

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia



Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo

**ASST Pavia**

**ATS Pavia**



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

# GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

## con il Policlinico San Matteo

Aula Magna "C. Golgi" & WEBINAR

### **Il nemico nascosto.**

**Un'infezione batterica insidiosa in un paziente  
cardiotrapiantato.**

Elena Seminari

SC Malattie Infettive 1

Patrizia Cambieri

SC Microbiologia e Virologia



## Complications after Heart Transplantation: Hope for the Best, but Prepare for the Worst

Ana Carolina Alba\*, Eva Bain, Nicholas Ng, Madeleine Stein, Kathleen O'Brien, Farid Foroutan and Heather Ross

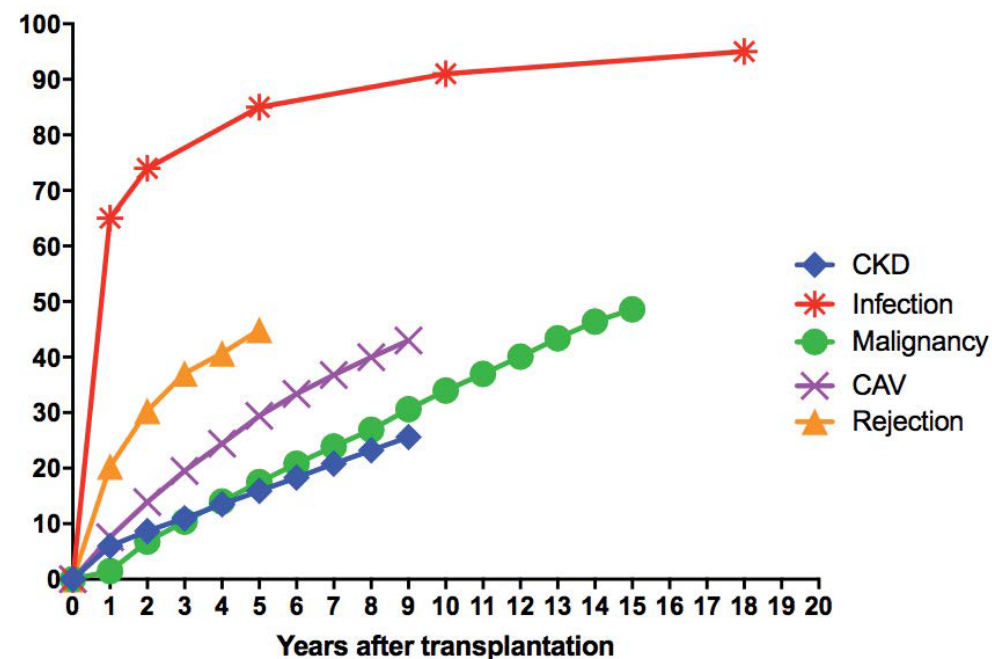
Division of Cardiology, Toronto General Hospital - University Health Network, Canada

The incidence of malignancy increases with time following transplant, with 2.6%, 14.1%, and 27.9% of individuals developing any malignancy after 1, 5, and 10 years respectively

This incidence is approximately 3 to 4-fold greater than age-matched controls in the general population

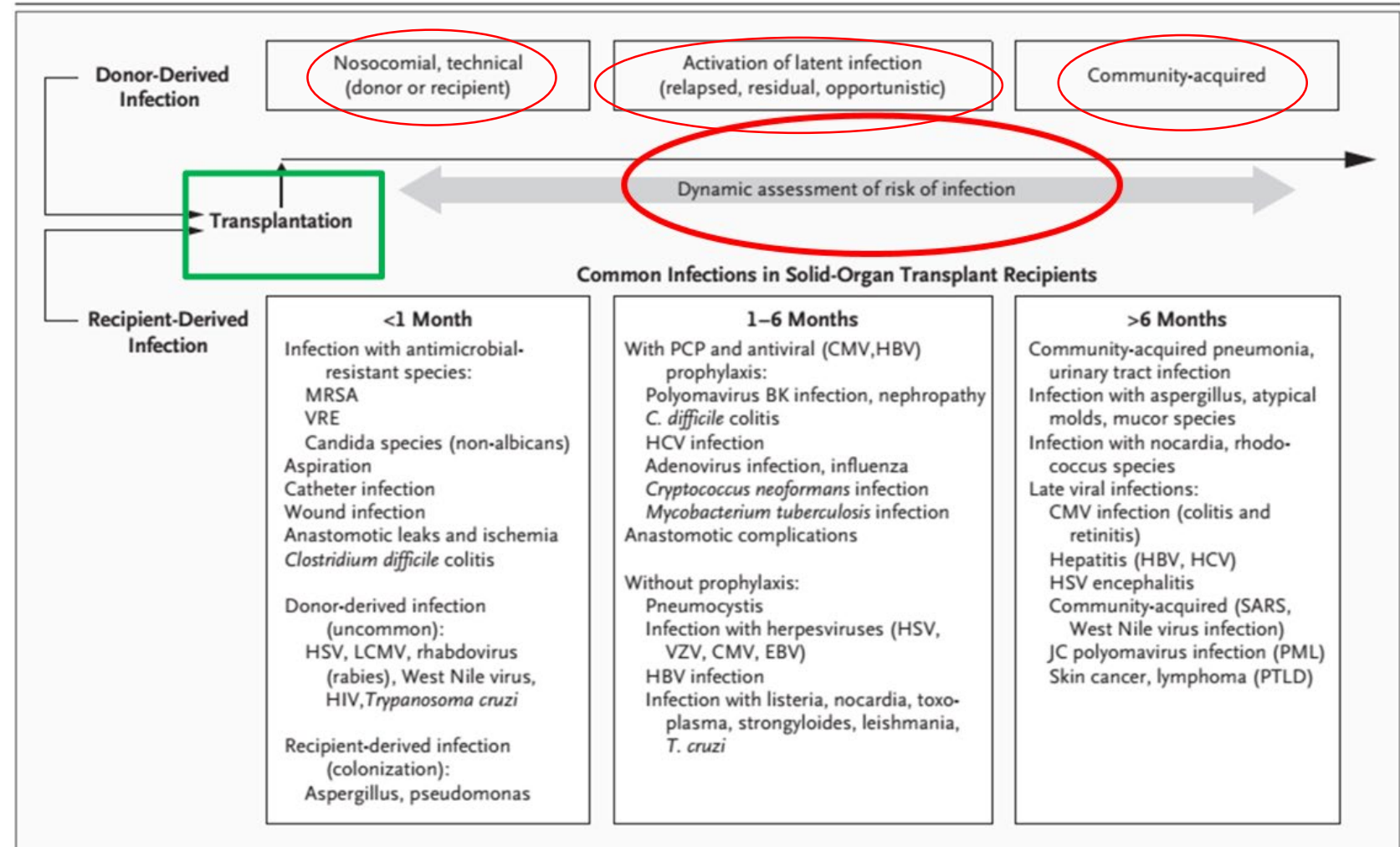
Skin malignancies and lymphomas are the most commonly reported cancers,

Other reported cancers following heart transplant include Kaposi's sarcoma, adenocarcinoma, melanoma, as well as solid tumors affecting the prostate, lung, bladder, breast, cervix, colon, and kidney



# Infection in Solid-Organ Transplant Recipients

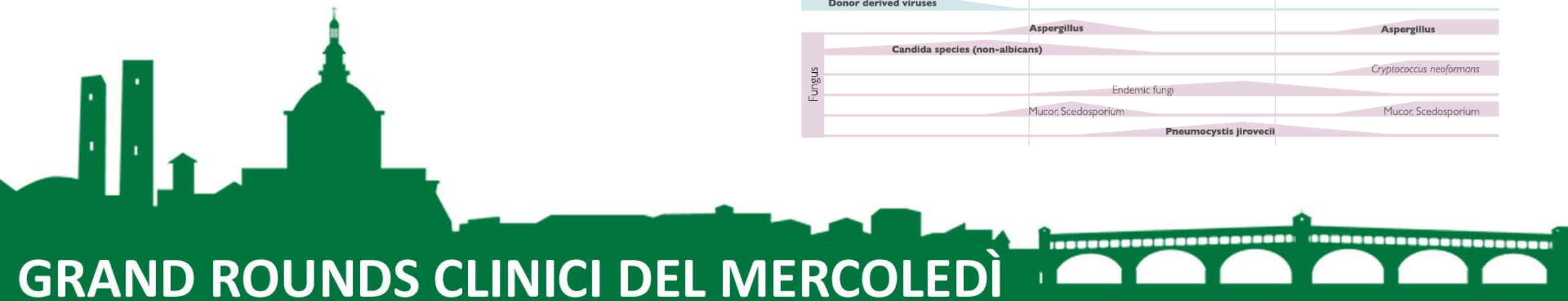
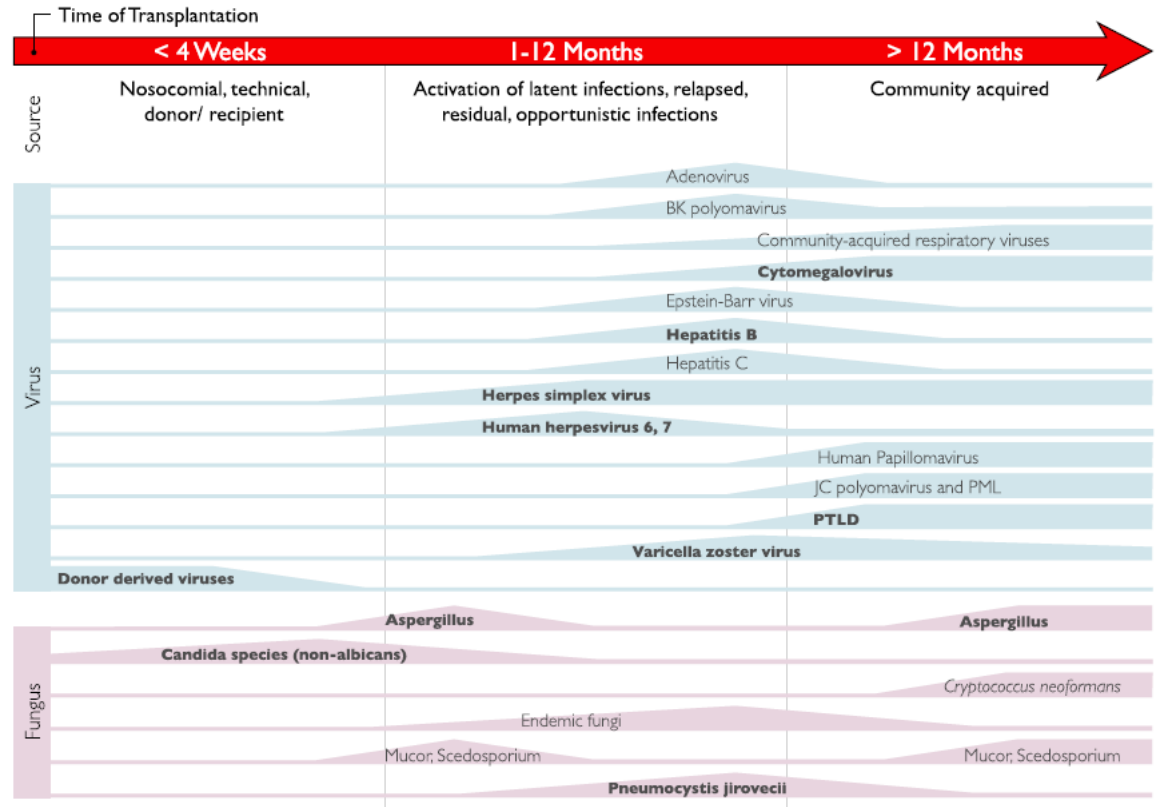
Jay A. Fishman, M.D.



## Comprehensive Review

# Infection in Organ Transplantation

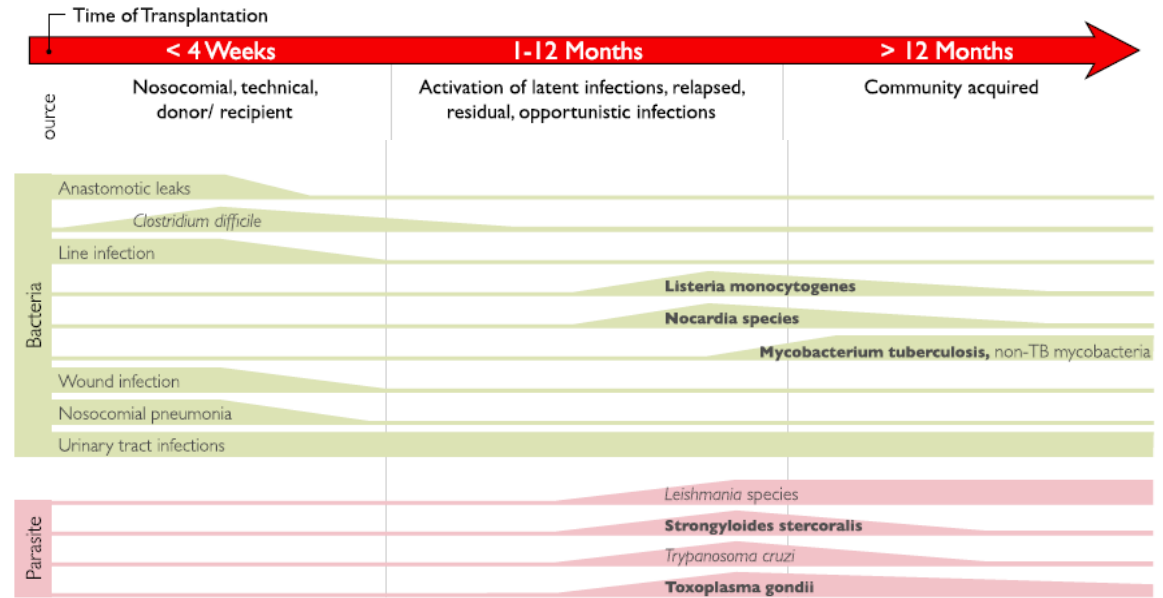
## Timeline of Common Post-Transplant Infections



## Comprehensive Review

# Infection in Organ Transplantation

## Timeline of Common Post-Transplant Infections





## Net State of Immunosuppression

- Immunosuppressive Therapy: Type, Temporal Sequence, and Intensity
- Prior therapies (Chemotherapy or Antimicrobials)
- Mucocutaneous Barrier Integrity (catheters, lines, drains)
- Neutropenia, Lymphopenia, Hypogammaglobulinemia (often drug-induced)
- Technical complications (graft injury, fluid collections, wounds)
- Underlying immune defects (e.g. Genetic polymorphisms, autoimmune disease)
- Metabolic conditions: uremia, malnutrition, diabetes, alcoholism/cirrhosis, advanced age
- Viral infection (e.g., herpesviruses, hepatitis B and C, HIV, RSV, influenza)



Expect the Unexpected



Paziente di 59 anni, maschio  
APR: ipertensione arteriosa, fumatore  
31/12/22 ACC per STEMI  
ECMO V-A.  
PTCA+stent medicato su IVAp-m e diagonale e posizionato IAPB 1:1.  
severa ipocinesia con FE<10%



Posto in lista di trapianto urgente in area nazionale in data 2/01/23



Trapianto ortotopico di cuore in data 06/01/24

Decorso post operatorio

complicato da IRA su IRC con CRRT

stenosi serrata biforcazione femorale dx e occlusione femorale profonda trattata con TEA il 7/01

### **Complicanze infettive post trapianto**

Batteriemia da *Serratia mercrescens*

Polmonite da *K pneumoniae* KPC

Riattivazione di CMV (D+/R+)

Dimesso in data 9/2/23 con terapia immunosoppressiva

Tacrolimus Micofenolato mofetile Prednisone





# Screening pre-trapianto ricevente

Markers epatite	HAV, HBV, HCV
Sierologia HIV e sifilide	
Sierologia herpes virus	HSV 1 e2, CMV, VZV, EBV
Sierologia Toxoplasmosi	
Sierologie morbillo, rosolia e parotite	
Quantiferon	
Tampone nasale	MRSA, MSSA
Tampone rettale	ESBL, CRE
Sierologia Strongyloides	



Tabella 4.

## OMS

Lista delle popolazioni candidate allo screening ed indicazioni al PT
Adulti ed adolescenti HIV+ a bassa probabilità di avere la TB attiva dovrebbero ricevere la terapia preventiva (PT) come parte di un pacchetto completo di cura dell'HIV. La terapia deve essere somministrata ai pazienti che assumono la terapia antiretrovirale, alle donne in gravidanza e a coloro che sono stati trattati in precedenza per TB, a prescindere dal grado di immunodepressione ed anche quando non sia disponibile un test per LTBI. <sup>a</sup> ( <i>forte raccomandazione, elevata evidenza</i> )
I bambini ≤5 anni contatti familiari di persone con TB polmonare batteriologicamente confermata e che, a seguito di un'adeguata valutazione clinica o secondo le linee guida nazionali, non hanno la TB attiva, dovrebbero ricevere la PT per TB anche quando non sia disponibile un test per LTBI. ( <i>forte raccomandazione, elevata evidenza</i> )
I bambini ≥5 anni, gli adolescenti e gli adulti, contatti familiari di persone con TB polmonare batteriologicamente confermata e che, a seguito di un'adeguata valutazione clinica o secondo le linee guida nazionali, non hanno la TB attiva, possono ricevere la PT per TB anche quando non sia disponibile un test per LTBI. ( <i>forte raccomandazione, evidenza bassa</i> )
I candidati alla terapia con anti-TNF, o in dialisi, o candidati ad un trapianto di organo solido o emopoietico, o con silicosi, dovrebbero essere sistematicamente testati e trattati per LTBI. ( <i>forte raccomandazione, evidenza bassa o molto bassa</i> )
Il test sistematico per la diagnosi di LTBI ed il trattamento dovrebbero essere considerati per i carcerati, gli operatori sanitari, gli immigrati da paesi ad alta prevalenza di TB, i senza fissa dimora e per i tossicodipendenti. ( <i>raccomandazione condizionata, certezza nella stima degli effetti bassa o molto bassa</i> )
Il test sistematico per la diagnosi di LTBI ed il trattamento non sono raccomandati per le persone diabetiche, coloro che fanno abuso di alcol, i fumatori e coloro che sono sottopeso a meno che non appartengano ai gruppi di rischio elencati nelle precedenti raccomandazioni. ( <i>raccomandazione condizionata, certezza nella stima degli effetti molto bassa</i> )

<sup>a</sup> Considerazione: il test per LTBI non è un requisito essenziale per iniziare una PT in persone HIV+. Le persone HIV+ con un test per LTBI positivo sono quelle che hanno maggiori benefici rispetto a coloro che hanno un test per LTBI negativo. I test per LTBI possono essere utilizzati, quando fattibili, per identificare tali individui.

<sup>b</sup> Considerazione: in questo gruppo, la conferma della LTBI tramite IGRA, o TST o TBST, sarebbe auspicabile. Il trattamento della TB potrebbe essere giustificato in assenza di test, basandosi sulla valutazione del rischio individuale di esposizione e per lo sviluppo della TB attiva in una determinata situazione.

Nella **Figura 2** è riportato l'algoritmo (cascata di prevenzione) per la gestione di soggetti candidati allo screening e al trattamento dell'infezione tubercolare.

Tabella 6 - Criteri per la selezione del test per infezione tubercolare (ECDC)

Gruppo	Test preferibile	Motivazioni
Bambini ≤ 5 anni	TST	Sistema immunitario dei bambini, difficoltà nel prelievo di sangue, pochi dati sulle performance degli IGRA nei bambini più piccoli
Vulnerabili e popolazioni difficilmente raggiungibili	IGRA	Non necessitano di una seconda visita per la lettura dell'esito
Pazienti immunocompromessi (inclusi gli HIV+)	Combinazione di TST e IGRA (test in parallelo) <sup>a</sup>	I test per LTBI sono meno sensibili negli immunocompromessi. Per non perdere delle persone infettate da <i>M.tuberculosis</i> che potrebbero avere dei significativi problemi dovuti alla TB, è auspicabile un approccio più inclusivo
Popolazioni migranti	Sono accettabili gli IGRA o il TST (gli IGRA preferibili se è necessario testare un numero elevato di soggetti)	Non necessitano di una seconda visita per la lettura dell'esito degli IGRA
Persone vaccinate con il BCG	IGRA	Il TST potrebbe essere falsamente positivo per la precedente vaccinazione con BCG

<sup>a</sup> dopo l'inizio della terapia antiretrovirale, che può ristabilire la risposta immunitaria, la ripetizione dei test per LTBI può essere riconsiderata per pazienti HIV+ con un precedente esito negativo al TST o all'IGRA.

PERCORSO DIAGNOSTICO

## DIAGNOSI IMMUNOLOGICA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

 Coordinatore: Cristina Giraldi  
 c.giraldi54@gmail.com  
 Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Diagnosi immunologica dell'infezione tubercolare. Rif. 2023-19.

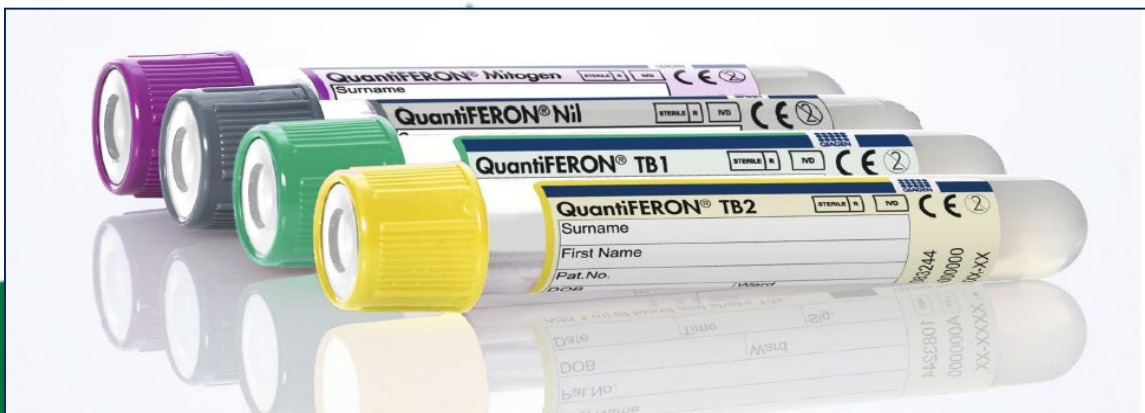
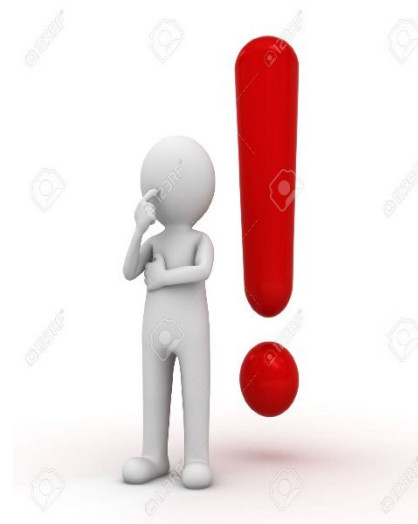
European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018

## QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT Plus)

Test immunologico: misura la produzione di IFN- $\gamma$  in seguito alla stimolazione con antigeni tubercolari specifici

ESAT-6  
CFP-10

- 4 provette
- 2 provette con antigeni di MTB (TB1 e TB2)
- Custom QFT-Plus tubes:
  - Nil – grigio controllo negativo
  - TB1 – verde solo CD4
  - TB2 – giallo **entrambi CD4 e CD8**
  - mitogeno – viola (fitoemoagglutinina) controllo positivo



L'aumento del rilascio di IFN- $\gamma$  dovuto alla combinazione della stimolazione dei CD4+ e dei CD8+ osservato nella provetta TB2 potrebbe aumentare l'accuratezza del test nei pazienti con un basso numero di CD4.

## Vaccines if non immune:

- Hepatitis A and B
- Influenza /Covid 19
- Pneumovax/PCV13
- Tetanus(Tdap) •MMR(review serologies)
- Varicella zoster virus(>50years)
- Meningococcal (including type B), Haemophilus influenzae (desensitization protocols,splenectomy)
- Human papillomavirus





## Aprile 23 esegue Quantiferon

Il test rileva la risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e CFP-10 di M. tuberculosis.

Interpretazione **diagnostica: test INDETERMINATO,**

Non puo' essere valutato a causa della ridotta o assente risposta al mitogeno per possibile anergia del soggetto





Decorso post dimissione

Maggio 23 Diagnosi di Righetto 2A

Deltacortene da 10 è stato aumentato a 15 mg. Tacrolimus 5+5mg (dosaggio plasmatico 10.3) Micofenolato mofetil 1000 x 2

**Giugno 23** Riattivazione CMV per cui ripeteva cicli di terapia con valganciclovir (CMV DNA pari a 828000 copie/ml)

Novembre 23: febbre e faringodinia

Emocolture negative, tampone faringeo positivo per *Streptococcus agalactiae*, tampone per virusrespiratori negativo. Prescritta ampicillina

Per il persistere della febbre esegue rx torace che documenta polmonite apicale destra, ricoverato in data 27/11/23 in Malattie Infettive

**27/11/23 TC torace senza mdc**





Decorso post dimissione

Maggio 23 Diagnosi di Righetto 2A

Deltacortene da 10 è stato aumentato a 15 mg. Tacrolimus 5+5mg (dosaggio plasmatico 10.3) Micofenolato mofetil 1000 x 2

**Giugno 23** Riattivazione CMV per cui ripeteva cicli di terapia con valganciclovir (CMV DNA pari a 828000 copie/ml)

Novembre 23: febbre e faringodinia

Emocolture negative, tampone faringeo positivo per *Streptococcus agalactiae*, tampone per virusrespiratori negativo. Prescritta ampicillina

Per il persistere della febbre e comparsa di tosse secca esegue rx torace che documenta polmonite apicale destra, ricoverato in data 27/11/23 in Malattie Infettive

**27/11/23 TC torace senza mdc**



CE (SENZA MDC)

NZA MDC)

A MDC)

ZA MDC)

P

P

P



# GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

## Diagnosi differenziale:


- Polmonite batterica
- Polmonite da *Aspergillus* o altri funghi (*Criptococco*)
- Tubercolosi o Micobatteri atipici
- Legionella
- Lesione neoplastica +/- sovrainfezione





GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

QUADRO CLINICO	RICERCHE "MICROBIOLOGICHE"	TEST MOLECOLARI	TEST SIEROIMMUNOLOGICI
Polmonite comunitaria: - nel bambino	<ul style="list-style-type: none"> <li>protocollo <i>standard</i> (incluso: <i>S. agalactiae</i> se bimbo &lt; 30 giorni di età)</li> <li><i>B. pertussis</i> e <i>B. parapertussis</i></li> <li>virus respiratori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. pneumoniae</i></li> <li><i>C. trachomatis</i></li> <li><i>H. influenzae</i></li> <li><i>M. pneumoniae</i></li> <li><i>S. pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. pneumoniae</i></li> <li><i>C. trachomatis</i></li> <li><i>M. pneumoniae</i></li> </ul>
- nell'adulto: *in immunodepresso (preferenza a: BAL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>protocollo <i>standard</i></li> <li><i>Nocardia</i> spp</li> <li><i>Mycobacterium</i> spp. (atipici)</li> <li><i>P. jirovecii</i></li> <li>miceti filamentosi</li> <li>virus opportunisti</li> <li>virus respiratori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. pneumoniae</i></li> <li><i>C. trachomatis</i></li> <li><i>H. influenzae</i></li> <li><i>M. pneumoniae</i></li> <li><i>S. pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>C. pneumoniae</i></li> <li><i>C. trachomatis</i></li> <li><i>L. pneumophila</i></li> <li><i>Aspergillus</i> spp.</li> </ul>



Rif.2024-26

PERCORSO DIAGNOSTICO

## POLMONITI NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi  
c.giraldi54@gmail.com  
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.



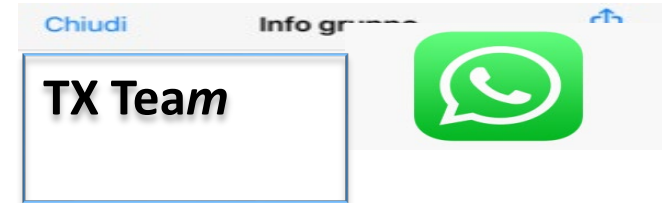
Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS, Percorso Diagnostico - Polmoniti nel paziente ospedalizzato Rif. 2024-26.





## Quali sono i punti critici della diagnosi eziologica?

1. La disponibilità di un campione rappresentativo della sede anatomica di infezione (identificata preferibilmente mediante CT del torace quando clinicamente indicata) e non contaminato, prelevato possibilmente in periodo precedente alla somministrazione di antibiotici;
2. il ricorso a strategie di laboratorio integrate, che considerino l'esame microscopico diretto e l'esame colturale semiquantitativo o - meglio - quantitativo per le indagini batteriologiche e micologiche;
3. l'opportunità di ricorrere a test cosiddetti "sindromici" per la diagnosi di infezione ad eziologia batterica, fungina e virale.



Per i pazienti che non espettorano o con microscopia negativa in presenza di sospetto elevato, è consigliata l'induzione dell'espettorato mediante aerosol con soluzione salina.

In alternativa all'espettorato indotto possono essere eseguiti broncoaspirato o lavaggio broncoalveolare (BAL).

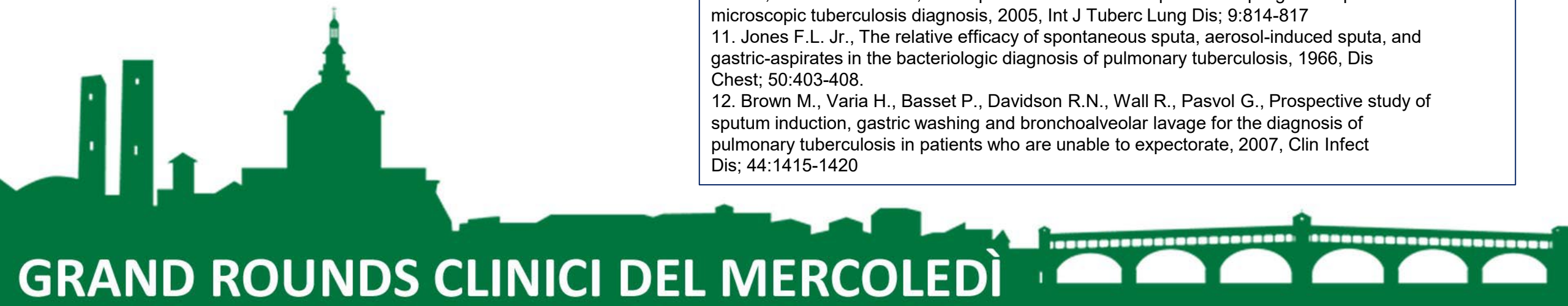
Nonostante questa modalità di raccolta sia poco utilizzata nella pratica clinica in Italia, numerosi studi hanno dimostrato che ha una resa diagnostica superiore all'aspirato gastrico [11] e pari, o addirittura superiore, a quella dei materiali raccolti mediante broncoscopia [9, 12]. L'escreato indotto risulta vantaggioso rispetto alla broncoscopia anche dal punto di vista del rapporto costo/beneficio [2].

2. Solari L., Acuna-Villaorduna C., Soto A., van der Stuyft P., Evaluation of clinical prediction rules for respiratory isolation of patients with suspected pulmonary tuberculosis, 2011, Int J Tuberc Lung Dis; 52: 595-603.

9. Alisjahbana B., van Crevel R., Danusantoso H., Gartinah T., Soemantri E.S., Nelwan R.H.H., van der Meer JW., Better patient instruction for sputum sampling can improve microscopic tuberculosis diagnosis, 2005, Int J Tuberc Lung Dis; 9:814-817

11. Jones F.L. Jr., The relative efficacy of spontaneous sputa, aerosol-induced sputa, and gastric-aspirates in the bacteriologic diagnosis of pulmonary tuberculosis, 1966, Dis Chest; 50:403-408.

12. Brown M., Varia H., Basset P., Davidson R.N., Wall R., Pasvol G., Prospective study of sputum induction, gastric washing and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate, 2007, Clin Infect Dis; 44:1415-1420



I campioni prelevati tramite broncoscopia sono diventati oggi i materiali respiratori più frequentemente utilizzati dopo gli espettorati.

Tale ricerca è giustificata solo nel caso in cui la ricerca su escreato abbia dato esito negativo su più campioni, in particolare in pazienti con lesioni cavitare o infiltrati polmonari, e nei soggetti immunodepressi sia in presenza che in assenza di anomalie radiologiche del polmone.

La resa diagnostica del broncolavaggio è superiore a quella dell'aspirato gastrico [13], ma uguale, o lievemente inferiore, a quella dell'escreato e dell'escreato indotto [12, 14]. Una buona resa diagnostica caratterizza i campioni di escreato raccolti subito dopo l'esecuzione della broncoscopia. Il volume del prelievo di broncoaspirato e lavaggio bronco-alveolare non deve essere inferiore a 3 mL [6]. I broncoscopi devono essere disinfettati accuratamente per evitare cross-contaminazioni [15, 16].

13. Dickson S.J., Brent A., Davidson N.R., Wall R., Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis, 2003, *Clin Infect Dis*; 37:1649-1653.

14. C.L Daley, J. Iaccarino, C. Lange et al.. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Guideline 2020

15. B. A. McGrath, S. Ruane, J. McKenna and S. Thomas. Contamination of single-use bronchoscopes in critically ill patients. *Anaesthesia* 2017, 72, 36–41

16. Dania Khalid Saeed, Sadia Shakoor, Seema Irfan, Rumina Hasan, Mycobacterial contamination of bronchoscopes: Challenges and possible solutions in low resource settings, *International Journal of Mycobacteriology*, Volume 5, Issue 4, 2016, Pages 408-411, ISSN 2212-5531, <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.08.002>.







# PNEUMONIA PANEL PLUS - 34 TARGET IN 70'.



## Bacteria

### Semi - Quantitative

- Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- Serratia marcescens*
- Proteus* spp.
- Klebsiella pneumoniae* group
- Enterobacter aerogenes*
- Enterobacter cloacae*
- Escherichia coli*
- Haemophilus influenzae*
- Moraxella catarrhalis*
- Pseudomonas aeruginosa*
- Staphylococcus aureus*
- Streptococcus pneumoniae*
- Klebsiella oxytoca*
- Streptococcus pyogenes*
- Streptococcus agalactiae*

15 Batteri con risultati in BIN

## Atypical Bacteria

### Qualitative

- Legionella pneumophila*
- Mycoplasma pneumoniae*
- Chlamydia pneumoniae*

3 Batteri causa di Polmoniti Atipiche - Qualitativi

## Viruses

### Qualitative

- Influenza A
- Influenza B
- Adenovirus
- Coronavirus
- Parainfluenza virus
- Respiratory Syncytial virus
- Human Rhinovirus/Enterovirus
- Human Metapneumovirus
- Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)

9 Virus - Qualitativi  
Gli stessi del pannello RP2plus ma senza sotto-tipizzazioni

## Antibiotic Resistance Genes

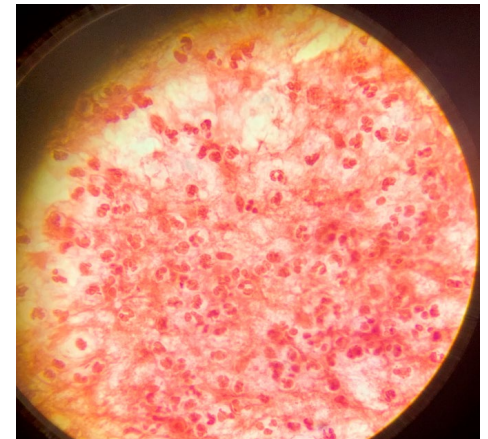
### Methicilin Resistance *mecA/mecC* and MREJ

### ESBL CTX-M

- Carbapenemases
- KPC
- NDM
- Oxa48-like
- VIM
- IMP

7 marcatori di resistenza antimicrobica

Campioni "sputum-like" (espettorato, espettorato indotto, aspirato endotracheale) o campioni "BAL-like" (BAL o mini-BAL) ottenuti da individui con sospetta infezione delle vie aeree inferiori



I risultati relativi ai batteri comuni sono di tipo semi-quantitativo, con refertazione in:  $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $>10^7$  copie genomiche/ml di campione (non refertiamo la carica). Batteri atipici, virus e geni di resistenza sono rilevati in modo qualitativo

## Bacteria

### Semi - Quantitative

*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex  
*Serratia marcescens*  
*Proteus* spp.  
*Klebsiella pneumoniae* group  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus agalactiae*

15 Batteri con risultati in BIN

## USO DI UN MATERIALE STANDARD INTERNO CERTIFICATO A CONCENTRAZIONE NOTA (QSM: Quantified Standard Material) Riferimento interno per determinare le copie/ml

Standard interno ad una concentrazione nota di  $10^6$  copie/ml. La differenza tra l'amplificazione del QSM e l'amplificazione di un target viene usata per estrapolare la concentrazione in copie/mL del target.

riassunto degli organismi rilevati

I target batterici semi-quantitativi sono riportati con una rappresentazione grafica dei BIN

I risultati relativi ai batteri comuni sono di tipo semi-quantitativo, con refertazione in «bin»:  $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $>10^7$  copie genomiche/ml di campione


**Le copie/mL NON sono CFU.**

Run Information			
Sample ID	Example Report	Run Date	12 Jul 2016 12:00 AM
Protocol	Sputum v3.3	Serial No.	01234567
Pouch Type	Pneumoplus v2.0	Lot No.	012345
Controls	Passed	Operator	Anonymous
Run Status	Completed	Instrument	FA0000

Detection Summary				
Bacteria	Bin (copies/mL)			
	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$\geq 10^7$
Detected: ✓	$\geq 10^7$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group		
✓	$10^6$	<i>Streptococcus pyogenes</i>		
✓	$10^4$	<i>Haemophilus influenzae</i>		

Antimicrobial Resistance Genes	
Detected: ✓	CTX-M
 Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for the FilmArray antimicrobial resistance gene assays does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing.	

Atypical Bacteria	
Detected:	None

Viruses	
Detected: ✓	Influenza A

I risultati vanno sempre interpretati tenendo in considerazione la presentazione clinica (sintomatologia), la storia clinica e gli altri dati diagnostici disponibili.

Non dovrebbe impiegato come unico strumento per la gestione del paziente, la diagnosi ed il trattamento.



14 records estratti

Analisi	T.Prel	Esito	Risultato	Normalità	Flag	Un.misura
Mycobacterium tuberculosis - Ricerca DNA su Lavaggio broncoalveolare	1	Mycobacterium tuberculosis - Ibridazione diretta	Negativa			
Legionella pneumophila - Ricerca DNA su Lavaggio broncoalveolare	1	Legionella pneumophila - Ricerca DNA	Negativa			
Colturale per Anaerobi su Lavaggio broncoalveolare		Esito coltura :	Negativa			
Colturale per Legionella spp. su Lavaggio broncoalveolare		Esito coltura :	Negativa			
Colturale per miceti su Lavaggio broncoalveolare		Esito ricerca miceti:	Negativa			
Colturale per Nocardia spp. su Lavaggio broncoalveolare		Esito coltura :	Negativa			
Colturale quantitativo su Lavaggio broncoalveolare		Esito coltura :	Negativa			
		Note:	Esame microscopico: rari leucociti polimorfonucleati			
Colturale per Rodococcus spp. su Lavaggio broncoalveolare		Esito coltura :	Negativa			
Mycoplasma pneumoniae - Ricerca DNA su Lavaggio broncoalveolare	1	Mycoplasma pneumoniae - Ricerca DNA	Negativa			
Chlamydomphila pneumoniae - Ricerca DNA su Lavaggio broncoalveolare	1	Chlamydomphila pneumoniae - Ricerca DNA	Negativa			
<b>Ricerca Micobatteri su Materiale Respiratorio</b>						
Colturale per micobatteri su Lavaggio broncoalveolare		Esito colorazione Ziehl Neelsen:	Assenza di bacilli alcool-acido resistenti			
		Esito coltura :	Negativa			
<b>Sierologie Micologia</b>						
Aspergillus spp. - Ricerca antigene galatto-mannano su Lavaggio broncoalveolare	1	Aspergillus spp. Ag galatto-mannano	0.11	(<0.16 Negativo; 0.16-0.20 Dubbio; >0.20 Positivo)		Indice



Novembre 23: febbre e faringodinia

Emocolture negative, tampone faringeo positivo per *Sterpococcus agalactiae*. Prescritta ampicillina

Per il persistere della febbre esegue rx torace che documenta polmonite apicale destra con indici di flogosi elevati (WBC 13000, N93%, PCR 23 mg/dl), ricoverato in data 27/11/23 in Malattie Infettive ed inizia empiricamente piperacillina/tazobactam

**27/11/23 TC torace senza mdc**

28/11/23 BAL negativo, altri esami microbiologici (emocolture, Ag urinario Legionella e Pneumococco, Galattomannano su sangue, Ag Criptococcus su sangue) negativi

8/12/23 dimesso, sfebbrato, indici di flogosi negativi

Al domicilio dopo 7 giorni ripresa della sintomatologia febbrile, in data 26/12 WBC 15000, PCR 29 mg/dl

Nuovo ricovero in data 29/12/23, riprende pipacillina-tazobactam con risposta clinica

2/1/24 esegue biospia polmonare percutanea TC guidata



Comprehensive Review

## **Infection in Organ Transplantation**

A wide spectrum of potential pathogens infects immunocompromised hosts; many are infrequent pathogens in normal individuals.

Given hepatic metabolism and renal toxicity of calcineurin inhibitors, drug interactions and renal injuries are common.

Thus, every effort must be made to establish specific microbiologic diagnoses to optimize the therapy for infection while minimizing antimicrobial resistance and associated toxicities.

This may necessitate invasive procedures to obtain samples for histopathology, cell counts, and cultures.



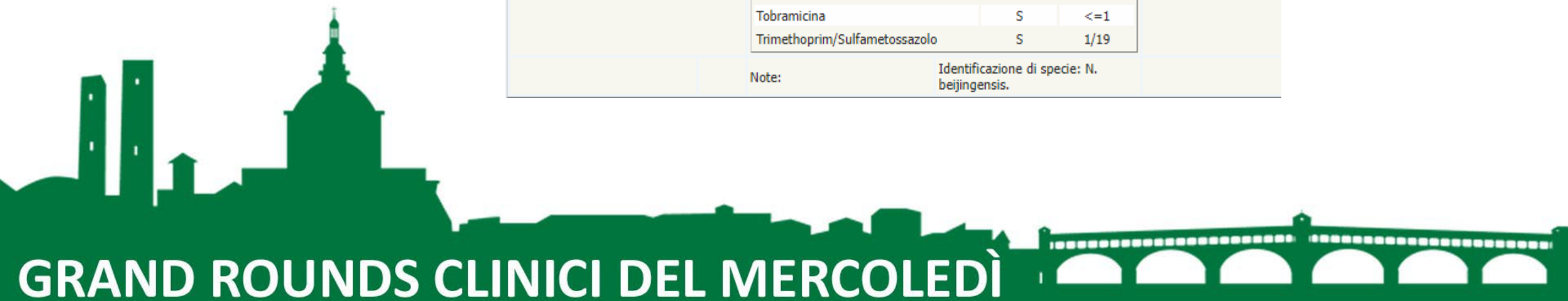
2/1/24 Biopsia polmonare  
transcutanea TC guidata

10/01/24 Isolamento di  
Nocardia spp

12/1/24 *Diagnosi di specie*  
*Nocardia beijingensis*

22/1/24 Antibiogramma

Arricchimento aerobi su Materiale biologico	Isolamento di:	Nocardia spp.																																										
Colturale per Anaerobi su Biopsia polmone	Esito coltura :	Negativa																																										
Colturale per miceti su Biopsia polmone	Esito ricerca miceti:	Negativa																																										
Colturale per micobatteri su Biopsia polmone	Esito colorazione Ziehl Neelsen:	Assenza di bacilli alcool-acido resistenti																																										
	Esito coltura :	Negativa																																										
Colturale per Nocardia spp. su Biopsia polmone	Isolamento di:	Nocardia spp.																																										
<table border="1"><thead><tr><th colspan="3">Antibiogramma</th></tr><tr><th>Antibiotico</th><th>RSI</th><th>MIC</th></tr></thead><tbody><tr><td>Amikacina</td><td>S</td><td>&lt;=1</td></tr><tr><td>Amoxicillina clavulanato</td><td>R</td><td>32/16</td></tr><tr><td>Ceftriaxone</td><td>S</td><td>&lt;=4</td></tr><tr><td>Ciprofloxacina</td><td>R</td><td>&gt;4</td></tr><tr><td>Claritromicina</td><td>S</td><td>&lt;=0.06</td></tr><tr><td>Doxiciclina</td><td>S</td><td>0.5</td></tr><tr><td>Imipenem</td><td>R</td><td>16</td></tr><tr><td>Linezolid</td><td>S</td><td>2</td></tr><tr><td>Minociclina</td><td>S</td><td>&lt;=1</td></tr><tr><td>Moxifloxacina</td><td>R</td><td>&gt;8</td></tr><tr><td>Tobramicina</td><td>S</td><td>&lt;=1</td></tr><tr><td>Trimethoprim/Sulfametossazolo</td><td>S</td><td>1/19</td></tr></tbody></table>			Antibiogramma			Antibiotico	RSI	MIC	Amikacina	S	<=1	Amoxicillina clavulanato	R	32/16	Ceftriaxone	S	<=4	Ciprofloxacina	R	>4	Claritromicina	S	<=0.06	Doxiciclina	S	0.5	Imipenem	R	16	Linezolid	S	2	Minociclina	S	<=1	Moxifloxacina	R	>8	Tobramicina	S	<=1	Trimethoprim/Sulfametossazolo	S	1/19
Antibiogramma																																												
Antibiotico	RSI	MIC																																										
Amikacina	S	<=1																																										
Amoxicillina clavulanato	R	32/16																																										
Ceftriaxone	S	<=4																																										
Ciprofloxacina	R	>4																																										
Claritromicina	S	<=0.06																																										
Doxiciclina	S	0.5																																										
Imipenem	R	16																																										
Linezolid	S	2																																										
Minociclina	S	<=1																																										
Moxifloxacina	R	>8																																										
Tobramicina	S	<=1																																										
Trimethoprim/Sulfametossazolo	S	1/19																																										
	Note:	Identificazione di specie: N. beijingensis.																																										



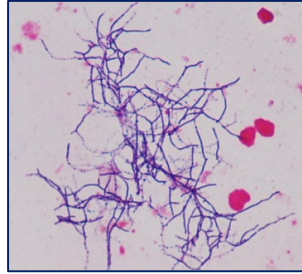
## L'EPIDEMIOLOGIA MICROBICA DELLE POLMONITI COMUNITARIE NEL SOGGETTO VARIAMENTE IMMUNODEPRESSO

Si considerano condizioni diverse di immunodepressione, patologica (diabete mellito non controllato; immunodeficienze congenite od acquisite; malattie oncoematologiche maligne) o iatrogena (trapianto di cellule staminali emopoietiche, trapianto d'organo solido, terapie steroidee ad alte dosi, con immunosoppressori, antiblastici, anticorpi anti-B-linfociti o anti-TNF come infliximab ed etanercept).

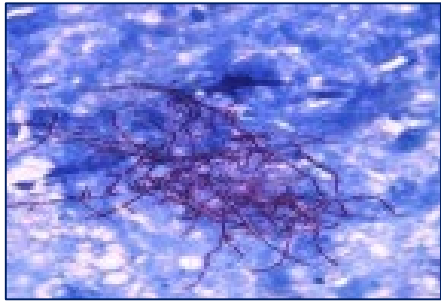
*Nocardia* spp. (*N. abscessus*, *N. cyriacygeorgica*, *N. farcinica*, *N. nova* e *N. otitidiscaviarum* tra le altre), inalata con la polvere, è responsabile inizialmente di localizzazioni polmonari soprattutto in adulti di 60-80 anni (i maschi sono colpiti due volte più che le donne). Fattori predisponenti sono riconosciuti in circa l'80% dei casi: terapie steroidee (35% circa dei casi), trapianti d'organo solido (12%), malattie ematologiche maligne (10%), patologie respiratorie come neoplasie, bronchiectasie, tubercolosi, silicosi, sarcoidosi, asma, BPCO (6%), infezione da HIV (5%).



- Kingdom: [Bacteria](#)
- Phylum: [Actinobacteria](#)
- Class: [Actinobacteria](#)
- Order: [Actinomycetales](#)
- Suborder: [Corynebacterineae](#)
- Family: [Nocardiaceae](#)
- Genus: ***Nocardia***



*Nocardia* è un genere di batteri aerobi obbligati, catalasi-positivi e debolmente acido-resistenti; essi formano filamenti ramificati molto simili alle ife delle muffe. La parete cellulare, simile a quella dei micobatteri, è costituita da acido tuberculostearico, acido meso-diaminopimelico, arabinosio, galattosio, trealosio e vari tipi di acidi micolici a catena media che rendono ragione della debole acido-resistenza e rappresentano un importante fattore di virulenza. Inoltre, la struttura la rende poco o per niente colorabile con il Gram, tanto che risulta in realtà Gram-negativa ma con granulazioni Gram-positive.

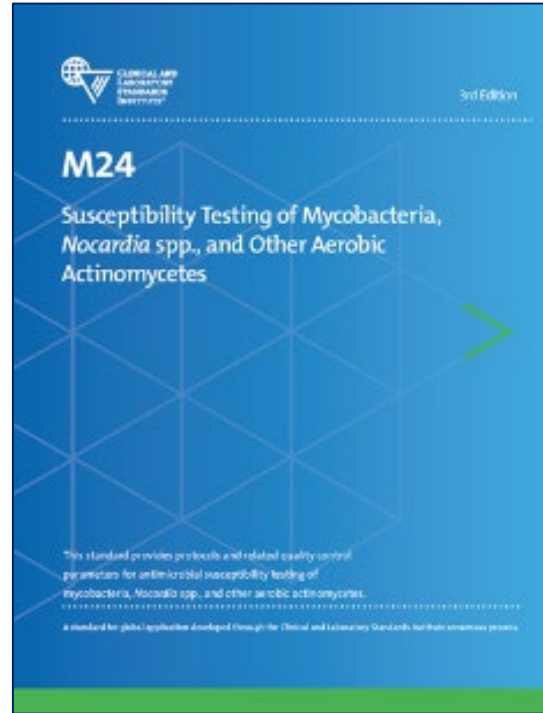


Piastra di Agar sangue incubata al 5% di CO<sub>2</sub> per 5 giorni: colonie bianche, rugose, con aspetto vellutato dovuto alla crescita di micelio aereo, dal caratteristico odore terroso





TMP-SMX, amikacin, tobramycin, ceftriaxone, imipenem, minocycline, linezolid, ciprofloxacin, moxifloxacin, clarithromycin, cefotaxime, meropenem, tigecycline



## EUCAST Consultations

December 2, 2022

Comments not entered into the designated document will not be considered ([download form for comments](#)).

### Current consultations.

- Consultation from the subcommittee on Antimycobacterial susceptibility testing on "Reference protocol for MIC determination of anti-tuberculous agents against isolates of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in Middlebrook 7H9 broth". Consultation period 11 March 2024 - 19 April 2024. Use the [EUCAST form for comments](#).

### Upcoming consultations:

- Endocarditis breakpoints are under review - a consultation is planned for 2024.
- Viridans group streptococci - a breakpoint review is planned for 2024. In collaboration with French colleagues, [MIC- and zone diameter distributions](#) and correlations have been published.
- **[Nocardiae spp - breakpoints and MIC/Zone diameter distributions and criteria.](#)**
- A version of the EUCAST dosing table relevant for children, is under preparation.
- Each year EUCAST publishes a preliminary "next breakpoint table" to allow colleagues to help us find editorial errors and to familiarize themselves with the new table. This is some weeks before the publication of the new table on the 1<sup>st</sup> of January. It is not a consultation on changes in breakpoints or guiding "Notes". These have been preceded by longer periods of consultation during the year.



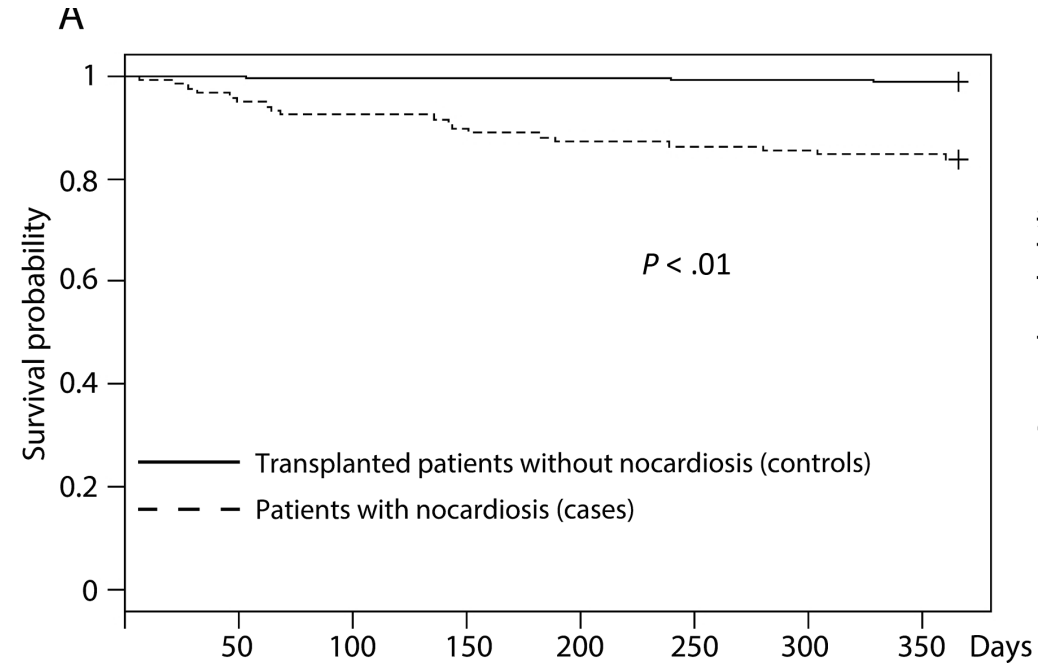
## Esito esame istologico

Materiale fibrino-ematico inglobante cellularità leucocitaria polimorfa comprendente numerosi granulociti, detriti necrotici, e rari elementi epiteliali con distorsioni di più verosimile natura reattiva. Non si sicura evidenza di atipie, .



# Outcome and Treatment of Nocardiosis After Solid Organ Transplantation: New Insights From a European Study

David Lebeaux,<sup>1</sup> Romain Freund,<sup>2,3</sup> Christian van Delden,<sup>4,5</sup> Hélène Guillot,<sup>6</sup> Sierk D. Marbus,<sup>7</sup> Marie Matignon,<sup>8</sup> Eric Van Wijngaerden,<sup>9</sup> Benoit Douvry,<sup>10</sup> Julien De Greef,<sup>11</sup> Fanny Vuotto,<sup>12</sup> Leila Tricot,<sup>13</sup> Mario Fernández-Ruiz,<sup>14</sup> Jacques Dantal,<sup>15</sup> C edric Hirzel,<sup>5,16</sup> Jean-Philippe Jais,<sup>2,3</sup> Veronica Rodriguez-Nava,<sup>17</sup> Fr ed erique Jacobs,<sup>18</sup> Olivier Lortholary,<sup>1</sup> and Julien Coussement,<sup>18</sup> for the European Study Group for *Nocardia* in Solid Organ Transplantation<sup>a</sup>



Number at risk

Controls (234)	234	233	233	233	232	232	231
Cases (117)	111	108	105	102	101	100	99



## Nocardia species in SOT

They identified *Nocardia* species by amplification and gene sequencing.

*N farcinica* 35% of cases,

*N nova* complex in 24%,

*N cyriacigeorgica* in 7%,

*N abscessus* in 6%

*N veterana* in 6%

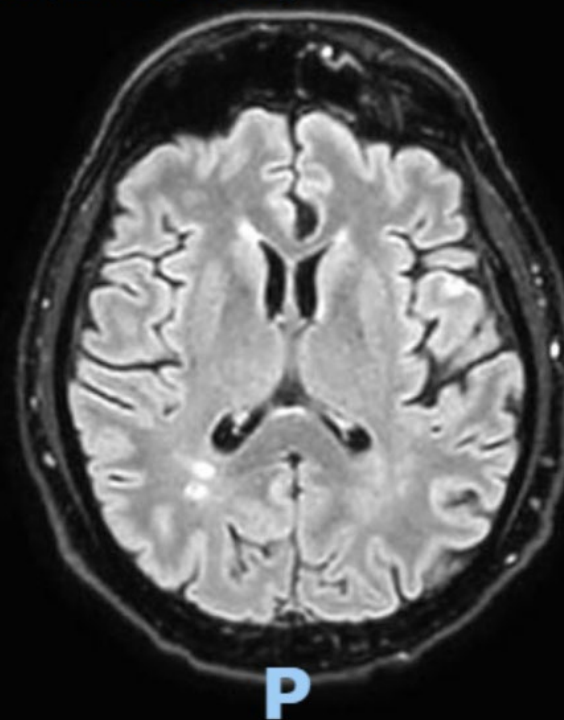
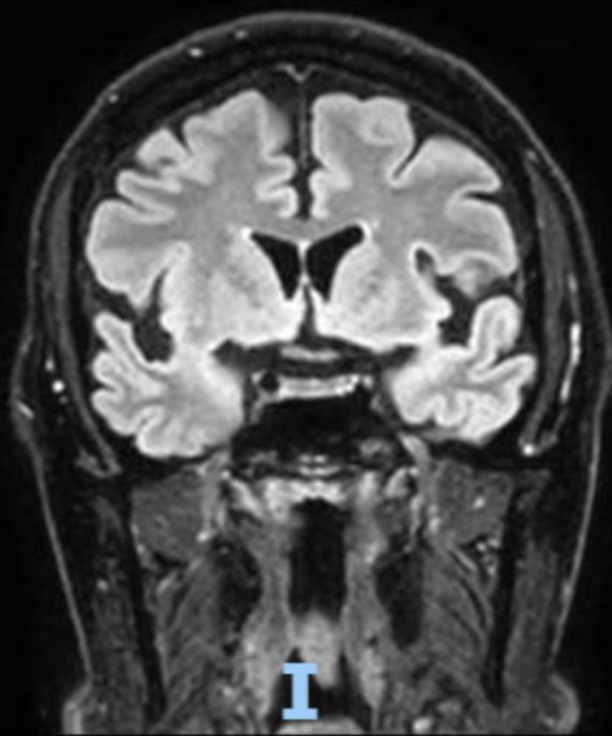
*N beijingensis* in 5%,

*N. flavorosea* in 2%

- Dissemination to the central nervous system (CNS) 30%
- Surgery 20%
- At least 1 antibiotic-attributed adverse effect was reported in 46.6% of the patients , affecting the bone marrow, kidneys, digestive system, and/or skin



TRONCO ENCEFALO (SENZA E CON MDC)



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ



Case report

## Coinfection by *Nocardia beijingensis* and *Nocardia arthritidis* in an immunocompromised patient diagnosed by endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)<sup>☆</sup>

Alejandro Aragaki-Nakahodo\*, Sadia Benzaquen, Michelle Kirschner



### Primary cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia beijingensis*

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10832.x

MADAM, A 42-year-old marine carpenter, with no remarkable medical history, consulted in November 2008 with multino-



Fig 1. Small, crusted ulcerations and multinodular skin involvement on the anterior surface of the lower left leg.

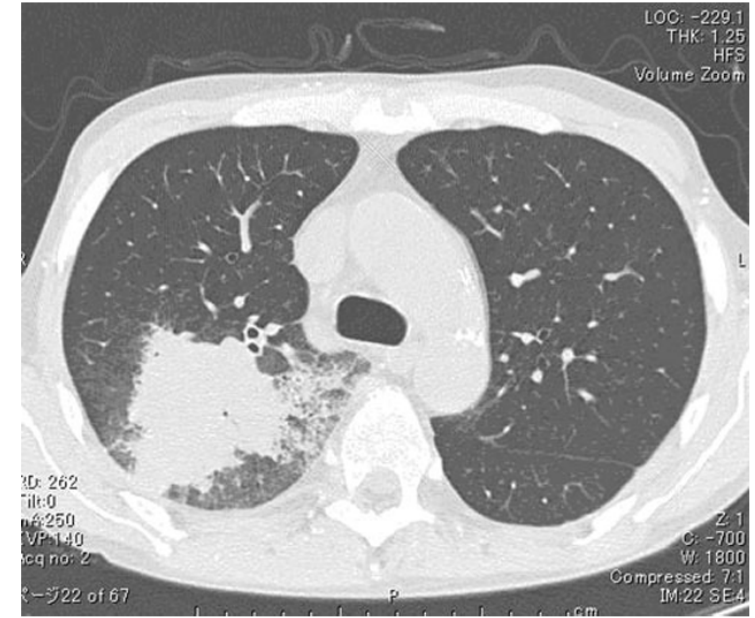
Br. J Dermatol 2012



CASE REPORT

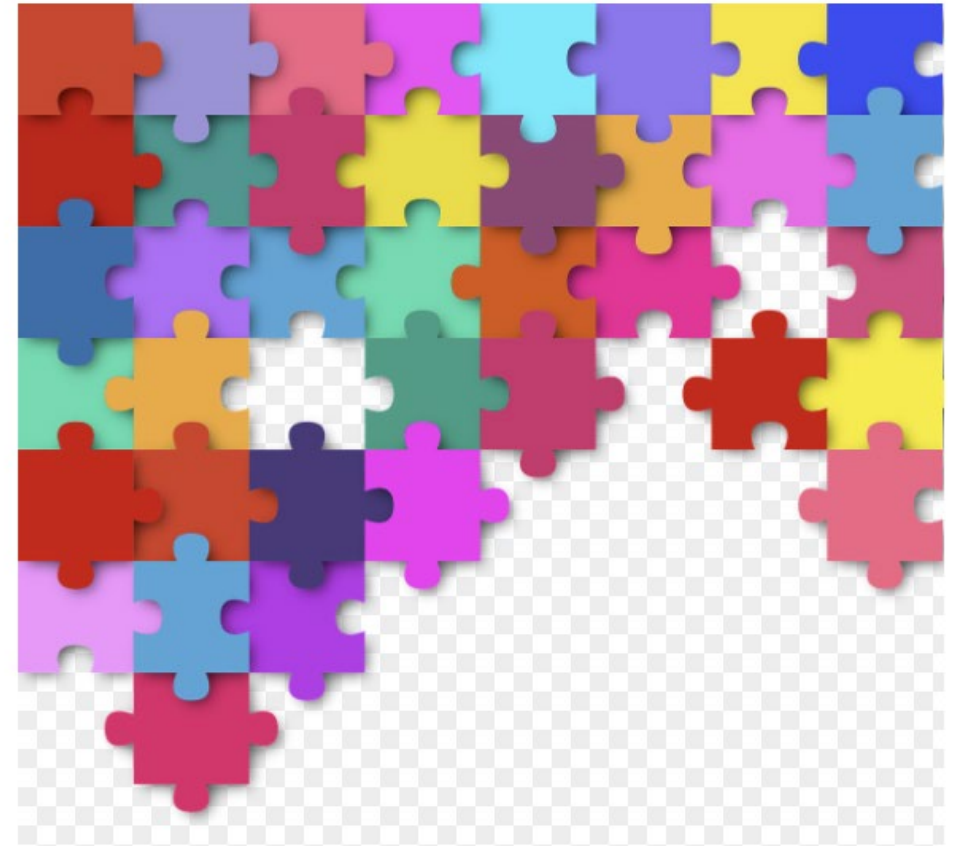
## ***Nocardia beijingensis* pulmonary infection successfully treated with intravenous beta-lactam antibiotics and oral minocycline**

**Taku Ogawa · Kei Kasahara · Shinsuke Yonekawa ·  
Chiyo Nakagawa · Koichi Maeda · Mitsuru Konishi ·  
Keiichi Mikasa · Ken Kikuchi**











# Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation

Clinical Transplantation. 2019;33:e13509.  
<https://doi.org/10.1111/ctr.13509>

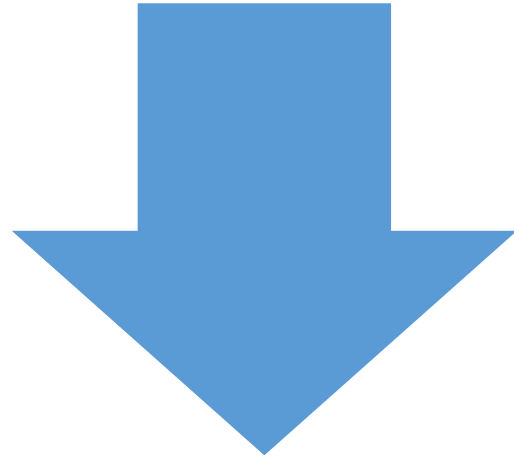
Alejandro Restrepo<sup>1</sup> | Nina M. Clark<sup>2</sup> | on behalf of the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation

10 Journal of Clinical and Translational Research

**TABLE 2** Suggested empiric therapy for *Nocardia* infections in transplant patients<sup>a</sup>

Disease	Empiric therapy <sup>b</sup>	Alternative <sup>c</sup>	Duration of therapy
Pulmonary—stable	TMP-SMX <sup>d</sup>	Imipenem <sup>e</sup> + amikacin or ceftriaxone or minocycline <sup>f</sup> or linezolid	6-12 mo
Pulmonary—critical <sup>g</sup>	Imipenem <sup>e</sup> + amikacin or TMP-SMX	Linezolid	6-12 mo
Cerebral <sup>g</sup>	Imipenem <sup>e</sup> + amikacin or TMP-SMX	Linezolid or ceftriaxone or cefotaxime or minocycline <sup>f</sup>	Parenteral therapy 3-6 wk then change to oral therapy for at least 12 mo of treatment
Disseminated <sup>g</sup> (>1 organ ± cerebral disease)	Imipenem <sup>e</sup> + amikacin or TMP-SMX	Ceftriaxone, cefotaxime, linezolid or minocycline <sup>f</sup> after initial therapy	9-12 mo

<sup>a</sup>Based on animal studies and numerous case series and reports.<sup>1,3,43,68,77,88,91-93,96,99-119</sup> This table is only a guide and choice of treatment depends on antimicrobial susceptibility, severity of condition, immunosuppression of the patient and allergy history.



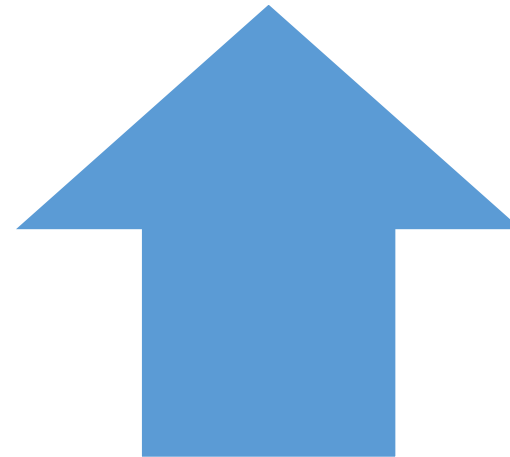
Tossicità renale,  
epatica e midollare

Drug-drug  
interactions



Diffusione nel SNC e  
polmonare

Sensibilità in vitro



**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**

# An eight-year experience of *Nocardia* infection in Italy: does immunosuppression matter?

Marta Colaneri<sup>1</sup>, Andrea Lombardi<sup>2</sup>, Alessandra Morea<sup>1</sup>, Vincenzina Monzillo<sup>3</sup>, Bianca Mariani<sup>3</sup>, Piero Marone<sup>3</sup>, Marco Sciarra<sup>1</sup>, Margherita Sambo<sup>1</sup>, Enrico Brunetti<sup>1,4</sup>, Raffaele Bruno<sup>1,4</sup>, Elena Seminari<sup>1</sup>

**Table 3** - Antimicrobial susceptibilities of the isolated *Nocardia* spp. (Number of sensitive specimens/total number of tested specimens).

	AMK	TMP/SMX	IMP	CRO	CLR	CIP	DOX	LNZ
<i>N. farcinica</i>	4/4	5/6	1/3	1/2	0/3	3/5	Not tested	6/6
<i>N. abscessus</i>	16/16	13/14	1/4	10/14	2/11	2/15	11/11	10/10
<i>N. wallacei</i>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1
<i>N. brasiliensis</i>	1/1	1/1	0/1	0/1	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested
<i>N. nova</i>	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	Not tested	1/1

AMK: amikacin; TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole; IMP: imipenem; CRO: ceftriaxone; CLR: clarithromycin; CIP: ciprofloxacin; LNZ: linezolid.

New Microbiologica 2021

## TMP SMX

Recommended initial treatment dosing with TMP SMX is 15 mg/kg/d orally or intravenously in two to four divided doses, particularly if there is severe, disseminated, or CNS disease

The main side effects are nausea/vomiting, rash, including erythema multiforme, myelosuppression, hyperkalemia, and crystalluria.

Organ transplant recipients may be at higher risk for myelosuppression and nephrotoxicity as their immunosuppressive medications (eg, mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitors) often have overlapping side effects





## LINEZOLID

Linezolid is given 600 mg twice a day either intravenously or orally, has good CNS penetration and few significant drug interactions.

Serious toxicities include thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy, lactic acidosis,

## TEDIZOLID

Tedizolid, a newer oxazolidinone has demonstrated good in vitro activity against a variety of *Nocardia* species with MIC50 values two- to fourfold lower than those of linezolid.

Advantages of tedizolid are its once daily dosing and lower risk of myelosuppression and serotonin syndrome.



# Pulmonary Disposition of Tedizolid following Administration of Once-Daily Oral 200-Milligram Tedizolid Phosphate in Healthy Adult Volunteers

Seth T. Housman,<sup>a</sup> J. Samuel Pope,<sup>b</sup> John Russomanno,<sup>b</sup> Edward Salerno,<sup>b</sup> Eric Shore,<sup>b</sup> Joseph L. Kuti,<sup>a</sup> and David P. Nicolau

**This study demonstrates that tedizolid penetrates into ELF and AM to levels approximately 40-fold and 20-fold, respectively, higher than free-drug exposures in plasma**

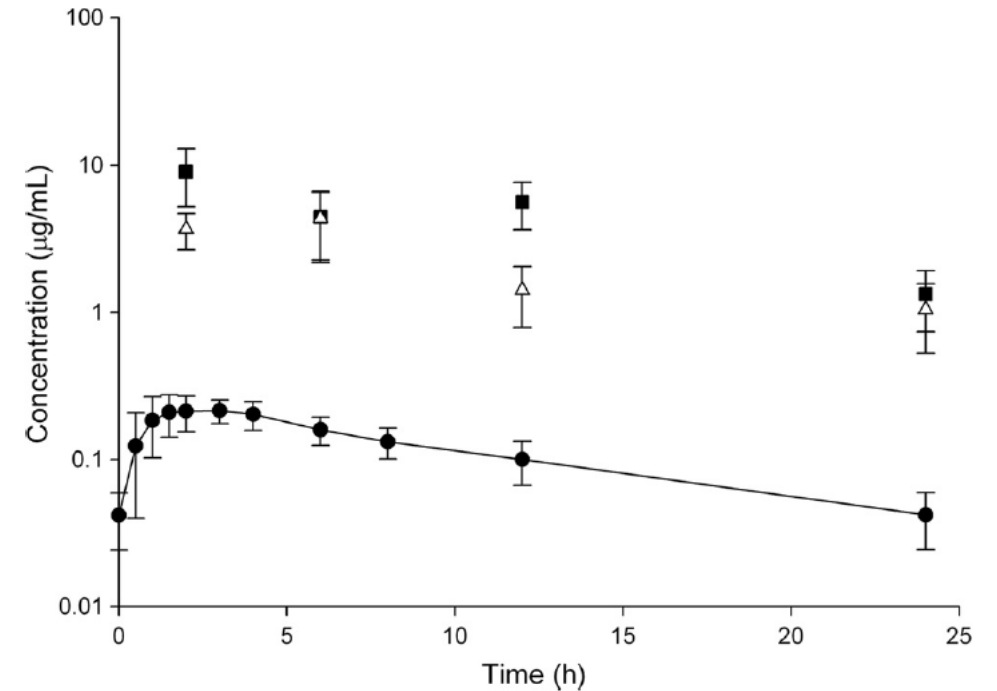
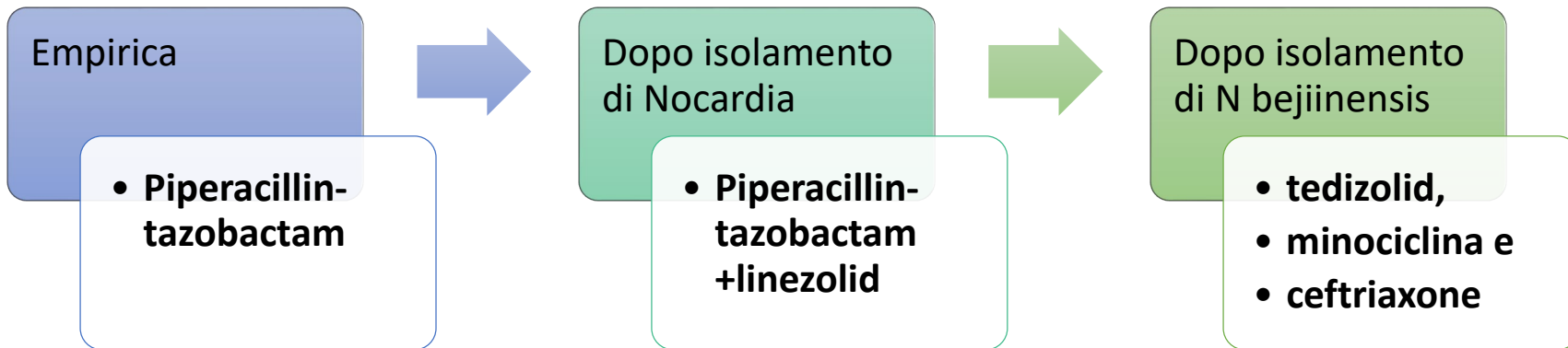


FIG 1 Concentration-time profiles (mean  $\pm$  SD) for tedizolid in free plasma (circles), ELF (squares), and AM (triangles) from 20 healthy adult participants. Each ELF and AM point represents the mean of 5 individual participants randomly assigned to sampling at that time.

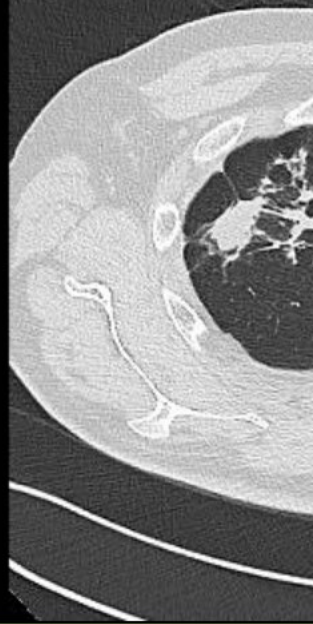


ZA MDC)  
BI60 S3

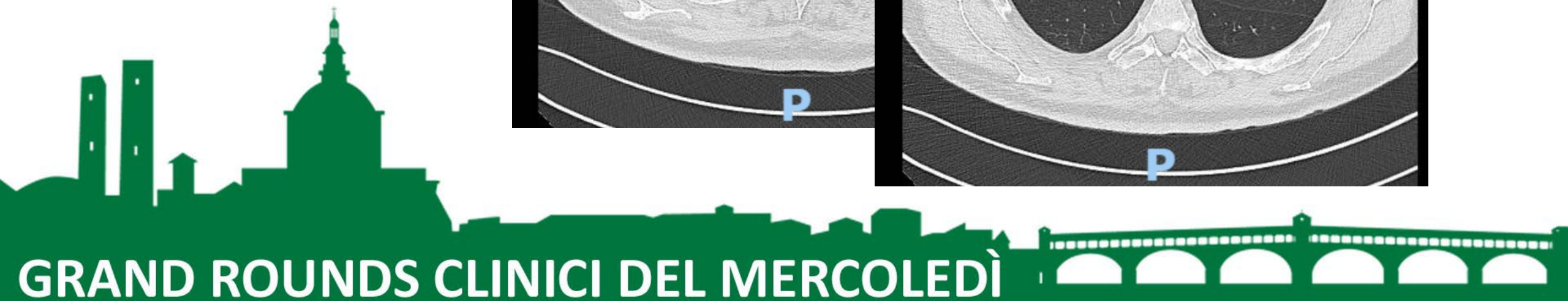
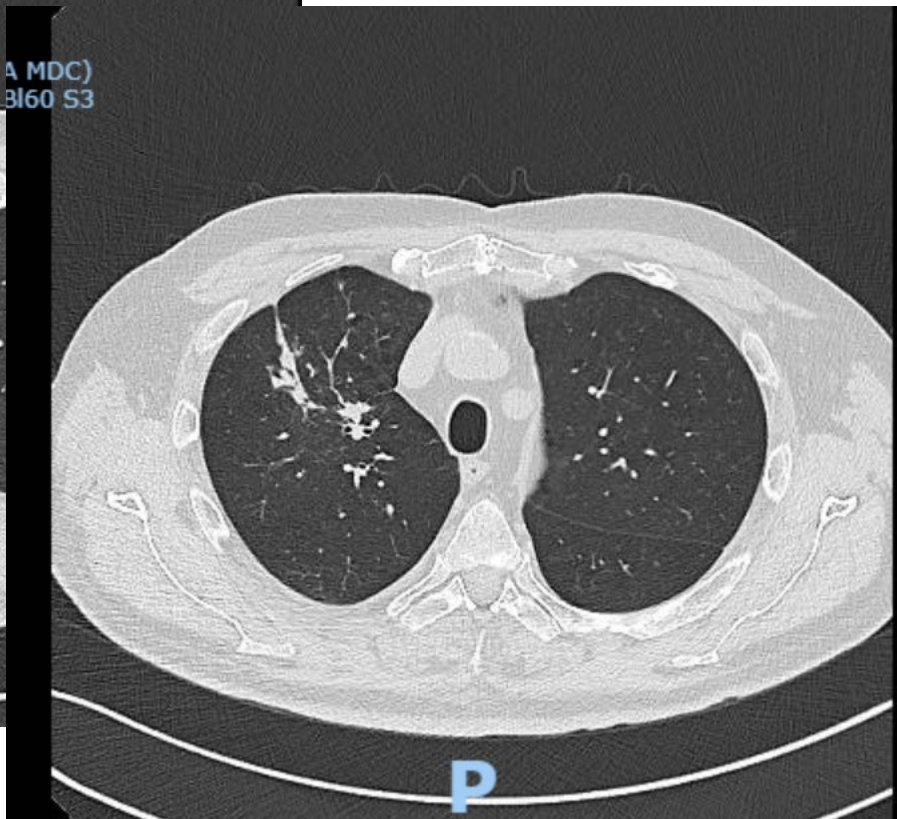
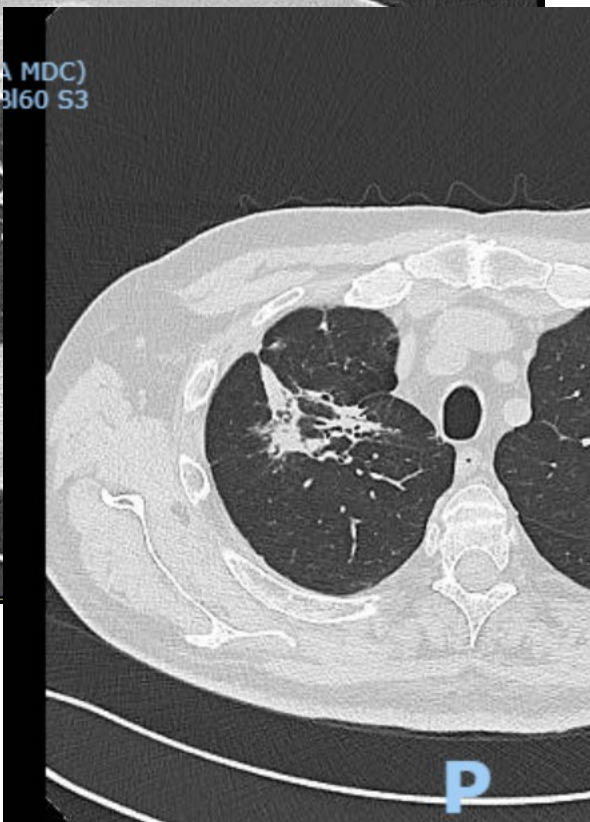
MDC)  
60 S3



A MDC)  
BI60 S3

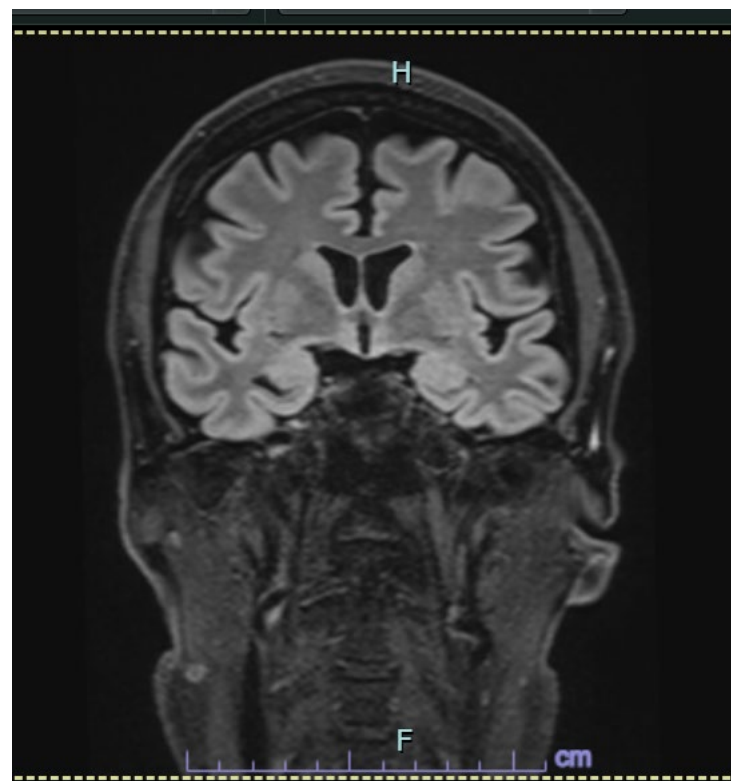
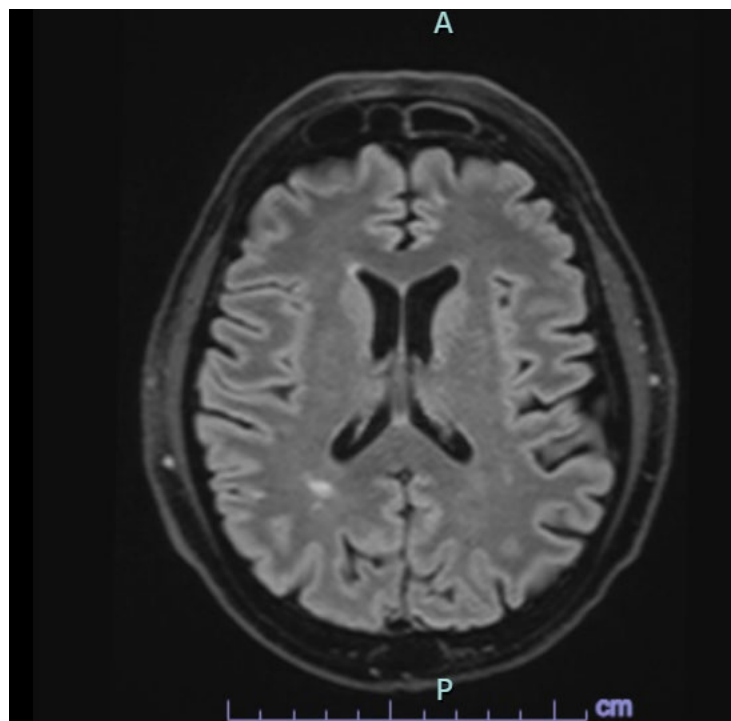


A MDC)  
BI60 S3



# GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ





**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**

## Valutazione ambulatoriale 12/3/24

Sfebbrato, buone condizioni generali

Esami emtochimici: WBC nella norma, PCR 0,12mg/dl, creatinina 1.3 mg/dl

Prosegue con minociclina e tedizolid

Non effetti collaterali da farmaci

Stiamo valutando short therapy

- 
- Ruolo della diagnosi eziologica
  - RM

- Terapia antibiotica che valuti efficacia e tollerabilità, interazioni farmacocinetiche

- Short therapy??



*Thank you for your attention*



*Keith Haring*