

TB CLINIC: DIAGNOSI E GESTIONE DI UN CASO COMPLESSO DI TUBERCOLOSI



Ospedale Luigi Sacco

AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO

Dott. Matteo Siano

Dott. Marco Schiuma

ANAMNESI FAMILIARE, SOCIALE FISIOLOGICA

- Maschio di 39 anni
- Non fumatore, potus sociale. Sposato, con un figlio in ABS.
- Professione: imbianchino.
- Allergico a graminacee, pollini, peli di gatto/cane
- Non familiarità per patologie reumatologiche

APR

- Asma allergico
- Ernia iatale
- Pregressi interventi chirurgici per fimosi, appendicectomia, adenoidectomia

APR (2)

Dicembre 2013



Diagnosi di **artrite psoriasica**



APR (2): terapie immunosoppressive

- **Steroide+metotrexate** (dicembre 2013-aprile 2014)
- **Adalimumab+metotrexate** (aprile 2014-aprile 2019)

Screening: Quantiferon-TB negativo nel 2014, 2015 e 2017

APR (3)

Aprile 2019: ricovero presso la UO di Malattie Infettive 3 per polmonite complicata da cospicuo versamento pleurico sinistro

Durante il ricovero:

- Trattato con ceftriaxone e drenaggio pleurico, con beneficio
- Incidentale riscontro di **positività di Quantiferon-TB**
- Negativa la ricerca di Micobatteri tubercolari su escreato e liquido pleurico

Come da indicazione reumatologica, sospeso adalimumab da aprile a luglio 2019, successivamente ripreso fino a luglio 2020.

Da luglio 2020 a marzo 2021: **perso al follow-up**

APR (3): infezione tubercolare latente

Effettuato trattamento dell'infezione tubercolare latente
con **RIFAMPICINA PER 4 MESI** (giugno 2019-ottobre 2019)



APR (4): nuove problematiche

Da dicembre 2020 comparsa di addominalgia, calo ponderale (12 Kg) e diarrea. Ricoverato in altro Ospedale per subocclusione, trattata conservativamente.

Esami effettuati:

- **TC addome con mdc:** ispessimento dell'ultima ansa ileale con aspetto iperemico e substenotico, analoghi rilievi ileali anche in sede distale e prossimale.
- **Ileocolonscopia:** rare ulcere superficiali subcentimetriche, su mucosa sana. Esame istologico: ileite ulcerative aspecifica (non dirimente per IBD)
- **Ecografia delle anse intestinali:** ispessimento delle anse digiunali e ileali
- **Coprocolture e parassitologici** su feci: negativi

APR (4): nuove problematiche

RMN addome con mdc (03/2021):

- Riduzione di calibro dell'ultima ansa ileale e dell'ileo distale, con lume filiforme ed eccentrico e marcata iperemia sieromucosa. Ispessimento parietale concentrico concomitante.
- Marcata riduzione della diffusività protonica (come da componente flogistica ad elevata cellularità) a livello del segmento ileale distale.
- Reperti simili anche a livello digiunale in sede ipogastrica anteriore, mentre nel resto del digiuno si apprezza alternanza di stenosi e dilatazioni, associata a micronoduli linfonodali.

APR (4): una nuova diagnosi

Valutazione gastroenterologica → **malattia di Crohn**

Effettuate due separate somministrazioni di **Infliximab**
(6/4/2021 e 20/4/2021)

Anamnesi patologica prossima

-3/5/2021: dimesso da Ospedale San Carlo con diagnosi di **quadro subocclusivo acuto**

-Dal 7/5/2021 comparsa di febbre, diarrea, vomito e addominalgia. Iniziava a domicilio terapia empirica con metronidazolo+ciprofloxacina, senza beneficio

-Accedeva presso il nostro PS in data 13/5, ove eseguiva:

- **EE:** modesto incremento della PCR
- **RX torace:** esiti di versamento pleurico sx
- **TC addome con mdc:** stenosi serrata dell'ileo terminale con retrodilatazione. Non raccolte flogistiche. Linfadenopatie mesenteriali e ileali (diametro max 2.5 cm)

Valutazione chirurgica: indicazione a intervento di **resezione intestinale o stricturoplastica**

Anamnesi patologica prossima (2)

Valutazione infettivologica

- Sospendere le terapia antibiotica
- Ricerca microscopica per BAAR su feci
- Esecuzione di PCR per *M.tb complex* su feci (metodica non validata, discussione del caso tra infettivologo e microbiologo)

Primi risultati

PCR per *M.tb complex* su feci → **POSITIVA**

Presenza della mutazione *rpoB* → **RESISTENZA ALLA RIFAMPICINA**



Quesiti aperti

1. falso positivo, in quanto metodica non validata?
2. tubercolosi addominale monoresistente, indotta dalla precedente terapia con rifampicina?
3. tubercolosi MDR?

Terapia iniziale e approfondimento diagnostico

- Introdotta terapia con **isoniazide, pirazinamide, etambutolo, levofloxacin, linezolid, clofazimina**
- Immediato beneficio, con normalizzazione della curva termica in 24 ore, riduzione dei dolori addominali, riduzione degli indici di flogosi
- Eseguita **linfadenectomia retroperitoneale** (voluminosa alla TC) **diagnostica:** microscopico positivo per BAAR, PCR per M.tb complex confermata positiva, con mutazione del gene *rpoB*

DECORSO CLINICO

- Alla dimissione (28/5/2021) paziente in netto miglioramento clinico. Viene agganciato alla TB clinic.
- In corso esame colturale per esecuzione di antimicobatterigramma.
- Dopo circa 14 giorni → rimossa isoniazide e introdotta **bedaquilina**, come da TBC MDR

No.	Recommendation
-----	----------------

- | | |
|-----|--|
| 3.1 | In multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of treatment if bedaquiline is stopped. If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed with agents from Groups A and B alone, Group C agents are added to complete it. |
|-----|--|

(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect)

- Group A = levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid;
- Group B = clofazimine, and cycloserine or terizidone; and
- Group C = ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem–cilastatin or meropenem, amikacin (or streptomycin), ethionamide or prothionamide, and *p*-aminosalicylic acid.

WHO consolidated guidelines on TB, 2020

Ottimizzazione della terapia

Antimicobatterigramma di 1° livello (13/7/2021)



resistenza a **rifampicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo, streptomycin.**

Era una tubercolosi MDR fin dall'inizio!

Ottimizzazione della terapia: **LEVOFLOXACINA-BEDAQUILINA-
LINEZOLID-CLOFAZIMINA-TERIZIDONE**

Gli accertamenti proseguono

21 LUGLIO 2021: eseguita presso UO di Microbiologia dell'Ospedale Niguarda PCR Xpert® MDR/XDR → **resistenza ai fluorochinoloni** (mutazione del gene *gyrA*) e ad **etionamide** (mutazione del gene *inhA*) per cui si sospendeva levofloxacin.

Nuova terapia: BEDAQUILINA, LINEZOLID, CLOFAZIMINA, TERIZIDONE, **DELAMANID**.

Accertamenti definitivi

16 AGOSTO 2021:

Comunicato esito preliminare del **sequenziamento genomico del ceppo** di *Mycobacterium tuberculosis* con riscontro di **mutazione del gene Rv0678** che conferisce probabile **resistenza a bedaquilina e clofazimina**.

TUBERCOLOSI XDR

- In considerazione del miglioramento clinico ed ematochimico e dell'assenza di test fenotipico di suscettibilità antimicrobica si mantengono entrambi in terapia.

Terapia definitiva: BEDAQUILINA, LINEZOLID, CLOFAZIMINA, TERIZIDONE, DELAMANID, **ACIDO PARA AMINO-SALICILICO (PAS)**

Definizione

Box 2. Definition of pre-XDR-TB and updated definition of XDR-TB^a

Pre-XDR-TB: TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and that are also resistant to any fluoroquinolone^a

XDR-TB: TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and that are also resistant to any fluoroquinolone^a and at least one additional Group A drug^b

MDR/RR-TB: multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis.

^a The fluoroquinolones include levofloxacin and moxifloxacin, because these are the fluoroquinolones currently recommended by WHO for inclusion in shorter and longer regimens.

^b The Group A drugs are currently levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid; therefore, XDR-TB is MDR/RR-TB that is resistant to a fluoroquinolone and either bedaquiline or linezolid (or both). The Group A drugs may change in the future; therefore, the terminology “Group A” is appropriate here and will apply to any Group A drugs in the future.

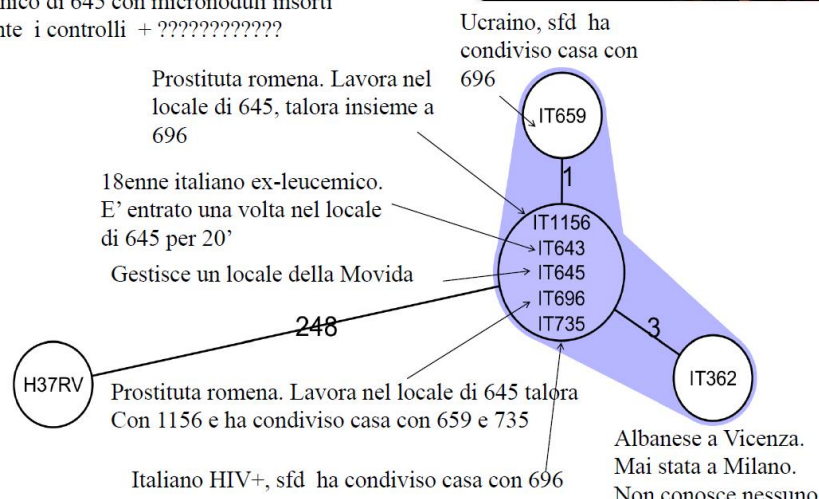
Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis (2020)

Facciamo un passo indietro

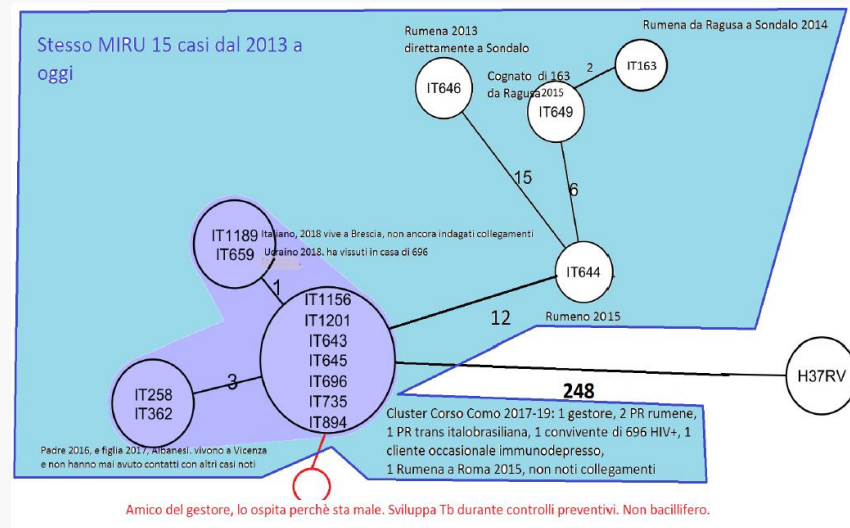
EPIDEMIA PRE-XDR NELLA MOVIDA MILANESE



+1 amico di 645 con micronoduli inseriti durante i controlli + ????????????



TO BE CONTINUED....



Situazione attuale

- Il paziente è in regolare follow-up settimanale, con **dosaggio plasmatico di linezolid** esecuzione di **ECG** (bedaquilina, clofazimina e delamanid possono indurre allungamento del QT).
- Il paziente tollera la terapia, non ha più dolore addominale; sono regredite anche le artralgie note da anni, nonostante attualmente non assuma alcuna terapia immunosoppressiva.
- **Ultima TC addome (17/8):** risoluzione della malattia infiammatoria a livello dell'ultima ansa ileale. Ridotti i linfonodi colliquati in adiacenza all'ultima ansa. Risolti i fenomeni di periviscerite adiacente all'ultima ansa.

Ringraziamenti

Si ringraziano per le informazioni fornite e il supporto:

- Dr. Alessandro Torre
- Dr. Samuel Lazzarin