

Una corsa a ostacoli multidisciplinare

Laura Pezzati

Scuola di Specializzazione Malattie Infettive e Tropicali

Università degli Studi di Milano

Ospedale Nuovo di Legnano

PANDORA ID-23, 22 maggio 2023

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Ovest Milanese

A.R., uomo, 56 anni

- Ipertensione arteriosa
- 2005: Tx rene sinistro da donatore vivente per ESRD in glomerulonefrite.
- 2014-2019: quattro ricoveri per polmonite.
- 2007-2018: plurime exeresi di lesioni cutanee a varia localizzazione. El: carcinomi spinocellulari.
- 2018-2020: tre exeresi Ca spinocellulare infiltrante e ulcerato del cuoio capelluto.

Terapia domiciliare

- Everolimus 0.25 mg CP ore 8-20
- Metilprednisolone 4 mg CP ore 8
- Bisoprololo 2.5 mg CP ore 8
- Ramipril 5 mg CP ore 8

Dal punto di vista oncologico

- **marzo 2022:** compare una nuova lesione nodulare del capo a livello parietale destro, carcinoma spinocellulare: indicazione a **radioterapia**.
- **maggio 2022:** inizia radioterapia.
- **giugno 2022:**
 - valutazione NCH per lesione di continuo con esposizione meningeale → STOP radioterapia e impostate medicazioni avanzate, EON negativo.
 - Primo ricovero in Oncologia, impostato PIP/T 10 giorni su riscontro di Staphylococcus aureus meticillino-sensibile da ferita.
 - valutazione oncologica: indicazione a immunoterapia con cemiplimab (anti-PD1, checkpoint inhibitor)
- **luglio 2022:**
 - eseguita PET TB FDG: ipermetabolismo glucidico con SUV max 11,17 a carico della teca cranica di destra che si estende a i tessuti molli contigui. «**I reperti non consentono di confermare la patologia oncologica a tale livello potendo essere riconducibili a patologia flogistica infettiva o esiti di radioterapia**».

Dal punto di vista oncologico

- **marzo 2022:** compare una nuova lesione nodulare del capo a livello parietale destro, carcinoma spinocellulare: indicazione a **radioterapia**.
- **maggio 2022:** inizia radioterapia.
- **giugno 2022:**
 - valutazione NCH per lesione
 - Primo ricovero
 - valutazione oncologica: in
- **luglio 2022:**
 - eseguita PET TB FDG: ip
 - essere riconducibili a p

SOSPESA INDICAZIONE A IMMUNOTERAPIA

**RICOVERO IN ELEZIONE PER INTERVENTO
CHIRURGICO MULTIDISCIPLINARE CHIR
PLASTICA E NEUROCHIRURGIA**

oncologica a tale livello potendo

Il paziente viene ricoverato

- 29/07/2022: intervento di craniotomia di 5*3 cm, con asportazione di lesione cutanea ulcerata parieto-temporale destra ulcerata e di periostio e osso perilesionale e successivo confezionamento di lembo occipito-temporale con innesto di coscia destra.

PEZZI OPERATORI INVIATI IN
ANATOMIA PATOLOGICA, IN
FORMALINA

- Ferita secernente: eseguiti tamponi di ferita.
- I plastici impostano tigeciclina e ceftriaxone.



Provenienza: 12011 Chirurgia Plastica.

Data di Stampa: 05/08/2022 11:54 Pag. 1 / 2 Richiesta: 668554 del: 02/08/2022

Esame

Esito

U.M.

Valori Riferimento

Laboratorio di Microbiologia

Materiale: Campione n° 66855401

IDENTIFICAZIONE ed ANTIBIOGRAMMA (sistema VITEK)

Microorganismo

Carica Batterica

Ceppo 1 Enterobacter cloacae / asburiae Numerose colonie

Ceppo 2 Enterococcus faecium Numerose colonie

Ceppo 1

Ceppo 2

ANTIBIOTICI	MIC	MIC			
Amikacina	<=1	S			
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	R			
Ampicillina			>16	R	
Cefepime	<=0.12	S			
Cefotaxime	<=0.25	S			
Ceftazidime	0.5	S			
Ciprofloxacina	<=0.06	S			
Ertapenem	<=0.12	S			
Fosfomicina	<=16	S			
Gentamicina	<=1	S			
Imipenem			>8	R	
Kanamicina alta conc			SYN-R	R	
Linezolid			2	S	
Meropenem	<=0.25	S			
Piperacillina/tazobactam	<=4	S			
Quinupristin/Dalfopristin			0.5	S	
Streptomycin alta c.			SYN-R	R	
Teicoplanina			>16	R	
Tigeciclina			<=0.12	S	
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	S			
Vancomicina			>16	R	

La ferita non migliora

Esito

Valori Riferimento

Laboratorio di Microbiologia

Campione n° 67293901

IDENTIFICAZIONE ed ANTIBIOGRAMMA (sistema VITEK)

Carica Batterica

Ceppo 1 *Enterobacter cloacae / asburiae*

Ceppo 1

ANTIBIOTICI	MIC				
**ESBL		Pos			
Amikacina	<=1	S			
Amoxicillina/A.CLAV.	>16	R			
Cefepime	4	I			
Cefotaxime	>32	R			
Ceftazidime	>32	R			
Ciprofloxacina	<=0.06	S			
Ertapenem	0.25	S			
Fosfomicina	32	S			
Gentamicina	<=1	S			
Meropenem	<=0.25	S			
Piperacillina/tazobactam	>64	R			
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	S			

S = Sensibile a dosaggio standard

I = Sensibile ad aumentata esposizione (l'esposizione dipende dalla dose, modalità ed intervallo di somministrazione dell'antibiotico e dalla sua distribuzione nel sito di infezione)

R = Resistente.

****Ceppo produttore di Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL): ad eccezione dei carbapenemi, la terapia con beta-lattamici (incluse cefalosporine a spettro esteso e combinazioni con inibitori) potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace**

Carica Batterica

Ceppo 1 *Enterobacter cloacae*

Ceppo 1

ANTIBIOTICI	MIC				
Ceftolozano/Tazobactam	0.125	S			

MICROGRAMMA

Carica Batterica

Ceppo 1 *Candida parapsilosis*

Ceppo 1

ANTIBIOTICI	MIC					
AMFOTERICINA	0.25	S				
ANIDULAFUNGINA	0.5	S				
CASPOFUNGINA	0.25	S				
FLUCONAZOLO	1	S				
ITRACONAZOLO	0.03	S				
MI-POSACONAZOLO	0.03	S				
MICAFUNGINA	1	S				
VORICONAZOLO	0.015	S				

La ferita non migliora

Esame Esito U.M. Valori Riferimento

Laboratorio di Microbiologia

Materiale: Campione n° 67293901

IDENTIFICAZIONE ed ANTIBIOGRAMMA (sistema VITEK)

Microorganismo

Carica Batterica

Ceppo 1 *Enterobacter cloacae* / *asburiae*

Microorganismo

Carica Batterica

Ceppo 1 *Enterobacter cloacae*

ANTIBIOGRAMMA		MIC		S		R	
Amoxicillina	<=0.25	S					
Cefazolin	<=0.25	S					
Cefepime	<=0.25	S					
Ciprofloxacina	<=0.25	S					
Ertapenem	<=0.25	S					
Fosfomicina	<=0.25	S					
Gentamicina	<=0.25	S					
Meropenem	<=0.25	S					
Piperacillina/tazobactam	>64	R					
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	S					

SWITCH A CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM,
AGGIUNTO FLUCONAZOLO 200 mg VALUTAZIONE
NEFROLOGICA: MANTIENE EVEROLIMUS A DOSAGGIO
MINIMO («peggioramento della funzione renale,
verosimile indicazione a dialisi»)

Ceppo 1	
MIC	
0.125	S

Carica Batterica

Ceppo 1	
MIC	
0.25	S
0.5	S
0.25	S
1	S
0.03	S
0.03	S
1	S
0.015	S

S = Sensibile a dosaggio standard

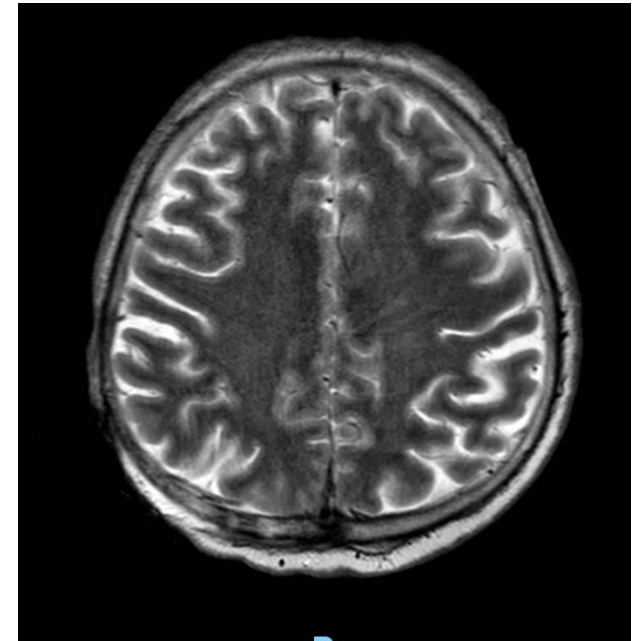
I = Sensibile ad aumentata esposizione (l'esposizione dipende dalla dose, modalità ed intervallo di somministrazione dell'antibiotico e dalla sua distribuzione nel sito di infezione)

R = Resistente.

***Ceppo produttore di Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL): ad eccezione dei carbapenemi, la terapia con beta-lattamici (incluse cefalosporine a spettro esteso e combinazioni con inibitori) potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace*

Paziente trasferito in Malattie Infettive

- Febbrile, cefalea e vomito incoercibile.
- PCR 33.5 mg/dL, PCT 43.45 ng/mL, crea 2.7 mg/dL
- TC encefalo basale: nessun reperto diagnostico. Consigliata RM.
- RM encefalo MDC: puntiforme contrast enhancement corticale in sede parietale destra compatibile con **iniziale captazione leptomeningeale; impregnazione patologica nello spessore della teca** cranica in adiacenza ai margini della craniectomia e del piano durale al di sotto della craniectomia.
- Visita NHC: posizionato drenaggio liquorale spinale.
- LCR: torbido, protidorrachia 143 ++, glicorracchia 4 mg/dL, GB 4,500/mcL, GR 500/mcL



Paziente trasferito in Malattie Infettive

Identificazione e Antibiotogramma in corso

Campione n° 68529904

Sangue

Batteri Gram Pos Multiplex PCR (FilmArray)

Enterococco faecalis

Non rilevato

Enterococco faecium

RILEVATO

FilmArray eseguito su Flacone Positivo materiale Liquor
N°685299

Esame

Esito

U.M.

Valori Riferimento

Gene Resistenza Methicillina mecA/C e MREJ

Non rilevato

Carbapenemasi NDM

Non rilevato

Carbapenemasi OXA-48 like

Non rilevato

Geni Resistenza Vancomicina van A/B

RILEVATO

Carbapenemasi VIM

Non rilevato

Listeria monocytogenes

Non rilevato

Staphylococcus

Non rilevato

Stafilococco aureus

Non rilevato

Stafilococco epidermidis

Non rilevato

Stafilococco lugdunensis

Non rilevato

Streptococcus

Non rilevato

Streptococcus agalactiae

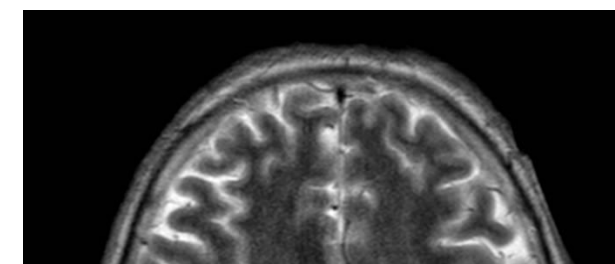
Non rilevato

Streptococcus pneumoniae

Non rilevato

Streptococco pyogenes (Gruppo A)

Non rilevato

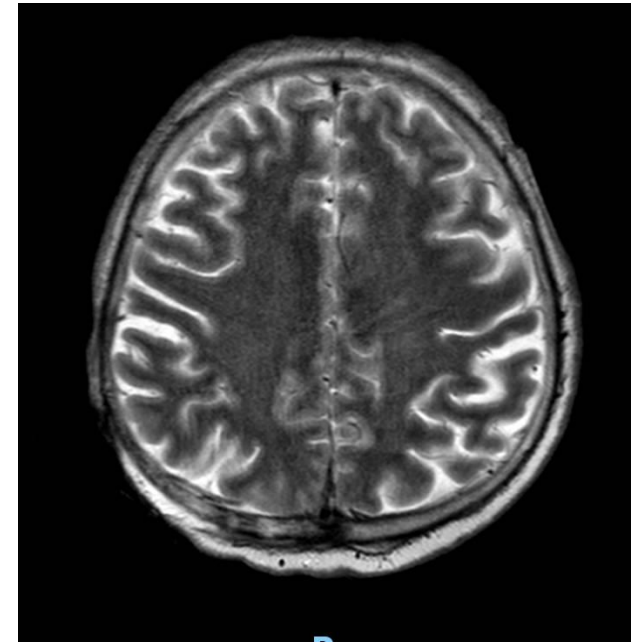


La non rilevazione di geni di resistenza antibiotica con la metodica FilmArray non indica automaticamente una suscettibilità antibiotica ed è comunque necessaria la coltura batterica.

- LCR: torbido, protidorrachia 143 ++, glicorracchia 4 mg/dL, GB 4,500/mcL, GR 500/mcL

Paziente trasferito in Malattie Infettive

- Febbrile, cefalea e vomito incoercibile.
- PCR 33.5 mg/dL, PCT 43.45 ng/mL, crea 2.7 mg/dL
- TC encefalo basale: nessun reperto diagnostico. Consigliata RM.
- RM encefalo MDC: puntiforme contrast enhancement corticale in sede parietale destra compatibile con **iniziale captazione leptomeningea; impregnazione patologica nello spessore della teca** cranica in adiacenza ai margini della craniectomia e del piano durale al di sotto della craniectomia.
- Visita NHC: posizionato drenaggio liquorale spinale.
- LCR: torbido, protidorrachia 143 ++, glicorracchia 4 mg/dL, GB 4,500/mcL, GR 500/mcL



MEROPENEM 2g x3
LINEZOLID 600 mg x2

Nei giorni successivi

- Scompaiono febbre e vomito. Non deficit neurologici.
- Rimodulato dosaggio del linezolid a 300 mg x2 sulla base del TDM e del meropenem sulla funzione renale. Sospeso fluconazolo in 10ma giornata.
- Normalizzazione degli indici di flogosi (PCR 0.82 mg/dL, PCT 0.16 ng/mL), rientra la funzione renale su valori abituali (1.8-1.9 mg/dL).
- Emocolture (3 set): negative. Urinocoltura: negativa. T sorveglianza: positivo VRE (gene vanA).
- Rimosso il drenaggio liquorale spinale in VI giornata.

Campione n° 68529903

Liquor
ANTIBIOGRAMMA

Eseguito su

Microorganismo

Carica Batterica

Ceppo 1 *Enterococcus faecium*

Ceppo 1

ANTIBIOTICI	MIC				
Ampicillina	>16	R			
Imipenem	>8	R			
Kanamicina alta conc	SYN-R	R			
Linezolid	2	S			
Quinupristin/Dalfopristin	<=0.25	S			
Streptomycin alta c.	SYN-R	R			
Teicoplanina	>16	R			
Tigeciclina	<=0.12	S			
Vancomicina	>16	R			

Quanto andare avanti?

- RM encefalo MDC: «impregnazione patologica nello spessore della teca cranica in adiacenza ai margini della craniectomia e del piano durale al di sotto della craniectomia» → verosimilmente un'osteomielite della teca?
- In 21ma giornata, modificata terapia a daptomicina 500 mg e ertapenem 1 g. Paziente dimesso e agganciato al DH per completare **8 settimane di terapia**.
- Valutazione congiunta NCH e Ch Plastica: non secrezione dalla soluzione di continuo, indicazione a intervento di escarectomia e ricostruzione dei tessuti molli del capo.



15/11/2022: ricostruzione dei tessuti molli della teca cranica con escarectomia e posizionamento di INTEGRA (step 1). Reintrodotti daptomicina e ertapenem a cavallo dell'intervento.

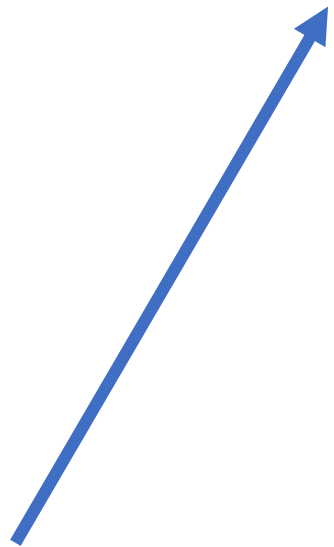
Lipoglicopeptide sintetico anti Gram positivi

Rapida attività battericida (STOP
transglicosilazione e transpeptidazione,
depolarizzazione di membrana)

Emivita di eliminazione terminale media di 245
ore

Approvato per infezioni batteriche della cute e dei
tessuti molli (ABSSSI)

Segnalato un numero maggiore di osteomieliti nei
soggetti trattati



Enterococcus spp.

Antibiotics	Ampicillin-R <i>Enterococcus</i>	VRE (VanA)	VRE (VanB)
Oxacillin	●	●	●
Ampicillin	●	●	●
Vancomycin	●	●	●
Teicoplanin	●	●	●
Dalbavancin	●	●	●
Telavancin	●	●	●
Oritavancin	●	●	●

Quasi alla fine

- Tamponi profondi pre-operatori positivi per *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile e *Klebsiella oxytoca* pansensibile → il giorno dell'intervento si reintroducono linezolid 600 mg bid + ertapenem 1 g die.
- Il 28 dicembre 2022 si procede a secondo step chirurgico, con rimozione dell'INTEGRA e confezionamento di innesto cutaneo a tutto spessore.
- Colturali operatori negativi. Si semplifica terapia a sola ciprofloxacina, che termina il 10 gennaio 2023, come da infezione dei tessuti molli.

Follow-up

Chirurgico: attecchimento parziale del lembo, non evidenza di infezione dei tessuti, prosegue con medicazioni avanzate.

Nefrologico: everolimusemia in range, creatinina in lento peggioramento → posta indicazione a terapia dialitica sostitutiva.

Oncologico: iniziato cemiplimab il 16 gennaio 2023. PET TB FDG: reperti indicativi per progressione di malattia.

- Ultimo ricovero a aprile 2023 per polmonite (immune-related adverse event) trattata con steroide. Visto il peggioramento delle condizioni generali, dimesso con indicazione a cure palliative domiciliari.

Si ringraziano i colleghi delle UO
Chirurgia Plastica, Neurochirurgia,
Oncologia, Nefrologia e Microbiologia
dell'Ospedale Nuovo di Legnano

Un ringraziamento particolare a Dario
Bernacchia, Marco Franzetti, Gabriele Pagani,
Cristina Basilico, Maurizio Mena, Massimo
Villa, Francesco Bassani, Giada Canavesi e
Stefano Rusconi.