



Scuola Estiva SIMI
Urgenze 2017

A “GETTING OUT OF HAND” CLINICAL CASE

M. Fiorini*, F. Ferrara, A. Pietrangelo

*Struttura Complessa di Medicina 2, Dipartimento ad Attività Integrata di Medicine,
Medicina d’Urgenza e Specialità Mediche
Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Policlinico*



CASO E STORIA CLINICA

Uomo di 63 anni ricoverato per comparsa da una settimana di **intensa astenia**

In anamnesi:

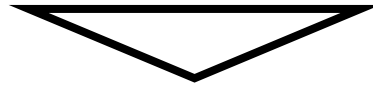
- Cirrosi epatica su verosimile base metabolica già in fase di scompenso ascitico (Child-Pugh B9 e MELD 16) diagnosticata da un anno, in corso di approfondimento diagnostico (escluse le seguenti eziologie: HBV, HCV, esotossica, autoimmune, deficit di alfa1-antitripsina, emocromatosi, M. di Wilson; in corso test per deficit di lipasi acida lisosomiale)
- DMT 2 in terapia insulinica
- Precedente ricovero (3 mesi prima) per setticemia da S.aureus meticillino-sensibile (MSSA) trattata con cefazolina.

PARAMETRI VITALI ED ESAME OBIETTIVO

- PA 120/60 mmHg
- FC 108 bpm R
- SpO₂ 100% in aa
- FR 22 atti(min
- T°C 35.8
- Anuria
- Glasgow Coma Scale (GCS) 15/15 ed orientato ST
- Crepitazioni polmonari bibasali
- Toni cardiaci in successione ritmica e soffio cardiaco sistolico mesocardico 2/6
- Ittero franco
- Ascite severa in assenza di segni di peritonismo ed edemi declivi
- Petecchie ed ecchimosi diffuse ai fianchi dell'addome ed agli AAll

qSOFA SCORE (quick Sequential Organ Failure Assessment): 1

RICOVERATO IN MEDICINA INTERNA



OLTRE AGLI ESAMI BIOUMORALI QUALI APPROFONDIMENTI RICHIEDERESTI?

- ECG
- RX TORACE
- ECO ADDOME
- ECOCARDIO TRANSTORACICO
- ECOCARDIO TRANSESOFAGEO
- TC TORACE-ADDOME
- COLTURALE SANGUE/URINA/LIQUIDO ASCITICO
- GALATTOMANNANO E BETA-D-GLUCANO SIERICI

INDAGINI BIOUMORALI

- ANEMIA NORMOCITICA:
Hb 10.6 g/dl, MCV 94.6 fl, RDW 18.2%
- RIALZO DEGLI INDICI DI FLOGOSI:
Leucociti 17.64 migl./mmc, PCR 16.1 mg/dl, PCT 5.3 ng/ml
- ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE:
INR 2.17, aPTT 1.62, D-dimero 3820 ng/ml, Fibrinogeno 208 mg/dl
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA:
Urea 215 mg/dl, Creatinina 5.05 mg/dl, eGFR 11ml/min
- IPERBILIRUBINEMIA:
Bilirubina tot. 11.21 mg/dl, prevalentemente diretta
- ACIDOSI METABOLICA COMPENSATA:
pH 7.42, pCO₂ 29.2 mmHg, HCO₃⁻ 19,3 mmol/L, lattati 7 mmol/L
- PIASTRINOPENIA:
32 migl./mmc
- DISELETTROLITEMIE:
K⁺ 5.6 mEq/L, Na⁺ 119 mEq/L
- IPERTRANSAMINASEMIA:
ALT 49 U/L, AST nella norma
- Y-GT, FOSFATASI ALCALINA E GLICEMIA:
Nella norma
- ALBUMINA:
1.9 g/dl
- LIQUIDO ASCITICO:
4114 granulociti neutrofili/μl

SOFA SCORE 10

INDAGINI STRUMENTALI

- ECG:
Ritmo sinusale.
- RX TORACE:
Congestione ilare bilaterale.
- ECO ADDOME:
Non reperti di rilievo.
- ECOCARDIO TT:
Cuore iperdinamico senza alterazioni morfofunzionali di rilievo con EF 70% e \emptyset della VCI ridotto.

INDAGINI MICROBIOLOGICHE

EMOCOLTURE A FREDDO, COLTURALI DI URINA ED ASCITE: negativi

BILANCIO CLINICO DELLA PRIMA GIORNATA DI DEGENZA

SEPSI IN CORSO DI PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

- In considerazione della clinica e della pregressa setticemia da MSSA, impostata antibioticoterapia con Meropenem, Daptomicina e Clindamicina.
- Liquidi con integrazione di Na⁺ ev
- Blanda terapia diuretica con Furosemide per evitare sovraccarico di circolo
- Albumina ev 1.5 g/Kg
- Vitamina K ev
- Sodio polistirene sulfonato per os

**IL PAZIENTE MERITA UN MONITORAGGIO IN UN AMBIENTE A
PIU' ELEVATA INTENSITA' DI CURA?**

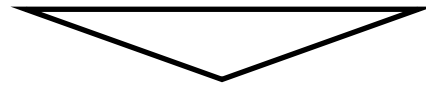


**TRASFERITO IN TERAPIA INTENSIVA
PER LA PROSECUZIONE DELLE CURE**

DOPO POCHE ORE...

Comparsa di febbre (T°C 39), stato confusionale, sopore e riduzione della PAM (60 mmHg).

SHOCK SETTICO (qSOFA SCORE 3)



Sospensione della terapia diuretica ed infusione di noradrenalina con difficoltosa stabilizzazione emodinamica.

NEI GIORNI SEGUENTI...

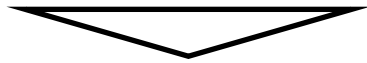
EPISODIO DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA DI TIPO 1



INTUBAZIONE E VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

Ad Rx Torace presenza bilateralmente di consolidamenti polmonari e versamento pleurico. Si mantiene la terapia antibiotica in corso (impostata da meno di 48 ore).

PERSISTENZA DI ANURIA



PRIMA TERAPIA RENALE SOSTITUTIVA CONTINUA (CRRT),
SUCCESSIVAMENTE COUPLED PLASMA FILTRATION
ADSORPTION (CPFA)/EMOFILTRAZIONE VENO-VENOSA
CONTINUA (CVVH)

CID ED ANEMIZZAZIONE



EMOCOMPONENTI ED EMODERIVATI

RIPETIZIONE DI INDAGINI MICROBIOLOGICHE

- Urinocoltura positiva per E.coli multisensibile (probabile contaminante), coltura di essudato bronchiale positiva per MSSA, emocolture negative.
- Rilevazione di galattomannano su siero e su essudato bronchiale negativa. Beta-D-glucano sierico >523,4 pg/ml (verosimile falso positivo in corso di terapia con meropenem ed albumina e.v.)

Dopo secondo consulto infettivologico, alla luce degli isolamenti, ridotta terapia antibiotica (de-escalation) a Piperacillina/Tazobactam e Clindamicina.

DALLA 5a GIORNATA MIGLIORAMENTO CLINICO

- Riduzione degli indici di flogosi (Leucociti 5 migl./mmc, PCR 4.8 mg/dl, PCT 0.6 ng/ml).
- Netto miglioramento dello stato neurologico ed estubazione con passaggio a ventilazione non invasiva.
- Ripresa della diuresi con comparsa di poliuria (probabilmente in conseguenza ad un danno renale ischemico). Sostituita la noradrenalina con terlipressina per favorire la perfusione renale. Sospesa la CPFA/CVVH.

...MA...

- Al controllo radiografico in 8a giornata consolidamenti polmonari a SN in via di risoluzione, aumento dimensionale di quelli a DX.
- In 9a giornata nuovo aggravamento della clinica generale con ricomparsa di deterioramento dello stato cognitivo (GCS 6/15), febbre, shock settico ed ancora necessità di ventilazione invasiva.

QUALE IPOTESI DIAGNOSTICA E' LA CAUSA PIU' PROBABILE DEL NUOVO PEGGIORAMENTO CLINICO?

- INFEZIONE DA PARTE DI BATTERI CHE HANNO SVILUPPATO ANTIBIOTICORESISTENZE
- INFEZIONE DA PARTE DI MICOBATTERI
- INFEZIONE DA PARTE DI AGENTI FUNGINI
- NESSUNA DELLE PRECEDENTI

IL DECADIMENTO REPENTINO DELLO STATO NEUROLOGICO A COSA E' DOVUTO?

- STROKE ISCHEMICO/EMORRAGICO
- MENINGITE/ENCEFALITE
- LO STATO SETTICO
- NESSUNO DEI PRECEDENTI

TC ENCEFALO

Ipodensità in sede pontina mediana ed emorragia subaracnoidea

RMN ENCEFALO

Multiple lesioni ischemiche in fase acuta e subacuta con focolai microemorragici petecchiali a carico di cervello, tronco cerebrale e cervelletto. Circolo arterioso cerebrale con numerosi tratti stenotici, in particolare arteria basilare con aspetto a corona di rosario

TC TORACE

Diffuso ispessimento reticolare dell'interstizio polmonare e consolidamenti con broncogramma aereo contestuale a carico del polmone DX.

NUOVE INDAGINI MICROBIOLOGICHE

Rilevazione di galattomannano su essudato bronchiale negativa, positiva quella su siero (0,94). Confermata la positività con un secondo test su siero (4,07). Positiva anche la ricerca con PCR di **Aspergillo** sull'essudato bronchiale

CONFERMA DI MORTE CEREBRALE IN 13ª GIORNATA

EPILOGO E DISCUSSIONE (1)

La successiva indagine autoptica ha mostrato un quadro di **aspergillosi invasiva** caratterizzata da molteplici **focolai broncopneumonici suppurati** a carico del polmone DX e da localizzazioni secondarie a livello cardiaco con presenza di **miocardite** ed **ascesso miocardico del ventricolo SN**. Uno **stroke ischemico** apparentemente **tromboembolico** è stata la causa del decesso del paziente.

L'aspergillosi invasiva solitamente si instaura nei pazienti immunocompromessi ed è estremamente raro che si sviluppi in soggetti immunocompetenti. La **cirrosi epatica**, da cui era affetto il nostro paziente, costituisce un noto **fattore di rischio**.

L'infezione da Aspergillo dapprima coinvolge i polmoni e/o i seni paranasali, successivamente può diffondere per via ematogena a diversi organi, tra cui raramente anche il cuore. Il coinvolgimento cardiaco da parte dell'Aspergillo ha un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche (infarto miocardico, aritmie, mio-epicardite, ascesso miocardico) e non sempre è possibile coglierne i segni ecocardiografici.

EPILOGO E DISCUSSIONE (2)

Allo stato settico del nostro paziente è stata attribuita inizialmente solo un'eziologia batterica, in considerazione della peritonite batterica spontanea e dell'infezione respiratoria da MSSA. Per tale motivo la scelta terapeutica è ricaduta su un'antibioticoterapia ad ampio spettro.

Il transitorio miglioramento clinico conseguente al controllo delle infezioni batteriche e la riduzione degli indici di flogosi, in parte dovuta all'utilizzo di CRRT e CPFA/CVVH, sono stati fuorvianti. **La mancata somministrazione di una terapia antifungina ha permesso quindi l'instaurarsi di un'aspergillosi invasiva con coinvolgimento del ventricolo SN, che poi ha probabilmente contribuito alla genesi dello stroke ischemico tromboembolico.**

Sia sul siero sia sul BAL l'accuratezza diagnostica della ricerca dell'Aspergillo mediante PCR è sovrapponibile a quella del test di rilevazione del galattomannano, però è da tenere in considerazione che l'esecuzione su siero di quest'ultimo è meno sensibile nei pazienti che non sono neutropenici. Forse per questa ragione non è stato possibile assistere da subito alla positivizzazione del galattomannano sierico.

BIBLIOGRAFIA

- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60.
- Sulik-Tyszka B, Kacprzyk P, Madry K, et al. Aspergillosis of the Heart and Lung and Review of Published Reports on Fungal Endocarditis. *Mycopathologia* 2016;181:583-8.
- Soman SO, Vijayaraghavan G, Padmaja NP, et al. Aspergilloma of the heart. *Indian Heart J* 2014;66:238-40.
- Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections?. Study of 14 cases. *Eur J Intern Med* 2002;13:493-495.