

## Caso Clinico

### **SPESSE I FUNGHI ARRIVANO IN PUNTA DI PIEDI!**

Dr.ssa Elena Mazzola; Dr.ssa Daniela Maria Palma  
(IIa Rianimazione; A.R.N.A.S. CIVICO Palermo)

[scarica il .pdf dell'articolo](#)

#### INTRODUZIONE

Le candidosi invasive rappresentano oggi un problema di grande rilievo in molti reparti oncoematologici, di trapianti d'organo e, purtroppo, anche di terapia intensiva. Diversi studi epidemiologici (1;2;3) hanno evidenziato, infatti, che l'incidenza delle infezioni fungine è in continuo aumento; ciò è da porre in relazione alla prolungata sopravvivenza di pazienti neoplastici, sottoposti ad aggressive terapie farmacologiche e ad interventi chirurgici demolitori, alle terapie immunosoppressive in pazienti sottoposti a trapianto d'organo o di midollo, così come alla persistente pandemia dell'infezione da HIV.

Le candidosi invasive sono associate non solo a prolungati periodi di ospedalizzazione ma anche, purtroppo, ad un elevato tasso di mortalità (40%). L'elevata mortalità nei casi di fungemia (2;3) è strettamente correlata a trattamenti terapeutici inadeguati e/o tardivi e all'emergenza di patogeni fungini con resistenza innata ad antimicotici così come all'insorgenza di resistenza in corso di terapia.

Durante la prima metà del secolo scorso le candidosi invasive venivano osservate con grande rarità probabilmente anche in ragione delle carenti metodiche diagnostiche che portavano ad una sottovalutazione del problema. In verità a tutt'oggi la diagnosi precoce di candidosi invasiva è una delle più difficili con cui l'intensivista deve confrontarsi.

Si è tentato di stilare delle linee guida per identificare i pazienti a rischio di candidosi ma spesso la presenza e l'invasività del micete giungono inaspettate e vanno al di là di ogni ragionevole e scrupoloso sospetto diagnostico.

Il nostro caso clinico è emblematico dell'eterna partita " *Guardie e ladri* " di cui siamo partecipi giornalmente in U.T.I. ( Unità di Terapia Intensiva ) nostro malgrado e pone inoltre l'accento sulla necessità di approntare precocemente terapie mirate che invece risultano essere spesso ritardate a causa della mancata disponibilità di metodiche molecolari, che consentano una diagnosi precoce dell'agente eziologico direttamente dal campione clinico nonché l'individuazione di patogeni emergenti e di nuove specie

Il tradizionale esame colturale, infatti, è spesso insoddisfacente sia per i lunghi tempi di esecuzione, sia perché l'esito negativo può essere causato dal mascheramento del fungo da parte di microrganismi a più rapida crescita (batteri, lieviti).

#### NOTE ANAMNESTICHE

Il paziente è un giovane di 17 anni, senza alcun dato rilevante all'anamnesi patologica remota. Giungeva presso la nostra area d'emergenza per trauma della strada. La dinamica dell'incidente purtroppo non ci veniva riferita dai soccorritori né tanto meno dal paziente, unico dato certo era che il paziente fosse in moto e privo di casco.

#### QUADRO CLINICO.

### *I GIORNATA*

In area d'emergenza il paziente era vigile, cosciente e collaborante, eupnoico in respiro spontaneo, con un'emodinamica stabile.

La diagnostica strumentale prontamente eseguita prima dell'ingresso in U.T.I. evidenziava plurime lesioni post-traumatiche non chirurgiche ma sicuramente meritevoli di una attenta monitoraggio in Terapia Intensiva.

All'ingresso in reparto il paziente risultava agitato e dispnoico. Il controllo EGA ( emogasanalitico ) evidenziava una tendenza all'ipercapnia e pertanto si imponeva il ricorso all'intubazione oro-tracheale ed alla ventilazione meccanica ( V.A.M. ).

In particolare le lesioni inizialmente riportate erano le seguenti:

**Tc cranio-facciale** ematoma sub-galeale frontale di destra e parietale posteriore sinistro, frattura della parete posteriore del seno mascellare destro con consensuale emosinus, frattura delle ossa nasali e frattura dell'osso temporale di sinistra.

**TC torace:** negativa per lesioni polmonari, evidenziava la frattura della scapola destra.

**TC addome:** presenza di un'area ipodensa al VI - VII segmento epatico in sede subglissoniana come da focolaio lacero-contusivo con modesto emoperitoneo in sede periepatica tra le anse nello spazio epatorenale, in sede pararenale posteriore destra nello spazio retto-vescicale.

### *II GIORNATA*

L'evoluzione del quadro clinico sembrava fin da subito indirizzarsi verso uno stato settico, con un andamento alquanto subdolo.

Il pattern respiratorio si configurava immediatamente quello di un'ARDS

(  $PaO_2/FiO_2 < 200$  ) nonostante la ventilazione meccanica e le ripetute manovre di reclutamento alveolare. L'entità del danno ipossico obbligava a porre il paziente in analogo- sedazione continua pena un ulteriore peggioramento dell'EGA.

La diagnostica strumentale chiamata in supporto confermava e giustificava il peggioramento clinico, in quanto la TC torace evidenziava la presenza di focolai multipli contusivi polmonari. La TC addome mostrava inoltre un incremento dei versamenti addominali che comunque continuavano ad essere giudicati come non chirurgici. Anche l'obiettività clinica addominale era negativa.

Blanda ma progressiva era l'alterazione di alcuni parametri ematochimici: lieve screezio coagulativo ed oscillazione della conta leucocitaria fino alla leucopenia relativa. No febbre.

### *III – VII GIORNATA*

Il paziente era francamente ipertermico per cui venivano eseguiti prelievi per esami colturali.

Persisteva il quadro di ARDS.

Si assisteva ad un peggioramento nell'obiettività addominale: l'addome si presentava sempre più teso ed era presente notevole ristagno gastrico.

Una terza TC evidenziava un ulteriore incremento delle quote fluide libere in peritoneo per cui, veniva posta indicazione ad intervento di laparotomia esplorativa. La diagnosi intraoperatoria era di peritonite acuta generalizzata da perforazione di un'ansa ileale (lesione da scoppio). Il paziente veniva pertanto sottoposto a resezione ileale con anastomosi.

Il decorso post-operatorio si presentava sin dall'inizio molto complesso e complicato, essendo caratterizzato da un'instabilità emodinamica responsiva solo inizialmente al carico idrico ma successivamente meritevole di vasocostrittore ( noradrenalina ).

I parametri di laboratorio che più ci inquietavano erano il calo progressivo delle PTL (sino a valori pari a  $60 \times 10^3/\mu l$ ) e dei globuli bianchi (sino a  $6,5 \times 10^3/\mu l$ ).

Vi era inoltre un incipiente aumento dei lattati (35mg/dl)

Il paziente iniziava subito nutrizione parenterale totale ( NPT ).

### *VIII – XLI GIORNATA*

Grave ipertermia, aumento dei g.b., necessità di aumento del supporto con vasocostrittore. Il paziente veniva condotto in S.O. ove veniva posta diagnosi di peritonite fibrino-purulenta e pertanto eseguita toilette e lusi del cavo peritoneale + laparotomia con Bogotà bag.

Il quadro di ARDS, i ripetuti look laparotomici e la prospettiva di successive medicazioni a letto del paziente ci imponevano un lungo periodo di ventilazione meccanica per cui veniva sottoposto a trachestomia percutanea secondo Griggs. In effetti il paziente sarebbe stato poi sottoposto ad altre 20 revisioni chirurgiche addominali con il confezionamento di ileostomie per il persistere di una situazione infettiva locale. L'ultimo intervento richiesto fu quello di drenaggio TC-guidato di una raccolta intra-addominale di materiale purulento

Il paziente veniva dimesso dalla nostra I.C.U. dopo 55 giorni di degenza e dal ostro nosocomio dopo 88 giorni.

## TRATTAMENTO

La profilassi antibiotica iniziale del paziente consisteva in cefalosporina di terza generazione e clindamicina e veniva inserita già dal primo giorno di ricovero, quindi modificata sulla scorta dell'andamento clinico e degli esami colturali.

In III giornata venivano apportate empiricamente delle modifiche all'antibiotico-terapia, in concomitanza con il primo intervento di chirurgia addominale: penicillina ad ampio spettro + deflamon . A quel punto nonostante fossimo ancora ai primi giorni del ricovero avendo fatto una valutazione dei molteplici fattori di rischio (1) che il paziente aveva per lo sviluppo di una fungemia da Candida (catetere venoso centrale a tre vie, perforazione intestinale, NPT, sepsi grave, antibiotico-terapia ad ampio spettro, V.A.M.) decidevamo di praticare profilassi antifungina con Fluconazolo (400 mg/die

). Sapevamo bene che l'incidenza di candidosi in U.T.I tra la 4<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> giornata si aggira intorno all'8% (5), ma d'altro canto il nostro paziente aveva già un Candida Score (6) pari a 4! I suoi globuli bianchi all'inizio della terapia erano  $4,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Purtroppo il tempo ci avrebbe dato ragione! Nel senso che in VII giornata il Laboratorio di Microbiologia ci comunicava una pluricolonizzazione del paziente da parte di Candida Tropicalis e Candida Albicans; ma soprattutto soltanto in VIII giornata ricevevamo comunicazione della presenza di una Candida Tropicalis su di un'emocoltura effettuata a 48 ore dal ricovero. Entrambi i miceti mostravano sensibilità al fluconazolo, ma l'instabilità emodinamica del paziente ci faceva optare per l'inserimento di L-amphoB al dosaggio di 3 mg/kg/die (7). In XIII giornata ricevevamo ancora un emocoltura positiva per Candida Tropicalis e persisteva la pluricolonizzazione da Candida Tropicalis e Candida Albicans. In XVIII giornata iniziavamo a ricevere emocolture negative per fungemia!

Il decorso del paziente veniva inoltre complicato da altri problemi infettivi quali polmonite, I.B.V.U. ( infezione batterica delle vie urinarie ) e batteriemie da GRAM negativi.

## DISCUSSIONE

Le infezioni fungine rappresentano un problema epidemiologico e clinico in crescita nei pazienti in I.C.U. che impone alla Ricerca diverse priorità:

- 1) la necessità di meglio comprendere i meccanismi molecolari e cellulari che governano la dinamica delle infezioni sostenute da funghi patogeni opportunisti
- 2) la necessità di disegnare nuovi trattamenti farmacologici che garantiscano un efficace controllo delle infezioni fungine opportunistiche
- 3) la necessità di sviluppare metodologie molecolari che consentano una rapida identificazione dell'agente eziologico direttamente su campioni clinici.

Purtroppo la ricerca non sempre è in grado di rispondere alle suddette priorità e ciò si traduce a volte in uno stato di malessere per il medico che, non supportato da certezze predefinite, brancola in un limbo diagnostico e terapeutico da cui deve uscire con la sola forza della propria esperienza e capacità di giudizio clinico.

Tutto questo in poche parole si concretizza nell'eterno dubbio: tratto o non tratto?

Purtroppo siamo consapevoli che nella maggior parte dei casi si è spinti al trattamento più per necessità di tenere a bada la propria coscienza e le proprie paure che per una reale necessità del paziente (FARE gratifica il clinico più del NON FARE)

Ma tutto questo ha un prezzo

Contestualmente all'aumentata incidenza di infezioni fungine, si è verificato un aumento dell'uso di antimicotici che ha favorito, purtroppo, l'insorgenza di farmacoresistenza nei microrganismi che più frequentemente sostengono micosi opportunistiche, che ancora risultano di difficile trattamento farmacologico. Attualmente, quattro classi di farmaci antifungini costituiscono l'armamentario terapeutico disponibile per le infezioni fungine invasive, ma poche molecole presentano uno spettro di attività che comprenda sia i funghi lieviformi sia quelli filamentosi (8). In tale contesto, la mancanza di efficaci presidi profilattici, quali i vaccini, fa sì che il controllo delle infezioni fungine invasive debba necessariamente basarsi sulla ricerca e sullo sviluppo di nuove molecole ad attività fungicida. È di primaria importanza individuare nuovi agenti antifungini, con meccanismi d'azione diversi da quelli dei farmaci antifungini convenzionali, che abbiano un più ampio spettro d'azione, non inducano sviluppo di farmacoresistenza, possibilmente abbiano attività sinergica con farmaci antimicotici e consentano, quindi, di ridurre la loro posologia e tossicità.

Fortunatamente presso il nostro reparto *Candida* resta nella maggior parte delle volte Fluconazolo sensibile, ma nelle sepsi gravi preferiamo comunque ricorrere ad altri farmaci. La profilassi con Fluconazolo e la preemptive therapy sono particolarmente importanti, a nostro avviso, nei pazienti ad alto rischio, anche se purtroppo la definizione della strategia clinico-terapeutica non è ancora completamente chiara.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Tortorano A.M. et al.: The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans *Candida* isolates from blood. *J. of Antimicrob. Chemother.* 52, 679-82, 2003
- (2) Berrouane Y.F. et al.: Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *Journal of Clinical Microbiology* 37, 531-7, 1999
- (3) McNeil M.M. et al.: Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin. Infect. Dis.* 33, 641-7, 2001.
- (4) Ostrosky-Zeichner *LEJCMID* 23:739,2004
- (5) Paphitou et al *Med. Mycol* 43:235,2005
- (6) Leon C et al *Crit. Care Med* 34:730,2006
- (7) Brad J. Spellberg, Scott G. Filler, John Edwards Jr *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:244-51
- (8) Odds F.C. et al.: Antifungal agents: mechanism of action. *Trends in Microbiology* 11, 272-9, 2003