

# SELEZIONE CELERE DI BETALATTAMASI A SPETTRO ESTESO CTX-M-1 IN *SALMONELLA* TYPHIMURIUM A SEGUITO DI TRATTAMENTO DI ENTERITE CON CEFTRIAXONE ENDOVENOSO, QUINDI CEFPODOXIMA ORALE

Vincenzo Savini, Chiara Di Iorio,  
Silvia Di Zacomo, Roberta De Filippis, Paolo Fazii

Unità Operativa Complessa di Microbiologia e Virologia Clinica,  
Ospedale Spirito Santo, Pescara

Carmela Salladini

Unità Operativa Complessa di Pediatria Medica,  
Ospedale Spirito Santo, Pescara

## Background

Le salmonellosi umane si distinguono in forme tifoidee o *maggiori* (da *S. Typhi* e *S. Paratyphi*, di cui l'uomo è unico serbatoio, responsabili di febbre tifoide e febbri enteriche in genere) e non-tifoidee (causate dalle cosiddette salmonelle

*minori*, quali *S. Typhimurium* e *S. Enteritidis*, aventi habitat veterinario, talora a trasmissione interumana, responsabili di sindromi prevalentemente gastroenteriche).<sup>1,2,3</sup>

## Anamnesi

Il 24 Dicembre 2018, Natalie (nome fittizio), di 2 anni, entra in Pronto Soccorso pediatrico, presso l'ospedale civile Spirito Santo di Pescara, per convulsioni insorte a domicilio e perduranti da oltre 10', dopo 2 giorni di febbre elevata (fino a 40°C) e diarrea profusa. La crisi comiziale si risolve con benzodiazepine, ma permane stato soporoso. La paziente presenta segni clinici e parametri ematochimici riferibili a stato settico, coagulopatia da consumo, diselettrolitemia e acidosi metabolica; si riscontrano, in particolare, globuli bianchi 20.400/μL, di cui neutrofili 14.300/μL e linfociti 5.200/μL

(neutrofilia e linfopenia), INR 2.07, dDimer 2.30 mg/L, fibrinogeno 488 mg/dL, CRP (proteina C reattiva) 229.42 mg/mL, PCT (procalcitonina) 15.54 ng/mL, iponatriemia (sodio 126 mEq/L), ipokaliemia (potassio 3.2 mEq/L), ipocloremia (cloro 94 mEq/L), ipocalcemia (calcio 7.9 mEq/L). Nel sospetto di salmonellosi maggiore, si decide per il ricovero in pediatria; si inviano quindi 2 flaconi per emocoltura e un campione fecale presso l'U.O.C. di Microbiologia e Virologia Clinica del nosocomio. Si avviano ceftriaxone, rifampicina e metilprednisolone EV (vedi sezione *Scelta terapeutica*).

## Approccio diagnostico

In laboratorio, il campione di feci viene aliquotato in brodo di arricchimento per *Salmonella* (Mueller-Kauffmann Broth, Liofilchem®, Roseto degli Abruzzi, Italia) e su terreno cromogenico *Salmonella*-specifico (Chromatic™ *Salmonella*, Liofilchem®), ambedue incubati a 36±1°C, *overnight*.

Il giorno seguente, 25 Dicembre 2018 (l'U.O.C. di Microbiologia e Virologia Clinica è operativa dalle ore 08.00 alle ore 20.00 e, in reperibilità, nelle ore notturne e festive), colonie dal viraggio cromatico suggestivo per *Salmonella* (rosa-violetto) sono visibili sul terreno cromogenico menzionato. L'isolato viene identificato mediante metodologia MALDI-TOF (VITEK MS, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) come *Salmonella* spp. Si allestiscono una tipizzazione molecolare rapida con sistema eazyplex® TyphiTyper (Amplex Diagnostics GmbH, Gars-Bahnhof, Germania), un saggio eazyplex® SuperBug CRE (Amplex Diagnostics GmbH) e un test con sistema eazyplex® SuperBug AmpC (Amplex Diagnostics GmbH), basati su amplificazione isoterma LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*), il cui esito, ottenuto entro un'ora dall'avvio delle sedute di PCR (*polymerase chain reaction*), è riferibile

a *Salmonella enterica* (non-Typhi, non-Paratyphi A-B-C, non-Choleraesuis), CTX-M-1/9-negativa, betalattamasi AmpC-negativa (enzimi ACC, CMY-II, DHA, MOX) e negativa per carbapenemasi (KPC, NDM, VIM, OXA-48/181).<sup>1,2,3</sup>

Il dato è confermato il giorno seguente (26 Dicembre 2018) con sistema di multiplex real-time PCR Allplex™ Entero-DR Assay (Seegene Inc., Seul, Corea del Sud), il cui pannello, più esteso, include CTX-M-1/2/8/9/25, carbapenemasi IMP e un novero più ampio di varianti alleliche per KPC, NDM, VIM, OXA.

L'isolato è subcoltivato su Mueller-Hinton agar (Liofilchem®) *overnight*, quindi si allestisce test di antibiotico-sensibilità (AST) mediante agar-diffusione con disco secondo EUCAST (documento preliminare per l'anno 2019), che indica resistenza ad amoxicillina-clavulanato e cotrimoxazolo e sensibilità *in vitro* a ceftriaxone, cefotaxime, gentamicina. A 7 giorni di incubazione le emocolture sono negative. A 2 settimane dal ricovero, giunge l'esito della tipizzazione di Serovar (eseguita presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise G. Caporale) che depone per *S. Typhimurium*.

## Scelta terapeutica

Si avviano in 1ª giornata, come detto, antibiotici e cortisonico EV e, data l'assenza di cefalosporinasi, si prosegue ceftriaxone per 10 giorni (650 mg BID, 100 mg/kg, per 7 giorni, quindi 800 mg 1/die, 66 mg/kg, per 3 giorni); la dose

di metilprednisolone (13 mg BID, 2 mg/kg/die) è gradualmente ridotta fino a sospensione in 10ª giornata. Rifampicina, iniziata all'ingresso (100 mg BID, 16 mg/kg), è sospesa a partire dal 4º giorno.

## Esiti

Il 3 Gennaio 2019 il quadro clinico di Natalie è risolto, PCT e CRP sono rientrate e la paziente è dimessa con prescrizione di cefpodoxima orale, 50 mg BID (8mg/kg/die), per 7 giorni. La coprocultura del 8 Gennaio 2019 è negativa.

Il 16 Gennaio, a seguito di modesto episodio diarroico non-febbrile, Natalie ripete l'esame, di nuovo positivo per *Salmonella* (non-Typhi, non-Paratyphi A-B-C, non-Choleraesuis) che, inaspettatamente, risulta CTX-M-1-positiva. L'esito dell'AST è

sovrapponibile al precedente, ma si evidenzia resistenza a cefotaxime e ceftriaxone (dato coerente con la rilevazione di CTX-M-1). Si opta per l'astensione dalla prosecuzione di antimicrobici; l'alvo si regolarizza in 48 h. Coproculture successive eseguite in data 24 gennaio, 4 febbraio, 14 febbraio, 9 marzo e 10 maggio 2019 permangono positive per *Salmonella enterica* (non-Typhi, non-Paratyphi A-B-C, non-Choleraesuis) CTX-M-1-positiva, con medesimo antibiotipo.

## Discussione

La salmonellosi minore è in genere non grave e autolimitantesi in pochi giorni. In tali casi trova indicazione il solo supporto idroelettrolitico; l'antibiotico terapia, infatti, dilaterrebbe il tempo di persistenza di *Salmonella* nel tratto enterico e/o ne indurrebbe la selezione di determinanti di resistenza.<sup>1</sup> L'uso di antimicrobici è riservato ai casi gravi (con sintomi extraintestinali), ai neonati al di sotto dei 3 mesi di vita e ai pazienti con malattie cronico-degenerative in anamnesi.<sup>1</sup> La gravità sindromica della piccola paziente ha giustificato il trattamento antibiotico.

Tuttavia, la storia di Natalie stupisce per la rapidità di insorgenza di cefalosporino-resistenza in corso di terapia betalattamica e insegna, ancora una volta, che la terapia antibiotica della salmonellosi minore può esitare nell'eliminazione fecale a lungo termine e nella selezione di resistenze, in primis ESBL (*Extended Spectrum β-Lactamases*)-correlate.<sup>1</sup> È in corso la clusterizzazione dei due isolati, al fine di chiarire se vi sia stata selezione di un secondo ceppo, ESBL-positivo, o acquisizione di ESBL (CTX-M-1) da parte del ceppo medesimo.

## Bibliografia

1. EpiCentro - Portale di Epidemiologia per la Sanità Pubblica - Istituto Superiore di Sanità.
2. Albert MJ, Bulach D, Alfouzan W, et al. Non-typhoidal *Salmonella* blood stream infection in Kuwait: clinical and microbiological characteristics. PLoS Negl Trop Dis 2019; 13(4): e0007293.

3. Saporito L, Colomba C, Scarlata F, et al. Clinical and microbiological features of *Salmonella* gastroenteritis in children. Infez Med 2007; 15(1): 24-9.

**Ringraziamenti:** Si ringrazia Arrow Diagnostics SRL, per il supporto tecnico, e Amplex Diagnostics GmbH, per la fornitura del materiale relativo ai saggi molecolari di cui nel testo.

# SHARE

## Sharing Hospital Anti-infective Real-Life Experiences

### Roma, 23 ottobre 2019