

CASO CONTRIBUTIVO

Due infezioni riemergenti in una bambina proveniente dall'estero

Daniele Le Serre¹, Silvia Virano³, Silvia Garazzino², Michele Pinon³, Carlo Scolfaro², Pier-Angelo Tovo⁴

¹Medico Frequentatore, ²Dirigente Medico, ³Medico Specializzando, ⁴Direttore, SCDU Pediatria II, Divisione di Malattie Infettive, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino

Indirizzo per corrispondenza: daniele.leserre@gmail.com

Two emerging infectious diseases in a foreign-born child

Key words: Tuberculosis, Schistosoma, Screening, Foreign countries

Abstract Emerging infectious diseases may be present in foreign-born children. The case of a 5-year-old female, born in Ethiopia, who arrived in Italy one month before is reported. Screening investigations performed at our Centre documented a positive QuantiFERON-TB test and microscopic hematuria: further studies revealed diagnosis of pulmonary TB, in asymptomatic patient, and schistosoma infection. An efficacious antitubercular treatment, including moxifloxacin due to the isolation of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, was administered for 7 ½ months and stopped early because of fluoroquinolone-induced tendinopathy. Afterwards, the child was treated with praziquantel. No signs of treatment failure or relapse were observed at the 3-month follow-up for both diseases. In conclusion, diseases such as tuberculosis and schistosoma infection must always be considered in foreign-born children.

RIASSUNTO

Il bambino proveniente dall'estero può presentare molte problematiche sanitarie, tra cui particolarmente importanti ed eterogenee risultano le patologie infettive. Si riporta il caso di una bambina, nata in Etiopia, in Italia da un mese. Alle indagini di screening effettuate, si riscontrano positività del QuantiFERON-TB test e microematuria: successivi approfondimenti rivelano le diagnosi di TB polmonare, in soggetto asintomatico, e di infezione da schistosoma. Il trattamento antitubercolare, che ha incluso moxifloxacina per l'isolamento di *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazide, è stato somministrato per 7 mesi e mezzo, interrotto precocemente per tossicità tendinea da chinolonico. Al termine è stata somministrata terapia antiparassitaria con praziquantel. Ad oggi follow-up negativo per recidiva delle due malattie.

In conclusione, patologie come tubercolosi e infezione da schistosoma devono sempre essere considerate in soggetti provenienti da area endemica.

CASO CLINICO

Si riporta il caso di una bambina di 5 anni e mezzo, nata in Etiopia, in Italia da un mese. Giunge alla nostra attenzione per una visita di screening. Dal colloquio con i genitori, emerge la mancanza di documentazione clinica dettagliata; uniche informazioni rilevanti riguardano il trattamento per parassitosi non meglio specificata e verosimile *Tinea capitis*. La bambina viene sottoposta a controllo clinico ed esami di screening, con riscontro di: anemia sideropenica (Hb 9,7 g/dl, MCV 66,6 fl, sideremia 20 mcg/dl), incremento degli indici di flogosi (VES 79 mm/h, PCR 14,2 mg/l con vn < 10) e microematuria (GR > 50/campo). Essendo la bambina completamente asintomatica, in prima istanza viene somministrata terapia marziale per via orale in attesa del risultato dei restanti esami. A seguito dell'esito positivo del QuantiFERON-TB test (> 4 UI/ml), viene eseguita Rx torace, con riscontro di addensamento parenchimale sinistro, ipodiafania diffusa all'intero emitorace e opacità nodulari. Visto il complesso quadro radiografico, viene eseguita TC torace, che conferma l'esteso coinvolgimento del polmone sinistro e la presenza di lesioni cavitarie. La bambina viene dunque ricoverata per gli accertamenti e le cure del caso. La diagnosi di TB polmonare viene confermata dall'esito positivo della ricerca di micobatteri su aspirato gastrico (PCR e colturale positivi per *M. tuberculosis*) (Tabella I). Si imposta quindi terapia specifica con 4 farmaci: isoniazide (INH) + rifampicina (RIF) + pirazinamide (PRZ) + etambutolo (ETM). A distanza di due mesi viene sospesa la somministrazione di PRZ ed ETM proseguendo la terapia con gli altri due farmaci, in accordo con le linee guida internazionali.

La sierologia per schistosoma e la ricerca del parassita sulle urine, eseguiti per il riscontro di microematuria e per la provenienza da area endemica per schistosomiasi, risultano ripetutamente negative.

L'ecografia dell'addome e la funzionalità renale sono nella norma, per cui, vista la persistenza di microematuria, vengono eseguiti esami di approfondimento: duplice esame urine su mitto a riposo e dopo sforzo con risultato suggestivo di origine urologica dell'ematuria e TC addome con mdc con esclusione di localizzazioni renali di infezione tubercolare. A distanza di 3 mesi dal primo controllo, la ricerca su siero di IgG in Western-Blot per schistosoma risulta positiva. Il dato sierologico, unitamente alla persistenza della microematuria e alla provenienza da area endemica, ha avvalorato il sospetto di schistosomiasi (supposto *S. haematobium* per la sintomatologia urinaria), permettendo di evitare le più invasive biopsie renale e vescicale, e ha indotto a decidere per il trattamento, in considerazione delle potenziali complicanze dell'infezione e dei relativamente rari effetti collaterali della terapia. Si decide tuttavia di posticipare la terapia antiparassitaria specifica al termine del trattamento antitubercolare.

Nel frattempo, *M. tuberculosis* resistente a basse dosi di INH viene isolato dall'esame colturale su escreato. Vengono quindi aggiunti in terapia moxifloxacina ed etambutolo. A distanza di ulteriori 4 mesi, segnalata comparsa di zoppia e di algie agli arti inferiori, prevalentemente in sede calcaneare, esacerbate dalla pressione. Nel sospetto di tossicità da chinolonico, considerata la negatività del quadro clinico-radiologico e laboratoristico per recidiva tubercolare, si decide di inter-

rompere il trattamento (conclusi 7 mesi e ½ di terapia), con regressione della sintomatologia in pochi giorni.

Un mese dopo viene prescritta terapia antiparassitaria con praziquantel (Biltricide) al dosaggio di 600 mg per 2v/die per 1 giorno. Al controllo a un mese la ricerca dei parassiti su urine risulta negativa, mentre persiste microematuria meritevole di monitoraggio per documentarne la prevedibile risoluzione.

Rx torace	27/05/11 Addensamento parenchimale medio sn con aree disventilatorie. Piccole calcificazioni apicali bilaterali e medio dx	5/07/11 Permane disomogeneo addensamento parenchimale medio-basale sn. Minute calcificazioni bilaterali	11/01/12 Invariata; persiste interessamento interstiziale iloperilare sn con opacità lineari e verosimile fibrotorace. Opacità calcifiche bilaterali e lieve deviazione a sn dell'ombra mediastinica	
TC torace	28/05/11 Lobo sup sx consolidato con cavità 22x20 mm a contenuto aereo. Addensamento parenchimale lingua. Iperespansione compensatoria lobo inferiore. In apicale dx cavità 14x12 mm. Lobo medio ed inferiore: 2 opacità calcifiche.			
Agoaspirato	28/05/11	30/05/11	31/05/11	01/06/11
• BAAR • PCR • Coltura	• neg • pos • pos	• neg • neg • pos*	• neg • non disp. • non disp.	• neg • pos • pos
	03/08/11	04/08/11	05/08/11	05/08/11
	• neg • neg • neg	• neg • deb. pos • neg	• neg • deb. pos • neg	• non disp. • non disp. • neg
Urine	31/05/11	01/06/11	17/06/11	03/08/11
• BAAR • PCR • Coltura	• neg • neg • neg	• neg • neg • neg	• neg • neg • neg	• neg • neg • neg
	04/08/11	05/08/11		
	• neg • neg • neg	• neg • neg • neg		
PPD	28/05/11 a 48h 20x20 mm			
Quantiferon	19/05/11 >4 UI/ml			
*Antimicobatterioγραμμα	→ <i>M. tuberculosis</i> sensibile ad alte dosi di INH, resistente a basse dosi di INH			

DISCUSSIONE

Il bambino proveniente dall'estero può presentare una molteplicità di problematiche sanitarie. Tra queste, particolarmente importanti sono le patologie infettive, ampiamente eterogenee a seconda dell'area di provenienza.

La migrazione rappresenta un momento delicato e di estrema vulnerabilità sia per il bambino che per i genitori. In tale contesto può risultare difficoltosa la valutazione dello stato di salute del bambino¹. Il protocollo diagnostico-assistenziale adottato dal nostro Centro, elaborato dal Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato della Società Italiana di Pediatria², si pone tra gli obiettivi l'identificazione precoce di patologie infettive e l'individuazione di eventuali altre patologie sulla base dei dati anamnestici disponibili e dei disturbi presentati.

Il più importante momento diagnostico consiste esaminare l'accurata visione della documentazione sanitaria disponibile; in seguito si procede a un attento esame obiettivo del bam-

bino. Con le informazioni ottenute è così possibile focalizzare l'attenzione su specifiche problematiche e delineare un percorso diagnostico-terapeutico specialistico.

Dal punto di vista infettivologico le indagini si concentrano sulla ricerca di parassitosi a differente endemia e sull'accertamento dello stato infettivo riguardante HIV, HCV, HBV, *M. tuberculosis* e *Treponema pallidum*. Per quanto riguarda lo status vaccinale, si eseguono le sierologie per tetano, HBV e morbillo. I bambini vengono poi inviati ai Centri Vaccinali di competenza territoriale per l'eventuale integrazione con il calendario vaccinale italiano³.

La ricerca di infezioni parassitarie prevede un esame parasitologico feci su 3-5 campioni a fresco, la sierologia per ameba, *Strongyloides* e *Toxocara* e, in casi selezionati, per echinococco, cisticerco e schistosoma.

Le indagini di screening hanno, nel nostro caso, permesso di identificare due rilevanti patologie infettive nello stesso paziente, TB polmonare e infezione da schistosoma, dimostrandone

do l'importanza di considerare in un'eventuale diagnostica differenziale infezioni diventate riemergenti nel nostro Paese.

Nonostante le attenzioni sull'argomento stiano crescendo, la tubercolosi in età pediatrica costituisce un problema sanitario sottostimato in Paesi a bassa endemia tubercolare con elevate percentuali di sottotifica⁴. In Italia, fino agli anni '80 si è registrata una progressiva riduzione dell'incidenza, mentre negli ultimi 30 anni il trend sembra essersi stabilizzato su 10 casi/100.000 persone-anno⁵. Risultano invece aumentate le diagnosi a carico di cittadini non italiani. La tubercolosi risulta essere infatti più frequente in bambini immigrati, adottati all'estero o nati in Italia da genitori stranieri^{6,7}.

In La patogenesi della infezione tubercolare è riportata nella *Figura 1*.

Diagnosi tempestiva e terapia efficace sono le basi della strategia di eliminazione di questa malattia.

Il trattamento farmacologico della tubercolosi polmonare raccomandato dai CDC di Atlanta⁸ si basa sull'uso di farmaci di prima linea, INH, RIF, PRZ ed ETM o streptomina per i primi 2 mesi. Nei successivi 4 mesi, si prosegue con due farmaci in associazione, INH + RIF. In caso di farmacoresistenza, in particolare segnalata verso RIF e INH, è necessario utilizzare schemi più prolungati che prevedano farmaci di seconda linea come fluorochinoloni (ciprofloxacina, moxifloxacina) e aminoglicosidi (amikacina, kanamicina e capreomicina)^{9,10}. Condizione rara, ma molto pericolosa è l'emergenza di ceppi multiresistenti (*multi drug-resistant*, MDR) o a resistenza estesa (*extensively drug-resistant*, XDR), che richiedono trattamenti ancora più prolungati e intensivi¹¹.

Nel caso presentato, la bambina è risultata positiva al QuantiFERON-TB test, ormai validata metodica IGRA (*Interferon γ Release Assay*) che valuta quantitativamente la produzione di IFN γ da parte di linfociti T attivati in risposta all'incubazione del sangue del paziente con antigeni specifici di *M. tuberculosis*¹². Il QuantiFERON, meno invasivo e operatore-dipendente del PPD, si rileva estremamente utile nei bambini provenienti da Paesi ad alta endemia tubercolare: tale metodica risulta più specifica rispetto all'intradermoreazione secondo Mantoux, poiché non è influenzata da precedente vaccinazione con BCG e utilizza antigeni non comuni a ceppi di micobatteri non tubercolari o presenti nel PPD¹³. Grazie a questo test è stata possibile una pronta identificazione del caso, confermata poi dalle indagini radiologiche, per cui è stata impostata la terapia anti-tubercolare. L'esame colturale con antimicobatterioγραμμα ha identificato un ceppo resistente a basse dosi di isoniazide, per cui si è deciso di reimpostare la terapia con 4 farmaci, tra cui la moxifloxacina. La prescrizione di tale farmaco, previo ottenimento del consenso informato, è stata considerata necessaria onde evitare la selezione di un ceppo resistente^{9,10}. Lo stretto monitoraggio

clinico ha consentito di riconoscere tempestivamente l'insorgenza della tossicità tendinea, e di interrompere prontamente la terapia con risoluzione della sintomatologia.

La **schistosomiasi** è un'infezione causata da vermi trematodi del genere *Schistosoma* che possono determinare, in particolare, malattia intestinale (*S. mansoni*) o delle vie escrettrici (*S. haematobium*). Tale infezione è prevalentemente distribuita in Africa Centro-Meridionale e, in misura minore, in Sudamerica e Asia (*Figura 2*). Il parassita contamina le acque penetrando l'ospite intermedio (lumache), oppure rimanendo libero in forma di cercarie che possono penetrare nell'organismo attraverso la cute¹⁴ (*Figura 3*).

La schistosomiasi acuta si può presentare con febbre, mialgia, astenia, tosse non produttiva, ematuria persistente e diarrea/dissenteria e dolori addominali. Tale sintomatologia consegue alla parassitemia e all'iniziale deposizione delle uova nei tessuti. L'infezione cronica avanzata è il risultato della risposta immune dell'ospite alla ritenzione tissutale delle uova con intensi fenomeni infiammatori. La reazione granulomatosa isola e distrugge i parassiti, ma può esitare in fenomeni fibrotici, particolarmente a livello urinario, intestinale ed epatosplenico. Altri segni o sintomi tipici sono ipereosinofilia, rash orticarioide maculo-papulare (penetrazione cutanea delle cercarie), epatosplenomegalia e linfadenopatia, anemia e trombocitopenia. La complicanza più severa è la neuroschistosomiasi, in seguito alla disseminazione delle uova a livello del SNC^{14,15}.

Alla base del sospetto clinico di infezione da schistosoma vi è il rilievo anamnestico di viaggio in aree endemiche, e in particolare l'esposizione ad acque potenzialmente contaminate.

Il gold standard diagnostico è la ricerca microscopica del parassita su feci o urine. Tale esame, tuttavia, risulta positivo solitamente dopo 1-2 mesi dal contagio, quando i parassiti sono in fase attiva di produzione di uova; le uova, inoltre, possono rimanere adese alle pareti vescicali, motivo per cui si raccomanda di eseguire lieve attività fisica prima di raccogliere il campione di urine. Per tali motivi, in caso di esito negativo dell'esame, questo andrebbe ripetuto. Le indagini sierologiche, anche se meno specifiche, possono rivelarsi utili. Se le suddette indagini risultano negative, ma il sospetto clinico-anamnestico è forte, si può ricorrere alla ricerca del parassita su prelievi biotipici tramite cistoscopia o rettoscopia¹⁴.

La terapia di scelta si avvale del praziquantel: 60 mg/kg in tre dosi per un solo giorno (*S. japonicum* e *S. mekongi*) o 40 mg/kg in due dosi per un giorno (*S. mansoni*, *S. haematobium*)¹⁶.

I corticosteroidi orali vengono utilizzati nel trattamento delle forme acute con febbre ed orticaria e per le sequele della neuroschistosomiasi.

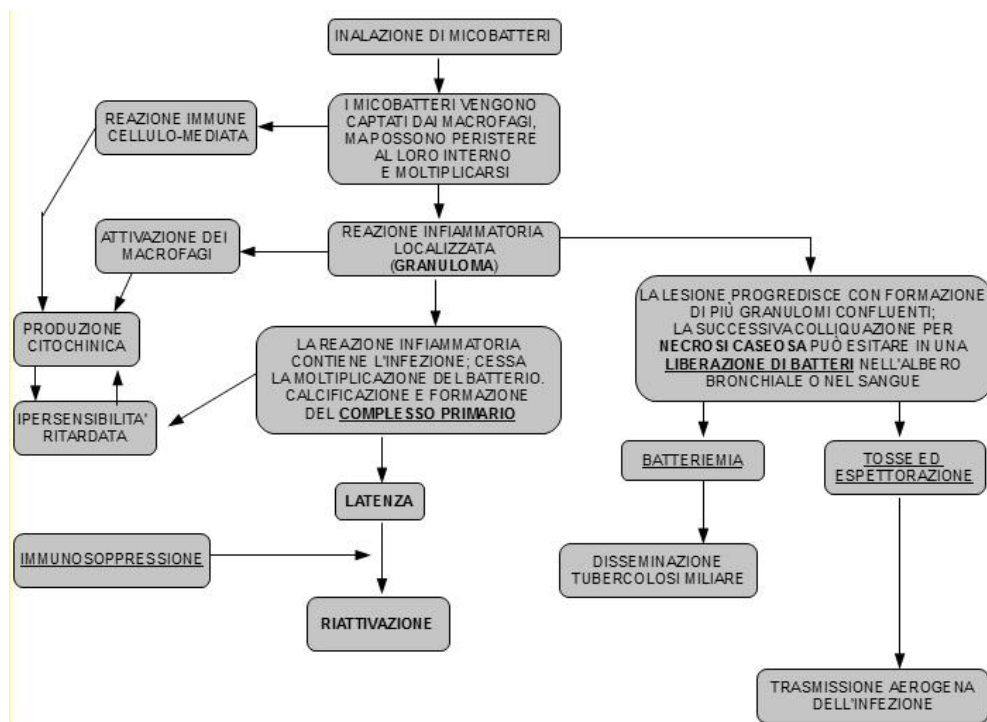


Figura 1. Schema patogenetico del micobatterio tubercolare.

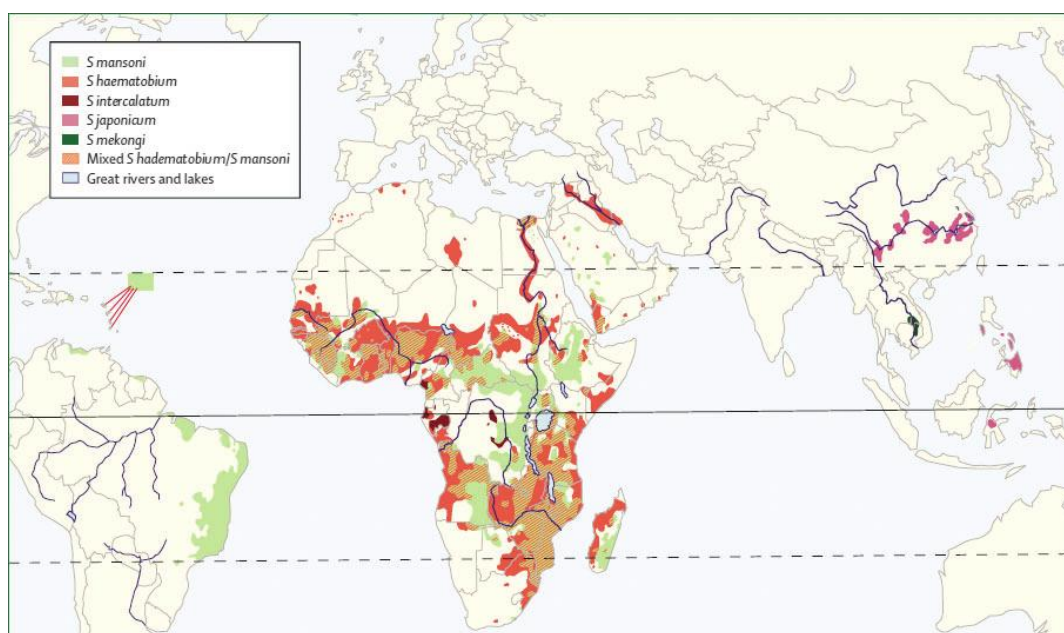


Figura 2. Distribuzione globale della schistosomiasi, adattata da Gryseels and Doumenge (da voce bibliografica 17).

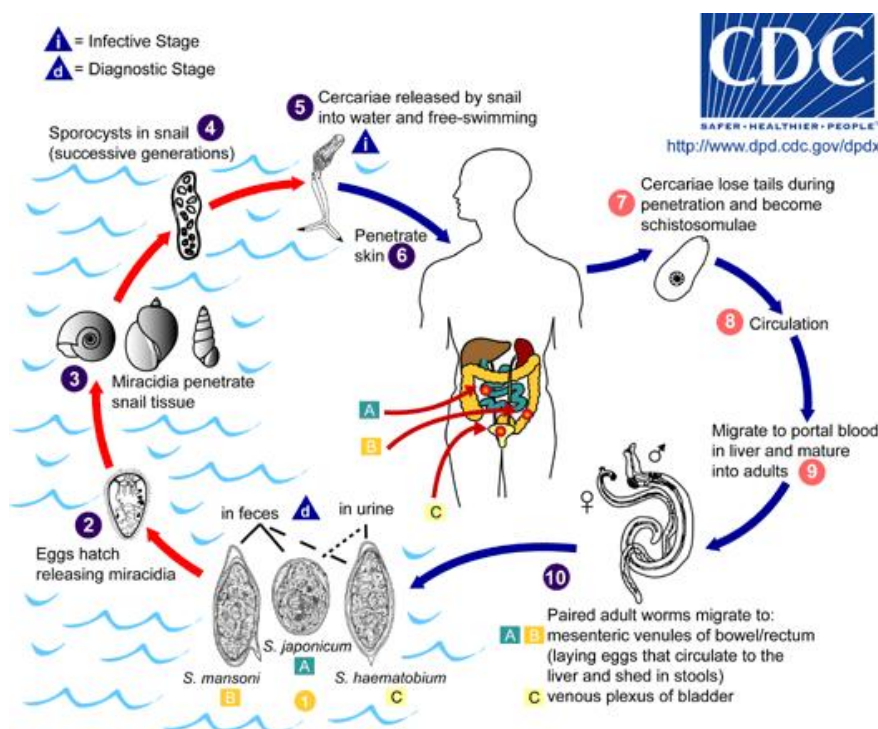


Figura 3. Ciclo vitale e patogenetico dello schistosoma (da voce bibliografica 18)

In conclusione, il caso in esame risulta paradigmatico nel sottolineare alcuni concetti:

- l'importanza dello screening per la tubercolosi nei bambini provenienti da aree endemiche, sia per la gravità della malattia non diagnosticata e non trattata che per la disponibilità di una terapia di provata efficacia;
- l'evidenza di come la tubercolosi rimanga un problema sanitario rilevante, da considerarsi sempre nei soggetti provenienti da aree endemiche anche se asintomatici;
- la necessità di somministrare farmaci off-label in età pediatrica nelle forme resistenti ai farmaci di prima linea, fermo restando l'importanza di un'adeguata assunzione della terapia e di un attento e prolungato monitoraggio clinico-strumentale, in modo da identificare precocemente segni o sintomi di fallimento terapeutico o di intolleranza ai farmaci;
- il frequente riscontro di infezioni parassitarie in soggetti provenienti da aree più povere del mondo, spesso difficili da riconoscere. Da qui deriva l'importanza di effettuare un primo screening delle più frequenti infezioni parassitarie, ma anche l'utilità di escludere sempre l'eziologia parassitaria in presenza di segni e/o sintomi suggestivi, a seconda dell'area di provenienza del paziente. Nello specifico si conferma l'importanza di includere sempre la ricerca dello schistosoma nella diagnostica differenziale dell'ematuria in un bambino proveniente da area endemica per schistosomiasi.

Bibliografia

- G. Bona. Il bambino immigrato. Volume 1. Editeam Gruppo Editoriale, 2003.
- www.glnbi.org.
- Cataldo F, Bonsignori I, Viviano E, Bona G. Il bambino immigrato e le vaccinazioni: quali strategie adottare? Conoscere per Crescere - Supplemento 2009. Editeam gruppo Editoriale, 2009.
- D'Auria A, Renzi S, Napoli PA, Franco E. Tuberculosis and immigration: criticality and possible remedial actions. Ig Sanita Pubbl 2011;67:793-804.
- Istituto superiore di sanità. La tubercolosi in Italia. Rapporto 2000.
- Panizon F. La tubercolosi ieri, oggi e domani: tra ricordi, epidemiologia e innovazione. Medico e Bambino 2011;30:581-582.
- Bartolozzi G. La tubercolosi (prima parte). Medico e Bambino pagine elettroniche 2004;7(1).
- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. MMWR 2003;52(RR11);1-77.
- Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. Tuberculosis (Edimb) 2012;92:9-17.
- Bartolozzi G. La tubercolosi (seconda parte). Medico e Bambino pagine elettroniche 2004;7(2).
- Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. Pediatr Infect Dis J 2011;30:501-5.
- Lalvani A. Diagnosing Tuberculosis Infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. Chest 2007;131:1898-906.
- Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection - United States, 2010. MMWR 2010;59(RR05);1-25.
- Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. BMJ 2011;342:d2651.

- Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:225-31.
- Liu R, Dong HF, Guo Y, Zhao QP, Jiang MS. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 2011;4:201.
- Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006;368:1106-18.
- www.dpd.cdc.gov/dpdx.