

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Yersinia enterocolitica: diagnosi differenziale con appendicite, adenomesenterite e MICI

Elisabetta Miorin¹, Pietro Aragona², Franco Colonna¹

¹SC di Pediatria, ²Laboratorio Analisi e Microbiologia, Ospedale di San Vito al Tagliamento (PN), ASS6 "Friuli Occidentale".

Yersinia enterocolitica: differential diagnosis with appendicitis, mesenteric adenitis and inflammatory bowel disease

Key words: Yersinia enterocolitica enteritis, Pseudo-appendicular syndrome, Ileitis

Abstract

We report a case of a 11-year old boy with Yersinia enterocolitica (YE) enteritis mimicking initially acute appendicitis. The following clinical course was characterized by persistent pericecal adenitis associated with elevated levels of inflammatory indices, leading to consider the diagnosis of chronic inflammatory bowel disease. The diagnosis of YE infection was made by positive stool culture. The patient's clinical situation spontaneously improved and antibiotic treatment was not necessary. YE infection is thought to be relatively infrequent in general population. The clinical spectrum of YE may range from a self limited enteritis, mesenteric adenitis, pseudoappendicitis, ileocolitis, to extraintestinal manifestations and post-infectious reactions, such as nodosum erythema. This case-report suggests to consider the diagnosis of YE infection in case of persistent mesenteric adenitis or terminal ileitis.

Indirizzo per corrispondenza: pediatria.sanvito@ass6.sanita.fvg.it

SUMMARY

CASO CLINICO

Bambino di 11 anni precedentemente in buona salute, ricoverato per accertamenti per dolore addominale di tipo colico localizzato al fianco e fossa iliaca destra da 48 ore, associato a febbre (39°C) nelle ultime 12 ore. Non vomito, né alterazioni dell'alvo. Anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota non significative. Alla visita bambino in discrete condizioni generali, addome piano, trattabile, dolorabile alla palpazione in fossa iliaca e fianco destro, Mc Burney e Blumberg +/-, peristalsi presente. Peso 35,2 kg, T 37°C. Gli esami ematici evidenziarono un modico aumento degli indici di flogosi (PCR 4,8 mg/dl, VES 50 mm/ora) con emocromo (GB 9,190/mmc, Hb 13 g/dl, PLT 293.000/mmc), elettroliti, glicemia, transaminasi nella norma. Non potendo escludere un

quadro di appendicite acuta in fase iniziale, venne trattenuto per monitorare l'evoluzione clinica. Nelle 48 ore successive il dolore addominale e la febbre regredirono spontaneamente, persistendo solo lieve dolorabilità con pastosità alla palpazione profonda in fossa iliaca destra. Gli esami ematici di controllo dopo 48 ore risultarono invariati e l'ecografia addominale evidenziò la presenza di 8 linfonodi del diametro di 0.5-1 cm in sede peri-cecale.

La coprocultura standard (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) e la ricerca di Rotavirus e Adenovirus nelle feci risultarono negative come pure le sierologie per *Bartonella henselae*, Adenovirus, Epstein Barr, Citomegalovirus ed Enterovirus.

Dato il miglioramento clinico spontaneo, il bambino venne quindi dimesso con la diagnosi di adenite mesenterica acuta di eziologia non precisata. Al controllo dopo 10 giorni il bambino era asintomatico con obiettività nella norma. L'ecografia addominale dimostrò la persistenza di linfadenopatia pericecale. Gli indici di flogosi erano ancora elevati: VES 65 mm/ora e la calprotectina fecale, indice flogistico di infiltrazione neutrofila della mucosa intestinale, nettamente patologica a 822 mg/kg (vn 0-50). Inoltre risultò positiva la ricerca del sangue occulto nelle feci.

A questo punto considerammo altre ipotesi diagnostiche, per esempio l'esordio di una malattia infiammatoria cronica intestinale, anche se le buone condizioni cliniche del bambino sembravano non avvalorare questa ipotesi. Dato il quadro di linfadenopatia intestinale con enterite subclinica, richiedemmo una coltura fecale specifica per *Yersinia enterocolitica* che risultò positiva e permise di chiarire la diagnosi, escludere malattie più preoccupanti e di evitare accertamenti più invasivi.

Dato il decorso clinico benigno non eseguiamo alcun trattamento antibiotico. Gli accertamenti di controllo dopo altre 2 settimane dimostrarono la scomparsa della linfadenopatia pericecale, la spontanea normalizzazione della VES e della calprotectina fecale e infine anche della coltura e della ricerca di sangue occulto nelle feci.

DISCUSSIONE

La *Yersinia enterocolitica* (YE) è un bacillo Gram-negativo della famiglia delle *Enterobacteriaceae* che si trasmette per via oro-fecale, il più delle volte mediante il consumo da parte dell'uomo di carni contaminate, soprattutto suine, latte e derivati, acqua e vegetali¹. I macellatori di carne suina sono una delle categorie di lavoratori più a rischio. L'infezione gastrointestinale è di tipo sporadico, anche se non mancano descrizioni di episodi epidemici. Risulta più frequente nella stagione invernale nei paesi sviluppati. La YE è un microrganismo adattatosi al freddo, preferisce basse temperature di

crescita attorno a 4°C, è capace di proliferare negli alimenti anche a temperature intorno a 0°C, mentre viene ucciso in pochi minuti già a un calore di 60°C².

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza media annuale dell'infezione da YE nella popolazione generale degli Stati Uniti è stata stimata di 0,9 casi/100.000, più frequente nella prima infanzia e nei soggetti di razza nera^{3,15}.

In Europa sono più colpiti i paesi del nord. Come riportato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control*¹⁶ il tasso d'incidenza negli anni 1994-2005 è risultato in lieve aumento, con 2 picchi di incidenza nel 1998 e nel 2002 (3,5 casi per 100.000). Nel 2005 il tasso d'incidenza più alto riportato è stato in Lituania (14,6 per 100.000) seguita da Finlandia (12,2 per 100.000) e Germania (6,8 per 100.000, con 5624 casi riportati), con incidenza media di yersiniosi umana complessiva in Europa di 2,23 per 100.000. L'incidenza è più elevata nei bambini di età inferiore a 5 anni.

In Italia la frequenza di isolamento di YE nell'uomo risulterebbe piuttosto bassa. In Friuli-Venezia Giulia negli ultimi 5 anni sono stati segnalati in totale 4 casi compreso il nostro (età 29, 23, 14 e 11 anni) come risulta dalle schede di dimissione ospedaliera (Fonte SDO Agenzia Regionale della Sanità FVG).

Non è possibile attualmente ottenere dati epidemiologici attendibili sull'incidenza dell'infezione umana in Italia: il sistema "Enter-net Italia" che è la sezione nazionale della rete europea di sorveglianza per gli enterobatteri patogeni ed è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, allo stato attuale non raccoglie i dati relativi agli isolamenti di YE.

La YE inoltre non richiede denuncia obbligatoria ai Dipartimenti di Prevenzione, non viene isolata dalle coproculture standard e viene richiesta solo eccezionalmente ai laboratori.

E' dunque quasi certo che la reale prevalenza dell'infezione umana da YE in Italia sia sottostimata. Questa ipotesi è avvalorata da recenti segnalazioni nazionali di elevati tassi di isolamento di YE nei suini (13% dei suini macellati in Emilia Romagna gennaio 2005-novembre 2006)¹⁷.

Inoltre è probabile che l'elevato numero di isolamenti di YE in altre nazioni europee rispetto all'Italia rifletta più che altro l'efficienza della rete dei sistemi di sorveglianza e la scelta o meno di ricercare la YE, piuttosto che la reale prevalenza dell'infezione (vedi *Tabella 1*).

PATOGENESI E CLINICA

Dopo l'ingestione, i microrganismi vengono trasportati all'ileo terminale dove ha luogo l'aderenza e la penetrazione negli enterociti. Il batterio ha un tropismo per il tessuto linfoide, proliferando nelle placche di Peyer e nei follicoli linfonodali mesenterici. L'infezione porta all'ulcerazione della mucosa dell'ileo terminale, lesioni necrotiche delle placche dei Peyer e a infiammazione e ipertrofia dei linfonodi mesenterici¹.

La YE può causare un ampio spettro di malattia variabile da una enterite autolimitante a un'infezione sistemica potenzialmente grave. L'espressione varia in base all'età dei soggetti colpiti: nei bambini più piccoli (età <2anni) prevale l'aspetto settico con febbre elevata e diarrea, spesso con sangue e i lattanti fino a 3 mesi di vita sono a maggior rischio di batteriemia^{1,4,12,13}.

Nei bambini più grandi e negli adulti le forme predominanti sono l'adenite mesenterica e l'ileite terminale. Il sintomo prevalente " il dolore addominale acuto, più spesso localizzato al quadrante inferiore destro (sindrome pseudoappendicolare)^{4,5,10,11-13}. L'infezione da YE può mimare condizioni chirurgiche come l'appendicite acuta, come è accaduto inizialmente nel nostro caso. Il quadro pseudoappendicolare, l'adenite mesenterica, l'ileite terminale, generalmente si risolvono spontaneamente nell'arco di 1-3 settimane, ma occasionalmente possono durare per mesi, ponendo problemi di diagnosi differenziale in particolare con il morbo di Crohn. Come il caso pediatrico segnalato da Mc Morrow Tuohy e collaboratori¹⁴, nel quale non solo il quadro clinico-laboratoristico, ma anche quello ecografico, endoscopico e istologico è indistinguibile dal morbo di Crohn e solo l'isolamento del germe ha permesso di chiarire la diagnosi.

E' stato dimostrato un ruolo patogenetico del germe in casi di appendicite granulomatosa, mediante l'analisi istologica con PCR, inoltre è stata ipotizzata una possibile relazione tra infezione da YE e sviluppo successivo di Morbo di Crohn¹¹.

Altre diagnosi differenziali comprendono adenite mesenterica con ileite da *Bartonella henselae*, infezione da Adenovirus, EBV, micobatterio tubercolare ecc.

Le infezioni extraintestinali sono rare, solitamente colpiscono pazienti immunocompromessi e comprendono: ascessi epatici e splenici, osteomielite, meningite, piomiosite, polmonite, endocardite, glomerulonefrite acuta^{1,2}. Un'altra categoria a rischio per infezione invasiva è quella dei pazienti affetti da beta-talassemia, in terapia ferro-chelante con desferrioxamina^{6,7}, nei quali la condizione favorente è l'accumulo di ferro, utilizzato dal microrganismo come fattore di crescita.

La YE è stata infine associata, specie negli adulti, all'eritema nodoso, poliartrite e sindrome di Reiter, mediati da reazioni immunitarie.

La diagnosi definitiva è posta dall'esame colturale. E' essenziale l'impiego di un mezzo selettivo per *Yersinia* (agar CIN-cefsulodina 4, irgasan, novobiocina) insieme all'incubazione al freddo a 4°C. La YE viene isolata con tecniche standard dal sangue, dal liquido cerebrospinale, dal tessuto linfonodale mesenterico o dal liquido peritoneale. E' disponibile il test sierologico.

Non è stato dimostrato che la terapia antibiotica modifichi il decorso clinico dell'enterite non complicata, dell'ileite e dell'adenite mesenterica dovuta a YE. L'antibiototerapia dovrebbe essere riservata ai pazienti a maggior rischio di infezioni extraintestinali. I ceppi di YE risultano sensibili al trimetoprim/sulfametossazolo e nella maggior parte dei casi anche alle cefalosporine di terza generazione, agli aminoglicosidi e ai fluorochinoloni^{1,9}.

CONCLUSIONI

La *Yersinia enterocolitica* è un microrganismo interessante sia per le sue peculiarità biologiche (ama il freddo...) che per le sue manifestazioni cliniche proteiformi, variabili principalmente con l'età del bambino.

La sua prevalenza in Italia non è nota. Probabilmente è bassa ma anche sottostimata dato che non è oggetto di denuncia obbligatoria, né di monitoraggio epidemiologico e soprattutto perché la ricerca della YE non è compresa nella coprocultura standard e quindi presuppone una richiesta specifi-

ca al laboratorio che deve porre in atto metodiche colturali particolari.

La ricerca specifica della YE potrebbe essere considerata: nei bambini più piccoli in caso di diarrea ematica, febbre elevata e stato settico, specialmente nei mesi invernali. Nei bambini più grandi in caso di sindrome pseudoappendicolare, di sintomi addominali protratti con linfadenite mesenterica, ileite terminale e/o di sospetta malattia infiammatoria cronica intestinale, specialmente se all'anamnesi emerge un contatto con alimenti a rischio come carne suina.

Un possibile schema pratico per la diagnosi differenziale è riassunto nella *Tabella 2*.

Tabella 1. Incidenza della *Yersiniosi* umana nel 2005 in Europa. Tratto dalla fonte: European Centre for Disease Prevention and Control. www.ecdc.eu.int. The first european communicable disease epidemiological report. Stockholm, 7 June 2007.

Nazione	Casi riportati	Incidenza/100.000
Austria	98	1.19
Belgio	303	2.90
Cipro	0	0.00
Repubblica Ceca	498	4.87
Danimarca	241	4.45
Estonia	31	2.30
Finlandia	638	12.18
Francia	171	0.27
Germania	5.624	6.82
Ungheria	41	0.41
Irlanda	3	0.07
Italia ?	0	0.00
Lettonia	51	2.21
Lituania	501	14.63
Lussemburgo	1	0.22
Malta	0	0.00
Polonia	109	0.29
Slovacchia	63	1.17
Slovenia	28	1.40
Spagna	327	0.76
Svezia	742	8.23
Regno Unito	65	0.11
Norvegia	127	2.76
EU totale	9662	2.26

Tabella 2. Diagnosi differenziale orientativa

	Yersinia	Appendicite	MICI
Stagionalità	Inverno ++	Autunno/primavera	/
Alimenti (carne di maiale)	+++	/	/
Età di maggior incidenza	<5anni	10-14 anni	>10 anni

Sintomi clinici	Età <2 anni	Età >2 anni		
Febbre	+++	+	+	+ / ++
Dolore addominale	+/-	+++	+++	++
Diarrea (ematica)	+++	+/-	-	++
Linfonodi mesenterici (eco)	++	+++	+/-	+
Semeiotica chirurgica tipica	-	+/-	+++	+/-

Laboratorio			
Leucociti	+/-	++	+
Piastrine	-	+	+++
Anemia	-	-	++
VES	++	+	+++
Coproleucociti	+	-	+++

Bibliografia

1. Henry M.Adams.Yersinia enterocolitica. Pediatrics in Review. Ed italiana Dicembre 1998;36-37.
2. Hoogkamp-Korstanja JA, Stalk-Engelaar VM. Yersinia enterocolitica infection in children. Pediatr Infect Dis J 1995;14:771-75.
3. Ray SM, Ahuja SD, et al. Population-based surveillance for Yersinia enterocolitica infections in FoodNet sites, 1996-1999: higher risk of disease in infants and minority populations.Clin Infect Dis 2004 15;38:S181-9.
4. Abdel-Haq NM, Asmar BI, et al. Yersinia enterocolitica infection in children. Pediatr Infect DisJ 2000;19:945-8.
5. Lee LA, Gerber AR et al. Yersinia enterocolitica O:3 infections in infants and children, associated with the household preparation of chitterlings. N Engl J Med 1990;322:984-7.
6. Lodolo I. Yersinia enterocolitica: caso di batteriemia in paziente talassemico. Microbiologia Medica 2006;(21),3:196.
7. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, et al. Infection due to Yersinia enterocolitica in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. Clin Infect Dis 1998;27(6):136-8.
8. Naqvi SH, Swierkosz EM, Gerard J, Mills JR. Presentation of Yersinia enterocolitica enteritis in children. Pediatr Infect Dis J 1993;12:386-89.
9. Abdel-Haq NM et al. Antibiotic susceptibilities of Yersinia enterocolitica recovered from children over a 12-year period.Int J Anticob Agents. 2006;27(5):449-52.
10. Perdikogianni C, Galanakis E, Michalakis M, et al. Yersinia enterocolitica infection mimicking surgical conditions. Pediatr Surg Int 2006;22(7):589-92.
11. Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK, et al. The role of Yersinia enterocolitica and Yersinia pseudotuberculosis in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. Am J Surg Pathol 2001;25(4):508-15.
12. Ehara A, Egawa K, Kuroki F, Itakura O, Okawa M. Age-dependent expression of abdominal symptoms in patients with Yersinia enterocolitica infection. Pediatr Int 2000;42(4):364-6.
13. Stolk-Engelaar VM, Hoogkamp-Korstanje JA. Clinical presentation and diagnosis of gastrointestinal infections by Yersinia enterocolitica in 261 Dutch Patients. Scand J Infect Dis 1996;28(6):571-5.
14. Mc Morrow Tuohy AM, O’Gorman M, Byington C, et al. Yersinia enterocolitis mimicking Crohn’s disease in a toddler. Pediatrics 1999;104:36.
15. Preliminary foodnet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 states, 2006. MMWR Weekly 2007;56(14):336-39.
16. The first european communicable disease epidemiological report. Stockholm, 7 June 2007. European Centre for Disease Prevention and Control. www.ecdc.eu.int.
17. Bonari S, Salmi F, Ribaldi E, et al. Bio-sierotipi di Yersinia enterocolitica isolati da suini macellati in Emilia-Romagna. Istituto Superiore di Sanità. VI Workshop Nazionale Enter-net Italia. Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Roma 17 maggio 2007. www.iss.it.