

Infezioni da micobatteri tubercolari «drug resistant»

Presentazione di un caso clinico

NICOLE GEMIGNANI

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE

CLINICA DI MALATTIE INFETTIVE, ASST SANTI PAOLO E CARLO - PRESIDIO OSPEDALIERO SAN PAOLO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Santi Paolo e Carlo



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Presentazione del caso

Donna trans di 22 anni di origini brasiliane seguita presso gli Ambulatori di Malattie Infettive per infezione da HIV.

- Diagnosi 10/2018, nadir CD4 613/uL (26%), 237953 cp/mL. Da 11/2018 in cART con TAF/FTC + DRV/c. Ultimi parametri (01/2019) CD4 500/uL, HIV-RNA 499 cp/mL
- 7/04/19 in PS febbrile per diarrea da tre giorni. Agli EE GB 6000/uL, PCR 7.9 mg/L, Na 131 mEq/L. Dimessa con diagnosi di gastroenterite acuta.
- 11/04 nuovamente in PS per cefalea frontale → TC encefalo negativa per acuzie. Dimessa.
- 12/04 di nuovo in PS per febbre, cefalea, diarrea e vomito → RX torace: addensamento paracardiaco destro → somministrato ceftriaxone ed prescritto cefixoral (non assunto)
- 16/04 accesso in DH per persistenza sintomi → EE: non franca leucocitosi, PCR 11 mg/L, Na 123 mEq/L → ricoverata per accertamenti.



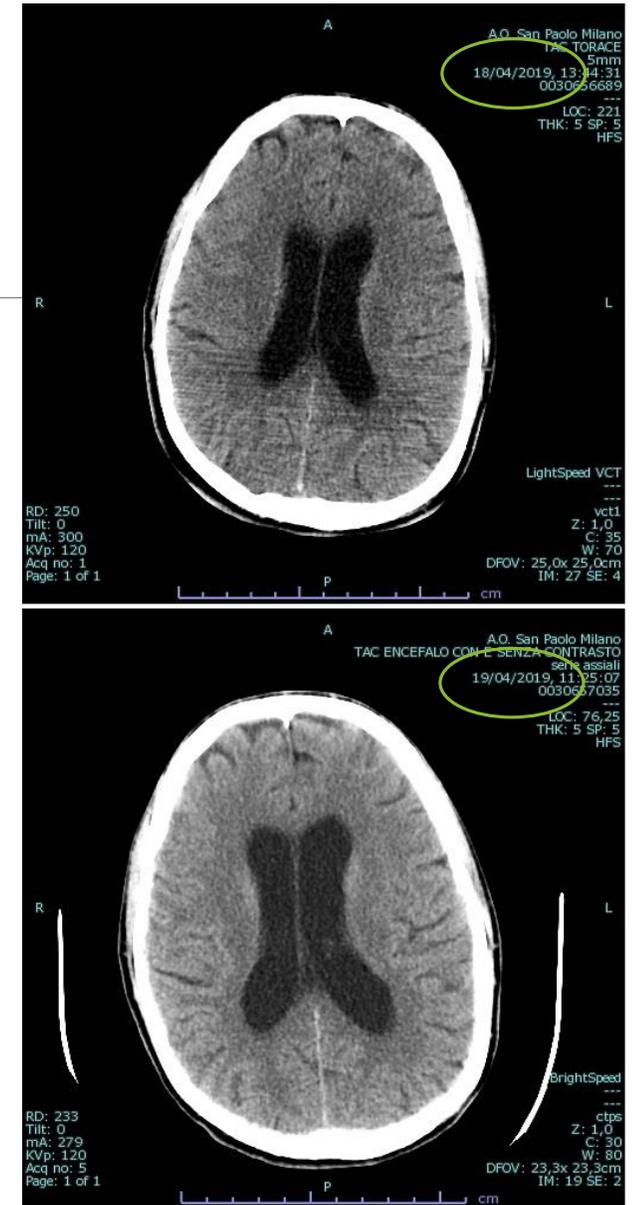
Tubercolosi meningoencefalica

* Ricovero in Malattie Infettive:

- Diagnosi di **SIADH**.
- Peggioramento dello stato cognitivo. Eseguite:
 - o TC encefalo basale (18/04): negativa per acuzie
 - o PL: - chimico-fisico liquor: GB 450/mmc, proteine 172 mg/dL, glucosio < 20 mg/dL
 - PCR-BK positiva per **MTB complex rifampicina-R**.
 - o TC encefalo cmc (19/04): dilatazione ventricolare senza segni ostruttivi con spazi liquorali periencefalici conservati.
- Inizio terapia con **ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + ISONIAZIDE + LINEZOLID**.

* Trasferimento in Neurochirurgia (19-21/04):

- rachicentesi evacuativa: 50 mL di liquor torbido incolore normoteso. → miglioramento del quadro neurologico
- aggiunta in terapia **LEVOFLOXACINA**.
- Stop cART.



...e polmonare pre-XDR

Micobatteri - Identificazione molecolare
Antibiogramma antitubercolari I livello **Mycobacterium tuberculosis complex**
POSITIVO

isolamento di:

Antibiogramma	1 Ceppo 1	Mycobacterium tuberculosis complex		
	CMI			
Isoniazide 0.1 µg/ml.		R		
Etambutolo 5 µg/ml.		R		
Rifampicina 1 µg/ml.		R		
Pirazinamide 100 µg/mL		R		

Antibiogramma antitubercolari II livello **POSITIVO**

isolamento di:

Antibiogramma	1 Ceppo 1	Mycobacterium tuberculosis complex		
	CMI			
Amikacina		S		
Kanamicina		S		
Etionamide		R		
Capreomicina		S		
Linezolid		S		
PAS - Ac. ParaAminoSalicilico		S		
Moxifloxacina		R		

M. tuberculosis: resistenza antitubercolari I livello
Mutazioni:

rpoB katG inhA

Conclusioni diagnostiche

RIFAMPICINA;
ISONIAZIDE Low Level
ISONIAZIDE High Level

le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:
Resistente
Resistente
Resistente

M. tuberculosis: resistenza antitubercolari II livello
Mutazioni:

gyrA

Conclusioni diagnostiche:

FLUOROCINOLONI
KANAMICINA High Level
KANAMICINA Low Level
AMIKACINA
CAPREOMICINA

le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:
Resistente
Sensibile
Sensibile
Sensibile
Sensibile

* Ritrasferita in Malattie Infettive:

- TC encefalo cmc di controllo(24/04): comparsa di due focali aree tondeggianti ipodense ai nuclei della base di sinistra di **natura ischemica** (conferma a RMN encefalo cmc) → introdotta ASA 100mg.
- FBS (24/04): su **BAL PCR-BK** positiva per **MTB complex rifampicina-R**
- Pervenuto esito colturale BK su liquor cefalorachidiano (3/05)

→ Terapia: ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + ISONIAZIDE + LINEZOLID + LEVOFLOXACINA → **ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + LINEZOLID + AMIKACINA + TERIZIDONE + MEROPENEM + AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO**

→ Reintrodotta cART con Descovy + Rezolsta

* Trasferimento a Sondalo per la prosecuzione delle cure (8-20/05)

... complicata da lesioni ischemiche cerebrali ai nuclei della base di sinistra e TEP

* Nuovo ricovero in Malattie Infettive:

- quadro di agitazione psicomotoria con tratti aggressivi.
- TC torace e addome: **TEP** segmentaria e subsegmentaria arteria polmonare LIS, altri difetti di riempimento al LID. Plurimi micronoduli centrolobulari con ground-glass lobo superiore e inferiore di destra e al LIS.
- Terapia al momento del trasferimento: ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + LINEZOLID + AMIKACINA + TERIZIDONE + MEROPENEM + AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO + **PROTIONAMIDE**
- ➔ **ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + LINEZOLID + AMIKACINA + TERIZIDONE + MEROPENEM + AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO + PAS.**

Antibiogramma	1 Mycobacterium tuberculosis complex		
	Ceppo 1		
	<i>CM1</i>		
Isoniazide 0.1 µg/ml.		R	
Etambutolo 5 µg/ml.		R	
Rifampicina 1 µg/ml.		R	
Pirazinamide 100 µg/mL		R	
	<i>CM1</i>		
Amikacina		S	
Kanamicina		S	
Etionamide		R	
Capreomicina		S	
Linezolid		S	
PAS - Ac. ParaAminoSalicilico		S	
Moxifloxacin		R	

* Dimessa con aggancio in DH Ospedale Careggi (13/06/2019)

Terapia alla dimissione: **LINEZOLID + TERIZIDONE + AMIKACINA + ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE + AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO + PAS**

Osservazioni: Evoluzione delle linee guida dal 2018...

TB pre-XDR: TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) insieme o ad un fluorochinolone o ad uno dei tre farmaci inettibili di seconda linea

Linee guida (2018): Indicazione all'utilizzo di almeno 4 molecole con accertata suscettibilità, utilizzando farmaci in maniera gerarchica partendo dal gruppo 1 al gruppo 5: usare qualsiasi farmaco del gruppo 1 che sia efficace, usare un aminoglicoside o polipeptide iniettivo efficace (gruppo 2), usare un fluorochinolone (gruppo 3), usare i farmaci del gruppo 4 per completare un regime ad almeno 4 farmaci. In caso di regimi con meno di quattro farmaci efficaci, da considerare l'aggiunta di due molecole dal gruppo 5.

Terapia alla dimissione:

LINEZOLID + TERIZIDONE + AMIKACINA +
ETAMBUTOLO + PIRAZINAMIDE +
AMOXICILLINA/AC. CLAVULANICO + PAS

	CMI	
Isoniazide 0.1µg/ml.		R
Etambutolo 5µg/ml.		R
Rifampicina 1µg/ml.		R
Pirazinamide 100µg/mL		R
	CMI	
Amikacina		S
Kanamicina		S
Etionamide		R
Capreomicina		S
Linezolid		S
PAS - Ac. ParaAminoSalicilico		S
Moxifloxacina		R

Table 7.1 GROUPS OF DRUGS TO TREAT MDR-TB^a

Group	Drugs (abbreviations)
Group 1: First-line oral agents	<ul style="list-style-type: none"> pyrazinamide (Z) ethambutol (E) rifabutin (Rfb)
Group 2: Injectable agents	<ul style="list-style-type: none"> kanamycin (Km) amikacin (Am) capreomycin (Cm) streptomycin (S)
Group 3: Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> levofloxacin (Lfx) moxifloxacin (Mfx) ofloxacin (Ofx)
Group 4: Oral bacteriostatic second-line agents	<ul style="list-style-type: none"> para-aminosalicylic acid (PAS) cycloserine (Cs) terizidone (Trd) ethionamide (Eto) protionamide (Pto)
Group 5: Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB	<ul style="list-style-type: none"> clofazimine (Cfz) linezolid (Lzd) amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv) thioacetazone (Thz) imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) high-dose isoniazid (high-dose H)^b clarithromycin (Clr)

... al 2021

TB pre-XDR: TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) ed anche a un fluoro-chinolone (mentre TB XDR presenta, in aggiunta, resistenza anche ad uno/due dei farmaci del gruppo A (bedaquilina, linezolid).

Linee guida (2021)*:

- Regime shorter totalmente orale contenente **bedaquilina** per una durata di 9-12 mesi: bedaquilina (per 6 mesi) associata a levofloxacina/moxifloxacina, etionamide, etambutolo, isoniazide ad alto dosaggio, pirazinamide e clofazimina (per 4 mesi), quindi fase di continuazione con levofloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutolo e pirazinamide. di almeno 6 mesi dopo la conversione dell'esame colturale con associazione di almeno
- Regime longer: impostare regime contenente almeno 4 farmaci efficaci, di cui 3 farmaci del gruppo A e almeno 1 farmaco del gruppo B (entrambi del B se non possibile usare tutti e 3 i farmaci del gruppo A). Se non possibile utilizzare uno o più farmaci dei Gruppi A e B, aggiungere uno o più farmaci del Gruppo C. Prolungare il trattamento per una durata di almeno 18-20 mesi totali o per almeno 15-17 mesi dopo la conversione del colturale.

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bedaquiline	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange					
High-dose isoniazid	Orange	Orange	Orange	Orange	Blue	Blue					
Ethionamide/prothionamide	Orange	Orange	Orange	Orange	Blue	Blue					
Levofloxacin	Orange	Blue	Blue								
Clofazimine	Orange	Blue	Blue								
Pyrazinamide	Orange	Blue	Blue								
Ethambutol	Orange	Blue	Blue								

Orange = standardized MDR/RR-TB treatment course.
Blue = added months if still smear-/culture-positive after 4 months of treatment.

GRUPPO FARMACO

A	Levofloxacina/moxifloxacina Bedaquiline Linezolid
B	Clofazimina Cicloserina/Terizidone
C	Etambutolo Delamanid Pirazinamide Imipenem-cilastatina o Meropenem (+clavulanato) Amikacina (o streptomicina) Etionamide/Protionamide PAS

* WHO consolidated guidelines on tuberculosis _ drug-resistant tuberculosis treatment, 2021

Grazie per l'attenzione

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Santi Paolo e Carlo



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

