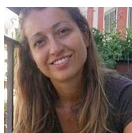


NEFROLOGO IN CORSIA

# Micobatteriosi atipiche nel trapianto renale: due casi clinici



**Alessandra Antonia Mele<sup>1</sup>**, G. Bilancio<sup>1</sup>, Remo Luciani<sup>2</sup>, Vincenzo Bellizzi<sup>2</sup>, Giuseppe Palladino<sup>2</sup>

(1) Dipartimento di Medicina, Università di Salerno, Salerno, Italia

(2) UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno, Italia

## Abstract

Le infezioni nei portatori di trapianto di rene rappresentano una significativa causa di morbilità e mortalità. I micobatteri non tubercolari (MNT), noti in passato col termine di “atipici” o con l’acronimo MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis), sono più frequentemente causa di infezioni micobatteriche rispetto al M. Tuberculosis nei paesi in cui la tubercolosi non è endemica. Nei portatori di trapianto di rene le infezioni da MNT hanno un’incidenza che varia tra 0.16 e 0.38%. La bassa incidenza rende conto del frequente ritardo nella diagnosi e della mancanza di protocolli terapeutici standardizzati. Un’ulteriore difficoltà nel trattamento di queste infezioni è rappresentata, non solo dalla scelta e dalla diversa combinazione dei farmaci utilizzati, ma anche dall’eventuale interazione di questi ultimi con il metabolismo dei farmaci immunosoppressori per cui è richiesto uno stretto monitoraggio delle loro concentrazioni plasmatiche ed un’ eventuale modifica delle dosi. Vengono qui descritti 2 casi, giunti alla nostra osservazione, di infezione da Mycobacterium Chelonae in pazienti portatori di trapianto di rene con presentazione clinica diversa e trattati con diverso approccio farmacologico.

Parole chiave: micobatteri non tubercolari, terapia immunosoppressiva, Trapianto di rene

## Abstract

Infections are an important cause of morbidity and mortality during kidney transplant. In areas where tuberculosis is not endemic, Mycobacteria other than tuberculosis (MOOT), also known as 'atypical' Mycobacteria, are more frequently involved in mycobacterial infections than M. tuberculosis. The incidence of MOOT infection in renal transplant recipients ranges from 0.16 to 0.38 percent. This low rate of reported incidence is, however, often due to delay in diagnosis and lack of therapeutic protocols. Further difficulty is caused by the interaction of antimycobacterial drugs with the post-transplant immunosuppressive regimen, necessitating close monitoring of plasma concentrations and careful dose modification. We present two cases of Mycobacterium Chelonae infection in kidney transplant recipients which differ in both clinical presentation and pharmacological approach.

## Introduzione

Nonostante i progressi nel campo delle terapie farmacologiche immunosoppressive e il miglioramento nella diagnosi e nel trattamento delle infezioni, queste, ancor oggi, rappresentano una significativa causa di morbilità e mortalità nei pazienti portatori di trapianto di rene. I micobatteri non tubercolari (MNT), noti in passato col termine di “atipici” o con l’acronimo MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis), costituiscono una potenziale

causa di infezioni, talora anche severe, nei pazienti portatori di trapianto. Si tratta di microrganismi ubiquitari nell'ambiente, di cui sono state identificate oltre 125 specie [1] (full text), presenti soprattutto nel suolo e nell'acqua, di cui tuttavia non è ancora chiara la modalità di trasmissione [2] (full text). Nei paesi in cui la tubercolosi non è endemica, i micobatteri non tubercolari sono, nei pazienti con trapianto di organi solidi, più frequentemente causa di patologie rispetto al *Mycobacterium Tuberculosis* [3] (full text), [4]. In realtà l'incidenza delle infezioni da MNT è comunque piuttosto bassa: i trapianti di cuore e di polmone presentano i tassi più alti, 0.2%-2.8% e 0.5% 8% rispettivamente, [4], [5] (full text); l'incidenza di infezione nei trapiantati di rene varia dallo 0.16 allo 0.38%. [3] (full text), [4]. A causa della bassa incidenza di queste infezioni la diagnosi, spesso misconosciuta, risulta tardiva e ancora non esistono protocolli terapeutici standardizzati con le relative difficoltà causate dalle interazioni tra i farmaci antimicobatterici e i farmaci immunosoppressori utilizzati nella terapia antirigetto [3] (full text), [6]. Vengono qui descritti due casi di infezioni da MNT in pazienti portatori di trapianto di rene giunti alla nostra osservazione con presentazioni diverse e trattati con diverso approccio terapeutico.

## Caso clinico (1)

Paziente, maschio, 63 anni, affetto da Insufficienza Renale Cronica Terminale secondaria a nefropatia da IgA trattato con emodialisi per circa 9 anni ed attualmente portatore di trapianto di rene da donatore cadavere da 7 anni. La terapia immunosoppressiva di mantenimento comprendeva ciclosporina, micofenolato mofetile e corticosteroidi. Durante il follow up, si rilevava la comparsa, sulla faccia posteriore della gamba sinistra e al primo dito del piede omolaterale, di una lesione eritematosa cutanea di tipo "cellulitico" associata a dolore e impotenza funzionale dell'articolazione tibio-tarsica. La funzione renale era stabile da 6 mesi con un filtrato stimato di 37 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (eGFR by CKD-EPI). Il paziente veniva inizialmente trattato con colchicina e poi con cicli antibiotici senza nessun miglioramento delle lesioni e della sintomatologia: veniva praticata dapprima terapia con ampicillina-sulbactam alla dose di 3 g/die per via im per 15 giorni; dopo un iniziale miglioramento, si verificava ripresa della sintomatologia e si tentava terapia con levofloxacina alla dose di 500 mg/die per altri dieci giorni. Nel corso del trattamento antibiotico, si verificava ascessualizzazione cutanea al I° dito del piede sinistro con esito di materiale purissimo: le colture per Gram positivi e Gram negativi risultavano negative. Le indagini radiologiche, mirate a definire un eventuale impegno osteoarticolare dell'arto inferiore sinistro, escludevano raccolte flogistiche profonde o quadri di osteoartrite. Vista la persistenza degli infiltrati cutanei ad evoluzione torbida e, in parte, di aspetto nodulare, venivano praticate delle biopsie per valutazioni istologiche e colturali. Queste ultime portavano all'isolamento del *Mycobacterium Chelonae*, dato microbiologico confermato poi da esami colturali su terreni selettivi (terreno di Loweinstein-Jensen); la biopsia cutanea escissionale permetteva la conferma istologica dell'infezione da *M. Chelonae*. Alla luce dei test di sensibilità cutanea agli antibiotici, il paziente veniva avviato a monoterapia antibiotica con claritromicina per via orale alla dose quotidiana di 500 mg, suddivisa in due somministrazioni; la scelta di trattare il paziente con un solo antibiotico era giustificata dal fatto che si trattava di lesioni singole, ben localizzate e di piccole dimensioni. Nel corso della terapia antibiotica, venivano monitorati strettamente i livelli di ciclosporinemia e della funzione renale: quest'ultima si manteneva stabile; i livelli di ciclosporinemia invece risultavano elevati contestualmente all'assunzione della claritromicina (livelli medi di T0 aumentati da 150 a 270 ng/ml e di T2 da 550 a 850 ng/ml) tali da richiedere una riduzione della posologia di ciclosporina da 125 mg/die a 100 mg/die. Si assisteva, dopo poche settimane dall'inizio della terapia, a miglioramento progressivo delle lesioni cutanee; la dose di claritromicina, a distanza di circa 4 mesi

dall'inizio della terapia veniva dimezzata a 250 mg/die fino alla sospensione al sesto mese di terapia con completa risoluzione delle lesioni.

## Caso clinico (2)

Paziente, maschio, 30 anni, affetto da Insufficienza Renale Cronica Terminale secondaria a nefronoftisi trattato con emodialisi per circa 2 anni ed attualmente portatore di trapianto di rene da donatore cadavere da circa 5 anni. La terapia immunosoppressiva di mantenimento comprendeva Ciclosporina, Everolimus e Steroide. Durante il follow up, a circa 5 anni dal trapianto, si rilevava la comparsa a livello della regione posteriore della coscia destra e a livello inguinale, di diversi noduli eritematosi, in numero di dieci circa, circondati da cute desquamata; il paziente riferiva le lesioni come dolorose e non pruriginose (Figura 1). La funzione renale del paziente era stabile con un filtrato stimato di 105 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (eGFR by CKD-EPI). La presenza di noduli multipli e non ben circoscritti rendeva opportuna sin dal principio una biopsia delle lesioni: le indagini colturali e istologiche effettuate permettevano di porre diagnosi di micobatteriosi atipica cutanea da *Mycobacterium chelonae*. In questo caso, la presenza di lesioni cutanee di maggiore estensione faceva propendere a favore di triplice terapia antibiotica con claritromicina, rifampicina e etambutolo alle dosi giornaliere rispettivamente di 1000, 600 e 1200 mg. La scelta della terapia si basava anche in questo caso sui risultati dei test di sensibilità cutanea agli antibiotici.

Si effettuava, ovviamente, uno stretto controllo dei livelli ematici degli immunosoppressori e della funzione renale. I livelli di ciclosporinemia nel corso della terapia si mantenevano persistentemente ai limiti bassi (T0 medio circa 50-60 ng/ml, T2 medio 300-500 ng/ml); per tale motivo si provvedeva ad aumentare gradualmente il dosaggio della ciclosporina (da 100



Figura 1.

mg/die fino a 225 mg/die). I livelli di everolemia al contrario risultavano elevati, con valori superiori ai 10 ng/ml, e si procedeva quindi ad una riduzione della posologia da 0.75 mg/die a 0,50 mg/die, con stabilizzazione dei livelli ematici (intorno a 7 ng/ml). La terapia antibiotica veniva iniziata in modo graduale: prima la rifampicina, poi la claritromicina e in ultimo l'etambutolo. Nel raggiungimento del dosaggio pieno di claritromicina, si assisteva ad un aumento dei livelli di transaminasi e della GGT (AST 56 U/l, ALT 93 U/l, GGT 188 U/l), associato ad intensa nausea; per tale motivo il dosaggio della claritromicina veniva mantenuto a 500 mg/die anziché a 500mgx2/die, come previsto inizialmente. La persistenza, a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia, delle lesioni cutanee, sebbene ridotte e molto meno dolorose rispetto alla fase iniziale, imponeva in questo caso il proseguimento della terapia antibiotica per altri tre mesi, fino alla completa risoluzione delle stesse.

## Discussione e conclusioni

Nonostante la riduzione dell'incidenza e della severità, le infezioni, ancor oggi, mantengono un'alta incidenza nei pazienti portatori di trapianto e la varietà di microrganismi potenzialmente responsabili risulta molto più ampia in questa categoria di pazienti rispetto alla popolazione generale; le micobatteriosi atipiche, rare nell'ospite immunocompetente, acquisiscono maggiore rilevanza nel soggetto portatore di trapianto di rene, sebbene si tratti di patologie non comuni anche in questa popolazione di pazienti. Di solito le infezioni da MNT hanno luogo a un anno o più dal trapianto e le specie più spesso coinvolte sono quelle appartenenti al complesso MAC, comprendente *M. avium* e *M. intracellulare*, micobatteri a crescita lenta [2] (full text), [5] (full text). Le altre specie responsabili di infezioni nei pazienti trapiantati comprendono, *M. kansasii*, *M. haemophilum* e *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*. [3] (full text), [4]. La presentazione clinica della malattia da MNT dipende dalla specie coinvolta, dal sito di infezione, e dalla sua estensione, localizzata o disseminata. [4], [5] (full text), [7]. La malattia pleuropolmonare rappresenta la modalità di manifestazione clinica più comune, a cui seguono, per frequenza, le infezioni cutanee e le infezioni disseminate [5] (full text). In caso di interessamento cutaneo, le lesioni appaiono come papule o noduli, di solito di colore rosso porpora, o come granulomi; le infezioni da micobatteri a crescita rapida possono determinare ascessi recidivanti o cavità continuamente drenanti [8]. La diagnosi, in caso di lesioni sospette, va confermata da una biopsia cutanea, a cui seguono esami microscopici, colturali ed istopatologici. Per i portatori di trapianto di organi solidi, le raccomandazioni terapeutiche sono sovrapponibili, in parte, a quelle della popolazione generale, e coinvolgono la combinazione di multipli agenti antimicobatterici [2] (full text). Ad oggi, non esistono trial riguardo le strategie terapeutiche nei pazienti trapiantati: il trattamento comprende, in base ai dati esistenti in letteratura, l'utilizzo di farmaci antimicobatterici, l'eventuale riduzione dell'immunosoppressione e, se indicato, il ricorso alla chirurgia. In un lavoro del 2008 di Pandian et al. [8] venivano riportati sei casi di pazienti trapiantati con infezioni cutanee da micobatteri non tubercolari, in particolare da *Mycobacterium marinum*, e il trattamento comprendeva almeno due antibiotici tra rifampicine, etambutolo, tetracicline e macrolidi e per una durata variabile tra i 4 e i 9 mesi; nel 2010 Ho et al [9], riportano il caso di un paziente affetto da un'infezione polmonare da *Mycobacterium avium* complex e trattato con successo con una terapia antibiotica che includeva rifampicina, etambutolo e claritromicina, associata ad una lieve riduzione dell'immunosoppressione; nel 2005 Scholze et al [10] (full text) descrivono il caso di un paziente trapiantato di rene con un'infezione cutanea da *Mycobacterium abscessus* veniva trattato per otto mesi con claritromicina e pirazinamide. È nota inoltre l'esistenza di interazioni farmacologiche tra i farmaci utilizzati in queste infezioni e gli immunosoppressori. Gli agenti antimicobatterici determinano un'alterazione delle con-

centrazioni ematiche degli immunosoppressori: sia le rifamicine che alcuni macrolidi, come la claritromicina, possono modificare le concentrazioni dei farmaci immunosoppressori per interazioni con i sistemi enzimatici coinvolti nel loro metabolismo; inoltre il loro uso è stato associato a un aumentato rischio di rigetto [11] (full text), [12]. Non esistono raccomandazioni specifiche riguardo alla durata della terapia, ma spesso è richiesto un corso di terapia più lungo rispetto all'ospite immunocompetente, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva. [3] (full text), [4]. Inoltre, sembrerebbe consigliabile la riduzione dell'intensità del regime immunosoppressivo e, in caso di lesioni ascessuali e/o in pazienti che non hanno risposto alla terapia antimicobatterica, utile può risultare la resezione chirurgica di lesioni cutanee localizzate [4], [6].

Per quel che concerne la prognosi delle infezioni da micobatteri non tubercolari, tra i pazienti portatori di trapianto di organi solidi non è stata ancora ben stabilita per via dei bassi tassi di incidenza. Nei due casi osservati nel nostro ambulatorio, venivano adottati regimi terapeutici diversi, giustificati dalla diversa severità delle lesioni. In un caso, le infezioni cutanee da MNT venivano trattate con un solo antibiotico, la claritromicina alla dose prima di 500 mg/die poi di 250 mg/die, ottenendo una risoluzione rapida e completa delle lesioni e, pur necessitando di aggiustamenti posologici della terapia immunosoppressiva, la funzione renale rimaneva stabile. La regressione delle lesioni permetteva in questo caso, a sei mesi dall'inizio del macrolide, di sospendere la terapia antimicobatterica. Nel secondo caso, invece, pur utilizzando uno schema terapeutico triplice e pur avendo ridotto la terapia immunosoppressiva al momento della diagnosi, la risoluzione delle lesioni cutanee appariva molto più lenta tanto che, a 6 mesi di terapia non era stato possibile sospendere i farmaci antibiotici per la persistenza del quadro clinico, sebbene meno severo. In conclusione, risulta fondamentale un pronto riconoscimento delle infezioni da micobatteri, in relazione alla loro significativa morbilità e mortalità, ed è indispensabile un'attenta sorveglianza del paziente e uno stretto monitoraggio dei livelli di immunosoppressione, viste le interazioni farmacologiche degli antimicobatterici e degli immunosoppressori e i rischi connessi a tale condizione patologica in termini di aumentato rischio di rigetto e perdita della funzionalità del *graft*. Tuttavia molti dubbi permangono riguardo alla terapia da adottare: non c'è consenso unanime sulla scelta e sulla durata e non esistono, ad oggi, delle linee guida. Sebbene difficili da effettuare, vista la rarità di queste infezioni, risultano indispensabili ulteriori studi che chiariscano i regimi terapeutici da adottare.

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.*

*Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.*

---

## Bibliografia

[1] Tortoli E Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clinical microbiology reviews* 2003 Apr;16(2):319-54 (full text)

[2] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007 Feb 15;175(4):367-416 (full text)

[3] Doucette K, Fishman JA Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004 May 15;38(10):1428-39 (full text)

[4] Dorman S, Subramanian A, AST Infectious Diseases Community of Practice et al. Nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009 Dec;9 Suppl 4:S63-9



[5] Malouf MA, Glanville AR The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. American journal of respiratory and critical care medicine 1999 Nov;160(5 Pt 1):1611-6 (full text)

[6] Daley CL Nontuberculous mycobacterial disease in transplant recipients: early diagnosis and treatment. Current opinion in organ transplantation 2009 Dec;14(6):619-24

[7] Patel R, Roberts GD, Keating MR et al. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart, and liver transplant recipients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1994 Aug;19(2):263-73

[8] Pandian TK, Deziel PJ, Otley CC et al. Mycobacterium marinum infections in transplant recipients: case report and review of the literature. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2008 Oct;10(5):358-63

[9] Ho TA, Rommelaere M, Coche E et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in renal transplant recipients. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society 2010 Apr;12(2):138-42

[10] Scholze A, Loddenkemper C, Grünbaum M et al. Cutaneous Mycobacterium abscessus infection after kidney transplantation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005 Aug;20(8):1764-5 (full text)

[11] Sádaba B, López de Ocariz A, Azanza JR et al. Concurrent clarithromycin and cyclosporin A treatment. The Journal of antimicrobial chemotherapy 1998 Sep;42(3):393-5 (full text)

[12] Capone D, Palmiero G, Gentile A et al. A pharmacokinetic interaction between clarithromycin and sirolimus in kidney transplant recipient. Current drug metabolism 2007 May;8(4):379-81