

TB or not TB? Questo è il dilemma

TB or not TB? This is the dilemma



Kim Lokar Oliani¹ (foto)
Davide Biondini¹
Federico Fracasso¹
Marina Saetta¹
Manuel G. Cosio^{1 2}

Riassunto

La nocardiosi polmonare è una rara forma di polmonite, causata dai batteri Gram-positivi della specie *Nocardia* che possono causare infezioni particolarmente gravi, in particolare nei soggetti immunodepressi, ma non solo. La presentazione clinica e radiologica della nocardiosi polmonare è aspecifica e spesso sovrapponibile a quella di altre patologie infettive croniche più comuni, soprattutto della tubercolosi. Per tale motivo la diagnosi viene posta tardivamente, e questo sta alla base di un'elevata mortalità.

Presentiamo il caso di una donna con una storia clinico-radiologica suggestiva di tubercolosi, che si è rivelata invece una nocardiosi polmonare. La diagnosi corretta ha consentito di impostare un trattamento antibiotico mirato con risoluzione del quadro infettivo.

Summary

*Pulmonary nocardiosis is a rare cause of pneumonia caused by Gram-positive bacteria of the *Nocardia* species. These bacteria may cause severe infection particularly in immunocompromised hosts. Clinical and radiological features may resemble those of other more common chronic infections, mainly tuberculosis. As a consequence, the diagnosis is often delayed, thus determining a high mortality. We present the case of a patient with a clinical and radiological history evocative for tuberculosis, that later proved to be pulmonary nocardiosis. The correct diagnosis allowed us to start specific antibiotic treatment, which led to the complete resolution of the infectious process.*

Caso clinico

Donna di 56 anni, ex-fumatrice (dai 20 ai 37 anni, fino a 20 sigarette/die; circa 15 pack/years), insegnante presso un istituto di scuola media superiore, esposta in età infantile a un caso noto di tubercolosi (padre). In anamnesi patologica remota si segnalano malattia da reflusso gastroesofageo (in terapia con inibitori di pompa protonica) e tiroidite di Hashimoto.

L'inizio della storia clinica risale al 2014, con la comparsa di tosse produttiva con episodi di emoftoe ricorrenti, in assenza di iperpiressia o altra sintomatologia associata. La radiografia del torace iniziale (non disponibile alla nostra visione) e la visita pneumologica eseguite all'epoca in altra sede non rilevavano lesioni pleuro-polmonari né alterazioni dell'obiettività toracica. Una successiva valutazione otorinolaringoiatrica evidenziava unicamente dei segni indiretti di reflusso gastroesofageo. Venivano comunque consigliate TC del torace ed eventuale

broncoscopia, che la paziente decideva di non eseguire, data la progressiva e completa risoluzione del quadro clinico.

Nei successivi 3 anni la paziente continuava ad accusare saltuari episodi di emoftoe, che attribuiva al concomitante reflusso gastroesofageo, non adeguatamente controllato dalla terapia farmacologica. Non venivano eseguiti quindi ulteriori accertamenti radiologici né broncoscopici e la paziente veniva persa al *follow-up*.

Dal 2017 gli episodi di emoftoe diventavano più frequenti e si associavano a tosse produttiva di escreato chiaro, sudorazioni notturne, calo ponderale (circa 3 kg in due mesi), astenia e dispnea da sforzo ingravescente.

La radiografia del torace (Figura 1a), eseguita su consiglio del medico curante, evidenziava la presenza di due addensamenti in sede apicale destra, con segni di escavazione e con alcune minute lesioni nodulariformi circostanti. L'esame obiettivo del torace permetteva di apprezzare delle

¹ U.O.C. Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi di Padova
² Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal

Parole chiave

Polmonite • Infezioni polmonari • Nocardiosi • Tubercolosi • Emoftoe

Key words

Pneumonia • Pulmonary infections • Nocardiosis • Tuberculosis • Hemoptoe

Ricevuto il 3-7-2018.

Accettato il 4-9-2018.



Kim Lokar Oliani
U.O.C. Pneumologia
Dipartimento di Scienze
Cardiologiche Toraciche e Vascolari
Azienda Ospedaliera e Università
degli Studi di Padova
via Giustiniani, 2
35128 Padova
kim.lokaroliani@aopd.veneto.it

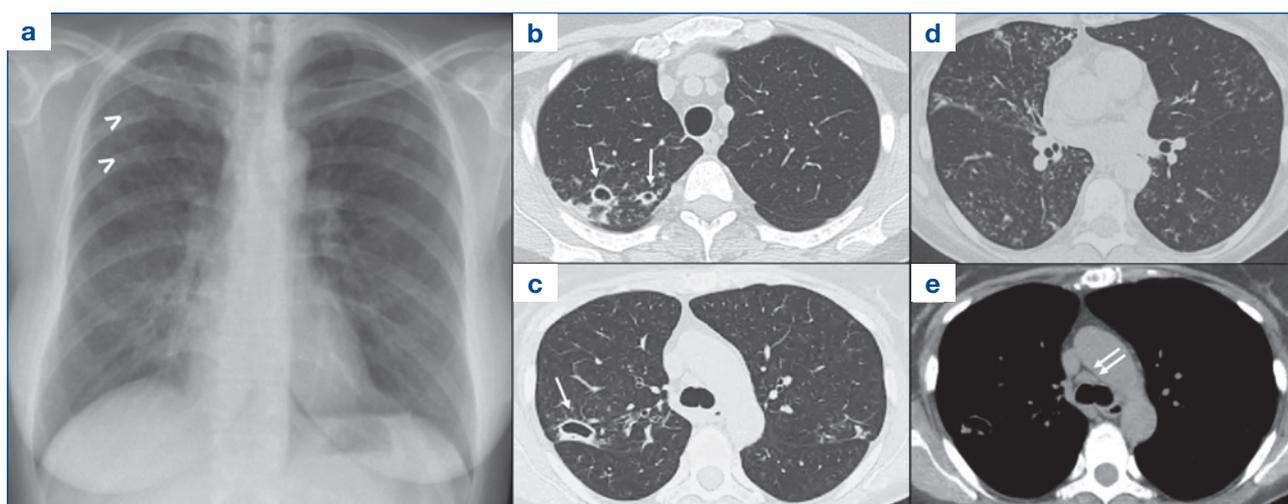


Figura 1. a) Radiografia del torace che evidenzia due addensamenti polmonari escavati (punte bianche) al lobo superiore destro e un quadro micronodulare diffuso bilateralmente agli apici polmonari; b-c) TC del torace che mostra tre lesioni escavate (freccie bianche) al lobo superiore destro posteriormente; d) micronoduli polmonari diffusi tipo “tree-in-bud” ai campi medio-inferiori bilateralmente e e) linfadenopatia mediastinica paratracheale.

crepitazioni sparse ai campi polmonari superiori bilateralmente.

L'inizio della storia clinica risale al 2014, con tosse produttiva ed emoftoe ricorrente, in assenza di ipertensione o altri sintomi e lesioni pleuro-polmonari alla Rx torace.

La successiva TC del torace mostrava tre lesioni escavate al lobo superiore destro posteriormente (Figura 1b-c), con micronoduli sia perilesionali che diffusi ai campi polmonari medio-inferiori bilateralmente (Figura 1d) e una linfadenopatia mediastinica (Figura 1e). Nel sospetto di tubercolosi bacillifera, la paziente veniva sottoposta a una broncoscopia con Lavaggio Broncoalveolare (BAL); tuttavia, l'esame microscopico diretto (colorazione di *Ziehl-Neelsen*), la PCR per micobatteri e il colturale non evidenziavano la presenza di micobatteri e non risultavano diagnostici. Gli esami ematochimici prescritti per escludere un'eventuale genesi vasculitica/autoimmune, un possibile deficit immunitario primitivo o secondario (test HIV), un'infezione fungina (beta-D-glucano) o una tubercolosi latente (Quantiferon) erano tutti negativi.

La paziente veniva sottoposta a una seconda broncoscopia con BAL che evidenziava all'esame microscopico diretto la presenza di patogeni Gram-positivi compatibili con *Nocardia*.

La paziente veniva pertanto sottoposta a una seconda broncoscopia con BAL, che evidenziava all'esame microscopico diretto la presenza di patogeni Gram-positivi compatibili con *Nocardia*. La paziente

veniva quindi ricoverata e trattata con terapia antibiotica di combinazione con cotrimossazolo e imipenem per 10 giorni, seguita poi a domicilio da una terapia con il solo cotrimossazolo per 3 mesi. I successivi controlli clinico-radiologici documentavano un significativo miglioramento del quadro.

Discussione

La *Nocardia* è un genere di batteri Gram-positivi che formano filamenti ramificati molto simili alle ife fungine. La parete cellulare presenta una debole acidoresistenza, simile a quella dei micobatteri, con i quali la *Nocardia* può essere confusa. Questi batteri sono aerobi obbligati, catalasi-positivi e presenti ubiquitariamente nell'ambiente, in particolare in terreni ricchi di sostanze organiche e acqua stagnante. Se ne conoscono più di 100 specie, 33 delle quali possono causare infezioni negli essere umani¹.

Anche se i pazienti immunocompromessi sono più a rischio di sviluppare un'infezione da *Nocardia*, circa il 50% dei casi colpisce soggetti immunocompetenti.

Anche se i pazienti immunocompromessi (soggetti trapiantati oppure con storia di HIV, diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, linfomi, alcolismo cronico) sono più a rischio di sviluppare un'infezione da *Nocardia*, circa il 50% dei casi colpisce soggetti immunocompetenti. L'incidenza stimata nella popolazione generale del Nord America, Europa e Australia è bassa (circa 0,4 casi su 100.000 abitanti), anche se pare in aumento, sia per il numero crescente di soggetti immunocompromessi, sia per le più precise tecniche di

analisi microbiologica che hanno migliorato l'accuratezza diagnostica¹. Dal punto di vista epidemiologico, è riportata una lieve predilezione per il genere maschile (1,4-3:1 = M:F), con un'età media di insorgenza tra la quinta e la sesta decade di vita². L'interessamento polmonare è il più comune, anche se un contemporaneo coinvolgimento cutaneo o cerebrale è presente in circa la metà dei casi^{1,2}. I sintomi, spesso a lenta insorgenza e cronici, sono aspecifici e includono febbre, tosse, emoftoe e, nei casi più avanzati, dispnea.

La presentazione radiologica è variabile e aspecifica, di solito caratterizzata da infiltrati reticolo-nodulari localizzati o diffusi, consolidazioni e cavitazioni, associati o meno a versamento pleurico.

La presentazione radiologica è altrettanto variabile e aspecifica, di solito caratterizzata dalla presenza di infiltrati reticolo-nodulari localizzati o diffusi, consolidazioni e cavitazioni, associati o meno a versamento pleurico^{2,3}. La diagnosi è difficile, sia per l'aspecificità delle manifestazioni clinico-radiologiche, sia perché l'isolamento del batterio, ancorché possibile in colture non specifiche per i funghi e i micobatteri (Agar tamponato con estratto di lievito e carbone), richiede più tempo rispetto alla maggioranza degli altri agenti infettivi. L'amplificazione genetica tramite PCR rappresenta un'alternativa rapida e affidabile per l'identificazione del patogeno, ma è più dispendiosa e non sempre disponibile¹. Il trattamento della nocardiosi richiede una terapia antibiotica con cotrimossazolo a dosi più o meno elevate, a seconda dell'estensione dell'infezione e delle comorbidità (es. AIDS). Nel caso di infezioni diffuse è consigliata l'associazione con uno o più tra i seguenti antibiotici: amikacina, imipenem/meropenem, linezolid, sulfonamidi, fluorochinolonici e cefalosporine di terza generazione⁴. La mortalità rimane comunque elevata sfiorando il 50%, anche nei casi in cui il trattamento sia adeguato e tempestivo³.

Nel nostro caso l'ipotesi diagnostica più plausibile, almeno inizialmente, era la tubercolosi polmonare in virtù della storia di un pregresso contatto e del quadro clinico-radiologico. L'isolamento della Nocar-

dia su broncoaspirato ha invece consentito di porre la diagnosi corretta, dato che le due infezioni si possono presentare con un quadro clinico-radiologico praticamente sovrapponibile. Inoltre, nel nostro caso l'assenza di una condizione di immunodeficienza, congenita o acquisita, rendeva meno probabile il sospetto di nocardiosi polmonare, visto che la prevalenza della nocardiosi polmonare è più bassa nei soggetti immunocompetenti³.

La stretta interazione tra gli specialisti coinvolti è fondamentale per l'ottimizzazione dell'iter diagnostico e terapeutico.

La stretta interazione tra gli specialisti coinvolti (pneumologo, radiologo, infettivologo, microbiologo) è fondamentale per l'ottimizzazione dell'iter diagnostico e terapeutico. Il ritardo in una di queste due fasi, infatti, è il principale fattore determinante la prognosi sfavorevole della malattia.

Conclusioni

La nocardiosi polmonare è una rara forma di polmonite che, seppure non frequente, deve essere considerata nella diagnosi differenziale dei casi di sospetta tubercolosi polmonare o di polmonite non responsiva ai comuni antibiotici anche in pazienti immunocompetenti. La gestione multidisciplinare dei casi di nocardiosi è di vitale importanza per una diagnosi tempestiva e un trattamento mirato ed efficace.

Bibliografia

- 1 Fatahi-Bafghi M. *Nocardiosis from 1888 to 2017*. Microb Pathog 2018;114:369-84.
- 2 Singh A, Chhina D, Soni RK, et al. *Clinical spectrum and outcome of pulmonary nocardiosis: 5-year experience*. Lung India 2016;33:398-403.
- 3 Takiguchi Y, Ishizaki S, obayashi T, et al. *Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 30 cases*. Intern Med 2017;56:1485-90.
- 4 Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. *Current treatment for nocardia infections*. Expert Opin Pharmacother 2013;14:2387-98.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.