

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Ottobre 2001

numero 8

CASI CLINICI DELLA LETTERATURA

Un caso clinico dalla letteratura internazionale, con integrazioni patogenetico-cliniche

Giorgio Bartolozzi

IL CASO

L'anamnesi

Una bambina di 12 giorni viene visitata in un ospedale perché da un giorno ha febbre e feci con sangue. 2 giorni prima era stata vista nello stesso ospedale per stipsi e la sua dieta era stata cambiata.

La bambina era nata alla 36° settimana di gestazione da una donna di 32 anni che era emigrata dalla Nigeria 4 anni prima. Dal momento dell'ingresso, ella non si era più mossa dagli USA. La gravidanza era stata complicata da un'infezione delle vie urinarie (*Escherichia coli*) durante il quinto mese di gravidanza, per cui la madre aveva ricevuto un ciclo con un antibiotico per bocca. Le prove sierologiche prenatali per l'HIV, la sifilide e l'epatite B erano risultate negative, come anche le colture per la blenorragia, la clamidia e lo streptococco gruppo B. Poche ore dopo il parto la madre presentò febbre: per questo ella venne trattenuta in ospedale per 5 giorni e trattata con antibiotici per via endovenosa, prima di essere dimessa con diagnosi di endometrite. La neonata non ricevette alcun trattamento.

La valutazione della lattante comprese anche la cultura dal sangue e dalle urine. Dal sangue crebbe dopo 48 ore uno streptococco a-emolitico, per cui venne richiamata e ricoverata per eseguire un trattamento con ampicillina per via venosa e cefotaxime, dopo che erano state prelevate colture dal sangue, dalle urine, dalle feci, dal faringe e dal liquido cerebrospinale. Tutte le colture, come altre due successive prese dal sangue, risultarono negative.

La bambina continuò ad avere febbre tutti i giorni fra i 38,5°C e i 39,1°C. I campioni di feci per la ricerca della tossina del *Clostridium difficile*, delle uova di parassiti, di parassiti e dei patogeni intestinali furono negative, ma la ricerca del sangue occulto risultò ancora positiva. Furono negative anche le ricerche dell'herpes simplex virus (da una lesione cutanea in una gamba), dei virus epatitici e dei parassiti della malaria su uno striscio. La radiografia del torace, la TC della testa, l'E-CO dell'addome e la scintigrafia delle ossa con tecnezio-99 furono normali.

La febbre continuava e al 6° giorno di ricovero vennero sospesi gli antibiotici.

Due giorni dopo venne iniziato un trattamento con vancomicina e ceftriazone, che si associò alla comparsa di leucocitosi e di trombocitopenia.

Al 24° giorno di vita, la bambina venne trasferita al Children's National Medical Center di Washington, per la febbre persistente e per uno stato di letargia.

L'ESAME

Esame	Risultato
Conta e formula leucocitaria	36.000 GB/mmc (36% neutrofili, 26% con nucleo non segmentato, 7% monociti, 5% metamielociti, 1% mielociti, 25% linfociti)
Azoto ureico Creatininemia Glicemia pH PCO2 PO2 Bicarbonato	6 mg/dL (N) <0,3 mg/dL (N) 49 mg/dL (limiti inferiori del N) 7,45 (limiti superiori del N) 33 mm Hg (N) 82 mm Hg (< N) 23 mmol/L (N)
Alanin-amino-transferasi (ALT) Aspartato-amino-transferasi (AST) g-glutamyl-transferasi (GGT) Lattico-deidrogenasi (LDH) Bilirubinemia	31 UI/L (N) 80 UI/L (> N) 259 UI/L (> N) 2.228 UI/L (> N) 1,7 mg/dL (> N)
Tempo di protrombina Tempo di tromboplastina parziale Sangue occulto nelle feci	12,6 s (limiti super) 37,5 s (N) positivo

* I dati di riferimento sono quelli del Nelson, 2000 N = valore normale

Vennero continuati gli antibiotici a largo spettro; vennero aggiunti, in modo empirico l'aciclovir e il metronidazolo.

La bambina continuò a essere febbrile e al 26° giorno di vita mostrò dispnea. A questo punto una Rx del torace mostrò una malattia interstiziale polmonare.

Un'ECO dell'addome mise in evidenza lesioni della grandezza di 1-2 mm nel fegato e nella milza e molti linfonodi ingrossati, insieme a un versamento corpuscolato peritoneale.

Una nuova puntura lombare dimostrò un liquor chiaro con 4 globuli bianchi per mmc, 86 globuli rossi, un livello di proteine di 112 mg/dL, una glicorrachia di 31 mg/dL. La

colorazione di gram fu negativa.

Una valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie T e dei livelli di immunoglobuline per un'infezione da HIV rivelò livelli normali, come furono negative le ricerche sul siero. Una coltura per il CMV dalle urine fu negativa.

Il titolo anticorpale per il CMV fu di 0,170 per le IgG (vengono considerate positive quando siano uguali o superiori a 1,1) e di 0,109 per le IgM (vengono considerate positive quando solino uguali o superiori a 0,600). Quello per la toxoplasmosi fu di 0,200 per le IgG (vengono considerate positive quando siano uguali o superiori a 3,0) e le IgM 0,146 (vengono considerate positive quando siano uguali o superiori a 0,600).

Un esame delle feci fu negativo per la ricerca dei rotavirus e dei patogeni intestinali, sebbene risultasse ancora positivo il sangue occulto.

Il reperto dell'esame oftalmologico fu negativo.

L'intradermoreazione con PPD nella madre risultò positiva (> 20 mm), ma la sua radiografia del torace venne interpretata come negativa. Ella era stata vaccinata con BCG in Nigeria.

Le condizioni della piccolina si aggravarono: presentò stato di shock, coagulazione intravascolare disseminata, alterazioni della funzionalità epatica, sindrome di difficoltà respiratoria, che richiese l'applicazione di un ventilatore. La bambina presentò pneumotorace ricorrenti, che vennero trattati con catetere toracostomico.

Venne a questo punto sottoposta a un trattamento eziologico, in seguito al quale ella migliorò progressivamente.

LA DISCUSSIONE SUL CASO

La piccola lattante inizia la sua malattia con febbre e sangue nelle feci. Vennero rilevate: distensione addominale, epato-splenomegalia, linfadenopatia e lesioni cutanee a tipo papula.

Le prove di laboratorio per i patogeni classici sono risultate negative e non sono presenti i segni di alcune infezioni frequenti nei neonati: osteomielite, batteriemia, meningite e infezione delle vie urinarie.

Dagli esami di laboratorio risultò evidente una leucocitosi con un'evidente attivazione dei granulociti neutrofili (36.000 GB con mielotici, metamielotici e neutrofili con nucleo non segmentato). E' risultata anche una riduzione della pressione di ossigeno e un aumento degli enzimi epatici, sia di quelli della citolisi (ALT e AST) che della colestasi (GGT). Era presente anche un aumento dell'LDH e della bilirubina, per la quale non ci viene detto se sia coniugata o meno. Quindi un'epatopatia in atto.

Anche il profilo coagulativo risultò lievemente patologico.

L'esame liquorale dimostrò un numero normale di globuli bianchi, la presenza di globuli rossi (probabilmente in connessione con il trauma rachicentesi), un aumento della proteinorachia (112 mg/dL) e un apparente abbassamento della glicorachia (31 mg/dL) che tuttavia corrispondeva (come di

norma) a circa la metà del livello glicemico. La ricerca diretta di batteri e le prove colturali successive furono però negative.

La sua malattia non rispose agli antibiotici a largo spettro.

La prima cosa da considerare in un piccolo lattante con febbre sono le **malattie infettive gravi**, dovute alle scarse difese immunologiche dei primi mesi di vita.

Alcune di queste infezioni sono dovute ad agenti che s'incontrano di rado nelle età successive, come gli streptococchi gruppo B, i gram-negativi di origine intestinale e la *Lysteria monocytogenes*. Queste infezioni, con le quali il neonato viene in contatto durante o subito dopo il parto, a volte non sono molto appariscenti clinicamente, ma necessitano di una diagnosi accurata e di un trattamento antibiotico empirico.

In questa bambina è risultata solo positiva un'emocultura, ma per un agente che di regola non viene considerato come un patogeno (lo streptococco a-emolitico).

Gli pneumotoraci ricorrenti sono probabilmente da collegare con l'applicazione del ventilatore.

Escluso questo gruppo di patologie, di fronte alla persistenza dei segni e dei sintomi e al permanere della febbre, nonostante un trattamento antibiotico intenso, insieme alla presenza di epatosplenomegalia, infiltrati polmonari interstiziali, trombocitopenia ed esantema, il clinico si orienta verso un altro gruppo di malattie, più spesso trasmesse durante la gravidanza, fra le quali le eziologie classiche dell'epoca neonatale, quali la **toxoplasmosi**, l'infezione da **virus citomegalico**, l'infezione da **herpes simplex**, la sifilide e più di rado la tubercolosi.

La diagnosi clinica fra queste diverse affezioni è molto difficile, perché, come si sa, il feto e il neonato rispondono in modo monomorfo alle diverse infezioni: "il violino del neonato ha una sola corda". Escluse, attraverso gli esami, la toxoplasmosi, la malattia da CMV, da herpes simplex e da HIV, rimane da discutere di 2 affezioni: la sifilide e la tubercolosi.

La **sifilide congenita** inizia anch'essa con febbre, epatosplenomegalia, esantema maculo-papulare o vescicolo-bollosa, linfadenopatia, trombocitopenia e polmonite. Meno spesso c'è enterite. Ma le prove per la sifilide risultarono negative sia nel bambino che nella sua madre. E' vero che talvolta si può trovare una prova falsamente negativa in un lattante infettato tardivamente durante la gravidanza, ma i sintomi presenti in questo caso sono più in accordo con un'infezione intrauterina precoce.

Anche la **tubercolosi** può essere trasmessa attraverso la placenta; le manifestazioni cliniche variano a seconda dell'entità dell'inoculum e della sede della lesione. Anche in questo caso abbiamo febbre, polmonite, epatosplenomegalia e gastroenterite. La madre del bambino ha i segni di una precedente infezione con il bacillo di Koch, perché una reazione alla tubercolina positiva con oltre 20 mm di diametro è difficile che possa essere messa in connessione con la precedente vaccinazione con BCG. D'altra parte la madre non poteva aver trasmesso la tubercolosi al proprio figlio per via aerea, perché la radiografia del suo torace è risultata negativa.

Le diagnosi di malattie non infettive, con febbre, epatosplenomegalia, linfadenopatia, trombocitopenia ed esantema sono meno facili e più rare. Una **leucemia** o **immuno-**

deficienze acquisite (HIV-1) e **congenite** sono difficili da sospettare, dopo aver conosciuto i risultati della formula leucocitaria, delle sottopopolazioni dei linfociti T e delle immuno-globuline. Altre patologie a cui pensare possono essere: il **lupus neonatale** (con blocco cardiaco), **leistiocitosi**, la **sindrome emo-fagocitica** e alcune rarissime **malattie metaboliche**.

LA DIAGNOSI

Per chiarire la diagnosi, la lattante è stata sottoposta a biopsia epatica, a cielo aperto, al lavaggio broncoalveolare e all'esame dell'aspirato midollare.

All'ispezione della cavità addominale il fegato, l'omento e il peritoneo risultarono ricoperti da noduli duri, tipo granuli di miglio, del diametro di 1 mm, di colorito giallo. L'esame istologico del fegato mostrò un tessuto necrotico con scarsa formazione di granulomi: bacilli acido resistenti vennero riscontrati nei preparati dell'omento, del fegato e del lavaggio broncoalveolare. Si trattava, come risultò dall'esame delle colonie di *Mycobacterium tuberculosis*.

All'esame dell'aspirato midollare venne dimostrata una emofagocitosi eritrocitica, senza presenza di batteri acido-resistenti, che non furono ritrovati nemmeno nel liquido cerebro-spinale, anche dopo coltura.

Su queste basi venne fatta diagnosi di tubercolosi congenita, con presenza di una sindrome da emofagocitosi reattiva (SEFR).

La genesi della coagulazione intravascolare disseminata (CID) nella bambina non è chiara, anche se è stata descritta in corso di tubercolosi (miliare soprattutto) ed è stata attribuita alla crescita imponente dei micobatteri. Tuttavia i micobatteri non producono endotossine o tossine in generale che possano far precipitare la cascata coagulativa. Poiché nel nostro caso la CID rappresenta una complicazione secondaria, è giusto che inizialmente la terapia sia stata rivolta principalmente a controllare l'infezione da micobatteri.

Le lesioni cutanee sono di rado associate con la tubercolosi congenita: quando presenti esse sono descritte come piccole papule eritematose con crosta centrale. Inizialmente esse possono apparire come vescicole o pustole. Anche se non sono stati ritrovati micobatteri al loro interno, esse probabilmente rappresentano una diffusione embolica dei micobatteri.

La madre della piccola paziente è stata riconsiderata: essa è rimasta senza alcun sintomo specifico durante la gravidanza e il periodo successivo. Una TC del torace dimostrò un'adenopatia ilare destra e niente di patologico a carico del parenchima polmonare. Purtroppo la placenta non è stata esaminata. Il padre aveva una prova alla tubercolina negativa.

DIAGNOSI FINALE

1. Tubercolosi congenita disseminata con interessamento dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e dermatologico
2. Sindrome emofagocitaria reattiva
3. Coagulazione intravascolare disseminata

DISCUSSIONE

L'infezione tubercolare del neonato può essere di origine:

- a) congenita o
- b) perinatale

Nella forma congenita la diffusione è ematogena e avviene attraverso la vena ombelicale o l'aspirazione di liquido amniotico infetto, durante la gravidanza.

Nella forma perinatale la madre stessa o un'altra persona infetta possono trasferire la malattia attraverso le goccioline respiratorie. Quindi una diffusione ematogena nel primo caso e attraverso le vie aeree nel secondo.

I criteri diagnostici per una tubercolosi congenita sono i seguenti:

- 1) le lesioni tubercolari debbono essere presenti nella prima settimana di vita, anche se i sintomi possano presentarsi nella seconda settimana
- 2) debbono essere presenti granulomi epatici a testimonianza dell'origine ematogena (vena ombelicale) dell'infezione.
- 3) infezione della placenta o delle vie riproduttive della madre
- 4) esclusione della trasmissione postnatale dell'infezione

La prognosi della forma congenita e della forma perinatale è simile; la distinzione ha eminentemente un'importanza epidemiologica.

Sulla base di queste caratteristiche la diagnosi nella bambina è stata di tubercolosi congenita, anche se la madre non aveva avuto sintomi e non presentava interessamento del parenchima polmonare al momento della nascita. E' possibile che la madre abbia avuto una diffusione linfoematogena in gravidanza, per un primo contatto con il bacillo di Koch. Vi sono stati casi di tubercolosi congenita con lesioni tipiche della placenta, senza alterazioni a carico dell'apparato respiratorio. E' più facile che porti a una tubercolosi congenita l'infezione primaria della madre immediatamente prima o durante la gravidanza, in confronto a una riattivazione della malattia dopo una precedente infezione. Una volta di più la vaccinazione con BCG non ha svolto alcun ruolo preventivo.

Come mai, pur trattandosi di una tubercolosi congenita, i sintomi sono iniziati nella seconda settimana di vita e non erano già presenti alla nascita ?

I neonati infettati prima della nascita non mostrano sintomi che dopo una decina di giorni, perché i micobatteri crescono lentamente (ammesso che crescano) nell'ambiente ipossico intrauterino. Con la maggiore disponibilità di ossigeno, dopo la nascita, i micobatteri si moltiplicano attivamente. Nella tubercolosi postatale o perinatale invece sono necessarie almeno 4 settimane perché la malattia si manifesti.

In questa piccola bambina il preminente interessamento epatico suggerisce la trasmissione attraverso la vena ombelicale, mentre l'interessamento gastro-intestinale (feci con sangue, granulomi su tutto il peritoneo, adenite) suggerisce l'ingestione di liquido amniotico infetto.

In linea generale l'incidenza della tubercolosi congenita è rara; tuttavia l'aumentata prevalenza della tubercolosi nei soggetti fra 25 e 44 anni e in particolar modo nelle donne in stato di gravidanza ha fatto aumentare l'incidenza di nuovi casi. La diagnosi rimane comunque molto difficile perché il 75% della madri è assolutamente senza sintomi prima del parto.

Come abbiamo visto i **segni di sospetto** nel neonato sono rappresentati da:

- febbre
- difficoltà respiratoria
- epatosplenomegalia
- inizio dei sintomi nelle prime 2 settimane di vita.

L'intradermoreazione alla tubercolina è di poco aiuto a queste età della vita, per la facilità di ottenere risposte falsamente negative, tuttavia talvolta è possibile ottenere una risposta positiva. Quando vi sia un forte sospetto conviene intraprendere subito il trattamento antitubercolare, in attesa degli esami, per il grave rischio di andare incontro a una malattia rapidamente progressiva.

Una volta che gli esami non invasivi si siano dimostrati negativi e vi sia un sospetto molto forte, la biopsia epatica è il modo migliore per arrivare alla diagnosi. Nella piccolina in esame non poté essere eseguita la biopsia con ago, attraverso la parete addominale, per la presenza di alterazioni nel processo di coagulazione; con la biopsia a cielo aperto fu possibile d'altra parte ottenere altri rilievi (granuloma del peritoneo), comprovanti la tubercolosi congenita.

E' difficile che un lattante possa trasmettere la tubercolosi tossendo, perché egli manca della forza necessaria per espellere anche minime quantità di escremento.

In linea di massima la cura della tubercolosi nel neonato è la stessa di quella che si esegue nelle età successive: è indicato il trattamento con 4 farmaci antitubercolari: isoniazide, rifampicina, streptomina e pirazinamide per 2 mesi, seguiti da 10 mesi di isoniazide e rifampicina, se non abbiamo a che fare con un micobatterio resistente.

CONSIDERAZIONI PRATICHE

La tubercolosi, sia pure eccezionalmente, può essere congenita: può essere cioè già presente in un neonato.

La tubercolosi congenita si presenta con un quadro particolare (febbre, epato-splenomegalia, linfadenopatia), diverso da quello della tubercolosi delle età successive, nelle quali domina la localizzazione polmonare; l'interessamento di organi e apparati diversi deriva dalla diversa strada seguita dal micobatterio: quella ematogena per la tubercolosi congenita e quella aerogena per la tubercolosi post-natale e delle età successive.

Spesso sono necessarie 1-2 settimane perché nella tubercolosi congenita il quadro clinico e anatomico-patologico sia completo. Quindi la diagnosi non è sempre possibile all'inizio dei sintomi, ma, come capita spesso in pediatria, necessita di qualche giorno per apparire nella sua interezza.

Per questo il piccolo paziente va rivalutato di continuo, giorno dopo giorno, anche con la ripetizione di alcuni esami.

Va ricordato che nel 75% delle madri manca, durante la gravidanza, qualsiasi segno in base al quale sospettare un'infezione tubercolare.

Nelle persone provenienti da alcuni Paesi (India, Africa) la tubercolosi è ancora una malattia molto frequente.

** Da Journal of Pediatrics 2001,139, 124-9*