

Un caso di sepsi da MRSA comunitario (CA-MRSA) complicata da meningoencefalite ed ascesso cerebrale trattato con successo con linezolid

A case of community-acquired MRSA (CA-MRSA) sepsis complicated by meningoencephalitis and cerebral abscess, successfully treated with linezolid

Gianni Gattuso¹, Loredana Palvarini¹, Donatella Tomasoni¹,
Ferdinando Ferri², Alfredo Scalzini¹

¹Unità Operativa Malattie Infettive, ²Laboratorio Microbiologia,
Azienda Ospedaliera "Carlo Poma", Mantova, Italy

INTRODUZIONE

L'emergenza della problematica dell'antibioticoresistenza negli ultimi anni ha reso sempre più difficile la gestione di processi infettivi clinicamente rilevanti. Esempi emblematici di tale situazione epidemiologica sono le infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (MDR) ed enterococchi resistenti ai glicopeptidi (VRE).

In passato, esse venivano tipicamente ritenute come classiche "infezioni nosocomiali", ma stanno ora assumendo la connotazione di "infezioni comunitarie".

Le infezioni da MRSA hanno assunto un ruolo epidemiologico di rilievo sia in comunità che in ambiente ospedaliero.

Esse sono associate ad incremento della durata della degenza, ad una elevata mortalità e ad un aumento dei costi sanitari rispetto agli episodi infettivi da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA), generalmente caratterizzati da minore gravità [1, 2].

Dati recenti di letteratura hanno evidenziato l'emergenza di un "nuovo" patogeno: MRSA comunitario (CA-MRSA) rilevato dapprima al di fuori dell'ambiente ospedaliero, in particolari tipologie di individui (bambini, atleti, fasce

disagiata della popolazione, omosessuali maschi), poi con maggior frequenza anche in ambito nosocomiale [3]. Hota B., analizzando i fattori di rischio per infezione di cute e tessuti molli da CA-MRSA a Chicago, rilevò che il 79% dei ceppi isolati era definibile come USA 300 alla PFGE (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*); i fattori di rischio comprendevano recente detenzione in carcere, etnia Afro-Americana e contatti cutanei stretti [4].

Le polmoniti da CA-MRSA, invece, colpiscono con frequenza elevata pazienti giovani sani, soprattutto in età pediatrica; un report recente dei CDC enfatizza l'importanza di considerare tale ipotesi diagnostica in caso di polmonite associata a virus influenzale, per la possibile evoluzione fatale a breve termine [5].

Di recente vi sono state anche nel nostro Paese segnalazioni di sporadici episodi di infezioni invasive dovute a tale microrganismo con decorso talvolta molto grave, frequentemente sostenute da ceppi SCCmec type IV 6-10]: tale carattere viene ritenuto solitamente marker di MRSA comunitario, ma recentemente autori svizzeri hanno segnalato l'emergenza, nell'Ospedale Universitario di Basilea, di MRSA SCCmec Type IV nei pazienti afferenti alla loro struttura, non solamente in CA-MRSA ma anche in ceppi nosocomiali (HA-MRSA) [11].

■ CASO CLINICO

Il caso clinico descritto riguarda una paziente di sesso femminile, di nazionalità senegalese, età 29 anni, immigrata nel nostro Paese dal 2004 con la famiglia (marito e una figlia di 5 anni), di professione casalinga. In anamnesi patologica remota non risultano patologie di rilievo; in Agosto 2007 ricovero ospedaliero per parto spontaneo eutocico: figlia femmina a termine, in buona salute; allattamento materno.

Nel mese di Dicembre 2007, per esordio di cefalea intensa accompagnata da ripetuti episodi di vomito non preceduti da nausea, venne valutata al Pronto Soccorso e rinviata a domicilio dopo aver eseguito TAC encefalo con esito negativo. Dopo circa una settimana, per persistenza della nota sintomatologia, venne di nuovo valutata in P.S.: l'esame obiettivo neurologico rilevò segni meningei, la paziente inoltre presentava iperpiressia a 39°C. Rivalutazione TAC cerebrale: negativa, gli esami ematochimici rilevarono leucocitosi 16590/mm³; PCR 9 mg/L (v.n. <1); fibrinogeno 1009 mg/dl (v.n. <450).

La paziente pertanto venne sottoposta a rachicentesi con reperto di liquor cefalorachidiano torbido ed iperteso; venne dunque ricoverata nell'Unità Operativa Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera "Carlo Poma" di Mantova. Al momento del ricovero la paziente si presentava in stato di rallentamento psichico e tendente al sopore, risvegliabile, discretamente orientata nel tempo e nello spazio; non si rilevavano deficit neurologici focali; era apprezzabile *rigor nuchalis* e positività del segno di Lasague.

Visto il quadro clinico e liquorale suggestivo per meningoencefalite ad eziologia batterica, venne intrapreso un trattamento antibiotico di associazione ceftriaxone-ampicillina, oltre a terapia antiflogistica-antiedemigena con desametasone EV. Esami bioumorali all'ingresso: GB 20380 mm³ (N 86.2%); VES 120 mm; fibrinogeno 1186 mg/dl; PCR 367 mg/L; alfa-1-globuline 6.7 (v.n. 2-4); alfa-2-globuline 17.2 (v.n. 5-9); gammaglobuline 16 (v.n. 8-14).

L'esame del liquor rilevò: aspetto torbido, iperteso; esame chimico-fisico: proteine 0.84 g/L, glicorrachia 81 mg/dl, leucociti 1240/mmc, in prevalenze netta PMN; GR 1040/mmc. Esame batterioscopico diretto (colorazione Gram) negativo, Ag solubili batterici (Latex test) negativi. La paziente proseguì il trattamento antibiotico con ceftriaxone 2 g q12 h ed ampicillina 3 g q 6 h, oltre a steroide per 72 ore sino a quando per-

venne l'esito di un esame emoculturale positivo per *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA); contemporaneamente il laboratorio di microbiologia segnalò crescita di *Staphylococcus* spp. da coltura del LCR.

Per tali reperti venne modificata la terapia, iniziando linezolid 600 mg EV q 12 h. Venne confermata la positività per MRSA anche da LCR; l'antibiogramma mostrò un profilo di sensibilità anomalo per MRSA "classico" (Tabella 1).

La paziente proseguì terapia con linezolid 600 mg q 12 h e desametasone con progressivo miglioramento neurologico nei giorni successivi, in particolare riduzione dei segni meningei e ripresa di normale stato di vigilanza; apiressia dopo tre giorni di trattamento, sospeso steroide al quarto giorno, senza variazioni delle condizioni cliniche dopo la sospensione.

Controllo del LCR al settimo giorno di terapia: normoteso, con aspetto sublimpido, opalescente; proteinorrachia 0.52 g/L, glucosio 56 mg/dl, GB 720 mm³ (PMN), GR 10/mm³; esame batterioscopico e colturale per batteri e micobatteri negativi; ulteriore controllo dopo 14 giorni: aspetto limpido, proteine 0.23 g/L, glucosio 67 mg/dl, GB 6/mm³, GR 1 mm³.

Gli esami ematochimici mostrarono regressione della leucocitosi neutrofila (da 10640 a 3170/mm³), VES 120, fibrinogeno 816 mg/dl,

Tabella 1 - Antibiogramma relativo al ceppo di MRSA isolato.

Antibiotico	S/I/R
Gentamicina	S
Levofloxacina	S
Vancomicina	S
Quinopristin-Dalfopristin	S
Teicoplanina	S
Rifampicina	S
Linezolid	S
Penicillina	R
Clindamicina	S
Oxacillina	R
Ciprofloxacina	S
Ampicillina	R
Cloramfenicolo	S

S = sensibile; I = intermedio; R = resistente

PCR quasi completamente normalizzata: 6 mg/L. Emocolture di controllo negative. La RMN encefalo rilevò: "In sede capsulo-lenticolare destra, con estensione alla testa del nucleo caudato omolaterale, è apprezzabile un focolaio di 2.3 cm di diametro di sfumata iperintensità di segnale con sequenza T2 dipendente e *flair* con spiccato *enhancement* dopo mdc paramagnetico (Gadolinio), che delimita piccola area centrale di ridotto *enhancement* per iniziali fenomeni necrotico-colliquativi, come da formazione ascessuale" (Figura 1).

In relazione all'inusuale eziologia da MRSA, vennero eseguiti esami microbiologici e strumentali al fine di identificare un possibile focus infettivo di partenza della sepsi e del quadro meningitico: visita ginecologica negativa; tampone vaginale negativo per batteri e *Trichomonas*, positivo per *Candida albicans*; tampone faringeo positivo per *C. albicans*; tampone nasale negativo per MSSA e MRSA. Esami sierologici per HBV, HCV e HIV negativi, radiogramma del torace ed ecocardiogramma transtoracico nella norma.

La paziente mostrò un progressivo miglioramento neurologico e venne dimessa in terapia con linezolid 600 mg q 12 h per os per altri 10 giorni; terapia complessiva di 28 giorni.

Dopo la dimissione della paziente, visto il quadro clinico e microbiologico "atipico" per coltura positiva per MRSA in un soggetto proveniente dall'ambiente comunitario, non sottoposto a cure o trattamenti invasivi nei mesi precedenti, senza manifestazioni cliniche di rilievo né nell'anamnesi personale né in quella di familiari e conviventi, venne inviato il ceppo di Stafilococco al laboratorio di Microbiologia dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS): reperto di positività per ricerca di leucocidina di Pantone-Valentine (PVL). Pertanto, è stato possibile definire il ceppo batterico come "community-acquired" (CA-MRSA), SCC*mec* type IV, *spa* type 319, *mec* complex B.

La paziente venne rivalutata ambulatorialmente dopo 2 settimane dalla dimissione: esame obiettivo neurologico negativo, cenestesi in miglioramento, esami bioumorali di controllo nella norma. Venne eseguita RMN encefalo dopo circa 1 mese con reperto di completa regressione del quadro ascessuale cerebrale.

■ DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto ci è parso degno di segnalazione in relazione all'agente eziologico

(MRSA comunitario), alla tipologia del paziente coinvolto (individuo sano, senza patologie di rilievo nell'anamnesi, non sottoposto a trattamenti sanitari invasivi), alla situazione epidemiologica (non evidenza di trasmissione intrafamiliare né di contatti con individui potenzialmente infetti né di situazioni di promiscuità favorevoli) ed al quadro clinico verificatosi: sepsi da CA-MRSA con meningoencefalite ed ascesso cerebrale, senza identificazione di un focus infettivo di partenza certo.

Gli Autori pongono l'accento sulla necessità di considerare in diagnosi differenziale la possibile eziologia da MRSA comunitario nell'inquadramento clinico di pazienti che si presentino con un quadro suggestivo di sepsi o di infezione della cute e dei tessuti molli; ciò anche in relazione alla possibilità di complicazioni e di evoluzione sfavorevole in tempi brevi [12].

Tali considerazioni sono valide anche relativamente alla problematica della terapia antibiotica empirica, che deve essere precoce e ragionata; è possibile che, in presenza di quadri clinici peculiari, vi sia l'esigenza di utilizzare, come nel caso descritto, farmaci che per le loro caratteristiche farmacocinetiche abbiano maggior attività e potere di penetrazione in siti anatomici particolari. Linezolid, per l'elevata concentrazione a livello del SNC dovuta ad un'ottimale capacità di superamento della barriera ematoencefalica, mostra un elevato ratio CSF/siero; esso infatti è stato utilizzato con successo in infezioni del SNC da germi Gram positivi sia sensibili che resistenti a oxacillina, anche con MIC₉₀ elevate per i glicopeptidi, non responsive a trattamenti con tali molecole; ha permesso di ottenere successo clinico anche in infezioni post-neurochirurgiche [13-16].

Nonostante il profilo di sensibilità di CA-MRSA evidenzi, generalmente, la possibilità di trattare tali infezioni con varie molecole antibiotiche, gli Autori hanno optato per linezolid, in grado di garantire, per le considerazioni precedenti, risultati ottimali in relazione alla peculiarità del caso; oltre a ciò l'uso di tale farmaco è giustificato dall'elevata MIC per vancomicina del germe isolato, pari a 2 mg/L.

In un recente articolo, Sabbatani et al. hanno descritto un caso di artrite settica ad eziologia stafilococcica risolta solo grazie al trattamento con linezolid dopo fallimento della terapia d'associazione glicopeptidi-rifampicina, nonostante l'antibiogramma relativo mostrasse *in vitro* sensibilità completa ai farmaci utilizzati in precedenza [17].

È auspicabile che, nella scelta del trattamento antibiotico di un'infezione grave, *life-treathe-ning*, il clinico tenga sempre in considerazione alcune variabili importanti, come la tipologia dell'agente eziologico, le comorbilità del paziente e le sue variabili fisiopatologiche, oltre che il sito d'infezione; essenziali anche la farmacocinetica/farmacodinamica dell'antibiotico da utilizzare, la capacità dello stesso di penetrazione nel sito infetto e la possibile miglior performance nei confronti di un microrganismo

che presenti elevate MIC per altre molecole più frequentemente utilizzate.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano le colleghe dottoresse Annalisa Pantosti e Monica Monaco dell'Istituto Superiore di Sanità per la gentile e preziosa collaborazione.

Key words: MRSA, CA-MRSA, Panton-Valentine leukocidin, *Staphylococcus aureus*.

RIASSUNTO

Gli Autori descrivono un caso clinico riguardante una giovane paziente con sepsi da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), complicata da meningoencefalite e ascesso cerebrale. La paziente non aveva avuto contatti recenti con strutture sanitarie, né in anamnesi presentava patologie

di rilievo. La paziente ha mostrato completa remissione del quadro clinico grazie a terapia con linezolid.

Il ceppo è risultato portatore di leucocidina di Panton-Valentine (PVL+) e pertanto definito come MRSA comunitario (CA-MRSA).

SUMMARY

The authors describe a clinical case regarding a young female patient affected by sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), associated to meningoencephalitis and cerebral abscess. The patient had no contact with hospitals in the months prior to ill-

ness and had always been healthy. She recovered thanks to linezolid therapy.

The MRSA strain proved positive for Panton-Valentine leukocidin (PVL+) and was therefore defined as community-acquired MRSA (CA-MRSA).

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 36: 53-59, 2003.
- [2] Cosgrove S.E., Qi Y., Kaye K.S., Harbarth S., Karchmer A.W., Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay and hospital charges. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 26: 166-174, 2005.
- [3] Daum R.S. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* 357: 380-390, 2007.
- [4] Hota B., Ellenbogen C., Hayden M.K., Aroutcheva A., Rice T.W., Weinstein R.A. Community-associated

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. skin and soft tissue infections at a public hospital. *Arch. Intern. Med.* 167: 1026-1033, 2007.

- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza-Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR* 56: 325-329, 2007.

- [6] Tinelli M., Pantosti A., Lusardi C. Vimercati M., Monaco M. First detected case of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infection in Italy. *Euro Surveill.* 12 (4), E 070412.1, 2007.

- [7] Pan A., Battisti A., Zoncada A. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 15 (5): 845-847, 2009.

- [8] Giannella M., Monaco M., Nicosia R. Chiarini F., Pantosti A., Venditti M. A dialysis patient with bac-

- teremia caused by a CA-MRSA carrying the staphylococcal chromosome cassette (SCC) mec type V. *J. Chemother.* 20 (3): 402-404, 2008.
- [9] Valentini P., Parisi G., Monaco M. et al. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in Italy: a case report. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 7: 11, 2008.
- [10] Tinelli M., Monaco M., Vimercati M., Ceraminiello A., Pantosti A. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections, Northern Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 15 (2): 250-257, 2009.
- [11] Stranden A.M., Frei R., Adler H. Flückiger U., Widmer A.F. Emergence of SCCmec IV as the most common type of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital. *Infection* 37: 44-48, 2009.
- [12] Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G. et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 976-994, 2008.
- [13] Villani P., Regazzi M.B., Viale P. et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical CNS infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (3): 936-937, 2002.
- [14] Beer R., Engelhardt K.W., Pfausler B. et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51 (1): 379-382, 2007.
- [15] Ntziora F., Falagas M. Linezolid for the treatment of patients with CNS infections. *Ann. Pharmacother.* 41 (2): 296-308, 2007.
- [16] Pistella E., Campanile F., Venditti M. et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand. J. Infect. Dis.* 36 (3): 222-225, 2004.
- [17] Manfredi R., Sabbatani S., Nanetti A., Chiodo F. A puzzling microbiological and clinical discrepancy in the management of acute, severe skin-soft tissue and joint staphylococcal infection. *In vitro* antimicrobial susceptibility to glycopeptides, versus *in vivo* clinical efficacy of linezolid alone. *Infez. Med.* 157 (3): 157-164, 2006.