

Nocardiosi polmonare nello scenario italiano: epidemiologia e gestione clinico-terapeutica

Annarita Botta

Il genere *Nocardia* è costituito da bacilli aerobi, catalasi-positivi, Gram-positivi, con una forma filamentosa ramificata simile a ife descritta per la prima volta nel 1888 da Edmond Nocard (Figura 1). Essi mostrano vari gradi di resistenza all'acido, a seconda della composizione di acido micolico nella parete cellulare e del tipo di colorante utilizzato, caratteristica che li rende molto simile ai micobatteri. A differenza dei micobatteri, *Nocardia* ha un aspetto acido-resistente a "perline" al microscopio; può anche assomigliare alle specie *Actinomyces* sulla base della colorazione di Gram; tuttavia, le specie *Actinomyces* non sono acido-resistenti e crescono in condizioni di anaerobiosi.

Nocardia è un microrganismo ubiquitario riscontrandosi in una miriade di ambienti (suolo, vegetazione in decomposizione e altra materia organica, nonché in acqua dolce e salata) poiché contribuisce al processo di degradazione delle sostanze organiche. Le classiche sedi di infezione comprendono l'infezione polmonare (più comune) e l'infezio-

ne cutanea primaria; spesso si verifica la diffusione ad altri distretti e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Tipicamente, *Nocardia* è un patogeno opportunist che colpisce principalmente i pazienti immunodepressi o i pazienti con immunodeficienze primarie. Tuttavia, può infettare anche individui immunocompetenti (circa un terzo delle infezioni), determinando in particolare la forma cutanea della malattia.

All'inizio degli anni 2000, l'incidenza della nocardiosi in Italia era stimata in circa 90-130 nuovi casi all'anno¹. Questo dato rappresentava sicuramente una sottostima poiché la nocardiosi non è una malattia segnalabile e l'infezione è difficile da diagnosticare. È probabile che l'attuale incidenza sia molto più alta, poiché la proporzione di individui a rischio di nocardiosi è notevolmente aumentata (per esempio, pazienti immunodepressi, trapiantati e pazienti con infezione da HIV).

In generale, lo scenario italiano della nocardiosi è poco descritto e si basa su esperienze monocentriche o su scarsi e vecchi studi multicentrici. Nel Nord Italia la specie più isolata è stata *Nocardia abscessus* (59,2%) seguita da *Nocardia farcinica* (22,2%)². Nella

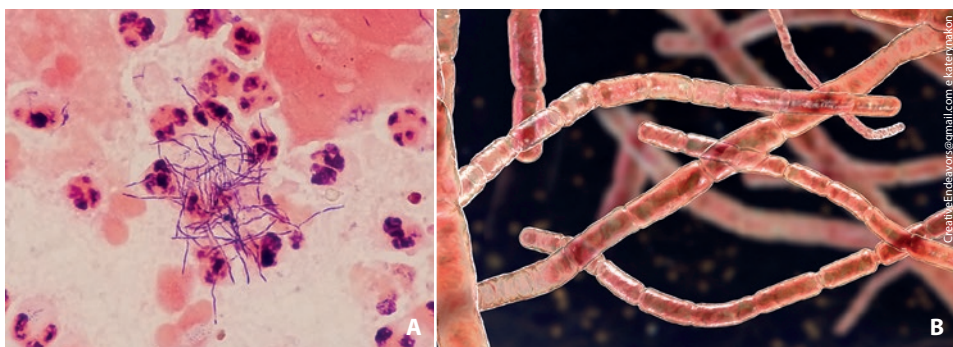


Figura 1. A, aspetto microscopico del genere *Nocardia*; B, batteri *Nocardia*, illustrazione 3D.

loro indagine retrospettiva sulla nocardiosi in nove ospedali terziari del Nord Italia, Farina e coll. hanno identificato *Nocardia asteroides* e *N. farcinica* come specie predominanti. In particolare, il complesso di *N. asteroides* è stato rinominato in altre e nuove specie, tra cui *N. abscessus*³. In una più recente segnalazione di 26 casi dell'Italia settentrionale, centrale e meridionale, *N. asteroides* e *N. farcinica* sono rimaste le specie più comuni. Allo stesso tempo, si sono incontrati raramente *Nocardia nova* e *Nocardia brasiliensis*⁴.

L'inalazione dell'organismo è considerata la modalità di ingresso più comune, supportata dall'osservazione che la maggior parte delle infezioni coinvolge il polmone. Altre modalità di infezione includono l'ingestione di cibo contaminato attraverso il tratto gastrointestinale, l'inoculazione diretta dell'organismo a causa di traumi, interventi chirurgici, catetere vascolare, punture d'insetto (con conseguente insorgenza di malattie cutanee). Ci sono anche segnalazioni di cluster di casi che supportano la trasmissione nosocomiale.

I polmoni sono solitamente la sede principale dell'infezione nocardica in più di due terzi dei casi. *Nocardia spp.* non si trova tipicamente nel tratto respiratorio; di conseguenza, l'isolamento di *Nocardia* dall'espettorato è quasi sempre indicativo di infezione

anche se ci sono segnalazioni in cui un isolato nocardico respiratorio è stato considerato non patogeno (cioè colonizzante).

L'esordio della nocardiosi polmonare può essere acuta, subacuta o cronica e non si distingue per alcun segno o sintomo specifico. Fino al 50% di tutti i casi polmonari si diffonde in siti esterni ai polmoni, più comunemente al cervello. Inoltre, possono verificarsi complicazioni come empiema, mediastinite, pericardite e sindrome della vena cava superiore in seguito alla diffusione contigua di un'infezione nocardica da un focolaio polmonare, pleurico o cutaneo.

Le malattie polmonari possono assomigliare a infezioni fungine (aspergillosi, mucormicosi, istoplasmosi), infezioni da micobatteri e da micobatteri non tubercolari e neoplasie polmonari (tumore primitivo del polmone o metastasi polmonari). Poiché i sintomi respiratori non sono specifici, la differenziazione in base alla manifestazione clinica e ai reperti radiologici non è sempre possibile. La microbiologia e l'istopatologia forniscono la diagnosi definitiva.

Nella nocardiosi polmonare sono stati dimostrati numerosi reperti di imaging, inclusi noduli singoli o multipli, masse polmonari (con o senza cavitazione), infiltrati reticolonodulari, infiltrati interstiziali, consolidamento lobare, placche subpleuriche

e versamenti pleurici. Di conseguenza, la nocardiosi può essere spesso erroneamente diagnosticata inizialmente come tubercolosi (poiché il coinvolgimento del lobo superiore è comune e le *Nocardia spp.* sono debolmente acido-resistenti), o anche malattia fungina invasiva o lesioni cancerose. Un elevato sospetto presentano noduli di nuova insorgenza che si cavitano rapidamente senza un trattamento mirato.

Non esiste un consenso ufficiale sulla gestione ottimale della nocardiosi e nessuno studio prospettico randomizzato ha determinato la terapia più efficace. Inoltre, è improbabile che tali studi vengano mai eseguiti poiché sarebbe necessario un gran numero di pazienti con manifestazioni cliniche simili. Pertanto, la scelta degli antimicrobici si basa sull'esperienza retrospettiva cumulativa, sulle indagini su modelli animali e sui profili di attività antimicrobica *in vitro*.

Le indicazioni più recenti provengono da una revisione sistematica che ha identificato dieci studi incentrati sulla terapia antimicrobica della nocardiosi⁵. L'algoritmo proposto per la gestione della nocardiosi è stato suggerito da Margalit e coll. ed è riassunto in Tabella 1.

Distinguiamo in terapia di induzione, mantenimento e profilassi. Poiché l'identificazione delle specie e i profili di suscettibilità antimicrobica mancano all'inizio dell'impostazione della terapia, la selezione della terapia di induzione si basa sull'epidemiologia locale, sulla presentazione clinica (per esempio, gravità, organo/i coinvolti) e sulla specificità del paziente. La terapia endovenosa è generalmente preferita. In questa circostanza, esistono solo prove limitate sugli effetti dell'uso della monoterapia rispetto ai regimi multifarmaco. In uno studio retrospettivo pubblicato di recente, non vi è stata alcuna differenza statistica in termini di mortalità a 1 anno tra i pazienti con nocardiosi polmona-

re trattati con trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) in monoterapia e quelli che ricevevano altri regimi, per lo più regimi multifarmaco a base di TMP-SMX.

Il TMP-SMX è generalmente selezionato per la terapia di induzione, da solo (in caso di infezione cutanea) o come *backbone* di un regime multifarmaco nelle infezioni polmonari, del SNC e disseminate (generalmente in combinazione con amikacina, imipenem o cefalosporina di terza generazione). Il linezolid può essere proposto come alternativa al TMP-SMX per la terapia di induzione. L'imipenem è spesso visto come il carbapenemico d'elezione per la nocardiosi.

Dopo la fase di induzione, che dura da un minimo di 2 a 6 settimane a seconda della risposta alla terapia e delle specificità del paziente, il passaggio agli agenti orali è appropriato quando il paziente migliora ed è in grado di assumere e assorbire antibiotici per via orale. L'agente orale preferito è TMP-SMX. Possono essere disponibili opzioni orali alternative (per esempio, minociclina, fluorochinoloni o amoxicillina-clavulanato), ma questi agenti sono generalmente evitati nei pazienti con nocardiosi del SNC e/o forte immunosoppressione.

Non vi è alcuna indicazione di profilassi secondaria nei pazienti immunocompetenti a seguito di una strategia di trattamento appropriata. Tuttavia, la profilassi secondaria con TMP-SMX può essere presa in considerazione in individui selezionati con immunosoppressione permanente.

La durata totale del trattamento di almeno sei mesi è tradizionalmente raccomandata per la nocardiosi. Questa raccomandazione si basa su piccoli studi non randomizzati dai quali si evince che 3/5 pazienti che avevano completato meno di 3 mesi di TMP-SMX hanno poi avuto una recidiva. Durate più brevi sono ragionevoli in situazioni a basso

Estensione della nocardiosi	Malattia cutanea	Malattia polmonare	Malattia disseminata senza coinvolgimento del SNC	Malattia disseminata con coinvolgimento del SNC
Trattamento iniziale (prima della identificazione di specie)	cotrimossazolo Possibile alternativa: linezolid	cotrimossazolo +/- imipenem oppure amikacina oppure ceftriaxone Possibile alternativa: linezolid +/- imipenem oppure ceftriaxone NB: la monoterapia è probabilmente appropriata in pazienti selezionati con nocardiosi polmonare non severa	cotrimossazolo +/- imipenem oppure amikacina oppure ceftriaxone Possibile alternativa: linezolid +/- imipenem oppure ceftriaxone	cotrimossazolo + imipenem +/- amikacina Possibile alternativa: linezolid + imipenem
Terapia di mantenimento	Se il trattamento iniziale è stato in regime multifarmaco endovenoso: continuare per 2-6 settimane			
Switch a un trattamento orale (se indicato, quando la risposta clinica è favorevole)	cotrimossazolo Possibile alternativa: minociclina o amoxicillina/clavulanato			cotrimossazolo
Durata totale della terapia antibiotica	3-6 mesi	6 mesi	6-12 mesi	9-12 mesi
Profilassi secondaria	Non indicata in pazienti immunocompetenti (basso rischio di recidiva) Può essere considerata in pazienti immunodepressi con cotrimossazolo se ben tollerato			

Tabella 1. Algoritmo per la gestione della nocardiosi (mod. da Margalit et al)⁵. Legenda: SNC = sistema nervoso centrale.

rischio (tipicamente, nei pazienti immunocompetenti con nocardiosi cutanea primaria), mentre durate più lunghe sono spesso preferite per la nocardiosi del SNC.

In conclusione, la nocardiosi è una malattia subdola e probabilmente sottostimata. La rarità di questa infezione, l'evidente eterogeneità nelle popolazioni coinvolte e le ambigue presentazioni cliniche rendono necessario un attento occhio clinico e un *team* multidisciplinare per una corretta diagnosi e gestione clinico-terapeutica.

Bibliografia

- 1) FARINA C, BOIRON P, FERRARI I, ET AL. *Report of human nocardiosis in Italy between 1993 and 1997*. Eur J Epidemiol 2001;17:1019-22.
- 2) COLANERI M, LOMBARDI A, MOREA A, ET AL. *An eight-year experience of Nocardia infection in Italy: does immunosuppression matter?* New Microbiol 2021;44:111-6.
- 3) FARINA C, BOIRON P, GOGGIO A, PROVOST F. *Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992*. Scand J Infect Dis 1995;27:23-7.
- 4) FARINA C, ANDRINI L, BRUNO G, ET AL. *Nocardia brasiliensis in Italy: a nine-year experience*. Scand J Infect Dis 2007;39:969-74.
- 5) MARGALIT I, LEBEAUX D, TISHLER O, ET AL. *How do I manage nocardiosis?* Clin Microbiol Infect 2021;27:S50-8.