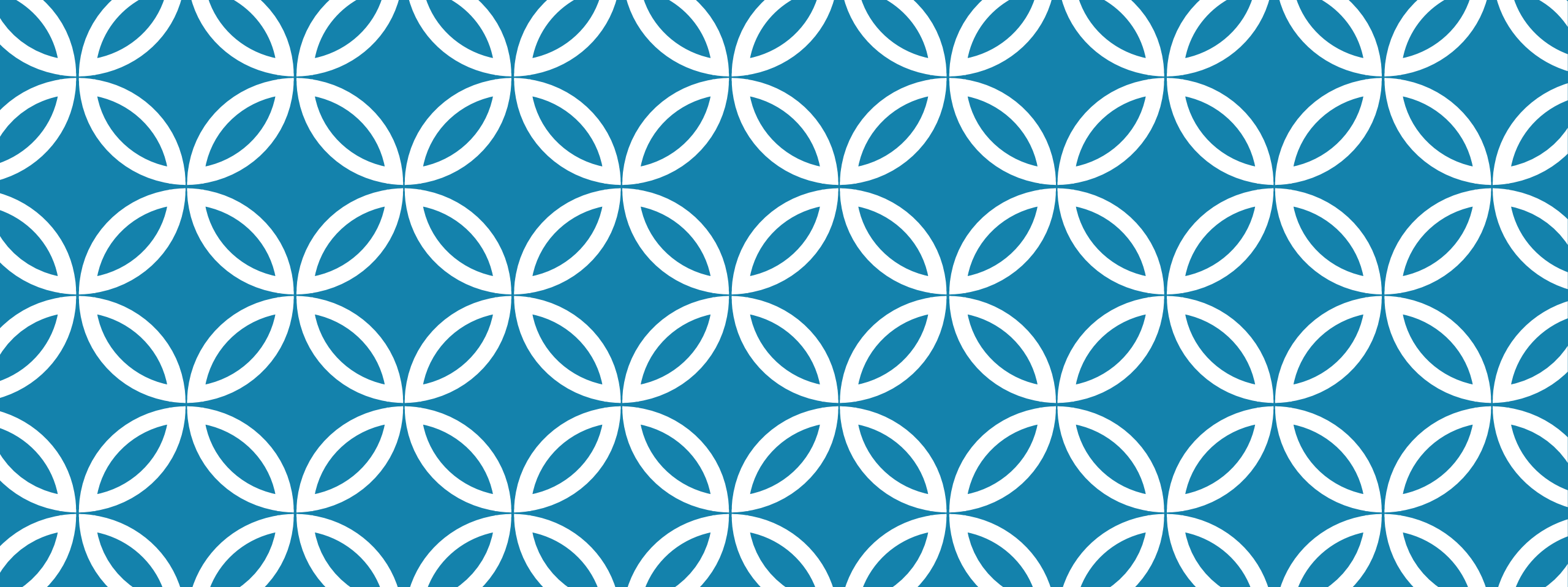




EGY NOCARDIA-FERTŐZÉS ATÍPUSOS MEGJELENÉSE IMMUNKOMPETENS PÁCIENS BEN

Esetbemutató

Unusual presentation of *Nocardia abscessus* infection in an immunocompetent patient

Akshay Khatri^{1,*}, Michael J. Esposito² and Robin Koshy³

Abstract

Introduction. *Nocardia* infections are being increasingly reported in both immunocompetent and immunocompromised patients. We describe a case of *Nocardia abscessus* infection with an atypical presentation in an immunocompetent patient.

Case Presentation. A previously healthy 47-year-old gentleman presented with hiccups and paroxysmal spasms. Imaging revealed a pulmonary nodule, for which he underwent surgical resection. Pathologic evaluation demonstrated evidence of local inflammation, with growth of *Nocardia abscessus* on tissue cultures.

Conclusion. *Nocardia abscessus* may have atypical presentations in immunocompetent patients. Further research is needed to understand the factors leading to *Nocardia* infections in immunocompetent patients.

CASE REPORT

A 47-year-old male initially presented to the office of his primary care physician (PCP) with a 2 week history of acute-onset, episodic hiccups and paroxysmal spasms. The symptoms were relieved with meals and assuming a supine posture. Review of systems was otherwise negative. Use of metoclopramide and chlorpromazine provided minimal symptom relief.

- 47 éves férfi, 2 hete jelentkező csuklásrohamok, paroxizmális diaphragma-spasmusok
- Tünetek étkezésre, fekvő helyzetre múltak
- Metoclopramidra és chlorpromazine-ra minimális javulás
- Nem volt releváns kórelőzmény
- Családi anamnézis: tüdődaganat, szívbetegség, vesebetegség a nagyszülőknél
- 15 éven keresztül napi fél doboz cigarettát szívott, 5 évvel a tünetek előtt hagyta abba
- Rendszeres alkoholfogyasztás
- Építkezésen dolgozott – por és vegyszerek inhalációja

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT

- Labor: minden paraméter referenciatartományon belül
- Hasi UH: negatív
- Mellkas rtg: halvány denzitás a bal tüdő linguláris lebenyében
- CT: 2,1 x 2,6 x 5,4 cm-es noduláris denzitás a légyszövetben, kigyózó belső struktúrával (valószínűleg vaszkularizáció)
- FDG-PET-CT: 3,1 x 2,0 cm linguláris, zsírtartalmú laesio
- Malignitás felmerült
- Flexibilis bronchoszkópia, majd VATS (video-assisted thoracic surgery)
- VATS: bal felső tüdőlebeny ékrezekciója, majd szövettan

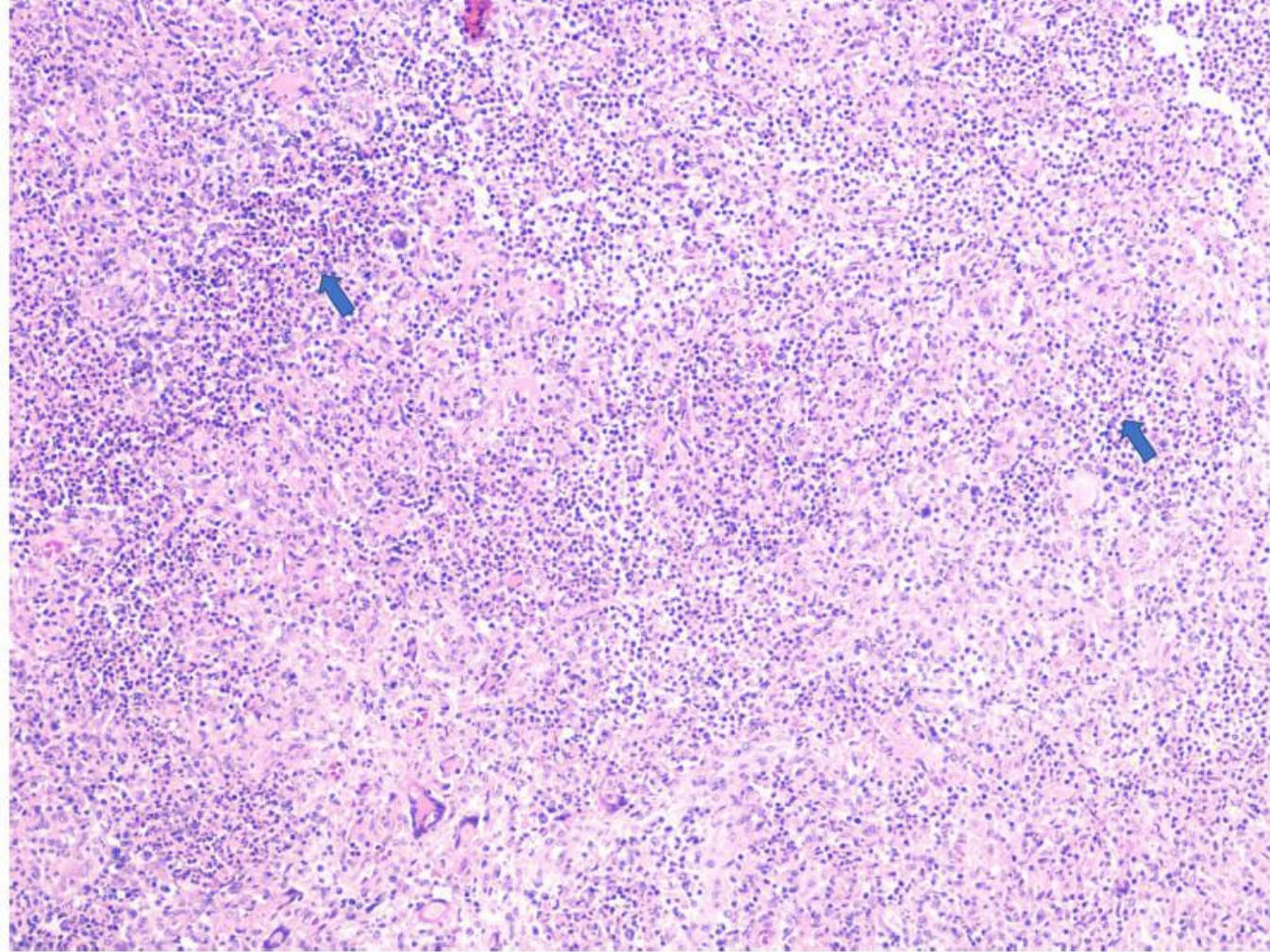


Fig. 1. Haematoxylin and eosin-stained cross-section of the resected lesion (100× magnification) showing a diffuse background of suppurative non-necrotizing granulomatous inflammation (blue arrows).

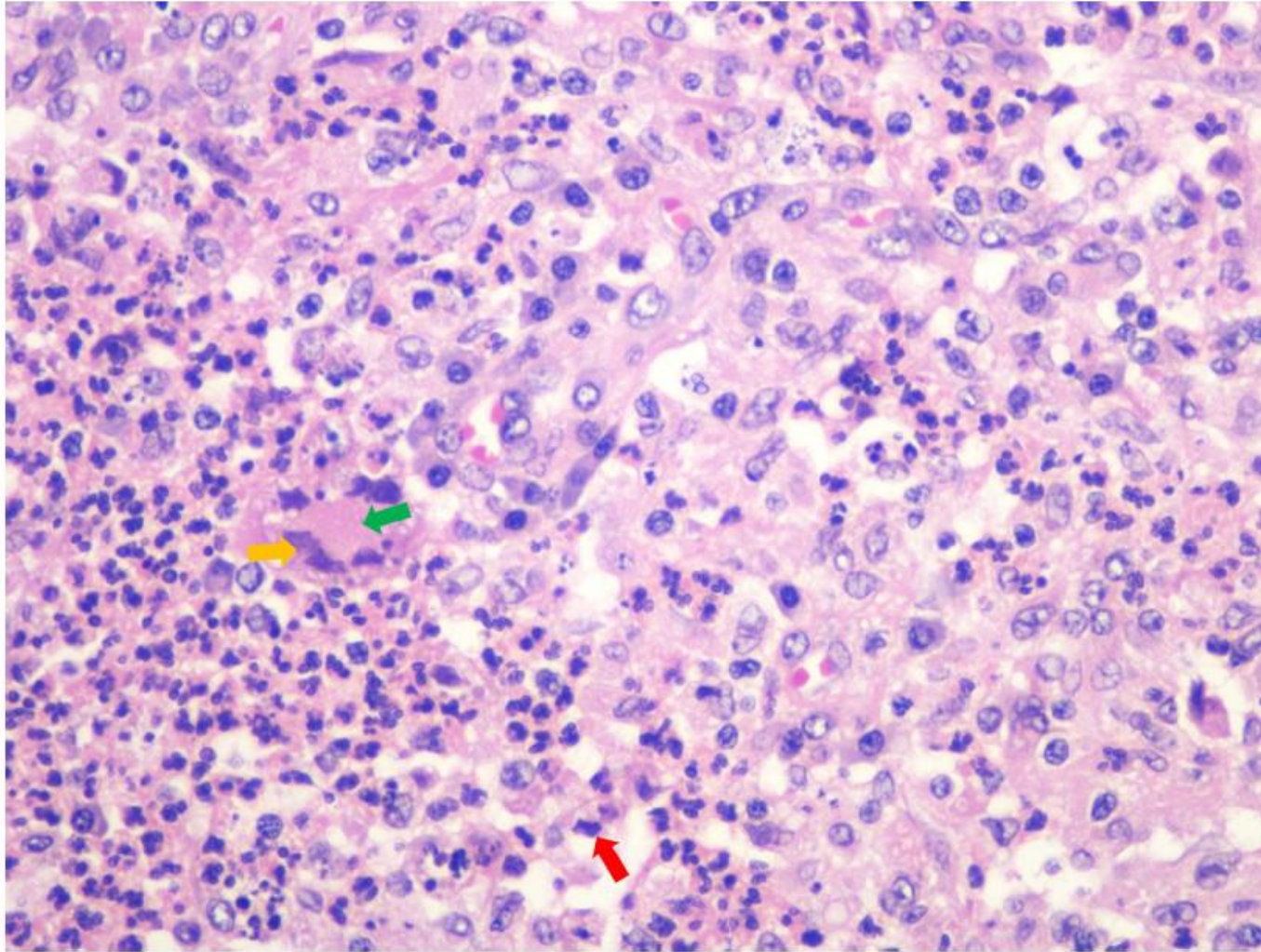


Fig. 2. Haematoxylin and eosin-stained cross-section of the resected lesion (400× magnification), showing epithelioid histiocytes (red arrow), giant cells (yellow arrow) and microabscess formation (green arrow).

EREDMÉNY

- Szövettan: nem-nekrotizáló granulomatózus gyulladás + krónikus intersticiális pneumonitis
- Makroszkóposan: kemény, barna, nehezen körülírható, a pleurára felfekvő laesio
- Tenyésztéssel: *Nocardia* species, majd MALDI-identifikálással: *N. Abscessus*
- Gomba- és mycobacterium-tenyésztés negatív

TOVÁBBI VIZSGÁLATOK

- Háttérben húzódó betegségekre vizsgálták: HIV, tbc, immunhiányos állapotok, COPD, sarcoidosis – negatívak...

Infectious Diseases was consulted for potential antimicrobial therapy. Further laboratory evaluation revealed erythrocyte sedimentation rate (ESR) 18 mm h^{-1} (N: $0\text{--}15 \text{ mm h}^{-1}$), C-reactive protein (CRP) $<0.10 \text{ mg dl}^{-1}$ (N: $0\text{--}0.40 \text{ mg dl}^{-1}$), negative HIV fourth-generation testing, negative interferon- γ release assay (QuantiFERON TB-Gold) testing, angiotensin converting enzyme (ACE) level 33 U l^{-1} (N: $14\text{--}82 \text{ U l}^{-1}$). T-cell subset testing revealed CD4 $495 \mu\text{l}^{-1}$ (N: $489\text{--}1457 \mu\text{l}^{-1}$), CD8 $329 \mu\text{l}^{-1}$ (N: $142\text{--}740 \mu\text{l}^{-1}$), CD4/CD8 ratio 1.50 (N: $0.90\text{--}3.60$). Immunoglobulin panel testing was unremarkable – serum IgA 230 mg dl^{-1} (N: $84\text{--}499 \text{ mg dl}^{-1}$), serum IgM 197 mg dl^{-1} (N: $35\text{--}242 \text{ mg dl}^{-1}$), serum IgG 935 mg dl^{-1} ($610\text{--}1660 \text{ mg dl}^{-1}$) and kappa-lambda free-light-chain ratio 1.51 (N: $0.26\text{--}1.65$). He underwent outpatient pulmonary function testing – it revealed normal spirometry, normal lung volumes, normal flow rates and normal diffusing capacity of lungs for carbon monoxide.

TERÁPIA

- Referencialaboratóriumban antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok
- Leveshígítás
- Érzékeny: trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid, tobramycin, amikacin
- Sumetrolim 800mg-160mg – 2x1 tabletta 3 hónapon át
- A szedést 5 hét után abbahagyta a mellékhatások miatt (émelygés, hányinger)
- 6 hónap múlva mellkas-CT-n rekurrens fertőzés nem látható. További monitorozás után sem.

TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

- Sumetrolim az első vonalbeli empirikus terápia része – a dózis függ a betegség lokalizációjától és kiterjedésétől. 2011-ig végzett tanulmányok alapján kb. 2% rezisztens. Profilaktikus, alacsony dózisú alkalmazásában lehet áttöréses infekció, de még ilyenkor is ált. érzékenyek maradnak rá terápiás dózisban.
- N. abscessus érzékeny még: amoxicillin-klavulánsav, imipenem, ceftriaxon, linezolid, amikacin
- Linezolid: kiváló központi-idegrendszeri penetráció, széles Nocardia-ellenes spektrum, DE thrombocytopeniát okoz, neurotoxikus, ezért rövid távon, súlyos fertőzésben, a kombinációs terápia elején ajánlott
- Clarithromycin jó lehet, rezisztenciavizsgálat függvényében

MI OKOZHATTA A SZOKATLAN TÜNETEKET?

A pulmonaris nocardiasis típusos megjelenése: köhögés, mellkásfájdalom, véres köpet, gyengeség, hidegrázás, étvágytalanság

- A laesio valószínűleg nyomhatta a bal nervus phrenicust, ami csuklást és rekeszizom-spazmust okozott. Étkezésre, fekvő helyzetre javult.
- Építkezési munkás – fokozott porexpozíció
- Feltételezhetően a sok éves dohányzás is hozzájárult

NOCARDIA

- Actinomycetota törzs, Actinomycetia osztály, Mycobacteriales rend, Nocardiaceae család, Nocardia rend
- Rokonai: Mycobacterium, Corynebacterium, Actinomyces, Tsukamurella, Streptomyces, Rhodococcus
- Gram+, aerob, részlegesen saválló elágazó pálcák
- Ubiquiter, földben szerves anyagok lebontásában segédkeznek, myceliumokat képeznek
- Földben, vizekben, porban...
- Több mint 100 faj, ebből kb. 30-nak van klinikai jelentősége
- Humán patogén és apatogén fajok

KLINIKUM

- Pulmonáris
- Szisztémás (immunkompromittáltak) / lokális (sebfertőzés)
- Központi idegrendszeri
- Cutan: primer cutan, lymphocutan, disszeminált fertőzés bőrre is terjedve
- Nocardia eredetű mycetoma (N. brasiliensis)

Lényegében bármely szervben.

Gyakran terápia ellenére is relapszus/progresszió történik

Mérsékelt égövön leggyakoribb: N. asteroides pulmonáris infekció

Szubtrópusokon: N. brasiliensis mycetoma

Legtöbb: N. asteroides complex és N. nova complex

LEGGYAKORIBB PREZENTÁCIÓI



MYCETOMA

- Mycetoma: cutan és subcutan szöveteket érinti. Kemény duzzanatok, gennyedző sinusok, a kórokozót tartalmazó szemcsék
- Lehet gombás vagy bakteriális: gombás körülírt, lassan progrediál, gyógyszeres kezelésre nem reagál olyan jól; a bakteriális diffúz, gyorsan progrediál, alatta lévő szöveteket, csontot infiltrálja, gyógyszeres kezelésre jól reagál
- Leggyakoribb: gomba: *Madurella*; baktérium: *Nocardia*, *Actinomyces israelii*, *Actinomadurella*



KLINIKUM

- Széles spektrum: tünetmentes – fatális kórkép
- Társbetegségek: immunkompromittált állapotok (HIV/AIDS, DM, hematológiai betegségek), daganatok, tbc, tüdőtályog, bronchiectasia
- Kb. az esetek 1/3-a immunkompetens egyéneknél
- Rizikótényezők: trauma, kozmetikai turizmus, katéter, dialízis
- Akár rovarcsípéssel vagy kontaminált étellel is terjedhet.
- Előfordultak kórházi esethalmozódások – nosocomialis terjedés
- Súlyos fertőzésekben kombinációs terápia

PATOMECHANIZMUS

- A log-fázisban fokozott phagocytá-rezisztencia. Egyes törzsek a phagocyták lizoszóma-fúzióját is gátolják.
- Neutrophil-rezisztencia a fokozott kataláz- és szuperoxid-dizmutáz aktivitás miatt
- Először a neutrophilek és a macrophagok gátolják a Nocardia növekedését, később a specifikus T-sejtek fokozzák a phagocytosist, és citotoxikus hatást is kifejtenek
- Úgy tűnik, az esetükben a celluláris immunitás fontosabb a humorálisnál

DIAGNOSZTIKA

- Lassú növekedés: véres vagy Sabouraud-agaron 1-2 hét alatt apró, sima/érdes felületű, pigmentált/fehér telepek. Tetejükön krétaporszerű légmicélium. Föld vagy dohos pince szagú.

A mintát nem szabad hűteni – alacsony hőmérsékleten csökken az életképességük.

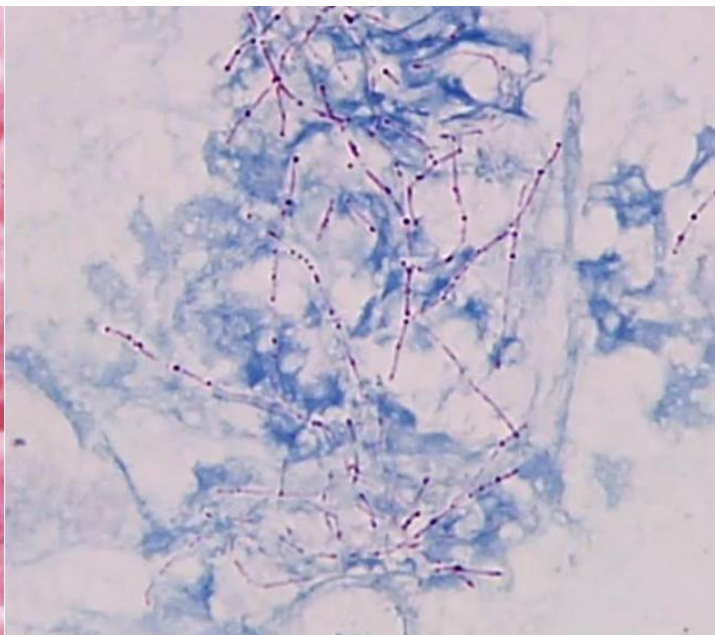
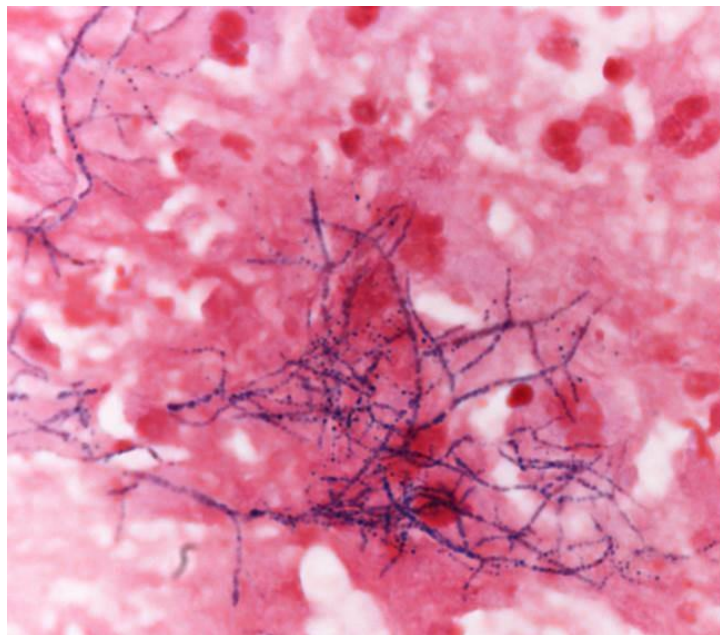
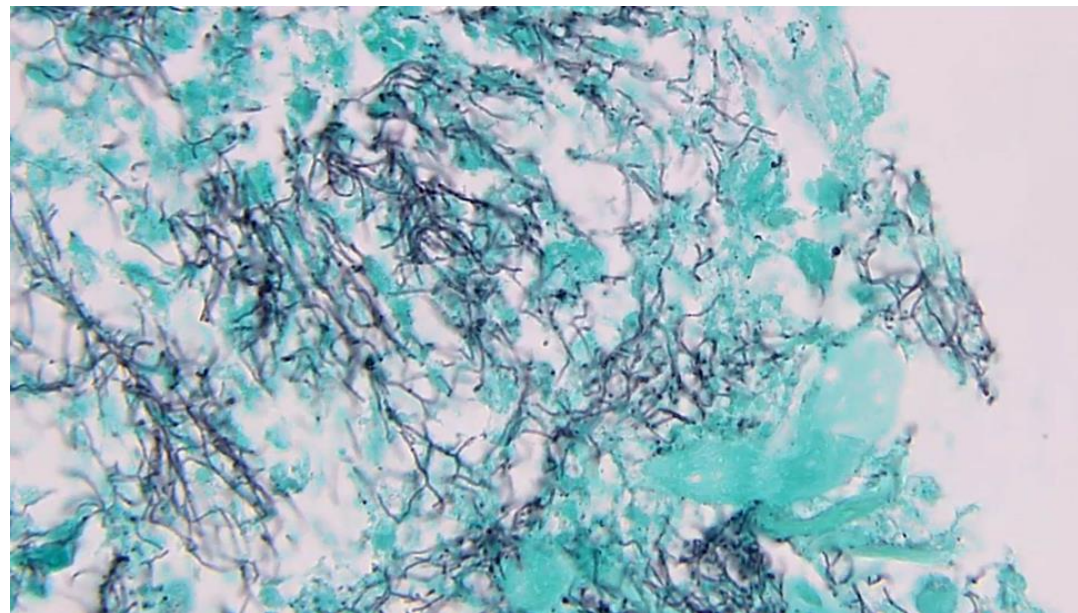
Hemokultúra 2 hét, liquor 4 hét inkubáció

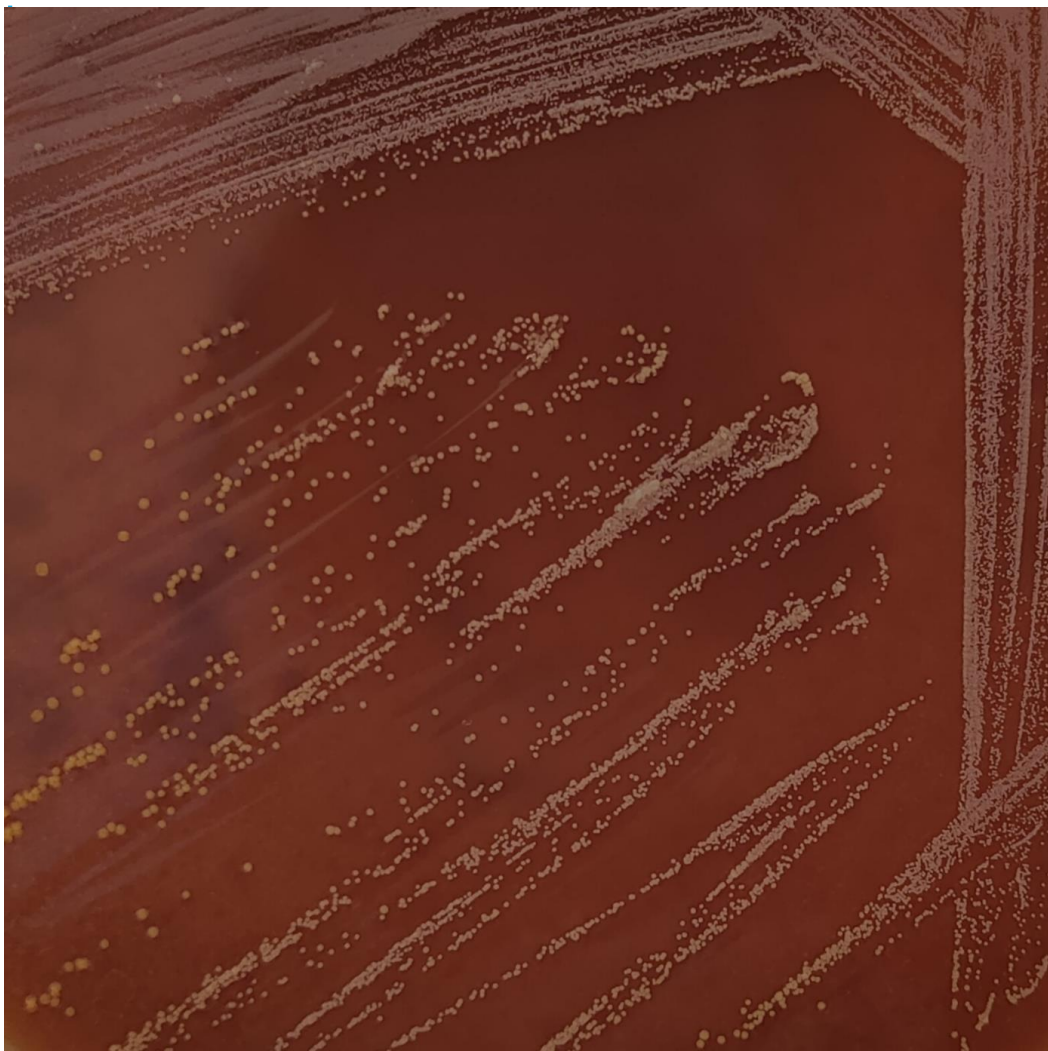
Identifikálás: MALDI-TOF (hangyasavas centrifugálással), 16S RNS-szekvenálás

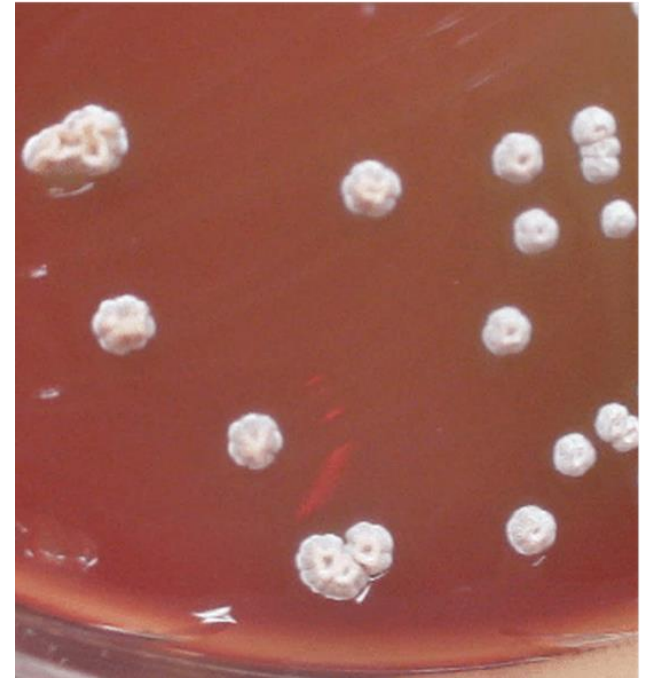
- Natív készítményben granulumok
- Festett kenet - Ziehl-Neelsen-festés: vékony, rövid pálcák, elágazó fonalakat képeznek
- Nukleinsav-kimutatás PCR-rel
- Szövettan – Gömöri-féle ezüstözés

Rezisztenciavizsg.: korongdiffúzió, E-tesztcsík, levesthígítás – nincs még EUCAST breakpoint – CLSI alapján

MIKROSZKÓPOS KÉP







N. ABSCESSUS

- Humán patogén, nincs a leggyakoribb Nocardia-infekcióforrások között
- Leggyakrabban felnőttekben találták
- Immunkompetens és immunkompromittált egyéneknél
- Sikeres terápiát ált. a sebészi eltávolítás és a kombinált antimikrobiális terápia adott
- N. abscessus és N. Farcinica infekciók mortalitási rátája durván 78,5% (relatív rizikó: 3,89) – magasabb, mint az egyéb Nocardia fajoké

EGYRE GYAKORIBB?

Látszólag több eset, mivel korábban ritkább volt a Nocardiosis diagnózisa:

- időfaktor: a tünetek megjelenése és a mikrobiológiai diagnózis között, lassan növő
- más patogénekkal való ko-izoláció

Az esetszám-növekedés egyéb okai lehetnek:

- több szervtranszplantáció, több immunosuppresszív terápia
- hatékonyabb diagnosztika

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET! ☺

