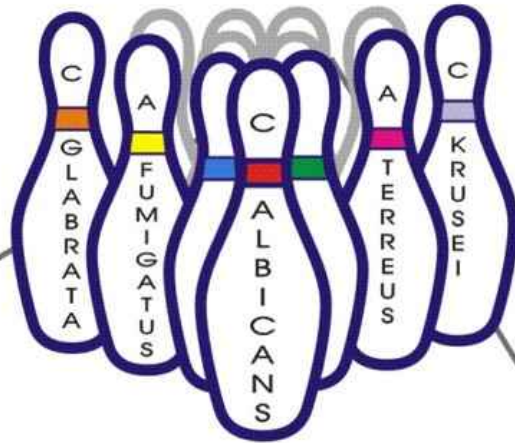


Meeting interattivo
multidisciplinare
evento accreditato ecm



ifi

infezioni
fungine
invasive

Venerdì 9 Marzo 2007
T hotel Cagliari

PRESIDENTE
Dott. Giuseppe Angioni
Prof.ssa Maristella Mura

ATTI
Sintesi dei casi clinici

con il patrocinio:



Regione Autonoma della Sardegna
Assessorato alla Sanità



Società Italiana
di Malattie Infettive e Tropicali



AAROI Sardegna



Azienda USL n° 8 Cagliari



Ordine dei Medici di Cagliari

*La vita non è una corsa .
Prendila piano .
Ascolta la musica .*

Atti del meeting "IFI infezioni fungine invasive"
Cagliari 9 Marzo 2007

Grafica a cura Aservice

Pubblicazione 2007 - Tutti i diritti riservati
E' vietato l'utilizzo anche parziale dei testi e delle immagini

Associazione Interdisciplinare Medici Ospedalieri Sardi
Divisione Malattie Infettive P.O. "SS Trinità" Asl n° 8 Cagliari

PRESIDENTI DEL CORSO

Dott. Giuseppe Angioni - Prof.ssa Maristella Mura

REFERENTI SCIENTIFICI

Dott. Goffredo Angioni - Dott. Marco Campus - Dott.ssa Alessandra Sannia
Malattie Infettive, P.O. "SS. Trinità", Cagliari

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



Aservice comunicazione e immagine
aservice.segreteria@virgilio.it
www.aservicestudio.it

SI RINGRAZIANO GLI SPONSORS

Gilead Sciences srl - Merck Sharp &Dohme spa - Novartis - Pfizer

INTRODUZIONE

Pag 05 Le Infezioni ospedaliere a cura di **G.Angioni , P. Castaldi**

MICROBIOLOGIA

Pag 06 Valutazione epidemiologica delle IFI
a cura dei Microbiologi degli Ospedali di Cagliari

Pag 09 Diagnostica microbiologica delle infezioni fungine
R. Podda, P.P. Porcu, M. Sanna

CLINICA

Pag 13 Un testimone interessato
L. Pascalis

Pag 14 Infezioni Fungine in HIV
G. Angioni, M. Campus, G. Angioni

Pag 16 Profilassi delle infezioni fungine nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato,
pancreas isolato e rene pancreas
F. Zamboni

Pag 22 Infezioni Fungine Invasive in politrauma e in post-operatorio urologico
A. Piras, S. Onali , P. Marongiu

Pag 30 Infezione fungina in bambina con leucemia linfoblastica acuta in trattamento
G.M. Fiori, P.F.Biddau

Pag 32 Aspergillosi polmonare in un paziente affetto da LAM secondaria
e candidato a trapianto di cellule staminali emopoietiche
A. Vacca, G.La Nasa

Pag 36 Candidosi Sistemiche nell'esperienza della terapia Intensiva
del San Giovanni di Dio
A. Melis, E. Brower, M.Deplano

Pag 41 Un caso di infezione da candida krusei in uti
M.L. Boi, F. Galasso, G.P. Cubeddu

Pag 43 Una grave candidemia in politrauma e mielolesione con paraplegia
S. Murru, P.Castaldi

Pag 45 Questionari ECM con risposte corrette

Pag 48 Rassegna stampa

Pag 49 Patrocini

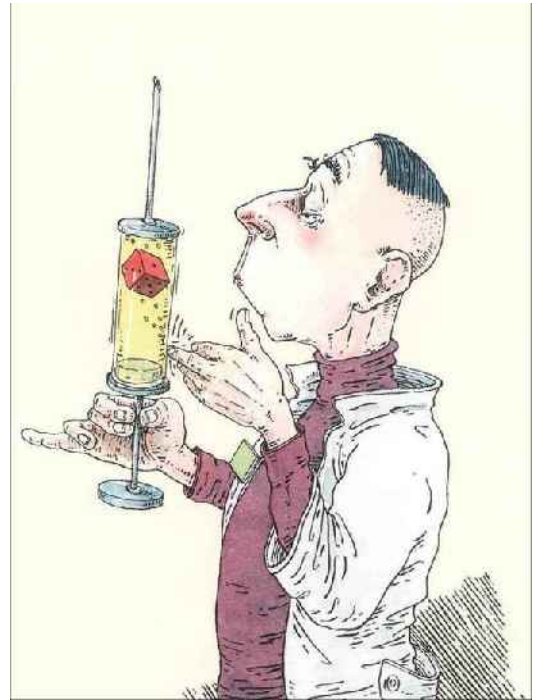
INTRODUZIONE

LE INFEZIONI OSPEDALIERE

I Medici cagliaritari, che svolgono la loro attività nei reparti ospedalieri ad alto rischio di gravi infezioni, si incontrano per esercitarsi (best practice) con il... "metodo Dr. House"

Una delle più gravi minacce della salute pubblica sono le infezioni acquisite in Ospedale.

Infatti, sulla base dei dati riportati recentemente sul sito del Ministero della Salute, su 672 Ospedali ogni anno vengono effettuati circa nove milioni di ricoveri, di questi pazienti circa il 7% acquisisce un'infezione ospedaliera cioè quasi 700.000 nuovi casi di infezioni contratte in ospedale.



La stragrande maggioranza di queste infezioni sono trattabili con successo, ma intorno all'1% (100.000) dei pazienti infettati ne riceve conseguenze mortali (valore superiore agli incidenti stradali).

Un terzo di queste infezioni sono risolvibili con semplici misure di prevenzione (es. pulizia delle mani, riduzione dei cateteri, disinfezione pre-operatoria e mobilitazione precoce del paziente allettato) mentre i due terzi devono essere gestite dai Medici Ospedalieri.

Ecco perchè, in particolare per i Clinici che seguono i pazienti critici, è prioritaria l'esigenza di acquisire "l'eccellenza" con l'aggiornamento scientifico e la continua ricerca di strategie diagnostiche e terapeutiche sempre più incisive. L'incontro dal titolo "IFI infezioni fungine invasive" ha affrontato uno spaccato importante di questa piaga nosocomiale.

Il convegno, si poneva come obiettivo principale l'appropriatezza terapeutica, che mira ad una più alta percentuale di guarigioni con relativa riduzione dei costi della degenza ospedaliera. I Clinici hanno focalizzato la loro attenzione soprattutto sul paziente "critico" ricoverato nei reparti di rianimazione o nei centri trapianto; questo tipo di paziente è il più esposto al rischio di contrarre una infezione grave, perchè quasi privo di difese immunitarie. Il programma del Convegno "IFI" ha visto la partecipazione di dieci reparti "critical care" di diversi Ospedali Cagliaritari, con relativa presentazione di casi clinici "difficili" realmente vissuti. I Relatori, con la collaborazione "interattiva" dei medici iscritti al Convegno, hanno costruito e individuato, in diversi passaggi, le strategie diagnostico-terapeutiche ottimali, fino alla completa soluzione dei casi clinici. Il convegno è stato accreditato dal Ministero della Sanità e patrocinato da diverse Società Scientifiche.

Dott. Giuseppe Angioni
Direttore Malattie Infettive
Asl n° 8, P.O. "SS. Trinità"

Dott. Paolo Castaldi
Responsabile AIMOS

VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DELLE IFI

a cura dei Microbiologi degli Ospedali di Cagliari

P.O. SS Trinità

P.O. Businco

P.O. S.Giovanni di Dio

P.O. Marino

P.O. Binaghi

A.O. Brotzu

Dott. Franco Tiddia - Dott. Carlo Prasciuolu - Dott.ssa Barbara Saddi

Dott. Manlio Sanna - Dott. Rafaele Podda - Dott. Pietro Paolo Porcu

Dott.ssa Marisa Pautasso - Dott.ssa Patrizia Ferraguti

Dott.ssa Maria Patrizia Sanna

Dott.ssa Alessandra Aste - Dott.ssa Rita Contini - Dott.ssa Elena Milia

Dott. Antonio G. Farris - Dott. Giovanni Podda

Dott. Alessandro Palomba - Dott.ssa Maria Graziella Garau

INTRODUZIONE

Le nuove strategie medico chirurgiche utilizzate con successo in questi ultimi anni, esempio i trapianti solidi e ematologici, hanno portato da una parte ad un aumento considerevole della sopravvivenza (outcome) e dall'altra un conseguente aumento delle infezioni, tra queste in modo particolare le infezioni fungine invasive, che si manifestano soprattutto nel paziente immunocompromesso .

E' nata quindi l'esigenza non solo di metodologie diagnostiche innovative e nuovi farmaci, ma anche di una attenzione particolare al monitoraggio dei micro-organismi nei diversi "ambienti" ospedalieri.

Il gruppo di microbiologi degli Ospedali di Cagliari, pur dando la giusta rilevanza alle indagini nazionali e internazionali, ha condiviso l'esigenza di monitorare i miceti isolati nei reparti "critici" per realizzare dei dati più vicini alla propria realtà .

MATERIALI E METODI

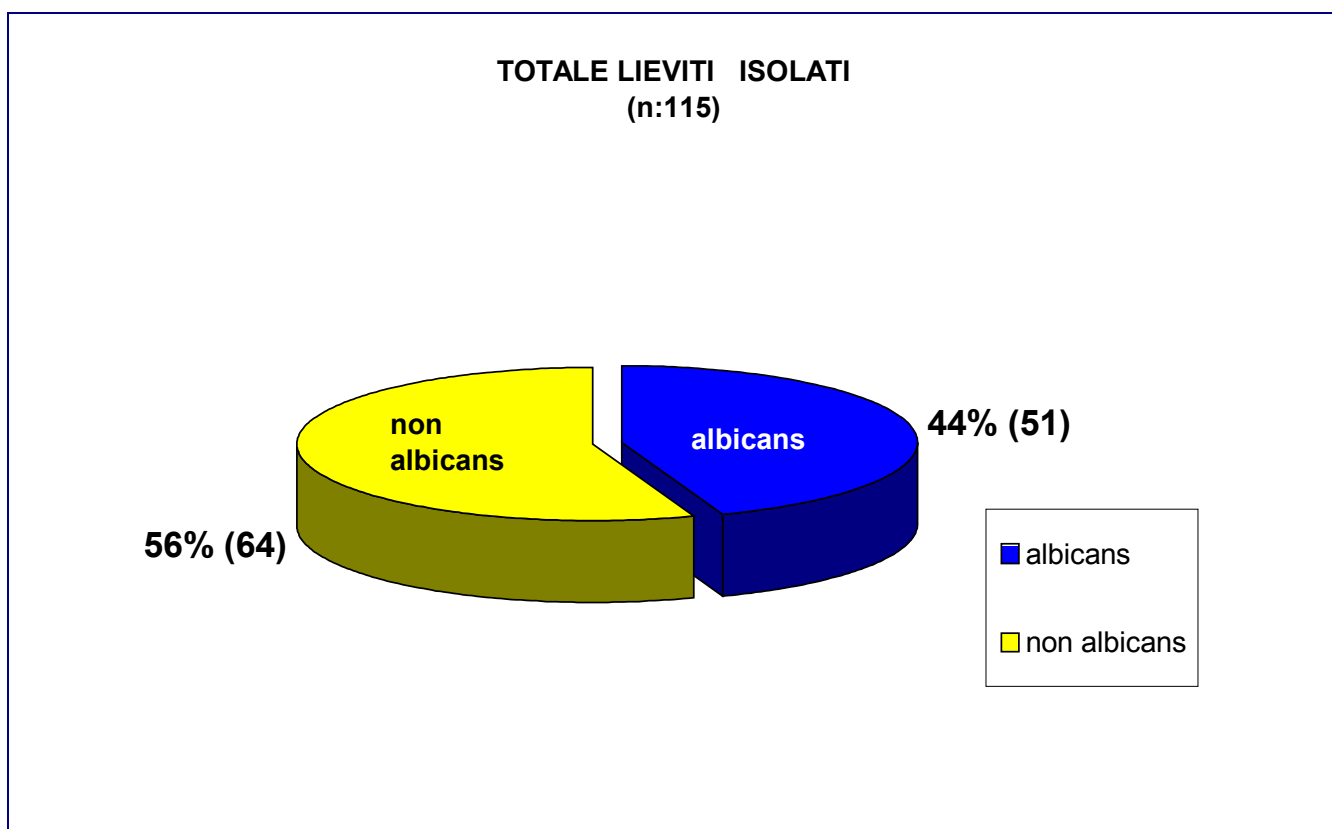
Il protocollo utilizzato per questa ricerca prevedeva la raccolta dei dati a partire dal mese di ottobre '06 fino al mese di Giugno '07. I pazienti osservati erano tutti immunocompromessi e ricoverati nei reparti di Rianimazione, Oncoematologia, Medicina, Centro Trapianti e Malattie Infettive.

I ceppi fungini dovevano essere isolati preferibilmente da emocoltura e apparato respiratorio profondo (BAL).

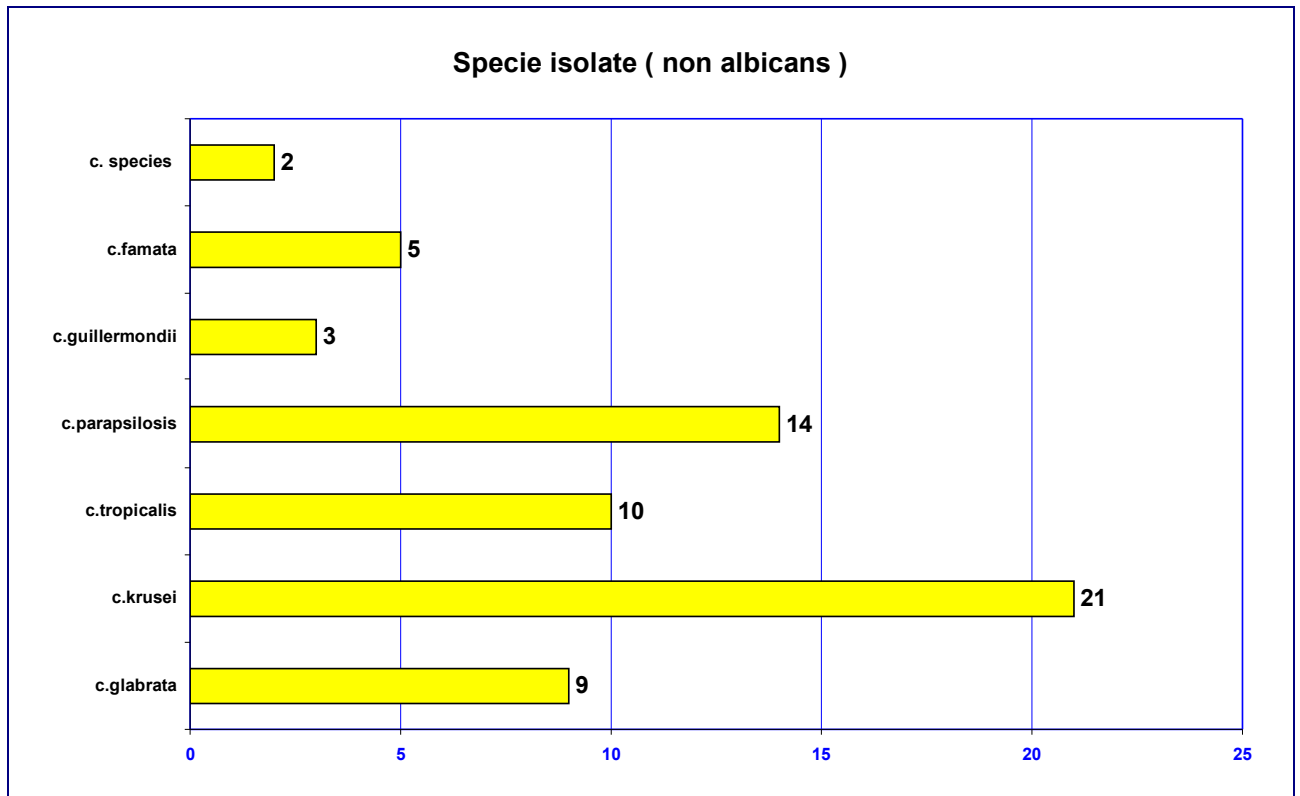
Questa indagine qualitativa , veniva registrata su un modulo ifi 1 (fig.1)
Facoltativamente il microbiologo poteva riportare su un modulo ifi 2 (fig.2) i dati di sensibilità di diversi antifungini su i ceppi isolati utilizzando il Sensititre o E-Test, unici antifungigrammi dichiarati affidabili dal CLSI (Clinical and Laboratori Standars Institute ex NCCLS) .

I risultati dell'indagine sono riassunti nei seguenti grafici (vedi tab 1, 2 e 3).

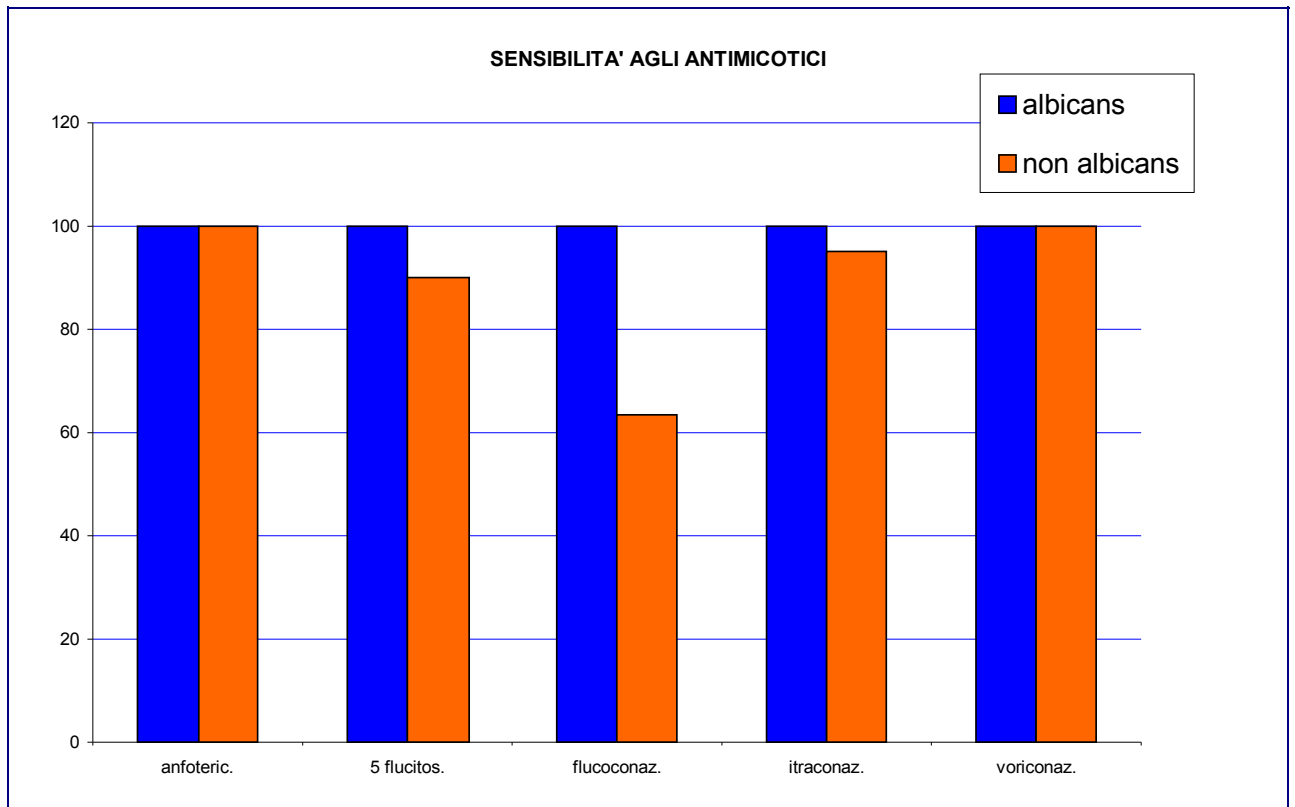
TAB 1



TAB2



TAB 3



Si ringrazia per il coordinamento il Dott. Franco Tiddia
e per l'elaborazione dati e grafica il Dott. Pietro Paolo Porcu

ifi 1 (fig.1)

Meeting interattivo
multidisciplinare

Mod 1 (ifi)



STUDIO DI MICROBIOLOGIA - progetto ifi
Raccolta dati sull'incidenza di lieviti o muffe
causa di Infezioni Fungine Invasive *

Laboratorio di microbiologia P.O. _____

Direttore _____

Referente _____

Mese _____ / 200__

LIEVITI

Candida albicans n° _____

Candide NON albicans n° _____

- c. *Glabra* n° _____
- c. *Krusii* n° _____
- c. *Tropicalis* n° _____
- c. *Parapsilosis* n° _____
- c. *Gulmeriendii* n° _____
- c. *Pulcherrima* n° _____
- c. *Inoaspiza* n° _____
- c. *Dubliniensis* n° _____
- c. *Tamata* n° _____
- Cryptococcus N.* n° _____
- _____ n° _____
- _____ n° _____
- _____ n° _____

ifi 2 (fig.2)

Meeting interattivo
multidisciplinare

Mod 2 (ifi)



STUDIO DI MICROBIOLOGIA - progetto ifi
Valutazione con antimicogramma (Sensititre oppure E-test) della sensibilità
ai lieviti dei principali antimicotici sistemici

Laboratorio di microbiologia P.O. _____

Direttore _____

Referente _____

Mese _____ / 200__

(indicare il numero dei casi Sensibili S oppure Resistenti R)

	Amfotericina B		5-Flucitosina		Fluconazolo		Ketoconazolo		Itraconazolo		Voriconazolo		_____	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
N° _____ C. Albicans	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____
N° _____ C. NON Albicans	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____
N° _____ _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____	n° _____

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA DELLE INFEZIONI FUNGINE

R. Podda, P.P. Porcu, M. Sanna

*(Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia
Ospedale Oncologico "A. Businco" - A.S.L. 8 Cagliari)*

Nel corso degli ultimi anni nei paesi occidentali si è osservato un significativo aumento delle infezioni fungine. I motivi di questo aumento sono da individuare nell'incremento del numero di pazienti immunocompromessi (HIV, trapiantati, pazienti onco-ematologici etc.), e all'impiego di protocolli terapeutici come ventilazione assistita, cateteri, chemioterapia, nutrizione parenterale, dialisi, e alle terapie antibiotiche; questo aumento inoltre è favorito dalla presenza nelle vicinanze o all'interno delle strutture ospedaliere di lavori edili. La diagnosi di laboratorio delle infezioni fungine segue il seguente percorso: prelievo, conservazione, trasporto del campione, esame microscopico diretto, esame colturale, identificazione biochimica ed eventuale antimicogramma. Il prelievo (essudati, secrezioni respiratorie, sangue, urine etc.) deve essere effettuato sterilmente sul sito in cui è in atto l'infezione, durante la fase acuta e prima dell'inizio della terapia, utilizzando per la raccolta recipienti sterili. La fase analitica ha avvio con l'esame microscopico; con questo semplice strumento diagnostico, è possibile apprezzare in tempi molto brevi le caratteristiche morfologiche - tintoriali degli eventuali miceti presenti nel campione e quindi può permettere di poter orientare il clinico verso la diagnosi e la terapia. L'esame microscopico può essere effettuato a fresco o previa colorazione. Nell'esame a fresco, una goccia del materiale si depone su un vetrino portaoggetti, si copre con un vetrino coprioggetti e si osserva al microscopio ottico a secco (fig.1). Il materiale può essere addizionato con KOH (annessi cutanei), o blu di lattofenolo, con cui si visualizzano meglio gli aspergilli (fig.2), o con inchiostro di china, con cui si evidenzia la capsula del Criptococco (fig.3).

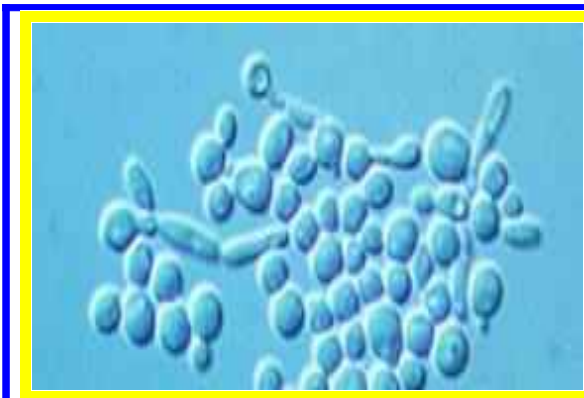


Fig.1 (Lieviti)

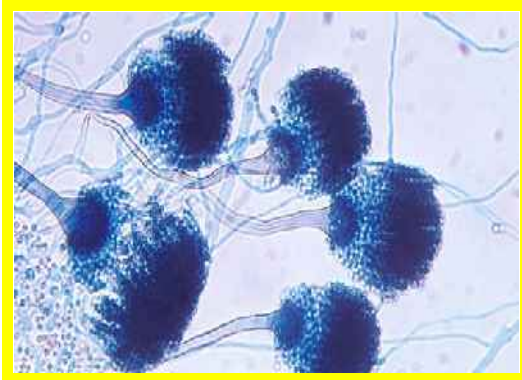


Fig.2 (Aspergillus)

Una colorazione molto usata in tutti i laboratori di Microbiologia è la colorazione di Gram; le candida appaiono viola con forma ovale (fig.4).

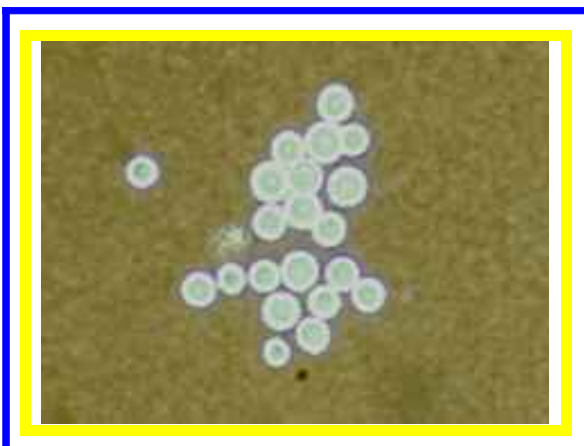


Fig.3 (Cryptococcus n.)



Fig.4 (colorazione di Gram)

L'esame culturale ha lo scopo di separare i miceti dagli eventuali batteri presenti nel materiale esaminato. Si utilizzano allo scopo dei terreni selettivi che consentono l'esclusiva crescita dei miceti (es. agar Sabouraud o agar patata). Con questo esame si ottiene un isolato in coltura pura (dopo uno o due giorni di incubazione), che consente di effettuare un primo apprezzamento in base alle caratteristiche morfologiche - colore, dimensione, margini, consistenza delle colonie etc. - (fig. 5), e di procedere con l'identificazione biochimica e l'eventuale antimicogramma. Queste ultime indagini vengono eseguite manualmente (fig.6, E test con voriconazolo) o con strumentazioni automatiche che in genere forniscono il risultato dopo 24/48 ore (fig. 7 card del Vitek 2 bioMerieux).



Fig.5 (C. glabrata)



Fig.6

L'identificazione dei miceti può essere ottenuta con l'uso di sonde in biologia molecolare (P.C.R.) o con tecniche di immunodiagnostica. L'utilizzo di sonde in biologia molecolare (P.C.R.) o con tecniche di immunodiagnostica, con questo metodo nel nostro laboratorio ricerchiamo il mannano e il galattomannano nel siero dei pazienti a rischio di infezione sistemica fungina. Il mannano e il galattomannano rappresentano rispettivamente gli antigeni circolanti della candida e dell'aspergillo che con questa metodica si riesce ad evidenziare molto precocemente (fig. 8, Platelia test)



Fig.7 (Vitek 2 Card)

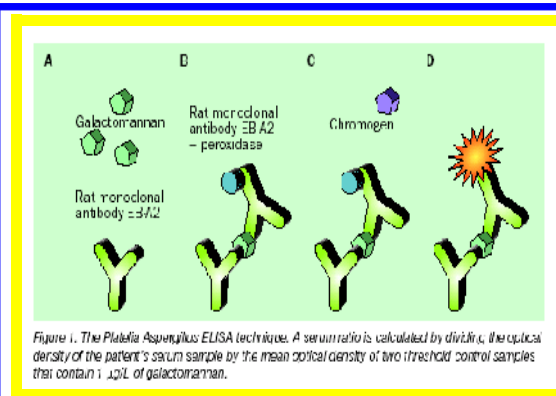
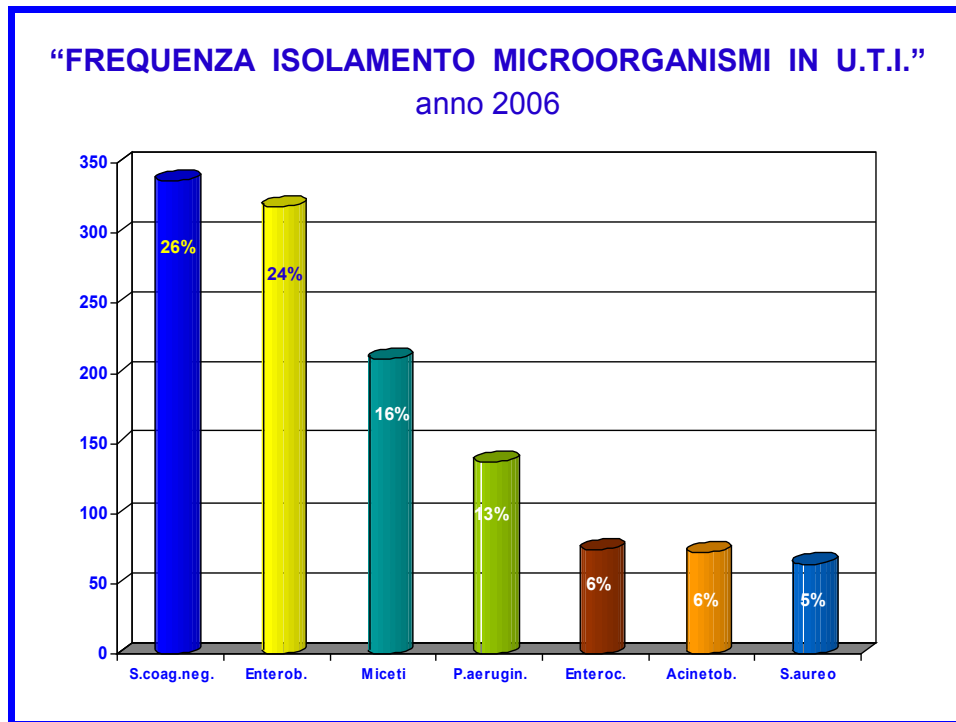
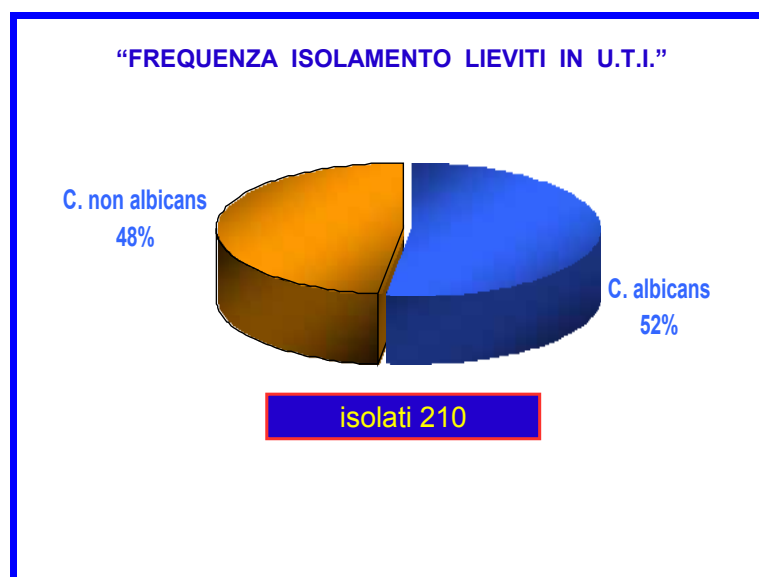


Fig.8 (Platelia Elisa)

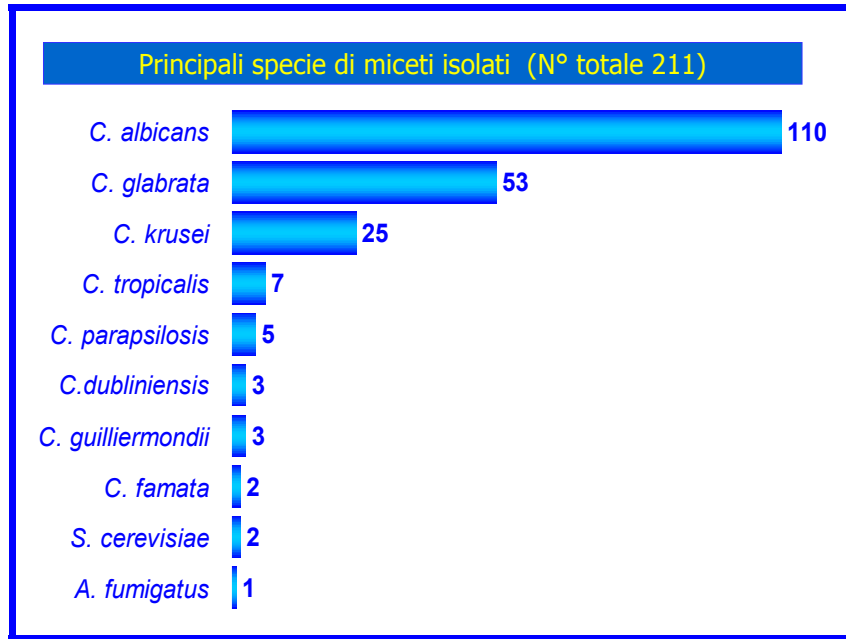
Nel nostro laboratorio, durante il 2006, le indagini culturali hanno messo in evidenza la positività per 1.400 campioni provenienti da reparti di terapia intensiva (rianimazione, ematologia, centro trapianti, oncologia); I principali microrganismi identificati sono stati: 337 Stafilococchi coagulasi negativi (26%), 319 Enterobatteri (24%), 211 Miceti (16%), 137 Pseudomonas a. (13%), 74 Enterococchi (6%), 72 Acinetobater (6%), 64 Stafilococchi a. (5%). I miceti si collocano quindi al terzo posto della nostra graduatoria degli isolati, così come si sta verificando nelle U.T.I. dei paesi occidentali, mentre prima si posizionavano in quinta posizione (vedi studio E.P.I.C. 1996).



Il genere albicans col 52% rappresenta il micete più frequentemente isolato (110 isolati); in passato, la percentuale era più elevata (oltre 80% del totale), e la tendenza degli ultimi anni porta a a considerare che a breve ci sarà un’inversione del rapporto albicans/non albicans a favore delle seconde.



Tra le candide non albicans sono state isolate: 53 *C. glabrata*, 25 *C. krusei*, 7 *C. tropicalis*, 5 *C. parapsilosis*, 3 *C. dubliniensis*, 3 *C. guilliermondii*, 2 *C. famata*, 2 *S. cerevisiae*.

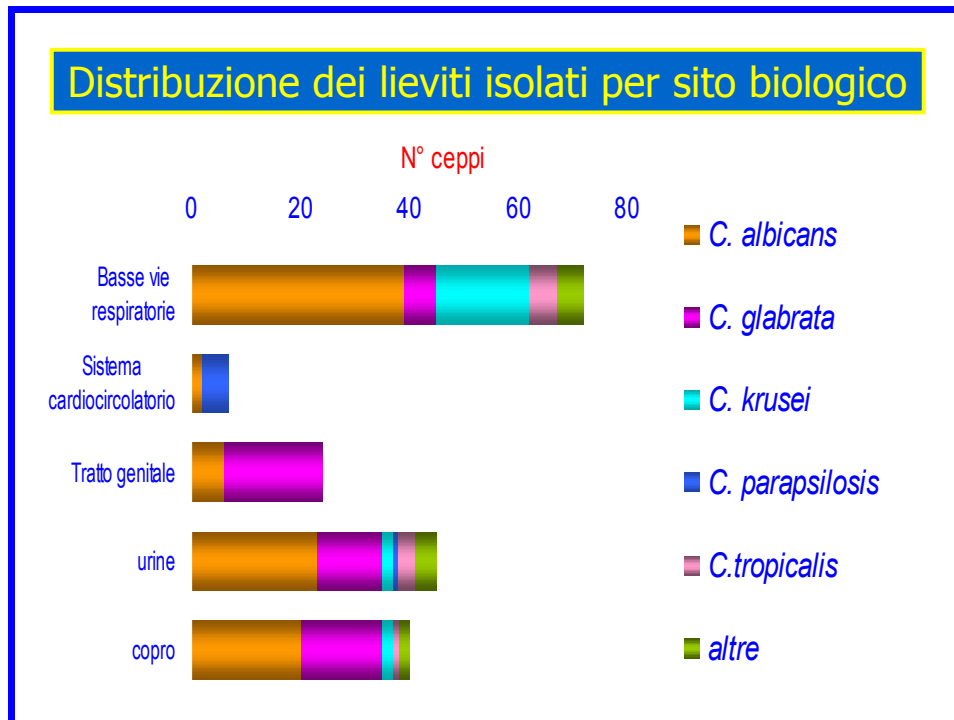


La *C. albicans* è stata isolata principalmente nei materiali provenienti dall' apparato urogenitale, intestinale, e dalle basse vie respiratorie.

La *C. glabrata* rappresenta il micete più frequentemente identificato nei campioni del tratto genitale, notevole le percentuali di isolamento anche nei materiali fecali e nelle urine.

Il numero maggiore di isolamenti di *C. krusei* è stato osservato nei materiali relativi alle basse vie respiratorie (*C. krusei* è resistente al fluconazolo!).

Infine, la *C. parapsilosis* è risultata la specie fungina più frequentemente associata a fungemia.



UN TESTIMONE INTERESSATO

L. Pascalis

(P.O. San Giovanni di Dio - Divisione Medicina Interna II)

Viene riferito circa una paziente di 89 anni che il 24/12/2005 è stata ricoverata presso la 2^a Divisione Medicina dell'Ospedale San Giovanni di Dio per " Colecistite calcolosa ".

Trasferita dopo due giorni presso il Reparto di "Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva" del P.O. SS. Trinità, è stata sottoposta a "colangio-pancreatografia-retrograda-endoscopica con sfinterectomia endoscopica ed estrazione del calcolo dal coledoco". Durante l'intervento veniva evidenziata una lesione cardiaca tipo "Mallory-Weis".

Due giorni dopo ha presentato una recidiva dell'ostruzione della via biliare principale dovuta a migrazione di materiale litiasico, risolta con rimozione dei calcoli e posizionamento di endoprotesi biliare. Due giorni dopo improvvisa e copiosa ematemesi da vaso arterioso della regione cardiaca, nel contesto della lesione di "Mallory-weis", arrestata endoscopicamente con utilizzo di clips metalliche.

Per l'insorgenza di una polmonite "ab ingestis" con successiva grave insufficienza respiratoria, è stata trasferita, in data 05/01/2006, presso "l'Unità di Terapia Intensiva" dell'Ospedale San Giovanni di Dio.

Nel corso della degenza ha presentato una serie di complicanze, non solo respiratorie, che hanno comportato prima l'intubazione, poi la tracheotomia e la ventilazione assistita. Ad una iniziale setticemia (con positività per acinetobacter baumannii e candida albicans), ha fatto seguito una polmonite con quadro radiologico polmonare molto grave, di volta in volta peggiorato anche da scompenso cardiaco con asma cardiaco, edema polmonare acuto e da un episodio di arresto cardiaco. E' rimasta sempre febbrile con positività per i citati microrganismi in tutti i liquidi biologici esaminati.

La situazione generale è decisamente cambiata dopo l'intervento chirurgico di colecistectomia e di successiva eliminazione della protesi della via biliare principale.

E' stata, allora, trasferita presso la 2^a Divisione Pneumologica dell'Ospedale Binagli, ove ha praticato terapia fisica riabilitativa respiratoria, graduale svezzamento della ventilazione assistita, cui ha fatto seguito la chiusura spontanea della tracheotomia. Completa normalizzazione del quadro radiologico polmonare e di quello emogasanalitico.

Il 02/04/2006 la dimissione con diagnosi di "Insufficienza respiratoria cronica in O2 terapia".

INFEZIONI FUNGINE IN HIV

Goffredo Angioni, Marco Campus, Giuseppe Angioni
P.O. SS Trinità - Divisione Malattie Infettive

L'infezione da HIV è una malattia infettiva causata da un retrovirus che ha come bersaglio il sistema immunitario del soggetto colpito e che nella storia naturale della malattia provoca un progressivo deficit dei linfociti CD4, effettori della risposta immunitaria di tipo cellulare.

Nei soggetti HIV positivi viene riprodotta una situazione di deficit immunitario quale si verifica in altre patologie e situazioni cliniche e ciò rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di infezioni opportunistiche in genere e di infezioni fungine in particolare.

In seguito all'introduzione di potenti regimi antiretrovirali di combinazione (HAART), l'incidenza delle infezioni opportunistiche, comprese quelle da miceti, si è notevolmente ridotta durante questi ultimi anni.

Nella nostra realtà, le infezioni micotiche opportunistiche che attualmente osserviamo nella pratica clinica nei pazienti con infezione da HIV sono rappresentate in modo quasi esclusivo dalla Candidosi. Occorre precisare che, considerata l'attuale evoluzione clinica dell'infezione, le micosi invasive in HIV sono abbastanza rare e sono patrimonio quasi esclusivo degli stadi terminali della malattia.

Agente patogeno e incidenza

Sebbene si conoscano oltre 150 specie differenti di lieviti appartenenti al genere *Candida*, solo una decina di esse provocano malattia nell'uomo.

Candida albicans è la specie più frequentemente isolata.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento delle candidosi determinate da specie non-*albicans*, quali ad esempio *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*.

Alcune specie, soprattutto *C. albicans*, sono presenti come flora commensale di molti animali a sangue caldo, compreso l'uomo.

Possono colonizzare tutto il tratto gastrointestinale, la cute, la vagina.

Con la progressiva caduta dell'immunità cellulo-mediata vi è una proliferazione del lievito, presente in qualità di commensale, fino alla comparsa dei segni e sintomi della candidosi.

Le forme invasive si osservano raramente in questi soggetti a meno che non coesistano altri fattori predisponenti quali: una neutropenia prolungata, un pesante trattamento steroideo, cateteri endovascolari.

Manifestazioni cliniche della candidosi orale

1) Forma pseudomembranosa : placche bianco-giallastre, più o meno estese e confluenti, che possono interessare la mucosa del palato, delle guance, dei pilastri anteriori, dell'ugola, delle tonsille, delle labbra e il dorso della lingua.

La rimozione meccanica delle placche rivela una mucosa eritematosa e a volte sanguinante.

2) Forma iperplastica: placche bianche che non possono essere rimosse meccanicamente.

3) Forma eritematosa: chiazze rosse solo su alcune zone del palato o del dorso della lingua, fino a forma confluenti che interessano tutta la cavità orale.

4) Cheilite angolare: fissurazioni agli angoli della bocca.

Clinica della candidosi esofagea

Disfagia, tanto per i cibi solidi che per i liquidi, odinofagia, dolore retrosternale

Complicazioni: sanguinamento, perforazione, stenosi.

Clinica della candidosi vaginale

Intenso prurito vulvare, eritema dei genitali esterni che può estendersi a tutta la regione perineale, abbondante secrezione biancastra (cellule epiteliali, ammassi di ife e pseudoife fungine).

Ceppi di Candida e suscettibilità agli antimicotici

Ceppo di Candida	%	Flucon	Itracon	Voricon	Amfoter. B	Caspofun	Echinocand
<i>Albicans</i>	41 - 65	97 % S	93 % S	99 % S	> 95 % S	S	S
<i>Glabrata</i>	10 - 15	85 - 90 % S↑Dose	50 % R	92 % SI	> 95% SI	S	S
<i>Parapsilosis</i>	15 - 24	99 % S	4 % S- DD	99 % S	> 95 % S	SI	SI
<i>Tropicalis</i>	5 - 10	98 % S	58 % S	99 % S	> 95 S	S	S
<i>Krusei</i>	2 - 10	5 % R	69 % R	99 % SI	> 95 % SI	S	S

Da: Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 2006-2007, 15° Edition

TERAPIA CANDIDOSI ORO-FARINGEA IN AIDS

Fluconazolo 100 mg os o
 Itraconazolo sol. orale 200 mg o
 Clotrimazolo troches 10 mg 5 vv/die
 Nistatina sosp. 4 - 6 ml 4 vv/die

} 7 - 14 giorni

In caso di candidosi orofaringea resistente al fluconazolo: Itraconazolo soluzione orale 200 mg/die oppure amfotericina B sospensione 100 mg/ml 1 ml x 4 vv/die oppure amfotericina B 0.3 mg/kg IV/die

TERAPIA CANDIDOSI ESOFAGEA IN AIDS

Fluconazolo 100 mg (fino a 400 mg) os o IV
 Itraconazolo soluz orale 200 mg os
 Voriconazolo 200 mg os x 2 vv/die
 Caspofungina 50 mg IV/die

} 14 - 21 giorni

In caso di candidosi esofagea resistente al fluconazolo: Caspofungina 50 mg IV/die oppure voriconazolo 200 mg os x 2 vv/die oppure amfotericina B 0.3-0.7 mg/kg IV die oppure amfotericina liposomiale 3-5 mg/kg IV die.

PROFILASSI DELLE INFEZIONI MICOTICHE
NEL TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO ADDOMINALE

F. Zamboni

A.O. Brotzu - Divisione Centro Trapianti Fegato - Divisione Chirurgia

INCIDENZA di INFEZIONI FUNGINE SISTEMICHE

- ✓ CUORE: 5-17%
- ✓ CUORE-POLMONE: 14-22%
- ✓ RENE: 2-14%
- ✓ PANCREAS / RENE-PANCREAS: 6-38%
- ✓ FEGATO: 2-42% (Candida 62-91%)

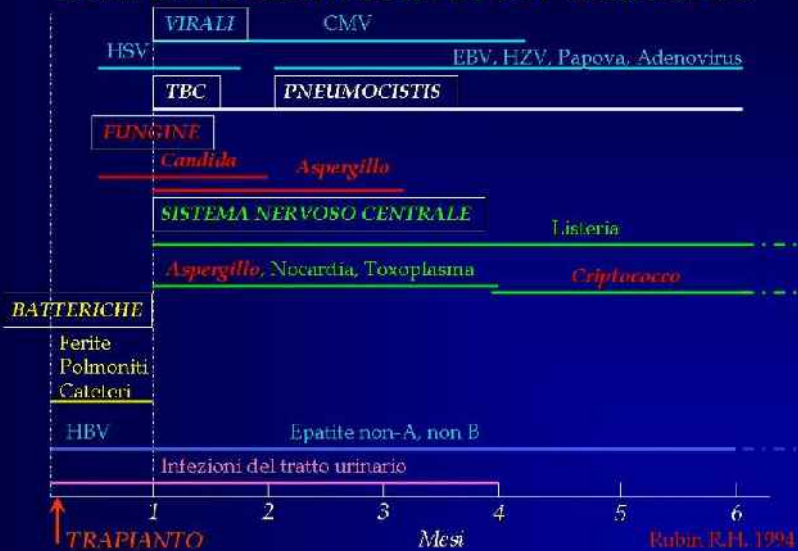


Incidenza elevata per complessità tecnica della chirurgia

Mortalità: 25-71%.

- Patel R. Clin Microb Rev 1997
- Hubheimer RG. Eur J Med Res (2002) 7: 200-226

COMPLICANZE INFETTIVE POST-TRAPIANTO



Candida spp.



- Colonizzazione gastroenterica da Candida:
 - 30-60% nei soggetti sani
 - Fino al 100% nei trapiantati di fegato
 - Infezioni della ferita e addominali, sepsi, esofagite, malattia disseminata
 - Aumento dell'incidenza di *Candida non-albicans*
- Necessità di profilassi ad ampio spettro

Table 1. Distribution of invasive fungal infections.

Proven invasive fungal infections (deep-seated infection):

- hematologic/oncopathologic: examination and evidence of tissue damage
- positive culture in normally sterile tissue and histologic/histopathologic evidence of tissue damage
- antigen positive for cryptococcus in CSF
- Aspergillus
- Urinal culture: acutely pleuritic chest symptoms

Possible or probable invasive fungal infection:

- low culture
- serologic/evidence of infection
- clinical evidence

Host factors:

- neutropenia
- previous deep-seated antibiotic treatment
- chronic corticosteroid
- granulomatous disease
- immunologic impairment

Microbiological factors:

- previous therapy for Aspergillus, Candida, Cryptococcus from a sterile body location
- previous antibiotic use for Cryptococcus, Aspergillus
- Central line in recipient, such as CNS
- multiple antibiotic therapy
- hematologic symptoms

Environmental fungi in facility:

- specific site culture
- environmental findings

Chemical structures for antifungals:

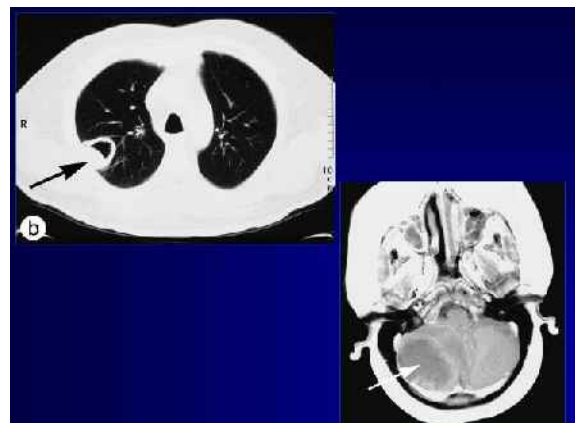
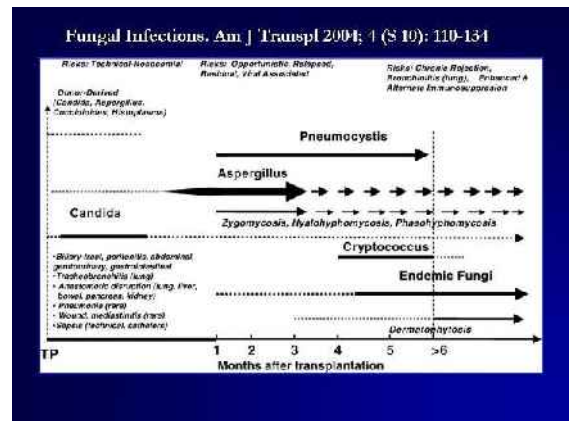
- active in liver/plasma does not cross by CYP450 3A4
- inactive in other alkaline phosphatase

Candidemia:

- Not the culture site; Culture in blood

Modified according to Aschke 2002

Divisione di Microbiologia, Ospedale Brotzu, Cagliari, S. S. 54100, Italy
Eur J Med Res (2002) 7: 200-226



Aspergillus spp.

- Responsabile fino al 17% dei decessi
- Incidenza variabile
 - 1.5% in un periodo di 10 anni
 - 40%: diagnosi autoptiche
 - Aspergillosi invasiva presente nel 70% dei pazienti con colture positive
 - Kusne S et al. J Infect Dis 1992;116:1379-83
- Alta mortalità: 75 – 100%
- Dati più recenti: migliore sopravvivenza
 - Duchini A et al. South Med J 2002;95:897-99

Criptococcosi

Munoz P et al Curr Op Infect Dis 2006; 19:365-70

- Frequenza: < 3%
- Mortalità 20-50%
- Forme extrapolmonari
- Coinvolgimento del SNC meno probabile in pazienti trattati con tacrolimus:
 - 78% vs. 11%, p= 0.001
 - Più spesso con malattia cutanea e dei tessuti molli:
 - 66% vs 21%, p = 0.006
 - Husain S et al Emerg Infect Dis 2001; 7:375-381

Clinical Spectrum of Fungal Infections After Orthotopic Liver Transplantation

Deho Castro, MD, Robert J. Mitchell, MD, H. Patrick Wood, MD, Douglas S. Martin, MD, Park Kwonho, MD, PhD, MD, PhD, Mark S. Shaffer, PhD, Alan M. Luciano, DO, Elizabeth C. Tarr, MD, Brian G. Hill, MD, Todd P. Rice, MD, David W. Brown, MD

VARIABILI PRE-OLT **VARIABILI INTRAOPERATORIE** **VARIABILI POSTOPERATORIE**

- ✓ Ricovero in ospedale
- ✓ Rianimazione
- ✓ Urgenza
- ✓ Albumina
- ✓ Bilirubina
- ✓ Insufficienza renale

- ✓ Tempo chirurgico
- ✓ Trasfusioni
- ✓ Ricostruzione biliare
- ✓ Ritrapianto

- ✓ Ricovero in rianimazione
- ✓ Intubazione prolungata
- ✓ Emodialisi
- ✓ Re-interventi
- ✓ Leuco/piastripenia
- ✓ Infezioni batteriche
- ✓ ATB terapia (giorni)
- ✓ Steroidi – OK13
- ✓ Infezione da CMV

Arch Surg – Vol 136, February 2001

Table 3. Temporal trends in liver transplantation and patient characteristics

Variable	1990-1994 (n=67)	1995-1999 (n=65)	2000-2004 (n=98)	Significance test for the trend
Preoperative variables				
Recipient age	37.1±5.2	41.2±5.4	42.0±4.1	0.001
Donor age	30.1±1.6	30.1±1.3	30.1	0.905
Child-Pugh score	10.1±0.5	10.5±0.3	11.2±0.8	0.02
Operative variables				
LT	34.09	30.89	3.75	
LT	61.98	60.25	61.13	
ORCA index	1.6	1.6	1.4	
Ischemic time (min)				
Hepatic C clamp	49.20	55.25	63.25	287 (0.003)
ORCA index	1.6	1.6	1.4	
Hepatic D clamp	45.9	5.25	3.9	320
ORCA index	1.4	1.25	1.25	283 (0.18)
Anast	1.0	0.93	0.60	
Primary biliary cirrhosis	3.05	0	1.45	320
Hepatocellular carcinoma	6.6	7.25	14.25	28
Sarcoidosis (n/g)	6.16±0.9	5.3±1.1	7.8	128
Biliary cirrhosis (n/g)	1.55±1.16	1.46	1.46	320
Primary biliary cirrhosis	2.9	3.35	3.45	320
Operative variables				
Operative variables				
Operative time (min)	711±12.3	761±12.2	591±12.1	0.03
Blood loss (L)	227±22.4	212±24.1	141±11.7	0.001
ORCA index (n/g)	1.4±0.64	1.6±0.7	1.3±0.64	<0.001
De novo V. zoster (n/g)	5.05	46.25	12.25	0.005
ORCA index	1.6	1.45	1.25	
Postoperative infection	25±9	36.25	46.5	0.005
ORCA index	1.6	1.35	1.27	
Postoperative variables				
Days in intensive care	40.09	31.95	3.25	<0.001
ORCA index	1.6	1.47	1.42	
Postoperative ICU stay (days)	92±1.3	12.1±2.2	11.0±1.1	320
Bilirubin (mg/dL)	11.99	4.95	3.3	0.006
ORCA index	1.6	1.37	1.23	
Postoperative cholestasis	11.99	16.05	17.3	320

* All variables presented here are significant until the ORCA index is adjusted, P<0.05.

Arch Surg, Transplantation 2005

Trends in Risk Profiles for and Mortality Associated with Invasive Aspergillosis among Liver Transplant Recipients

	1990-1995 26pt/2449	1998-2001 20pt/1685
Tempo di insorgenza (>90gg)	23%	55%
Infezione polmonare	62%	60%
Infezione SNC	46%	0%
Infezione disseminata	62%	30%
Mortalità	92%	60%
Formulazioni lipidiche Amf	36%	74%
Mortalità formulaz. lipidiche Amf	89%	50%
Mortalità con Fungizone	94%	80%
Creatinina mg/dl	3,3	2
Bilirubina mg/dl	21,6	5,4
PTK	46	70

UD 2003 (1 January) - 30 slides

OUTBREAK OF INVASIVE ASPERGILLOSIS AMONG RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Author: P. F. T. ...

Table 1. Characteristics of the renal transplant recipient cohort, Hospital X, California, January to February 2001

Characteristic	Underlying OSRD cause (n=1)	Rejection (n=20)
Diabetes	1 (20%)	10 (50%)
Hypertension	1 (20%)	9 (45%)
Polycystic kidney	1 (20%)	1 (5%)
Other	0 (0%)	1 (5%)
Laborsay date		
Leucocyte count (per mm ³)	70,000 (range: 42,000-120,000)	173,000 (range: 15,000-267,000)
Platelet count (<150,000/mm ³ duration (d))	12 (range: 0-27)	0 (range: 0-25)
WBC count (>10,000/mm ³ duration (d))	0 (range: 1-12)	0 (range: 0-52)
Transplant information		
Retransplantation	1 (20)	7 (35.0)
CMV seronegative donor	0 (0)	20 (100%)
Panel reactive antibodies >0%	0 (0)	0 (0)
HLA match <C	1 (20)	24 (120%)
CMV antibody	1 (100)	23 (115.0)
Required dialysis after transplant	4 (100)	14 (70.0)
Organ rejection (biopsy proven)	1 (50)	8 (40.0)
IV steroids for rejection prevention	0 (0)	10 (50.0)
Days on corticosteroids (prednisone >20 mg)	0 (0)	21 (range: 0-25)
Infection received	4 (100)	24 (120%)
Isolation required for rejection prevention	2 (100)	4 (20.0)

OSRD, end-stage renal disease; WBC, white blood cell count; IV, intravenous; HLA, human leukocyte antigen; CMV, cytomegalovirus.

Mario Salizzoni
Alessandro Franchello
Fausto Zamboni
Alessandro Ricchiuti
Donatella Cocchis
Fabrizio Fogli
Andrea Iannati
Eisabetta Crutti

Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers

Transpl Int (2003) 16: 486-493

Donatori "marginali" o "subottimali"

- Erà avanzata: - mediana 53 anni (1-86)
- Degenza in rianimazione prolungata: - mediana 3 giorni (1-33)
- Steatosi epatica macrovescicolare > 15%: - 8% dei donatori



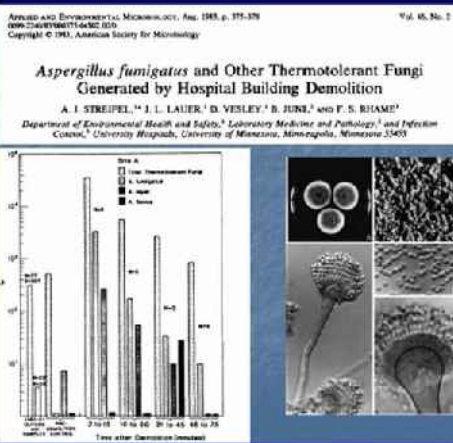
SAMPLE 610 don (48%)	ISOLATE Pathogen n=264	Contaminant n=153
BLOOD 21%	MSSE 23 - Streptococcus aureus 12 Streptococcus pneumoniae 1 Enterococcus 10 Enterobacteriaceae 4 - Enterobacter 2 - Clostridium 2	MSSE 20 CNS 46 Fungi 41 Streptococcus viridans 2
PRESERVATION FLUID 26%	MSSE 24 - Streptococcus aureus 9 Streptococcus pneumoniae 6 Enterococcus 18 Candida albicans 9 - Other yeast 7 Enterobacteriaceae 2 - Enterobacter 2	MSSE 15 CNS 21 Candida albicans 11 Streptococcus viridans 1
BILE 4,6%	MSSE 9 - Streptococcus aureus 7 Enterobacteriaceae 5 Candida albicans 1 Enterobacteriaceae 3 - Other yeast 1	MSSE 9 CNS 10 Enterobacteriaceae 1 Streptococcus viridans 1
PERITONEAL FLUID 3%	MSSE 1 Streptococcus pneumoniae 1 Enterobacteriaceae 3 Candida albicans 1 - Other yeast 1 Aspergillus 1 Enterobacteriaceae 2 - Enterobacter 1 - Clostridium 1	MSSE 1 CNS 1
TRACHEAL ASPIRATE 10%	MSSE 1 - Streptococcus aureus 14 Streptococcus pneumoniae 1 Candida albicans 8 - Other yeast 1 Enterobacteriaceae 4 - Enterobacter 1 - Clostridium 3	MSSE 6 Streptococcus viridans 2

POSSIBILE TRASMISSIONE di INFEZIONE dal DONATORE 11/264 (4,1%)

MICROORGANISMO	RICEVENTI TRAPIANTO di FEGATO	
	DECEDUTI	VIVI
PS. AERUGINOSA	1	0
C. ALBICANS	3	0
C. NON ALBICANS	0	2
E. FAECALIS	1	2
ST. EPIDERMIDIS	0	2

Importanza dei controlli ambientali

L'associazione tra infezioni associate all'assistenza, specialmente micosi invasive, mediate dall'aria e attività di demolizione e ricostruzione all'interno o nelle vicinanze dell'ospedale, è supportata da numerose evidenze



Distribuzione delle sorgenti di outbreaks di aspergillosi nosocomiali



53 epidemie – 458 pazienti coinvolti

VEICOLI

A partire dalla sorgente iniziale costituita dalla polvere dei siti di demolizione o di scavo (Luegetal., 1996), i microrganismi, trasportati dall'aria in direzione dell'ospedale, possono raggiungere i pazienti tramite svariati veicoli:

- controsoffitti (Burmahl B, 2000)
- materiale isolante fibroso (Humphreys, 1991)
- persiane (Anonimo, 2001)
- materiale ignifugo (Anonimo, 2001)
- tappeti (Anonimo, 2001)
- sistemi di ventilazione (Sarubbi et al., 1992)
- impianti idraulici (Mermeletal., 1995)

Outbreak of Invasive Aspergillus Infection in Surgical Patients, Associated with a Contaminated Air-Handling System

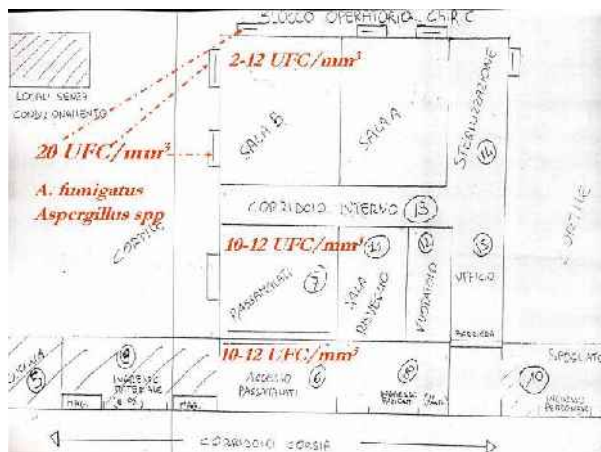
Black D, Katz, Shaleng Jin¹, Michael G. Bland¹, Eric L. Wickes² and Mark M. Rybak¹
¹The Maderia Laboratory for Infectious Disease Research, Department of Veterans Affairs Medical Center, and Departments of Pathology and Microbiology and Immunology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, Utah

776 • CID 2003;37 (15 September)

Cluster of Cases of Invasive Aspergillosis in a Transplant Intensive Care Unit: Evidence of Person-to-Person Airborne Transmission

David A. Passaro¹, Brent A. Lasker², Michael M. Rybak^{1*}, Patricia M. Brown¹, Judy L. Cantu¹, and Bernard M. Kohli¹

112 • CID 2002;34 (1 February) • EMBRYO REPORTS



Controllo ambientale sale operatorie – Chirurgia Generale

... nostra esperienza ...

* Dicembre 2006	Chirurgia Generale e Trapianti (Aspergillus)	
Emissione aria filtri	Campione A 5	Positivo
Emissione aria libera	Campione A 6	
Spogliatoio	Campione A 13	Positivo
Scalafitea	Campione A 8	
Tavolo operatorio	Campione A 9	Positivo
Pavimenti	Campione A 2	

* Controlli semestrali

Gravità delle Infezioni

- Nessuna specie di *Aspergillus* dovrebbe essere ignorata
- Qualsiasi specie di *Aspergillus* presente nei campioni di aria di specifiche aree assistenziali potrebbe fungere da *alert organism*, anche se alcune sono più comunemente responsabili di epidemie nosocomiali di infezioni invasive

www.outbreak-database.com

a partire dal 1970

Welcome to Outbreak, the first web-based register for nosocomial outbreaks. Outbreaks of nosocomial infections (NI) are dramatic for patients and they may damage the reputation of your hospital. However, by studying the reports of outbreaks, you can expand your knowledge about the spread of NI and apply this knowledge with the purpose of preventing further infection. For a short introduction and more information about the use and the advantage of the Outbreak database see "Outbreak Information". For search in the Database please press "Search"

NCBI dal 1 Gennaio 1996 al 15 Agosto 2005

"outbreak", "Aspergillus" o "aspergillosis"

PROFILASSI: farmaci e schemi terapeutici

1941-1950/1972-2000
TRANSLATION
Copyright © 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 29, 2022-2023 No. 12, June 27, 2003
Printed in U.S.A.

CHANGES IN THE SPECTRUM AND RISK FACTORS FOR INVASIVE CANDIDIASIS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: PROSPECTIVE, MULTICENTER, CASE-CONTROLLED STUDY¹

SHARON HUSAIN,² JAN TOLLEMAR,² EDUARDO A. DOMINGUEZ,⁴ KATHLEEN HAINSGARTEN,⁵ ATUL HUSAIN,⁶ DAVID L. PATTERSON,^{7,8} MARILEY M. WAMBER,⁹ SIMON KENNEDY,¹⁰ AND NINA SINGH¹⁰

- ✓ **Fattori di rischio:** dialisi postoperatoria, ritrapianto, antibiotico profilassi per PBS con chinolonici
- ✓ **Tipo di Candida:** 1/3 Candida non albicans
- ✓ **Mortalità:** elevata 36% nei pazienti con Candidiasi invasiva e 2,8 % nei controlli.
- ✓ **Profilassi antifungina:** associata ad una maggiore incidenza di infezione da Candida non Albicans ed a mortalità più elevata.
- ✓ **Profilassi SOLO in pazienti ad alto rischio**

Guidelines for Treatment of Candidiasis

Foto: G. Pappas,¹ John R. Rex,² Jack D. Sobel,³ Scott R. Filice,⁴ William E. Craven,⁵ Thomas J. Walsh,⁶ and John E. Edwards⁷
© 2009 by American Medical Association

INDICAZIONI alla PROFILASSI ANTIFUNGINA nel TRAPIANTO di FEGATO: ≥ 2 fattori di rischio

- Ritrapianto
- Creatinina >2 mg/dl
- Sanguinamento intraoperatorio di >40U Emazie
- Colonizzazione fungina nei 3 giorni prima del Tx
- Coledocodigiunostomia

ANASTOMOSI BILIO-DIGESTIVA su ANSA alla ROUX

Iperensione portale
Clampaggio portale → Edema della mucosa

Apertura ansa intestinale

TRASLOCAZIONE BATTERICA E FUNGINA

Candida: colonizzazione intestinale 60 - 100% nei pazienti cirrotici

Profilassi e Terapia antifungina: classi farmacologiche

- **Azoli** : fungistatici
 - fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo
 - nuovi agenti con spettro più ampio: voriconazolo, posaconazolo (attivi su lieviti, Aspergillus, Fusarium, Seedorium,...)
- **Echinocandine** : inibitori della biosintesi di 1,3-β-glucano fungicidi per *Candida* spp. / fungistatici per *Aspergillus* spp.
 - caspofungin, micafungin, anidulafungin
- **Polieni**: fungicidi
 - amfotericina B (nefrotossicità → formulazione lipidica più sicura e più tollerabile)



Table 3. Suggested approach to antifungal prophylaxis for organ transplant recipients.

Type of transplant	Fungal prophylaxis agent	High-risk clinical scenarios	Antifungal agents	Suggested duration of prophylaxis
Liver	Aspergillus	Post-transplant function, particularly primary nonfunction of the allograft, posttransplant liver failure, hepatic failure, cholangiolitic hepatitis	Liposomal AmB	4 w
Liver	Candida	Retroviral infection, higher immunosuppression (regimens), major operations and/or low platelet counts	Fluconazole	4 w
Lung	Aspergillus	Major operations, neutropenia, immunosuppression, primary or primary with rejection, increased immunosuppression, CMV infection, and other viral infections	Fluconazole and intrathecal AmB	1-3 mo
Pancreas	Candida	Major transplant procedures, pancreas, immunosuppression, major transplant procedures, pancreas, immunosuppression, pancreatitis after resection, pancreas transplantation	Fluconazole	4 w
All organ	<i>Candida lusitana</i> *	High risk of candida infection, immunosuppression, neutropenia, rejection	Tricazole antifungals	Prophylaxis or perhaps induction

NOTE: AmB, amphotericin B; CMV, cytomegalovirus; w, with or without.
* According to the recommendations of Hall et al. [10].

Ruolo di Caspofungin in Profilassi

- Insufficienza renale
- Pazienti piastrinopenici
- Donatore marginale
- Prolungata insufficienza epatica post-trapianto
- Insufficienza multiorgano

Caspofungin: Esperienza Clinica

- Utilizzato in terapia per
 - *Candida* spp.
 - In combinazione con voriconazolo per *Aspergillus* spp.
- Come seconda linea in profilassi
- Bene tollerato alla dose 70 - 50 mg

CENTRO TRAPIANTI di FEGATO

A.O.B. San Michele - CAGLIARI



...la nostra esperienza...

Profilassi Antifungina

- Standard:
 - Amfotericina B desossicolato
 - Amfotericina liposomiale

Casi di infezioni fungine

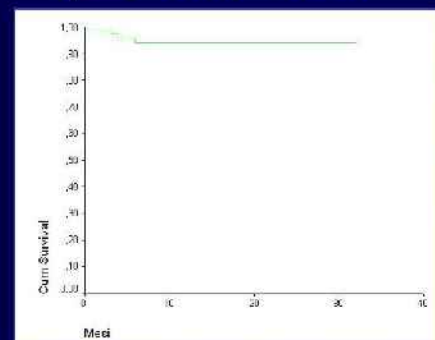
ASPERGILLUS

- ✓ Incidenza (2004 - 2007) = 1/78 **1.3%**
- ✓ Mortalità = 1/1 **100%**

CANDIDA

- ✓ Incidenza (2004 - 2007) = 1/78 **1.3%**
- ✓ Mortalità associata ad infezione da Candida = 1/1 **100%**

Curva di sopravvivenza sec. Kaplan Meier (2004 - 2007) - 78 OLT



INFEZIONI FUNGINE INVASIVE IN POLITRAUMA E IN POST-OPERATORIO UROLOGICO

A. Piras - S. Onali - P. Marongiu

P.O. SS Trinità - Divisione Anestesia e Rianimazione

La casistica di IFI nella nostra UTI è relativamente scarsa, verosimilmente in relazione alla bassa frequenza di pazienti immunodepressi per patologie ematologiche e immunologiche. Negli ultimi 18 mesi si sono registrati 250 ricoveri, in cui si è riscontrato il 25% di colture positive per miceti; nel 60% di questi casi si è verificata una IFI.

Altro fattore che incide sulla scarsità della casistica potrebbe essere la difficoltà di giungere ad una diagnosi di certezza; infatti la diagnosi di IFI deve rispondere a determinati criteri, che prevedono anche l'utilizzo di metodiche diagnostiche invasive, non sempre praticabili in pazienti delle UTI.

Criteri diagnostici

Candidemia:

- Emocoltura positiva durante episodio febbrile
- Persistente antigenemia Candida o alti titoli di anticorpi anti-Candida

Candidiasi ematogena acuta disseminata:

- Fungemia + colture o evidenza istologica di infezione di tessuti profondi
- Persistente antigenemia o alto titolo anticorpale

Candidiasi cronica disseminata (candidiasi epato-splenica):

- Febbre persistente associata a lesioni di rene, fegato o milza
- Emocolture positive o colture o conferma istologica di infezione di siti profondi

Esofagite:

- Placche sulla mucosa esofagea visualizzate endoscopicamente
- Colture positive
- Conferma istologica di infezione

Polmonite: raramente causata dall'aspirazione di materiale oro-faringeo (colonizzazione del cavo oro-faringeo); più frequentemente a partenza ematogena (all'autopsia la presenza di vasculite indica infezione ematogena)

- Presenza di infiltrati all'Rx torace compatibili con infezione fungina
- Colture del tratto respiratorio inferiore attendibili: ago-asp.trans- toracico
biopsia trans-bronchiale
biopsia a polmone aperto

L'interleuchina 10 sarebbe un marker di Polmonite da Candida

Candidiasi urinaria: sedimento urinario contenente $\geq 1 \times 10^3$ cfu/ml

Candidiasi peritoneale: associata a lesione chirurgica/ traumatica intestinale e a pancreatite necrotica nell'ambito di un'infezione polimicrobica

Sinusite		Esame clinico, indagini
Endoftalmite	----- →	strumentali ed esami
Ascessi o osteomielite		colturali
Meningite		

Sono, invece, ben rappresentati, nei pazienti in UTI, molti tra i fattori di rischio implicati nello sviluppo di IFI.

Fattori di rischio

- Colonizzazione del tratto gastro-intestinale
- Colonizzazione multifocale*(siti multipli non contigui)
- Interventi chirurgici, specie addominali
- Degenza in ICU
- Emodialisi
- Sepsi severa
- Terapia antibiotica prolungata
- NPT
- CVC

*Indice di colonizzazione = sedi colonizzate/sedi indagate
Più è alto, maggiore è il rischio di candidasi

Le specie di CANDIDA responsabili di infezione in UTI sono diverse e presentano diversa frequenza di isolamento:

Candida species

- C.albicans 54%
- C.parapsilosis 23%
- C.glabrata 7%
- C.tropicalis 5%
- C.krusei
- C.lusitaniae

La terapia antimicotica, al momento attuale, si avvale di 3 classi farmacologiche di antimicotici:

Triazoli: inibiscono la sintesi dell'ergosterolo danneggiando la membrana; fungostatici ,tempo-dipendenti,lipofilici con ottima penetrazione nei siti protetti da barriere (encefalo,occhio),scarsa sul biofilm

- **Itraconazolo:** utilizzato nella Candidiasi muco-cutanea
- **Fluconazolo:** utilizzato nella Candidiasi muco- cutanea e invasiva ; tossicità epatica;
- **Voriconazolo:**utilizzato nell'Aspergillosi invasiva, (6 mg/kg ogni 12 ore come dose da carico,4 mg/kg ogni 12 ore come dose di mantenimento); nelle infezioni da Fusarium e Scedosporium; nella Candidiasi esofagea; nella Cand.invasiva fluconazolo-resistente; disturbi visivi
- **Posaconazolo** :Noxafil; disponibile in forma orale
- **Ravuconazolo e Albaconazolo:** in corso di studio

Polieni: si legano all'ergosterolo alterando la funzione della membrana; fungicidi, concentrazione-dipendenti,buona capacità di penetrazione tissutale e sul biofilm con le formulazioni lipidiche

- **Amfotericina B desossicolato:** utilizzata nella Candidiasi invasiva; tossicità renale, brividi,febbre e nausea
 - **Amfotericina B** in dispersione colloidale
 - **Amfotericina B** in complesso lipidico ----->
 - **Amfotericina B** liposomiale
- Ridotta tossicità renale ed effetti collaterali

Echinocandine: inibiscono la sintesi del $\beta(1,3)$ -D-glucano, compromettendo l'integrità della membrana; **fungicidi, concentrazione-dipendenti,** ottima attività sul biofilm.

- **Caspofungin:**utilizzato nella Candidiasi invasiva, in cui mostra efficacia pari a quella dell'Amfotericina B, ma migliore tollerabilità; nelle Candidiasi fluconazolo-resistenti
- **Anidulafungin:** Eraxis
- **Micafungin:** Mycamine

Alla luce di quanto è stato detto a proposito della diagnosi di IFI, i casi clinici da noi descritti rappresentano, in realtà, dei quadri di sospetta IFI.

1° Caso Clinico: IFI in post-operatorio urologico

Maschio di 64 aa, peso 50 Kg, affetto da fibrosi retroperitoneale, sottoposto a ripetuti interventi urologici; nell'Aprile 2005: intervento chirurgico di emicolectomia, ileotrasversotomia e viscerolisi.

Ricovero in T.I. - SOFA 14.

- Febbre (38.5°), ipotensione (90/40 mmHg)
- GB > 16.000/mmc
- Coagulopatia: Proteina C↓, ATIII↓, PLT↓,
- PCR e Procalcitonina ,
- Azotemia 99 mg%, Creatinemia 2.1 mg%
- paO₂ 61 mmHg; paCO₂ 55 mmHg
- Bilirubina 10 mg%,(eco: bile densa)
- Rx Torace: processi flogistici in evoluzione

Trattamento:

- Sedazione farmacologica
- Ventilazione meccanica
- NPT e NE
- Inotropi
- Emotrasfusioni, PLT, plasma, ATIII, Ceprotin
- Antibioticoterapia (Ceftriaxone)

Quadro clinico e microbiologico

Date	Broncoaspirato	Urinocoltura	T.C°	Date	Antibiotici	Antimicotici
13/04		Negativa	38.5°	14/04	Tazocin 4.5 x 3 Tavanic 500x 2	
			38.6°	20/04	Tenacid 0.5x 3	
25/04	cand. glabrata	cand. glabrata			↓	V-Fend 200mg x2
02/05	cand. glabrata	c.gla+c.parapsilosis	39.0°		↓	Ambisome 50 mg
12/05	Negativo	c.gla+c.parapsilosis	38.6°	12/05	Sosp.Ten.	Ambisome 100 mg
18/05	Klebsiella pn.	Stafilococco emol.	38.8°	18/05	Glazidim 2 grx2 Targosid 400 mg	Sospeso
25/05	Negativo	Negativa			↓	
			37.2° T.Cut.	26/05	Sospeso	
28/05			Bacteroides c. Glabrata(--)	28/05	Flagyl 500mg x4	
06/06	Negativo	Negativa	Negativo		Sospeso	

Evoluzione

TAC addome: raccolta fluida in sede sottoepatica e fossa iliaca destra
Condizioni cliniche non permettono un intervento chirurgico.
MOF non rispondente alla terapia di supporto con exitus l'11/06/05.

Commento

Il paziente presentava vari fattori di rischio tra quelli citati in precedenza; questo, unito alla gravità del quadro clinico e all'isolamento della Candida da diversi siti, ha determinato la decisione di instaurare una terapia antimicotica, pur in assenza di diagnosi certa.

Le specie di Candida isolate sono quelle che allo attuale stanno manifestando resistenza al fluconazolo; sono stati scelti, quindi, farmaci alternativi ,in base allo spettro di attività dei farmaci disponibili sulle diverse specie.

Sensibilità agli antimicotici di Candida sp.

Candida sp.	Flucon.	Itracon.	Voricon.	Amf.B	Candins
C.albicans	S	S	S	S	S
C.tropicalis	S	S	S	S	S
C.parapsilosis	S	S	S	S	S - I
C.glabrata	S-DD - R	S-DD - R	S - I	S - I	S
C.krusei	R	S-DD - R	S - I	S - I	S
C.Lusitaniae	S	S	S	S - R	S

Al momento, infatti, presso il nostro laboratorio non era possibile eseguire l'antimicogramma; pertanto non erano disponibili dati specifici di sensibilità che potessero guidare la scelta terapeutica.

Nel trattamento con il Voriconazolo, utilizzato inizialmente, non è stata effettuata la dose da carico raccomandata, nel timore della tossicità renale del suo eccipiente, la ciclodestrina; mentre la terapia con l'Amfotericina B liposomiale, intrapresa successivamente, che ha portato, in un primo tempo, ad eradicazione della Candida, è stato forse interrotto prematuramente, come dimostra la ricomparsa della stessa nella coltura di materiale proveniente da ferita cutanea.

L'evoluzione clinica del paziente è stata, purtroppo, negativa.

2° Caso Clinico : IFI in politrauma

Maschio di 28 aa, peso 61 Kg; politrauma da incidente stradale; sottoposto a L.E.d'urgenza con parziale resezione ileale e drenaggio di multipli ematomi delle parti molli della regione lombo-sacrale; successiva embolizzazione dell'arteria glutea; fratture costali, pnx con drenaggio; contusione polmonare e insuff. renale.

Ricovero in T.I. - SOFA 9

- Apiressia
- Emorragia profusa della regione lombo- sacrale
- Anemia marcata (6 g)
- G.B.14.000/mmc, PLT 17.000/103
- Creatininemia 4.7 mg%, Azotemia 79 mg%
- Amilasi e lipasi elevate.

Trattamento:

- Sedazione farmacologica
- Ventilazione meccanica
- Emodialisi
- NPT e NE
- Prostaciline (ARDS), Foy, ATIII,
- Emotrasfusioni e emoderivati
- Antibioticoterapia (Piperacillina/tazobactam)

Quadro clinico e microbiologico

Date	Broncoaspirato	Urinocolture	Tamp.cutaneo	Emoc	T.C.°	Antibiotici	Antimicotici
06/11					38/39°	Tazocin+Targosid	
11/11	Stenotrophomonas Cand. Lusitaniae	Negativa			39°	Targ.+Tavanic	Diflucan 400 mg
16/11				Neg	39°Cons.Inf.	Tav.+ Genta + Clindamicina	Diflucan 400 mg
18/11	Cand.Parapsilosis Aspergillus T		Aspergillus T			Sosp. Tavanic	Sporanox 200mg x 2
23/11	Cand.Krusei	Cand.Krusei	Cand. Krusei		39°	Sosp.Clin.eGen t. IniziaTazocin +Linezolid	VFend 400 mg x 2 200 mg x 2
30/11		Cand.Krusei	Cand. Krusei		38°	Sosp.Taz. Inizia Merrem	↓
06/12		Cand.Krusei	----		37°		↓
12/12	negativo	negativa	negativo		36.5	Sosp.Merrem	Sospende VFend

Evoluzione

Scomparsa dei segni clinici di infezione
Recupero della funzionalità respiratoria
Stabilità delle condizioni emodinamiche e dell'assetto emocoagulativo
Parziale restituito ad integrum della regione lombo-sacrale.

Commento

Anche in questo caso il paziente presentava un quadro clinico di notevole gravità, caratterizzato da persistente iperpiressia; le specie di *Candida* coinvolte erano tutte non-*Albicans* e quindi a rischio di resistenza al Fluconazolo.

La contemporanea presenza di *Aspergillus*, anche se forse scarsamente significativa da un punto di vista clinico, data la sua rapida scomparsa, ha indotto la scelta terapeutica dell'Itraconazolo, specifico per tale micete; peraltro sostituito, alla comparsa di *Candida krusei*, ad esso resistente, dal Voriconazolo, attivo sia su quest'ultima che sull'*Aspergillus*, sua indicazione primaria. L'evoluzione del paziente è stata favorevole, con guarigione clinica ed eradicazione della *Candida*.

In conclusione, data la peculiarità dei pazienti degenti in UTI, si ritiene fondamentale la valutazione della gravità clinica del paziente, la presenza di fattori di rischio, le caratteristiche della flora patogena ambientale, al fine di decidere se e quando sia giustificato ricorrere alla terapia antimicotica, pur in assenza di certezza diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

1) **Clinical Infectious Diseases 2004**

linee guida IDSA

2) Clin Microbiol Infect. 2004 Jun;10(6):550-5.

Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients.

Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL.

Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Free University of Brussels, Brussels, Belgium.

3) III Congresso Regionale Sardo di Anestesia e Rianimazione-Cagliari 7-9 Novembre 2002

Fluconazolo ad alte dosi in Rianimazione Terapia Intensiva

Pasquale De Bellis

Anestesia e Rianimazione cardiocirurgia, azienda Ospedaliera S.Martino-Genova

4) Trattato di Rianimazione e Terapia Intensiva-Civetta, Taylor, Kirby-2/e

Infezioni micotiche e virali

Stephen B.Greenberg

5) Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Jan;24(1):23-30.

Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain.

Peman J, Canton E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia.

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avenida Campanar 21, 46009

Valencia, Spain. Peman

6) Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Jan;48(1):33-7.

Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999.

Cheng MF, Yu KW, Tang RB, Fan YH, Yang YL, Hsieh KS, Ho M, Lo HJ.

Department of Microbiology, Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

7) III Congresso Regionale Sardo di Anestesia e Rianimazione-Cagliari 7-9 Novembre 2002

Le infezioni fungine in Rianimazione

Mario Venditti

Responsabile Cons.Internistico Infettivologiche-Roma

8) Emerg Infect Dis. 2004 Jun;10(6):1074-81.

***Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting.**

Kuhn DM, Mikherjee PK, Clark TA, Pujol C, Chandra J, Hajjeh RA, Warnock DW, Soil DR, Ghannoum MA.

University Hospitals of Cleveland and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106, USA.

9) Clinical Infectious Diseases 2003;36:000-000

Voriconazolo for Fungal Infections

John R.Perfect, Kieren A. Marr, Thomas J. Walsh, Richard N. Greenberg, Bertrand DuPont, Julian de la Torre Cisneros, Gudrun Just-Nubling, Haran T Schlam, Irja Lutsar, Ana Espinel-Ingroff, and Elizabeth Johnson

Departement of Medicine and Microbiology, Duke University, North Carolina; Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, Washington; National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; University of Kentucky, Lexington; Pfizer, New York; Medical College of Virginia, Richmond; Hopital Necker, Paris, France; University Hospital Reina Sofia, Sofia, Bulgaria; University of Frankfurt, Frankfurt, Germany; and Pfizer Sandwich and Bristol Public Health Laboratory; Bristol, England

10) Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2004) 23:619-624

In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*
M. Drago, M. M. Scaltrito, G. Morace, GISIA-2

11) Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Nov;22(11):651-5. Epub 2003 Oct 17.

Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis.

Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH.

Division of Infectious Diseases, University of Texas-Houston Medical School, 6431 Fannin, JFB 1.728, Houston, TX 77030, USA.

12) Clin Microbiol Infect, 2004;10 (Suppl. 1) : 107-117

Voriconazole-a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity

J.P. Donnelly e B.E. De Pauw

Department of Haematology e Department of Blood Transfusion and Transplant Immunology, University Medical Center St Radboud, Nijmegen, Paesi Bassi

ASPERGILLOSI SISTEMICA IN BAMBINA IN TRATTAMENTO PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

G.M. Fiori – P.F. Biddau

P.O. Microcitemico Servizio di Oncoematologia Pediatrica

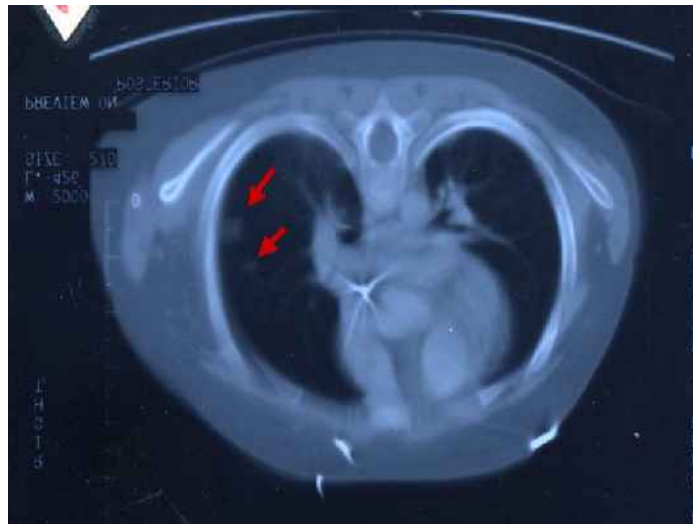
Le infezioni dovute ai funghi del genere aspergillo si situano al secondo posto delle infezioni micotiche nel paziente immunodepresso. Tra le specie più importanti in patologia umana ricordiamo: l'a. fumigatus, il niger, il flavus e il nidulans.

Si deve sottolineare che epidemie di aspergillosi si osservano in concomitanza di lavori di costruzione e/o ristrutturazione di reparti ospedalieri o per contaminazione di sistemi di ventilazione.

Le spore che hanno un diametro da 1 a 3 micron, attraverso le correnti d'aria possono penetrare fino a livello bronco alveolare. I fattori principali che favoriscono le infezioni da aspergilli sono: la chemioterapia sia per l'effetto neutropenizzante sia per l'azione citotossica sul tappeto mucociliare; la terapia antibiotica ad ampio spettro per lo squilibrio che determina sull'ecosistema e, ancora, le infezioni virali che avrebbero un effetto favorente, facilitante.

L'interessamento aspergillare può essere a carico del polmone con quadri di pneumopatia con febbre, tosse secca, espettorazione difficile, dispnea e dolori toracici. Altre sedi d'infezione sono i seni paranasali, il sistema nervoso centrale, la cute, il rene, il cuore, ecc.

Il caso clinico che descriviamo riguarda una bambina di 5 anni in trattamento per leucemia linfoblastica acuta con il protocollo AIEOP 9502, fase Ia della reinduzione.



Due settimane prima della diagnosi di aspergillosi si aveva la comparsa di un herpes zoster intercostale trattato con acyclovir. Si osserva quindi la persistenza del quadro febbrile con comparsa di dolore in fossa iliaca sinistra ed ematuria macroscopica con emissione di materiale "fioccoso", che viene immediatamente inviato al laboratorio di microbiologia. Esegue quindi un'ecografia reno-vescicale che dimostra la presenza di vegetazioni adese alla parete vescicale (foto n°1). Nell'ipotesi potesse trattarsi di un'infezione fungina la paziente inizia trattamento con amfotericina B desossicolato alla dose di 1 mg/kg die. Quattro giorni dopo l'invio del campione urine il laboratorio conferma l'infezione da aspergillo flavus. Per tale motivo la bambina pratica una TAC total body che evidenzia la presenza di lesioni micronodulari bilaterali a carico del polmone (foto n° 2), suggestive per infezione micotica. Dopo 16 giorni di terapia antimicotica, negatività delle lesioni a carico della vescica e riduzione di quelle polmonari, la paziente viene dimessa nell' week-end con l'idea di riprendere il trattamento antifungino dopo alcuni giorni con somministrazioni ogni due giorni. Tuttavia dopo tre giorni si osserva comparsa di iperpiressia. L'emocoltura da catetere venoso centrale e da vena periferica dimostra la persistenza di infezione da aspergillus flavus. A questo punto continua il trattamento quotidiano con amfotericina B desossicolato al dosaggio di 3 mg/Kg associato alla flucitosina. Dopo 40 giorni di terapia antifungina si sospende la flucitosina e si passa alla somministrazione dell'amfotericina a giorni alterni, e si passa alla terapia di mantenimento antileucemica omettendo la fase Ib della reinduzione.

La TAC di rivalutazione dimostra la scomparsa delle lesioni polmonari ma, tre giorni dopo l'esecuzione della TAC si osserva la comparsa di un grave shock settico non responsivo che impone la rimozione del catetere venoso centrale. Le emocolture da catetere e da vena periferica risultano positive per enterobacter cloacae. Nel giro di pochi giorni dalla rimozione del catetere e di trattamento antibiotico si ha la risoluzione del quadro clinico. Il quadro clinico descritto, al di là della rarità e singolarità, ci permette di fare alcune considerazioni in particolare sulla durata del trattamento dell'infezione.

In presenza di un'infezione fungina sistemica, pericolosa per la vita, si deve raggiungere rapidamente la dose terapeutica massima (bisogna comunque precisare che il caso risale al periodo precedente i nuovi antimicotici oggi disponibili in commercio) e la durata, seppure non ancora ben codificata da linee guida, deve tener conto non solo della clinica ma della scomparsa con le tecniche di diagnostica delle immagini, delle lesioni e che dell'infezione si deve tener conto nel proseguo della terapia antineoplastica.

Riferimenti bibliografici

Freifeld A, Hathorn J, Pizzo P.

Infectious complications in the pediatric oncology patient. In Pizzo P, Poplack D, ed. Principles and practice of pediatric oncology.

Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997

ASPERGILLOSI POLMONARE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA LAM SECONDARIA E CANDIDATO A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (CSE)

A. Vacca - G. La Nasa

Servizio di Ematologia – Centro trapianti di midollo osseo. P.O. “ R. Binaghi “ ASL N°8 Cagliari

I pazienti affetti da patologie onco-ematologiche sono particolarmente predisposti a contrarre IFI. Ciò si verifica perché ai rischi comuni ad altri pazienti affetti da patologie oncologiche e sottoposti a regimi radio-chemioterapici, si aggiungono dei rischi supplementari dovuti al fatto che la trasformazione neoplastica coinvolge primariamente le cellule che sono normalmente adibite alle difese immunitarie e che tali cellule, infiltrando il midollo osseo tolgono spazio alle normali cellule emopoietiche causando gravi pancitopenie. Studi recenti, effettuati su ampie casistiche hanno dimostrato che l'incidenza complessiva delle IFI nei pazienti ematologici è del 4,6%. L'Aspergillus spp è il patogeno più comune (2,9%), seguito da Candida spp (1,6%). Gli altri agenti sono rari. Se analizziamo i dati relativi alle singole patologie ematologiche, è possibile notare che l'incidenza di IFI è maggiore in pazienti affetti da leucemie acute ed in particolare nelle leucemie mieloblastiche acute (AML) 12% tot. (7,9% muffe e 4,4% lieviti) seguiti dalle Leucemie linfoblastiche acute (ALL) 6,5% tot. (4,3% muffe e 2,2% lieviti). Se invece consideriamo le diverse procedure terapeutiche, si può osservare che quanto più esse sono eradicanti e immunodepressive come per es. si verifica nel trapianto allogenico da donatore non correlato o non completamente compatibile, tanto più espongono i pazienti ad un rischio aggiuntivo di IFI. In questi situazioni un ulteriore fattore di rischio è determinato dalle complicanze immunologiche da trapianto quali per es. la reazione da trapianto contro l'ospite (GvHD) e dalle terapie immunosoppressive che vengono messe in atto per il controllo di questa complicanza.

Sulla base di questi dati i pazienti ematologici vengono stratificati in Gruppi di rischio per IFI

Basso : Trapianto Autologo da cellule staminali periferiche (PBSC), LAL nel bambino

Basso-Intermedio: Neutropenia moderata $0.1-0.5 \times 10^9 / l < 3$ settimane, Linfociti $0.5-1 \times 10^9 / l$, Età avanzata / CVC

Intermedio-Alto: Colonizzazione > 1 sito o intensa in 1 singolo sito. Linfociti $0.1 - 0.5 \times 10^9 / l$ da 3 a 5 settimane, AML / TBI, TMO allogenico matched da donatore familiare HLA-identico

Alto: -Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9 / l > 5$ settimane, Autotrapianto (la selezione CD34 equivale ad una T-cell depletion), TMO allogenico mismatched o matched da donatore non correlato, deplezione dei linfociti T (TCD), GVHD e sua terapia (Corticosteroidi > 1 mg/Kg e neutrofili $< 1 \times 10^9 / l$, > 1 settimane, Corticosteroidi > 2 mg/Kg > 2 settimane), Infliximab (Ab anti-TNF a), Alte dosi di ARA-C, Fludarabina, Malattia in fase avanzata, Pregressa IFI / colonizzazione, Infezione CMV ricorrente.

Le attuali indicazioni sull'uso dei farmaci antifungini sono le seguenti:

- Profilassi primaria o secondaria in tutti i pazienti immunodepressi (neutropenici, deficit linf -T)
- Terapia empirica in caso di iperpiressia non responsiva alla terapia antibiotica,
- Pre-emptive therapy in caso di IFI possibile / probabile
- Terapia specifica mirata in caso di IFI provata

La mortalità da Aspergillosi con i nuovi regimi diagnostici e terapeutici è diminuita dal 60-70% a ca al 40% . La mortalità da Candidemia rimane entro il 30-40% sebbene la sua incidenza sia diminuita.

CASO CLINICO : M. F. maschio 54 anni

Storia clinica : comparsa di astenia ingravescente, dispnea, iperpiressia (TC° 39°C)

E.O : Peggioramento di una lesione cutanea necrotizzante dell'arto inferiore sinistro da graffio di gatto che nel tempo è evoluta in suppurazione con limitazione funzionale dell'arto.

Esame emocromocitometrico pancitopenia: Hb 4,5 g/ dl, WBC 1310/ mmc, Plt 5000/ mmc

All'ingresso in reparto il paziente si presentava in buone condizioni generali e quale unico reperto obiettivo, si rilevava la presenza della lesione all'arto inferiore sin.

Esami di laboratorio: conferma pancitopenia, lieve iperfibrinolisi, LDH nella norma

Rx torace: negativo per lesioni parenchimali ECCG nella norma, Ecocardiogramma: lieve ingrandimento atriale sin (cm 4,2) FE 70%.

La valutazione ematologia basata su :Aspirato midollare, biopsia osteomidollare, indagine citogenetica e biologia molecolare, concluse per Diagnosi di LAM 2aria a SMD sec WHO (AREB-T sec FAB). Il paziente venne quindi sottoposto ad un ciclo chemioterapico secondo protocollo FLAG (Fludarabina, ARA-C, G-CSF).

Complicanze nel periodo di aplasia post-FLAG

Al gg +9 iperpiressia accompagnata da tumefazione dolente a liv. della regione sottomandibolare e geniena dx con linfonodo consensuale. Regressione dopo 10 gg di terapia antibiotica amoxicillina +acido clavulanico. Al gg +25 ricomparsa di iperpiressia non regredita dopo opportuna tp antibiotica empirica (amikacina ed imipenem e dopo 24 h teicoplanina) . Al gg + 27 per persistenza della sintomatologia febbrile. Un Rx torace standard evidenziò un ingrandimento dell'ilo polmonare dx con presenza di opacità in campo polmonare dx di probabile natura flogistica. Era presente contemporaneamente una estesa lesione necrotica a livello del palato duro con marcata ipertrofia gengivale e dolore che si irradiava verso il seno mascellare omolaterale

Al gg +28 TAC del massiccio facciale: parziale opacamento delle celle etmoidali di dx e della base del seno mascellare ove si apprezzavano delle formazioni di tipo polipoide. A livello del palato in sede mediana si apprezzavano 2 immagini di tipo aereo a carico della mucosa verosimilmente espressione di un processo infiammatorio. Non immagini riferibili a lesioni della componente strutturale dell'osso. TC-HR torace presenza di un'area di consolidamento polmonare circondata da un alone a " vetro smerigliato" di circa 3 cm di grandezza nel segmento anteriore del lobo superiore di destra, una analoga immagine di minore dimensione si riconosce nel segmento basale posteriore del lobo inferiore di destra, compatibili con lesioni di tipo aspergillare. Inizio terapia con Amphotericina B liposomiale 5 mg / die / Kg+ G-CSF (300 mg x 2 / die). Al gg + 31 visto il persistere dell'iperpiressia si sospende la tp antibiotica con amikacina e teicoplanina e di iniziare terapia con piperacillina + tazobactam e vancomicina. Al gg + 32 ripresa ematologica con PMN > 1500 / mm³, PLT > 20000/ mm³. Al gg + 33 peggioramento del quadro clinico con sensazione di dispnea e quadro di acidosi respiratoria e della TC-HR soprattutto a carico della lesione del campo polmonare superiore destro. Inizia trimetoprim-sulf. 4 fl x 3 / die, Caspofungin 50 mg ev / die in associazione all'amphotericina B liposomiale. La Broncoscopia + BAL ha evidenziato positività per enterococco e stafilococco emolitico. Al gg + 38 TC-HR di controllo senza significative modificazioni del quadro polmonare : per tale motivo venne aumentata la dose di Amphotericina B lip a 7 mg/ Kg / die. Ag Galattomannano positivo nei prelievi del gg +25 e del gg + 28.

Al gg + 41 comparsa di Herpes Zoster intercostale sin, si inizia terapia antivirale con Zovirax e Neurontin . Sfebramento al gg +44. Al gg + 47 Biopsia OM + aspirato => cellularità 3 + ,presenza di numerosi megacariociti, rapporto L/E 10 : 1 BL 1 %

Una TCHR effettuata a ca 20 gg dall'inizio della tp dimostrano una riduzione delle aree di consolidamento nel parenchima polmonare di dx. Tac cranio non presenza di lesioni

Emocromo alla dimissione: Hb 8,8 g / dl, WBC 7400 (GN 6400) / mmc, Plt 29.000/ mmc

Disponendo di un donatore familiare HLA-identico (fratello) venne quindi programmato un trapianto allogenico non mieloablativo, previa bonifica del quadro polmonare.

La TCHR effettuata dopo 40 gg dall'inizio della tp antimicotica, mostrava un'ulteriore riduzione del consolidamento polmonare a livello del lobo superiore del polmone dx

Al gg + 60 il paziente arriva alla nostra osservazione . Previa consulenza al servizio di Chirurgia toracica del PO " R. Binaghi" per valutare la fattibilità dell'intervento e previo consenso informato del paziente si interviene con una lobectomia del lobo superiore dx.

Diagnosi istologica: processo infiammatorio acuto comprendente strutture miceliali . Valutazione Fisiopatologia respiratoria post-intervento :Spirometria : deficit ventilatorio di tipo restrittivo di medio grado, DLCO :diminuzione di grado grave, EGA :nella norma

Al gg + 35 post -intervento di lobectomia viene ricoverato presso il CTMO del PO " R. Binaghi"

Paziente in condizioni generali discrete, modesta epatomegalia, dolorabilità a livello toracico dx per esiti di intervento chirurgico e a livello dell'emitorace sx per nevralgia post-erpetica.

Al gg + 36 inizio condizionamento pre-trapianto secondo protocollo non mieloablativo: Fludarabina (57 mg dal gg -6 al gg -2 pre-trapianto) +Melphalan (135 mg dal gg -3 al gg -2)

Profilassi della GVHD: Ciclosporina A + MTX 5 mg / m² ai gg +1, +3, +6, +11

Terapia Profilattica con: V- Fend 200 mg x2, Zovirax 400 mg x 3 , Bactrim F 1 cp x 2 , Levofloxacin 500 mg , Antoral+ Fungilin sc os x 4

gg 0 :TMO , Dose cell. Tot infusa: 3.89×10^8 / Kg

Al gg + 5 manifestazioni da mucosite spt a livello dell'app. GI, ed ipertermia inizio tp con Rocefin 2 gr / die , prelievi per culture microbiologiche. Per persistenza della sintomatologia febbrile al gg +8 inizia Tazocin 4,5 x 2 / die. Al gg +9 positività emocultura da CVC e SP per germe G+ (staphilococcus epidermidis) inizia Targosid 400 mg .Ripetute positività dei tamponi nasale , faringeo per staphilococcus epidermidis , streptococcus viridans e candida albicans

Inizia Abelcet per aerosol 50 mg 2 vv / die. Al gg + 11 sulla base dell'antibiogramma viene sostituito il targosid con la Vancocina 500 mg x 4 /die. Al gg + 13 ipertermia , persistenza dolori addominali. All' ecografia addome si osservano anse intestinali distese con peristalsi ridotta. Riferito dal paziente dolore a livello della spalla e del braccio dx. EO iperemia zona inserzione CVC , appianamento della fossa sovraclaveare ed edema dell'arto sup dx per tromboflebite della vv succlavia. Si inizia fraxiparina sc . Al gg + 13; GN > 500 / mm³ Plt > 20000 / mm³. Al gg + 15 :si esegue prelievo per attecchimento: conferma attecchimento allogenico completo. Al gg + 15 si rimuove CVC , per il miglioramento della mucosite a liv GI il paziente inizia gradualmente a rialimentarsi e ad assumere la tp x os. Per la persistenza della ipertermia e sulla base dei risultati delle emocolture, sempre positive per Staphilococcus epidermidis, e dei rispettivi antibiogrammi si sostituisce la Vancocina con Lynezolid 600 mg 1 cp x 2. Al gg + 29 TCHR : modica riduzione del versamento pleurico ds , non più evidente la componente solida segnalata in corrispondenza dell'angolo cardio-frenico dx(raccolta ematica?) Minimo versamento pericardico. Non sostanziali modificazioni dei restanti reperti densitometrici.. TAC cranio : ndr

Esame flussimetrico doppler artero-venoso arti sup : TVP in fase di iniziale ricanalizzazione delle vv succlavia e ascellare sin . Spirometria : deficit ventilatorio di tipo restrittivo di modico grado, DLCO : riduzione di medio grado. EGA: lieve ipossiemia arteriosa.

gg + 33 discreta ripresa ematologica , Hb 9,1g/ dl , WBC 3180 / mm³, Plt 74.000 /mm³

Non segni di GVHD cutanea o mucosa. Completa autonomia nell'assunzione dei cibi e dei farmaci per os. Visti gli esami laboratoristici e le condizioni cliniche, il paziente viene dimesso.

Terapia alla dimissione: Ciclosporina A 100 mg x3 / d, Voriconazolo 2 cp/ die, Zovirax 400 mg i cp x 3 / d, Levofloxacin 500 mg 1 cp, Augmentin 1 cp x 2 / die, Clexane 8000 UI x 2 sc, Pariet 1 cp / die, Enapren , Rivotril 5 gg x3 , Becozym1 cp, Lederfolin 1 cp Antoral+ Mycostatin sc x3

14 gg dopo la dimissione il paziente presenta epigastralgia accentuata dalla palpazione, dolore toracico, astenia, SpO₂ 98% , PA =100/60, P =140 m' all'ascoltazione cardiaca tachiaritmia.

Si esegue ECC che evidenzia aritmia totale da FA. Il paziente assume già clexane 8.000UI per la TVP dell'arto sup dx. Si richiede consulenza cardiologica. Si effettua un secondo ECC che evidenzia un ritorno al ritmo sinusale. Il paziente rifiuta un ricovero a Cagliari per cui si contattano i colleghi di Sassari per programmare una consulenza cardiologica appena possibile + Holter ECG ed ecocardiogramma.

24 gg dopo la dimissione il paziente presenta sempre l'epigastralgia accentuata dalla palpazione, non organomegalia, non segni di GVHD, non edemi periferici . Cuore toni ritmici . Hb 8,1 g/ dl reticolociti 14%, aptoglobina nella norma, non > Bil, LDH solo legg > , test di Coombs neg , non perdite a livello emorroidario o da altre sedi visibili.

La PA appare > mentre a Sassari sembra essere variabile, si richiede un nuovo controllo cardiologico. Si decide di iniziare la somministrazione di eritropoietina sc.

30 gg dopo la dimissione il paziente viene ricoverato d'urgenza c/o reparto di rianimazione Ospedale Civile di Sassari : paz in shock cardiogeno (FA ad alta frequenza e tamponamento cardiaco) intervento di pericardiectomia sottotifoidea e drenaggio di ca 1300 ml di sangue

Hb 7,1 WBC 6400(FL nella norma) PLT 104000/ mmc

Controllo dopo 1 mese: EO nella norma, ECOCC lieve ispessimento pericardico con normali dimensioni volumetriche delle camere cardiache e normofunzionalità di cinetica e degli apparati valvolari., Rx torace : non segni di addensamenti polmonari e normali dimensioni dell'ombra cardiaca, Es ematochimici : Hb 10.9, WBC 4000/ mmc (FL nella norma) PLT 192.000/ mmc

Situazione attuale :stabile attecchimento allogenico a 2 anni dal trapianto di midollo osseo allo genico. HRCT non più riconoscibile area di consolidamento polmonare , si apprezza ispessimento pleurico prevalentemente nel territorio del lobo medio , con presenza di immagini iperdense calcifiche riferibili ad esiti , sempre in tale sede si riconosce una riduzione de volume del lobo medesimo. ECG: tracciato nei limiti della normalità ECOCG : atrio sin di dimensioni ai limiti superiori, lieve ispessimento pericardico, Non immagini riferibili a trombi cavitari . Il resto nella norma. EO :toni ritmici , soffio mesosistolico eiettivo 2/6 sul focolaio aortico, non sfregamenti pericardici. PA 146/90 in trattamento con enapren 20 ½ cp x 2 + Norvasc 5 mg 1 cp

Conclusioni ;L'incidenza delle infezioni fungine è drammaticamente aumentata negli ultimi anni e nonostante la prognosi sia migliorata la mortalità è ancora elevata.

La diagnosi precoce è resa possibile da nuove tecniche diagnostiche quali il HRCT, test del galattomannano, RT-PCR .

La conoscenza del rischio ambientale e l'accurata valutazione del paziente sono indispensabili per la scelta e l'adozione di strategie preventive

E' necessario un costante monitoraggio microbiologico (ambientale, epidemiologico e del paziente) , una profilassi ambientale, una Chemioprolifassi.

Identificare i fattori di rischio di ciascun paziente (alla diagnosi e durante i cicli di terapia),

Valutare il grado di compromissione e la durata del deficit immunitario T-linfoide

Definire il percorso terapeutico completo :-Induzione, consolidamento, auto/allotrapianto

Valutare i rischi di tossicità d'organo da antitumorali, antibiotici, antivirali, antifungini e dagli stessi agenti infettivi

Terapia precoce e con il farmaco più tollerabile per quel singolo episodio febbrile in quel singolo paziente

CANDIDOSI SISTEMICHE NELL'ESPERIENZA DELLA TERAPIA INTENSIVA DEL SAN GIOVANNI DI DIO

A. Melis - E. Brower - M. Deplano

P.O. San Giovanni di Dio - Divisione Anestesia e Rianimazione

INTRODUZIONE

Le infezioni da Candida sono un problema emergente nelle terapie intensive. Attualmente sono il terzo germe riscontrato nelle emocolture dei pazienti critici, con un importante incremento della loro incidenza negli ultimi 20 anni, notevolmente maggiore di quello che si è verificato per altri microrganismi. In particolare sono incrementate le infezioni da specie non-Albicans.

La possibilità di sviluppare una Candidiasi invasiva in ICU è indipendente dalla tipologia del paziente; il singolo fattore di rischio più importante è la durata del ricovero in ICU. La prevalenza, relativamente bassa nei primi 5-7 giorni di ricovero, aumenta esponenzialmente dal 7° per raggiungere il picco al 21°.

Inoltre molte delle procedure attuate sui pazienti critici (CVC, NP, dialisi, antibioticotera, ecc.) incrementano l'incidenza d'infezioni invasive da Candida.

Storicamente il problema delle infezioni da Candida interessava i pazienti immunodepressi e la letteratura a questo riguardo è ricca, le definizioni e le classificazioni sono chiare e ben codificate.

VICEVERSA nel paziente immunocompetente ed in quello critico rimangono delle ombre sull'approccio al problema.

Se vi è accordo sulla definizione d'accerata infezione da Candida (il che comporta l'isolamento del patogeno in un sito sterile o la presenza di Candida nel sangue) rimangono invece incerti i criteri per definire una probabile infezione. Non vi è consenso su quali siano i segni ed i sintomi di probabile/possibile infezione fungina nei pazienti immunocompetenti.

Ciò lascia i clinici nel dilemma tra non iniziare una terapia fino alla certezza della diagnosi, nel qual caso la prognosi è peggiore, od iniziare la terapia al primo sospetto d'infezione esponendo molti pazienti ad una terapia inutile.

Gli studi effettuati ribadiscono che la terapia precoce, che migliora la prognosi, si deve riservare a soli pazienti a maggior rischio, ma I CRITERI PER LA CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO MANCANO.

Inoltre, essendo le Candide dei commensali del nostro organismo (spt. del lume intestinale), non è rara una loro colonizzazione. Ciò si riflette nella pratica quotidiana dei clinici, portati spesso a trattare delle semplici colonizzazioni sottoponendo i pazienti a terapie non necessarie (in particolare sono trattate senza una sufficiente diagnosi le "localizzazioni" tracheali/polmonari e quelle urinarie).

I markers sierologici sono di scarsa utilità per discriminare un'infezione da una colonizzazione.

A confondere ulteriormente le ricerche vi è un disaccordo sulla reale mortalità in ICU attribuibile alla Candida, che secondo i vari autori va dal 30 % allo 0%, nel senso che taluni ritengono che seppure taluni pazienti muoiono con presenza di candida, modificare questo parametro non modifica la mortalità dei pazienti.

Analoghe incertezze esistono sulla necessità di profilassi antifungina in ICU.

Al momento attuale è ben codificata la profilassi antifungina nei pazienti con neutropenia persistente, neoplasie ematologiche e dopo trapianto di midollo, MENTRE L'USO ROUTINARIO DI PROFILASSI IN ICU È AL MOMENTO ATTUALE CONTROINDICATO (LINEE GUIDA IDSA).

Gli studi sulla profilassi antifungina in ICU hanno dimostrato una diminuzione delle colonizzazioni e delle infezioni non ematogene, ma non si è riusciti a dimostrare una diminuzione delle infezioni ematogene né della mortalità.

Anche in questo caso gli studi indicano che la profilassi va riservata ai soli pazienti a maggior rischio, ma i criteri per la classificazione del rischio anche in questo caso mancano. PERTANTO PRIMA DI UTILIZZARE DI ROUTINE LA PROFILASSI ANTIFUNGINA IN ICU SI HA LA NECESSITÀ D'ULTERIORI STUDI PER ACCERTARNE L'UTILITÀ.

Epidemiologia delle candida nella UTI del San Giovanni di Dio - 1 -
 (dati forniti dal laboratorio centrale) dati degli ultimi tre anni
 Percentuale d'incidenza di campioni microbiologici positivi per candida.

	2004	2005	2006
totale microbiologici.	388	351	371
totale positivi	273	233	318
positivi per candida	55	48	81
altri positivi	20 % 218	20 % 185	25 % 237
tot.pazienti	136	168	219

Epidemiologia delle candida nella UTI del San Giovanni di Dio - 2 -
 (dati forniti dal laboratorio centrale) dati degli ultimi tre anni
 Percentuale d'incidenza per tipo di candida ed incidenza delle candidemie

	2004	2005	2006
	55	48	81
C. Albicans	34 (61%)	19 (39%)	43 (53%)
C. Glabrata		5 (10%)	4 (4%)
C.Krusei	1 (1%)	4 (8%)	1 (1%)
C. Parapsilosis		3 (6%)	29 (35%)
C.Tropicalis		8 (16%)	4 (4%)
C.species non albicans	20 (36%)	9 (18%)	
Candidemia	0	0	2
Cvc	0	2	3

Caso Clinico

Generalità

Adulto maschio di 63 anni, proveniente da una casa per lungodegenze. Ingresso tramite P.S. di un ospedale cittadino nella rispettiva Div. di chirurgia il 03-08-2006 con diagnosi d'ingresso di occlusione intestinale

Anamnesi patologica remota

- Oligofrenia con insufficienza mentale grave
- Ipertrofia prostatica in trattamento
- Pseudodiverticoli vescicali
- Calcolosi della colecisti

Anamnesi patologica prossima

- Dal 13-07-2006 inappetenza
- Pallore cutaneo
- Vomito
- Dal 27-07-2006 alvo chiuso alle feci
- Dolore addominale diffuso con distensione
- Comparsa di vomito caffeano

Obiettività Clinica

- Condizioni generali scadute.
- Sensorio integro, pz vigile e collaborante compatibilmente al deficit mentale.
- Torace n.d.r
- Addome: notevolmente disteso, cicatrice ombelicale appianata, assenza di cicatrici chirurgiche e di reticoli venosi superficiali; poco trattabile, diffusamente dolorabile, TEC aumentato; presenza di rumori di filtrazione.
- Apparato cardio-circolatorio integro.

Esami

Rx torace: ndr. Diretta addome: nei quadranti superiori presenza di anse intestinali sovradistese e livellate, come per ileo meccanico. Ingombro fecale colico sinistro e nell'ampolla rettale.

Es. ematochimici: ndr. ECG: ndr.

Decorso clinico

Condizioni cliniche discrete per i primi quattro giorni: posizionamento sng (presenza di materiale fecaloide), canalizzazione alle feci ed ai gas. Subpiressia.

L'8-08-2006 persistendo le condizioni di stabilità clinica si sfila il sng e si programmano es. ematochimici + tc addome.

Improvvisamente il pz diventa agitato, sudato, tachicardico con rialzo termico. L'addome è disteso, dolente e dolorabile.

Esami

- Tc addome: pneumoperitoneo da perforazione di viscere cavo. Permane ingombro fecale del colon. Piccolo versamento pleurico bilaterale.
- Esame ematochimici ancora nella norma.

Intervento Chirurgico

L.e.: peritonite stercoracea da perforazione ciecale in occlusione intestinale da volvolo del colon ascendente. Confezionamento di ciecostomia e drenaggio sn nel Douglas. Eseguito tampone peritoneale per esame microbiologico ed antibiogramma.

Trasferimento c/o UTI San Giovanni di Dio

Il pz. arriva alla nostra osservazione nelle seguenti condizioni:

- Shock settico
- Insufficienza respiratoria da probabile broncopolmonite ab ingestis
- Pao 75/35 mmhg
- Ritmo sinusale 120 b.p.m.
- Ipotermia
- Oligoanuria

Presenta

- Sonda oro-tracheale
- Sng
- Cvc giugulare int.dx: infonde dopamina 5 γ /kg/m'
- Catetere vescicale
- Ciecostomia
- Drenaggio addominale

Terapia

- Ventilazione controllata
- Abbondante idratazione con soluzione polielettrolitica isotonica
- Catecolamine
- Correzione della acidosi metabolica

Imipenem	500 mg x 3
Deflamon	500 mg x 3
Gentamicina	80 mg x 3

- Antibioticoterapia :

- Analgesia: morfina

Esami

- Rx torace ipodiafania diffusa, prevalente da entrambi i lati in sede media ed inferiore, più estesa a sinistra; nel contesto di tale ipodiafania si rilevano aspetti di broncogramma aereo, riferibili ad una sindrome alveolare (compatibile con una flogosi parenchimale), cui si associa a sinistra presumibile quota di versamento pleurico. Immagine CV regolare. Un catetere si proietta a destra del mediastino, il suo estremo si proietta interiormente sulla cava sup.
- Esami colturali:
 - broncoaspirato
 - urinocoltura

2^a giornata

ipertermia - parziale ripresa della stabilità emodinamica -persiste grave danno diffusivo alveolo- capillare
FiO2 0.45 - ripresa della diuresi - esegue emotrasfusione-ripresa della peristalsi

3^a giornata

apiressia - parziale ripresa della stabilità emodinamica con miglioramento delle condizioni generali fino alla 8^a giornata.

9^a e 10^a giornata

iperpiressia - emocoltura

11^a-12^a giornata

sostituisce cvc – si rimuove sonda naso-tracheale

13^a giornata

emocoltura positiva per candida albicans – inizia infusione di fluconazolo 400 mg/ die

16^a giornata

nuova emocoltura sempre positiva

19^a giornata

emocoltura negativa

23^a giornata

il pz. In condizioni generali discrete e stabili completamente autonomo dai supporti vitali viene trasferito al reparto di provenienza pur persistendo ancora movimento febbrile e leucocitario. Considerato che, nel corso della degenza in UTI, è stata rilevata, dopo esame eco-addome, una calcocolosi della colecisti, che spiega il rialzo degli indici di stasi epatica ed uno screezio pancreatico.

Nella divisione di chirurgia il paziente ha soggiornato ancora 9 gg, dove ha continuato l'antifungino fino a dimissione avvenuta a paziente guarito.

Considerazioni

Come da premesse:

-la maggior parte delle infezioni micotiche si sviluppano a partire dall'8^a -10^a giornata di degenza in ICU
-nei pazienti chirurgici, che hanno avuto soluzione di continuo della parete intestinale dovrebbe sempre essere presa in considerazione una profilassi antifungina poiché una candidosi addominale è considerata invasiva e quindi a rischio di funginemia.

-Il riscontro di candida nel broncoaspirato e nell'urinocoltura non indica al trattamento con antifungini fatta salva la presenza di un paziente leucopenico (cont. Leuc. < 1000 x mmc)

BIBLIOGRAFIA:

Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of Candida albicans. Trends Microbiol. 2001; 9, 327-335.

Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2005; 31: 1479-1487.

Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis. 1997;25: 43-59. Lipsett PA. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 2006; 34[Suppl.]: S215-S224.

Montravers P, Jabbour K. Clinical consequences of resistant Candida infections in intensive care. International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 27: 1-6.

Luis Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34:857-863.

Pappas PG, Rex RH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.

Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. Lancet 2005; 366: 1013-25.

Shorr AF, Chung K, Jackson WL, et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis. Crit Care Med 2005; 33:1928-1935.

Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. J Hosp Infect 2004; 57: 8-13.

UN CASO DI CANDIDA KRUSEI IN UTI

M. L. Boi, F. Galasso, G.P. Cubeddu
A.O. Brotzu - Struttura Complessa Rianimazione

Introduzione. Nonostante la puntuale attenzione rivolta negli ultimi anni alle infezioni fungine, queste rappresentano ancora oggi un'importante complicanza infettiva, con una mortalità attribuibile¹ alle infezioni da candida del 19-24% che raggiunge l'80% nel paziente neutropenico. Tra le micosi più frequenti, le candidosi invasive (in particolare le candidemie) costituiscono il problema più comune soprattutto nel paziente immunocompromesso. Per quanto concerne i dati sulla diffusione delle diverse specie di Candida, *C. albicans* risulta ancora oggi la più frequente², anche se si assiste negli ultimi anni ad un incremento delle specie non-albicans, come *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*.

Caso clinico: presentiamo il caso clinico di un paziente di 72 anni sottoposto a un primo intervento chirurgico di gastrectomia totale, splenectomia e linfadenectomia per adenocarcinoma gastrico. Il paziente viene sottoposto durante la degenza a successivi interventi chirurgici per deiscenza dell'anastomosi esofago digiunale e perforazione colica, e in trentaseiesima giornata viene dimesso dal Reparto, in condizioni cliniche discrete, apiretico, asintomatico e canalizzato attraverso l'ileostomia. Dopo tre giorni dalla dimissione il paziente rientra in Reparto per iperpiressia, ipotensione, stato confusionale. Esegue esami ematochimici e TC addome che evidenziano un quadro di pancreatite acuta e una grossa raccolta fluida in loggia splenica. Viene quindi sottoposto a nuovo intervento chirurgico. Dopo dieci giorni dall'ultimo ingresso in Reparto viene sottoposto a relaparotomia per una lesione del colon discendente che viene riparata. Alla fine dell'intervento il paziente viene ricoverato presso il reparto di Terapia Intensiva.

Durante il ricovero nel Reparto di chirurgia il paziente è stato trattato con vancomicina imipenem per un Enterococco *Faecalis* più volte isolato dal liquido peritoneale prelevato durante i vari interventi e fluconazolo in profilassi.

Sono stati eseguiti tamponi della ferita chirurgica, ascesso addominale e liquido peritoneale, i cui antibiogrammi hanno evidenziato la presenza di *enterobacter aerogenes*, *providencia stuartii*, *klebsiella pneumoniae*, *candida lambica*, *candida inoscipua* e *candida krusei*. Quest'ultima è stata successivamente isolata negli stessi materiali da sola.

Per le gravi condizioni cliniche del paziente e per la mancata risposta terapeutica ai farmaci in corso, viene chiesta la consulenza, da parte dei medici della divisione chirurgia, del rianimatore e dell'infettivologo.

La candida *krusei* presentava resistenza al fluconazolo (64µg/ml) una mic intermedia all'itraconazolo (mic 0,5µg/ml), una sensibilità al voriconazolo (mic 0,5µg/ml) una mic di 1µg/ml all' amphotericina B, che risultava essere un valore al limite. Pertanto si decide di iniziare la somministrazione di caspofungin (70 mg la prima dose e poi 50 mg/die) nella giornata precedente all'ultimo intervento chirurgico e per il persistere del grave quadro clinico del paziente dopo l'ultimo intervento chirurgico si ricovera il paziente presso il reparto di rianimazione.

All'ingresso in Reparto il paziente è in condizioni generali gravissime, pressione arteriosa 100/60 mmHg, FC 115 b/min, in corso dopamina in infusione continua a 8 µg/kg/min. Esegue prelievi per esami ematochimici urgenti, Rx torace, ed esami colturali. L'Rx del torace evidenzia un versamento pleurico sx, GB 13000, Hb 9.0 g/dl, piastrine 50000, PT e PTT nella norma, procalcitonina 2.61ng/ml, proteina C reattiva 11.1mg/dl.

L'esame neurologico all'ingresso in Reparto non era valutabile perché il pz era sedato. Nelle giornate successive il paziente appare soporoso, a tratti risvegliabile ma molto disorientato e sofferente.

Oltre al caspofungin la terapia antibiotica comprendeva vancomicina, ciprofloxacina, metronidazolo.

Nessuna emocoltura è risultata positiva per Candida.

I parametri emodinamici dopo la prima giornata migliorano fino alla sospensione della dopamina; i GB si stabilizzano tra i 7000 e i 9000; le proteine della fase acuta si normalizzano.

Con il miglioramento del quadro clinico generale, del quadro addominale, il paziente appare vigile e collaborante e in ottava giornata viene estubato e si mantiene in respiro spontaneo valido.

Per il costante miglioramento del quadro clinico in tredicesima giornata il paziente viene dimesso dal Reparto di Terapia Intensiva.

¹ Morgan et al. *infect. contr.hospit. epidem.* 2005

² *Journal of hospital infect.* (2002) 51 :297-3004

Discussione

Una serie di fattori di rischio ormai ben noti sono chiamati in causa per giustificare questo incremento: terapie immunosoppressive per patologie croniche o antirigetto, le lunghe terapie con antibiotici ad ampio spettro, il diabete mellito, la chirurgia addominale maggiore³, l'età avanzata dei pazienti trattati, senza peraltro poter trascurare il miglioramento delle tecniche diagnostiche per evidenziarle.

Il paziente preso in esame sicuramente presentava più fattori di rischio specifici fra quelli sopra elencati, in particolare numerose relaparotomie.

Nel caso clinico il paziente ha presentato un quadro di peritonite terziaria⁴ e ascesso in loggia splenica senza segni evidenti o occulti di disseminazione ematogena. Ciò nonostante il quadro clinico si è presentato di una gravità tale da mettere il paziente in grave pericolo di vita. La colonizzazione del tratto gastroenterico di varie specie di candida compresa la candida Krusei ha posto il quesito terapeutico sulla scelta dell'antimicotico. La scelta del caspofungin è stata indirizzata dagli antimicogrammi e dal grave quadro clinico. Infatti la MIC di 1 dell'amfotericina B (come già detto valore al limite della resistenza), sapendo che la candida krusei è spesso resistente a tale antimicotico, ha fatto propendere per il caspofungin.

³ Eggiman et al. Lancet inf. Dis. 2003

⁴ Sandiven et al. Critical Care medicine 2002

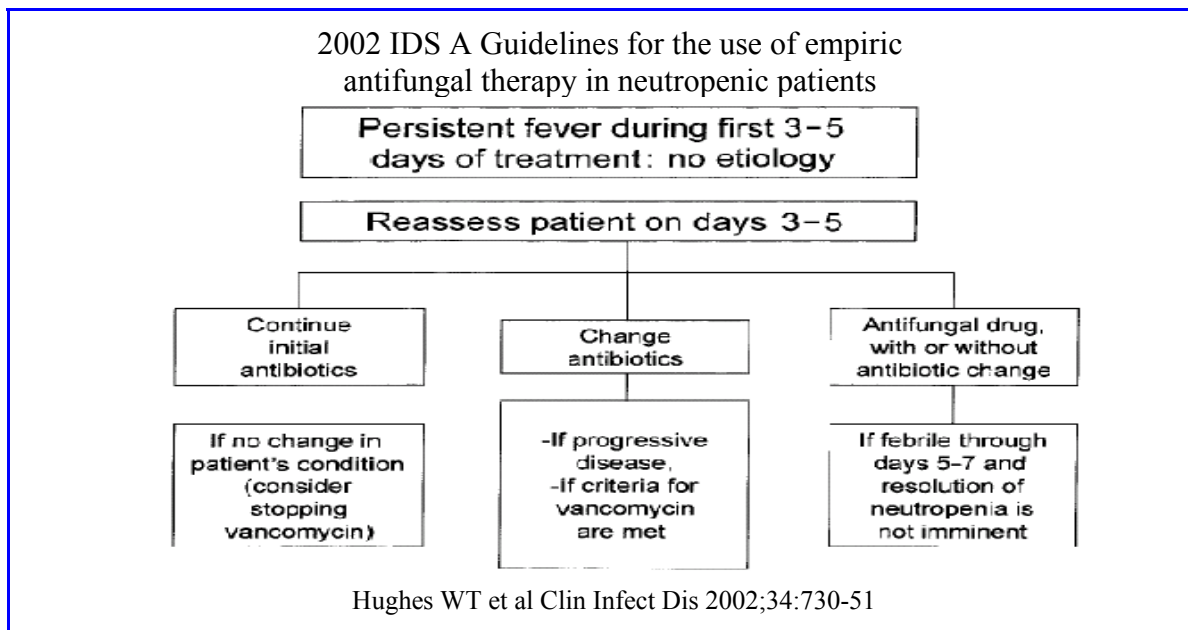
UNA GRAVE CANDIDEMIA IN POLITRAUMA E MIELOLESIONE CON PARAPLEGIA

S. Murru - P.Castaldi

P.O. Marino - Divisione Anestesia e Rianimazione

Il 13 marzo 2006 alle ore 11:54, un uomo di 50 anni, politraumatizzato (caduta dall'alto circa 6 m.) giunge presso il pronto soccorso del nostro presidio. Il paziente è cosciente, dispnoico e presenta paraplegia completa con anestesia a livello di D12. La TAC total body praticata in urgenza ha evidenziato a livello del torace un'ampia falda di PNX ed emotorace dx con collasso dei segmenti polmonari posteriormente e fratture costali multiple scomposte. A livello della colonna vertebrale (confermato ai radiogrammi), ha invece evidenziato la frattura comminuta di D11 e parcellare dell'emisoma sn di D12 oltre che la frattura del processo trasverso di L1 dx e sn e la frattura del processo trasverso dx di L2. Alle ore 13:30 il paziente entra in rianimazione proveniente dalla sala operatoria dove è stato posizionato drenaggio pleurico per l'emopneumotorace dx. Il paziente è sotto sedazione farmacologica ed è intubato per via orotracheale. Viene collegato alla protesi respiratoria. Gli esami ematochimici all'ingresso sono nella norma. Alle ore 17:00 il paziente subisce intervento di stabilizzazione vertebrale D9 - D12 in urgenza. Al rientro in reparto è emodinamicamente instabile. Si inserisce DOPA a sostegno del cardio circolo e viene posizionato CVC con monitoraggio arterioso cruento in a. femorale dx tramite sistema PiCCO. Si procede quindi alla stabilizzazione cardio circolatoria tramite correzione volemica e sostegno aminico (DOPA). Il 19 marzo 2006 il paziente è febbrile, presenta instabilità emodinamica dovuto a discinesia cardiaca e presenta importante ritenzione idrica (edemi diffusi). Si aggiunge DBT e la diuresi viene stimolata con diuretici dell'ansa furosemide in infusione continua. Si imposta (non praticato antibiogramma) anche antibiotico terapia empirica: Tazocin : 4,5 g x3/die. Il 20 marzo 2006, il paziente non è febbrile, ma viene richiesta coltura da broncoaspirato che risulterà positiva per la presenza di lieviti, ed urinocoltura che invece risulterà negativa. Il 22 marzo 2006 il paziente viene tracheostomizzato. In seguito le sue condizioni cliniche tendono ad un progressivo miglioramento.

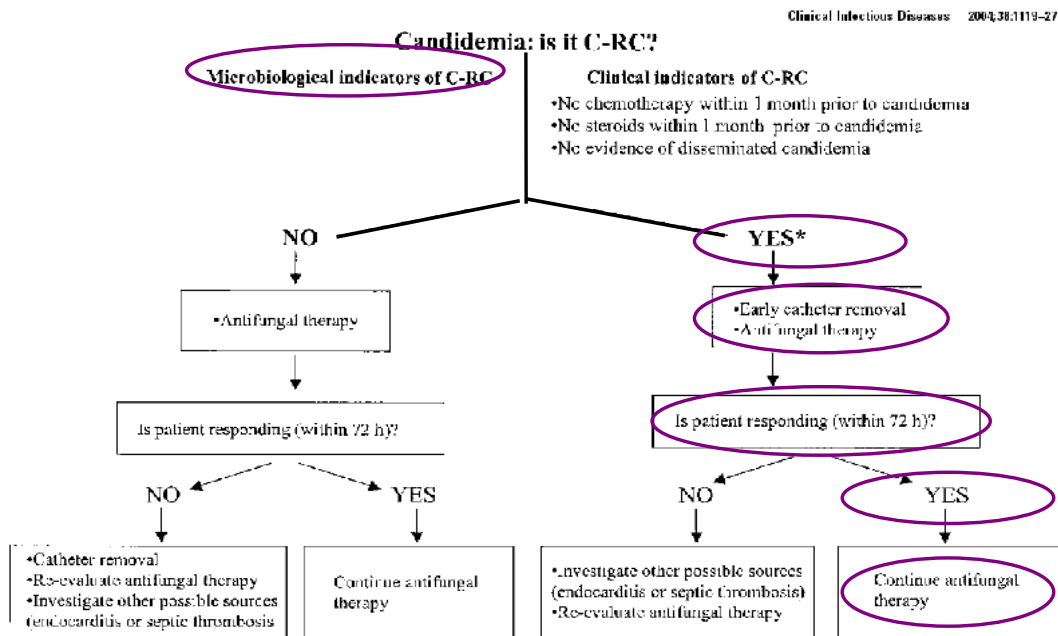
Nel caso in esame la terapia antimicotica empirica, seppure si tratta di un paziente critico, non ha alcun senso anche in questo momento dove nelle colture vi è la crescita di lieviti che sono indicativi chiaramente di contaminazione. Se, invece, il paziente avesse presentato uno stato neutropenico, dopo aver iniziato una terapia antibatterica empirica consueta, in assenza di un agente eziologico identificato, ma persistendo uno stato febbrile oltre i 5 giorni avremo dovuto seguire le linee guida del 2002 pubblicate in Clinical Infectious Disease secondo l'algoritmo del box seguente.



Per quanto riguarda lo spettro di attività antimicotica in vitro dei singoli antifungini (Amfotericina B, Voriconazolo, Itraconazolo, Caspofungina) non è determinante nella scelta in terapia empirica... **ma attenzione alla epidemiologia locale!!!**

Il 26 marzo 2006 si sospende la sedazione farmacologica ed il sostegno inotropo-aminico. Il paziente ha un drive respiratorio che permette una ventilazione in modalità di pressione assistita.

Alle ore 0:00 del 27 marzo 2006, il paziente presenta febbre con TC = 38,4°. Si pratica prelievo ematico da CVC e da vena periferica per emocoltura. La febbre si mantiene continua per l'intera giornata con picco alle ore 18:00 sui 39,6°C ed il cardiocircolo è nuovamente instabile tanto che vengono reinserite le amine. E' necessario riconvertire la ventilazione in Volume garantito (EGA: alcalosi respiratoria con ipossiemia PF = 172). Si inserisce empiricamente in terapia il Voriconazolo alla dose di 300 mg x 2 / die. Gli esami ematochimici del 28 marzo 2006 evidenziano: lieve leucocitosi (GB 10100); neutrofilia (87,1%); anemia (Hb= 9,5 g/dl - Hct = 28,1% postrasfusione di una unità di E.C); discoagulopatia (PT = 1,11 INR; PTT = Fibr. = 542 mg%; AT III = 74,2% D- dimero = 822); insufficienza renale acuta (FG = 92,9 ml/m/1,73 mq). Il 30 marzo 2006 il referto della microbiologia conferma sia dal prelievo del CVC sia dai successivi effettuati da vene periferiche la positività per una sepsi da fungemia identificando la *C. albicans*. Si conferma l'antimicotico (Voriconazolo) già in terapia a cui il micete dovrebbe essere sensibile (non praticato antifungigramma) e si rimuove CVC dalla succlavia dx posizionando nuovo catetere in succlavia sn.



Il 06 aprile 2006 il paziente presenta un ulteriore deterioramento delle condizioni cliniche. Persiste continua la febbre resistente agli antipiretici. Si praticano nuovi prelievi emocolturali che si confermano ancora positivi (10/04/2006) per *C. albicans* perciò si decide di sostituire il voriconazolo con l'amfotericina B. Nel broncoaspirato, inoltre, è presente anche un gram + (*St. epidermidis* MRSSA+) che viene trattato dapprima con Vancomicina e quindi con Linezoild.

Dal 15 aprile 2006 il paziente, finalmente, ha progressivamente migliorato ed il 03 maggio 2006 viene trasferito in USU.

Come scegliere il migliore antifungino nelle infezioni documentate ?

- E' cruciale l'isolamento microbiologico
- Indicazione clinica
- Tipizzare il fungo fino al livello di specie
- Test di sensibilità in vitro (utile, ma spesso basta conoscere la specie)
- Tossicità ed interazioni farmacologiche (il paziente trapiantato o con IR)
- Formulazione endovenosa ed orale
- Costi

QUESTIONARI ECM CON RISPOSTE CORRETTE

Quali fra questi sotto elencati possono essere ritenuti fattori di rischio per fungemia e/o candidemia?	<input type="checkbox"/> 1 immunodepressione <input type="checkbox"/> 2 chirurgia addominale maggiore <input type="checkbox"/> 3 entrambe le precedenti
Negli ultimi anni l'incidenza di Candida non albicans (tra cui C. krusei, C. glabrata) è:	<input type="checkbox"/> 1 invariata <input type="checkbox"/> 2 notevolmente ridotta <input type="checkbox"/> 3 aumentata
Per candidosi acuta disseminata si intende:	<input type="checkbox"/> 1 fungemia+ conferma culturale o istologica di infezione di un tessuto profondo <input type="checkbox"/> 2 isolamento di funghi da tampone di ferita <input type="checkbox"/> 3 nessuna delle precedenti
Candida krusei è una delle specie di candida più spesso resistenti a:	<input type="checkbox"/> 1 Fluconazolo <input type="checkbox"/> 2 Amphotericina B <input type="checkbox"/> 3 Caspofungin
Il dosaggio del Caspofungin è:	<input type="checkbox"/> 1 dose carico 70mg, poi 50 mg/die <input type="checkbox"/> 2 50 mg/ die <input type="checkbox"/> 3 solo in funzione del peso corporeo
Quale tra questi farmaci appartiene alla classe delle echinocandine?	<input type="checkbox"/> 1 posaconazolo <input type="checkbox"/> 2 flucitosina <input type="checkbox"/> 3 caspofungina
Fluconazolo e voriconazolo hanno la medesima attività nei confronti dell'aspergillo?	<input type="checkbox"/> 1 sì <input type="checkbox"/> 2 no
Quale tra questi farmaci ha la migliore attività nei confronti di C. krusei?	<input type="checkbox"/> 1 ketoconazolo <input type="checkbox"/> 2 itraconazolo <input type="checkbox"/> 3 voriconazolo <input type="checkbox"/> 4 fluconazolo
Quale tra questi farmaci ha dosi terapeutiche una concentrazione più elevata nel liquor?	<input type="checkbox"/> 1 itraconazolo <input type="checkbox"/> 2 voriconazolo <input type="checkbox"/> 3 fluconazolo
Nei pazienti sieropositivi per HIV, con marcato deficit immunitario, qual è la localizzazione più frequente della criptococcosi?	<input type="checkbox"/> 1 cutanea <input type="checkbox"/> 2 meningo-encefalica <input type="checkbox"/> 3 polmonare
Nei pazienti sieropositivi per HIV qual è l'infezione da miceti più frequente?	<input type="checkbox"/> 1 aspergillosi <input type="checkbox"/> 2 candidiasi <input type="checkbox"/> 3 criptococcosi
Le specie non albicans del genere candida hanno un'incidenza nelle micosi sistemiche pari a:	<input type="checkbox"/> 1 < 20 % <input type="checkbox"/> 2 tra 20 e 40 % <input type="checkbox"/> 3 40 %
Quale specie di Aspergillus è più comunemente causa di manifestazioni invasive nel paziente immunocompromesso?	<input type="checkbox"/> 1 flavus <input type="checkbox"/> 2 niger <input type="checkbox"/> 3 fumigatus
Il reale aumento delle infezioni micotiche profonde è dovuto:	<input type="checkbox"/> 1 alla selezione di ceppi resistenti; <input type="checkbox"/> 2 agli effetti negativi prodotti dall'uso di alcuni farmaci ed all'impiego di alcune tecniche medico-chirurgiche; <input type="checkbox"/> 3 al minore effetto degli antimicotici in genere.
Le micosi polmonari sono infezioni determinate da microrganismi dotati di alcune peculiarità microbiologiche, quali?	<input type="checkbox"/> 1 le dimensioni maggiori e morfologia più complessa rispetto ai batteri; <input type="checkbox"/> 2 l'essere costituiti da un acido nucleico circondato da una o più proteine; <input type="checkbox"/> 3 l'essere produttori di tossina SHIGA.

Quale è la via di penetrazione per gli agenti della maggior parte delle micosi profonde:	<input type="checkbox"/> 1 quella inalatoria; <input type="checkbox"/> 2 quella parenterale in apparenze; <input type="checkbox"/> 3 quella orofecale
La sindrome di Mallory-Weiss	<input type="checkbox"/> 1 si manifesta in seguito ad una lacerazione della mucosa della giunzione gastro-esofagea? <input type="checkbox"/> 2 nel corso di una ostruzione gastrica? <input type="checkbox"/> 3 nell'ostruzione esofagea da cibo o da ingestione da corpo estraneo?
Nella polmonite si può fare diagnosi etiologica attraverso:	<input type="checkbox"/> 1 una Rx. del torace? <input type="checkbox"/> 2 una emocoltura? <input type="checkbox"/> 3 una TAC del torace?
Il sintomo più frequente delle micosi polmonari è:	<input type="checkbox"/> 1 La tosse; <input type="checkbox"/> 2 la dispnea; <input type="checkbox"/> 3 il versamento pleurico
La reazione a catena della polimerasi permette l'identificazione del DNA di:	<input type="checkbox"/> 1 Legionella, M. pneumoniae, C. pneumoniae? <input type="checkbox"/> 2 l'identificazione degli anticorpi Ig.M dell'agente infettivo? <input type="checkbox"/> 3 il controllo in corso di epidemie di polmoniti?
In quale percentuale nella sepsi l'emocoltura è positiva per batteri e o funghi?	<input type="checkbox"/> 1 20-40% <input type="checkbox"/> 2 60-80% <input type="checkbox"/> 3 10 %
Quali tra questi rappresentano fattori di rischio per un'IFI ?	<input type="checkbox"/> 1 I ripetuti interventi chirurgici <input type="checkbox"/> 2 L'età e il sesso <input type="checkbox"/> 3 A+B
Quale elemento diagnostico dà la certezza di una IFI?	<input type="checkbox"/> 1 Febbre elevata e persistente <input type="checkbox"/> 2 Emocoltura positiva <input type="checkbox"/> 3 broncoaspirato positivo
Tra gli antimicotici in uso, quale è il più indicato nell'aspergillosi?	<input type="checkbox"/> 1 Amfotericina B <input type="checkbox"/> 2 Caspofungin <input type="checkbox"/> 3 Voriconazolo
In quali casi è indicata la profilassi antifungina?	<input type="checkbox"/> 1 La neutropenia febbrile <input type="checkbox"/> 2 Ripetuti interventi addominali <input type="checkbox"/> 3 A + B
Tra le seguenti tre classi, quale è la meno tossica?	<input type="checkbox"/> 1 Triazoli <input type="checkbox"/> 2 Polieni <input type="checkbox"/> 3 Echinocandine
Qual è la specie di candida più frequentemente associata a fungemia?	<input type="checkbox"/> 1 parapsilosis <input type="checkbox"/> 2 fomata <input type="checkbox"/> 3 guilliemondii <input type="checkbox"/> 4 krusei
Qual è la specie di Aspergillus più frequentemente associato a polmonite?	<input type="checkbox"/> 1 fumigatus <input type="checkbox"/> 2 flavus <input type="checkbox"/> 3 niger <input type="checkbox"/> 4 terreus
Quale delle seguenti candida è resistente al fluconazolo?	<input type="checkbox"/> 1 glabrata <input type="checkbox"/> 2 krusei <input type="checkbox"/> 3 saccoromices cerevisie <input type="checkbox"/> 4 guilliermondii
Candida albicans è resistente a:	<input type="checkbox"/> 1 ketoconazolo <input type="checkbox"/> 2 fluconazolo <input type="checkbox"/> 3 itraconazolo <input type="checkbox"/> 4 flucitosina <input type="checkbox"/> 5 nessuno

IFI INFEZIONI FUNGINE INVASIVE - 9 Marzo 2007

Cagliari

Quale fra le seguenti malattie onco-ematologiche espone un paziente ad un maggiore rischio di IFI?	<input type="checkbox"/> 1 Leucemia mieloide cronica <input type="checkbox"/> 2 Leucemia mieloide acuta <input type="checkbox"/> 3 Mieloma multiplo <input type="checkbox"/> 4 Linfoma
Quale fra le seguenti procedure trapiantologiche determina un maggiore stato di immunodepressione e quindi una maggiore probabilità di contrarre una IFI?	<input type="checkbox"/> 1 Trapianto allo genico da donatore familiare HLA-identico <input type="checkbox"/> 2 Trapianto autologo <input type="checkbox"/> 3 Trapianto allo genico da donatore familiare HLA-aploidentico
In quale fra le seguenti situazioni è consigliabile mettere in atto una profilassi secondaria?	<input type="checkbox"/> 1 Pazienti ad alto rischio al momento del trapianto <input type="checkbox"/> 2 Pazienti che hanno cambiato categoria durante il decorso della malattia <input type="checkbox"/> 3 Pazienti che hanno una infezione fungina sospetta o documentata prima del trapianto
Quale è l'infezione micotica più frequente nell'immunosoppresso trapiantato di fegato?	<input type="checkbox"/> 1 Infezione da candida albicans <input type="checkbox"/> 2 Infezione da candida Kruzei <input type="checkbox"/> 3 Infezione da aspergillo <input type="checkbox"/> 4 altro
Quale è l'incidenza di infezione fungina nel primo post operatorio (post trapianto di fegato) nei pazienti sottoposti a profilassi antimicotica e non?	<input type="checkbox"/> 1 < 1%; < 5% <input type="checkbox"/> 2 < 5%; < 10% <input type="checkbox"/> 3 < 1%; < 15% <input type="checkbox"/> 4 nessuna delle risposte
Quale è il farmaco di scelta nella profilassi dell'infezione fungina nel trapianto di fegato?	<input type="checkbox"/> 1 Fungizone <input type="checkbox"/> 2 Ambisome <input type="checkbox"/> 3 Altro <input type="checkbox"/> 4 Nessun farmaco
Qual è l'incidenza di mortalità della sepsi fungina nel trapianto di fegato?	<input type="checkbox"/> 1 10 % <input type="checkbox"/> 2 20 % <input type="checkbox"/> 3 50% <input type="checkbox"/> 4 oltre il 70%
Quale è il trattamento elettivo dell'infezione da Aspergillo?	<input type="checkbox"/> 1 Voriconazolo <input type="checkbox"/> 2 Ambisome <input type="checkbox"/> 3 Associazione Voriconazolo e Ambisome <input type="checkbox"/> 4 Nessuno di quelli elencati
Cosa incide maggiormente nella diminuzione dell'infezione fungina?	<input type="checkbox"/> 1 La profilassi farmacologia postoperatoria <input type="checkbox"/> 2 L'accurato controllo della S.O. e della sterilità dei materiali <input type="checkbox"/> 3 Il mancato trasferimento in reparto di rianimazione <input type="checkbox"/> 4 Tutte le risposte elencate
Qual è l'infezione micotica più temibile nell'immunosoppresso trapiantato di fegato?	<input type="checkbox"/> 1 Infezione da candida albicans <input type="checkbox"/> 2 Infezione da candida Kruzei <input type="checkbox"/> 3 Infezione da aspergillo <input type="checkbox"/> 4 altro

Meeting interattivo
multidisciplinare

ifi

infezioni
fungine
invasive

PROMOTORI

Divisione Malattie Infettive
P.O. "SS Trinità", Cagliari
AIMOS Ass. Interdisciplinare
Medici Ospedalieri Sardi

PRESIDENTE

Dott. Giuseppe Angioni
Prof.ssa Mariastella Mura

SEGR. SCIENTIFICA

Dott. Goffredo Angioni
Dott. Marco Campus
Dott.ssa Alessandra Sannia

SEGR. ORGANIZZATIVA

Aservice Comunicazione e Immagine
via Machiavelli 136
09131 Cagliari
tel e fax 070/ 42.939
aservice.segreteria@virgilio.it
www.aservicestudio.it

QUOTIDIANO INDIPENDENTE FONDATA NEL 1988
L'UNIONE SARDA

CRONACA DI CAGLIARI



venerdì 2 Marzo 2007

**Infezioni in corsia,
il convegno è il 9**

Si svolgerà venerdì 9 marzo il convegno sul-



le infezioni ospedaliere in programma al T-Hotel. Spesso i nemici più pericolosi per la salute si nascondono nelle corsie degli ospedali come confermano i dati del ministero della Salute. Il problema sarà discusso dai responsabili di dieci reparti degli ospedali cagliaritani.

venerdì 9 Marzo 2007

CONVEGNO

**Le infezioni in ospedale:
come evitarle**

Di nove milioni di persone ricoverate ogni anno, il 7 per cento (cioè 700 mila pazienti) si infetta in ospedale. Un dato elevatissimo. Un terzo di queste infezioni sarebbe evitabile con una semplice prevenzione da parte dei medici (per esempio la pulizia delle mani), ma l'1 per cento dei pazienti muore.

Il convegno dei medici cagliaritani in program-

ma oggi al T Hotel a partire dalle 8,30 (e fino alle 19), si propone proprio di spiegare come giungere a una più alta percentuale di guarigioni con relativa riduzione dei costi della degenza ospedaliera.

All'incontro parteciperanno dieci reparti "critical care" di diversi ospedali cagliaritani con annessa presentazione di casi clinici difficili realmente accaduti.

giovedì 1 Marzo 2007

CONVEGNO

**Al T Hotel si studiano
le infezioni ospedaliere**

Spesso i nemici più pericolosi per la salute si nascondono nelle corsie degli ospedali. In base ai dati del ministero della salute, il 7% dei nove milioni di ricoverati ogni anno contrae infezioni all'interno di un ospedale: quasi sempre trattabili con successo anche se per il 1% dei pazienti le conseguenze sono mortali.

Per studiare queste in-

fezioni è in programma domani al T-Hotel un convegno sulle infezioni fungine invasive. Al convegno parteciperanno dieci reparti "critical care" degli ospedali cagliaritani, con la relativa presentazione di casi difficili realmente vissuti. Il convegno è stato accreditato anche dal ministero della salute con il patrocinio di diverse società scientifiche.

Meeting interattivo
multidisciplinare

ifi
infezioni
fungine
invasive

PROMOTORI
Divisione Malattie Infettive
P.O. "SS Trinità", Cagliari
AIMOS Ass. Interdisciplinare
Medici Ospedalieri Sardi

PRESIDENTE
Dott. Giuseppe Angioni
Prof.ssa Maristella Mura

SEGR. SCIENTIFICA
Dott. Goffredo Angioni
Dott. Marco Campus
Dott.ssa Alessandra Sannia

SEGR. ORGANIZZATIVA
Aservice Comunicazione e Immagine
via Macchiavelli 136
09131 Cagliari
tel e fax 070/ 42.939
aservice.segreteria@virgilio.it
www.aservicestudio.it



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Prot. n.

Regione Autonoma della Sardegna
Direzione Generale della Sanita'
Prot. Uscita del 02/03/2007
nr. 0004228
Classifica: 1.14.3

Cagliari,

> Al Presidente dell' AIMOS Sardegna
Associazione Interdisciplinare Medici
Ospedalieri Sardi
Dr. Paolo Castaldi
Via Macchiavelli 136
09131 Cagliari



Oggetto: Patrocinio gratuito per il corso formativo multidisciplinare "IFI infezioni fungine invasive".

In accoglimento della Vostra richiesta del 15 gennaio 2007, si concede, considerata l'importanza dell'iniziativa, il patrocino gratuito per il corso formativo multidisciplinare "IFI infezioni fungine invasive" che si terra a Cagliari il 9 marzo 2007.

Nel formulare i migliori auguri per un proficuo lavoro, si porgono distinti saluti.

L'Assessore

-Nerina Dirindin-



Brescia, 25 gennaio 2007

Riconoscimento
Personalità Giuridica
Iscrizione n. 1950003
del 29/05/03
al registro delle persone giuridiche,
U.T.G. di Roma
Provvis. E.C.M.
Ministero della Salute 11/2336

AIMOS Sardegna
Via Macchiavelli, 136
09131 Cagliari
Alla c.a. Egr. Dr. Giuseppe Angioni
Responsabile dell'evento

Presidente
G. Carosi

Vicepresident
F. Maccotta

Segretario
A. d'Amico-Mantovani

Consiglieri
F. Alberti
A. Antoni
G. Amigrocco
F. De Rosa
P. Di Gregorio
R. Esposito
G. Filice
A. Giusti
G. Pignoro
R. Ponzio
E. Pizzigallo
R. Puzos
E. Sagnoli
G. Saggi
F. Sileri

Prodi Vizi
P. Calzavara
A. Piffelli
F. Piccinini
G. Scabia

Oggetto: Meeting Interattivo multidisciplinare IFI infezioni fungine invasive - 9 marzo 2007, Cagliari

In riferimento all'oggetto, la SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) è ben lieta di accordare il proprio patrocino all'evento e di autorizzare l'apposizione del logo SIMIT sul programma e/o sulla locandina dello stesso.

Qualora da Voi richiesto, la Segreteria della SIMIT potrà inserire l'evento da Voi organizzato sul **proprio** sito (www.simit.org) ed effettuare un **link** con l'eventuale sito dell'evento. Inoltre potrà effettuare il **mailing** informativo da Voi richiesto a tutti i Soci SIMIT **dietro versamento di € 200,00 (duecento) + IVA.**

Con l'augurio del miglior successo per l'evento ed in attesa di Vs. gradito riscontro, invio i più cordiali saluti

Il Presidente SIMIT
Giuseppe Carosi

NOTE
