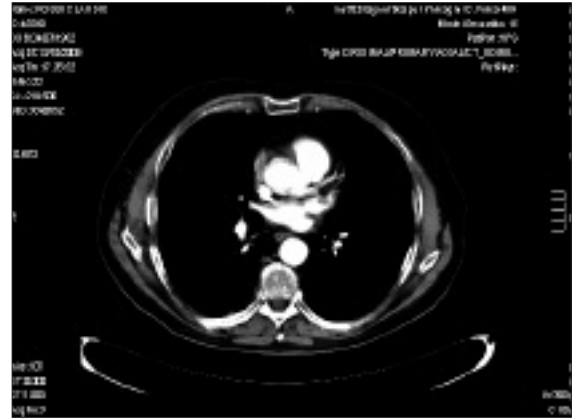


Figura 4 - TAC polmonare in corso di trattamento, dopo 11 settimane di terapia.

asse maggiore 6,5 cm che apparentemente infiltrava l'arteria polmonare destra. Multiple lesioni solide nodulari parenchimali ad entrambi gli ambiti polmonari: lesioni sostitutive? Minimo versamento pleurico bilaterale, linfadenopatia sovra- e sottocarenale". Vennero eseguiti vari accertamenti bioumorali e sierologici; le emocolture risultarono positive per *Nocardia* spp. Pertanto la terapia venne variata iniziando imipenem/cilastatina 1 g tid associato ad amikacina 1 g qd e cotrimossazolo 960 mg tid per via endovenosa. Tale trattamento venne eseguito per 3 settimane, poi si proseguì con il solo trimethoprim-sulfametossazolo, per os (960 mg bid) dopo la dimissione, per ulteriori 60 giorni. Si proseguì il prednisone come da parere internistico, mentre il valganciclovir venne interrotto al trentesimo giorno, dopo negativizzazione del CMV-DNA. Esami eseguiti durante la degenza: Hb 8,6 g/dl >10.4; GB 5310/mm<sup>3</sup> >10000 >6140 (N 89%, L 6%); PLT 347000; PCR 234 mg/L >163 >12; VES 107>45; CD3 79%: 255/mm<sup>3</sup>, CD4 18%: 57/mm<sup>3</sup>, CD8 54%: 185; INR 1,17, aPTT 1,18, fattore VIII° >150%.; EGA lieve alcalosi respiratoria con ipossiemia moderata. Oncomarkers negativi. Esami colturali: emocolture, colturale espettorato e BAS positivi per *Nocardia* spp. (antibiogramma: S a amikacina, linezolid, gentamicina, R a amoxiclavulanato, ciprofloxacina, eritromicina, imipenem, ceftriaxone). Esame citologico BAS ed istologico da TBB: negativo per CTM. Esami strumentali in corso di trattamento: TAC polmonare 4/8/2009 (Figura 3): "Reperto di ispessimenti nodulari della cornice pleurica laterale ed alcune nodulazioni del parenchima bilateralmente. Riduzione della lesione della doccia

costovertebrale sovrabasale, con piccole cavitazioni; ridotta la linfadenopatia sottocarenale, versamento pleurico bilaterale, sottile versamento pericardico". Addome: "Lesioni espansive nodulari del VI-VII-VIII segmento epatico. Trombosi della vena renale sinistra. Al III medio del rene sinistro raccolte sottocapsulari di pochi mm. Non linfonodi addominali". Controllo TAC torace 1/9 "Significativa riduzione dell'ispessimento pleurico mammellonato segnalato e delle lesioni parenchimali, diminuita la lesione della doccia costovertebrale, ridotti i linfonodi come pure il versamento pleurico, in riduzione le lesioni epatiche". Il paziente venne dimesso in discrete condizioni generali, con tale quadro TAC, in terapia con cotrimossazolo orale e in *follow-up* clinico, bioumorale e radiologico.

Dopo la dimissione venne rivalutato con esami ematochimici, che rilevarono miglioramento progressivo degli indici bioumorali, in particolare normalizzazione dell'emocromo, degli indici epatici e dei marcatori flogistici, nonché miglioramento del livello delle sottopopolazioni linfocitarie. Clinicamente il paziente si mantenne in condizioni generali buone, con miglioramento progressivo della cenestesi, costante apiressia ed incremento ponderale. Controllo TAC dopo 11 settimane di terapia (Figura 4): completa risoluzione delle lesioni, esiti parenchimali, scomparsa del versamento pleurico e pericardico, linfadenopatie risolte, fegato completamente nella norma.

Quindi il paziente venne giudicato in remissione completa; la terapia venne sospesa proseguendo ancora per due mesi circa lo steroide; la valutazione dell'assetto immunitario post-tera-

pia dimostrò normalizzazione della conta linfocitaria con mantenimento di parametri ematochimici nella norma.

## ■ DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il caso clinico descritto è parso agli Autori degno di segnalazione per l'inconsueta espressione clinica e radiologica in un paziente con quadro di immunodeficienza acquisita per emofilia A e trattamento corticosteroidico secondario. Il quadro clinico era particolarmente eclatante, con *imaging* sospetto per patologia neoplastica: le lesioni pleuriche avevano orientato verso un possibile mesotelioma con localizzazioni secondarie epatiche; inoltre vi era dubbia infiltrazione dell'arteria polmonare destra, elementi che ponevano problematiche evidenti in diagnosi differenziale. Il reperto successivo di *Nocardia* spp. da espettorato, broncoaspirato e istologia

hanno permesso di formulare la diagnosi; si segnala peraltro il rilievo del microrganismo da emocoltura, evento non comune. Recentemente è stato pubblicato da Autori giapponesi un caso di localizzazione ascessuale muscolare in un paziente con emofilia A, ma si tratta di un caso aneddotico, in quanto in letteratura si rilevavano in precedenza segnalazioni di Nocardiosi disseminata (anche da cause iatrogene) in pazienti di altra tipologia, come i broncopneumopatici cronici, compresi rari casi con bronchiectasie, e come i trapiantati di polmone e rene [2, 6-9]. Il verificarsi di un caso con disseminazione sistemica in un paziente con emofilia A acquisita è particolarmente interessante anche per le problematiche evidenti di diagnosi differenziale con altre patologie, gravate da possibile *outcome* sfavorevole.

**Keywords:** Nocardia, haemophilia, immunodeficiency.

### RIASSUNTO

Nocardia è diffusa ubiquitariamente nel suolo e nella polvere. Il polmone rappresenta il sito iniziale di infezione nei pazienti immunocompromessi a causa dell'inalazione di microrganismi vivi. *Nocardia asteroides* è la specie patogena di Nocardia isolata più di frequente. La forma polmonare può mimare la tubercolosi e le infezioni stafilococciche e micotiche. La forma disseminata si verifica frequentemente nei pazienti con immunodeficit e patologie predisponenti come le malattie croniche

granulomatose e l'infezione da HIV, nonché nei soggetti sottoposti a chemioterapia citotossica, trapianti d'organo o terapie steroidee prolungate. La localizzazione infettiva sottocutanea invece è conseguente a inoculo traumatico del microrganismo. Gli Autori descrivono un caso clinico relativo a un paziente con emofilia A acquisita, che venne ricoverato per nocardiosi disseminata con caratteri sospetti per neoplasia. Il quadro patologico si risolse completamente grazie alla terapia antibiotica.

### SUMMARY

*Nocardia* is found worldwide in soils and dust. In immunocompromised patients the lungs appear to be the most common initial site of infection from the inhalation of free living organisms. *Nocardia asteroides* is the most commonly isolated pathogenic *Nocardia* species. Pulmonary nocardiosis may mimic tuberculosis, staphylococcal or mycotic infections. Disseminated disease mainly occurs in immunocompromised patients with underlying illnesses such as chronic granulomatous dis-

ease, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and in patients undergoing cytotoxic chemotherapy, organ transplantation or prolonged glucocorticoid treatment. Subcutaneous infection occurs from trauma-related inoculation of the organism. The authors describe a clinical case regarding a patient with acquired haemophilia A, admitted to the hospital because of disseminated nocardiosis mimicking a neoplastic disease. He recovered completely after antibiotic treatment.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Martínez R., Reyes S., Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 14, 3, 219-227, 2008.
- [2] Peleg A.Y., Husain S., Qureshi Z.A., et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin. Infect Dis.* 44, 10, 1307-1314, 2007.
- [3] Alnaum H.M., Elhassan M.M., Mustafa F.Y., Hamid M.E. Prevalence of *Nocardia* species among HIV-positive patients with suspected tuberculosis. *Trop. Doct.* 41, 4, 224-226, 2011.
- [4] Mamelak A.N., Obana W.G., Flaherty J.F., et al. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 35, 4, 622-631, 1994.
- [5] Falcone M., Pompeo M.E., Fabi F., Venditti M. Efficacia di linezolid nel trattamento della nocardiosi: descrizione di un caso e rassegna della letteratura. *Infezioni in Medicina* 2, 94-98, 2008.
- [6] Yamanouchi J.J., Abe T., Azuma T., et al. Acquired hemophilia complicated with multiple muscle abscess by *Nocardia*. *Rinsho Ketsueki* 50, 6, 495-498, 2009.
- [7] Forner G., Mengoli C., Fuser R., Scotton P.G. Disseminazione di nocardiosi polmonare a seguito di agobiopsia transtoracica: due casi clinici. *Infezioni in Medicina* 2, 115-119, 2010.
- [8] Ferrer A., Llorenç V., Codina G., de Gracia-Roldán J. Nocardiosis and bronchiectasis. An uncommon association? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23, 2, 62-66, 2005.
- [9] Minero M.V., Marín M., Cercenado E., Rabadán P.M., Bouza E., Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 88, 4, 250-261, 2009.