



Una febbre di difficile interpretazione: il caso di Diego

Chiara Gagliardone, Amelia Mascolo, Giovanni Pieri,
Roberta Maragliano, Lorenzo Andrea Bassi

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Una febbre di difficile interpretazione: il caso di Diego

La tubercolosi è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium Tuberculosis*. Sebbene in Italia sia ritenuta una patologia rara, è considerata la seconda causa di morte nel mondo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La diversità delle presentazioni cliniche e la natura non specifica della maggior parte dei sintomi rendono l'iter diagnostico molto complesso, ma una precoce diagnosi e l'impostazione di un'adeguata e tempestiva terapia farmacologica sono indispensabili per prevenirne la diffusione e per assicurare il recupero di un corretto accrescimento. Il caso clinico descritto è quello di un lattante marocchino di 6 mesi giunto alla nostra attenzione per febbre persistente e se, da un lato, evidenzia la complessità diagnostica dettata dalla netta prevalenza di sintomi generali aspecifici su quelli d'organo, dall'altro lato, sottolinea come siano fondamentali un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e degli esami che siano il più possibile mirati sulla base del sospetto diagnostico.

Difficult interpretation of a fever: Diego's clinical case

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium Tuberculosis*. Although it is a rare disease in Italy, it is considered to be the second leading cause of death in the world according to the World Health Organization (WHO). The diagnostic approach is often very complex, due to the vast differences among clinical features and its non-specific nature, but early detection and prompt pharmacological treatment are essential in order to prevent disseminated disease and to ensure proper growth and development. The clinical case presented involves a six-month-old child with persistent fever who was brought to our attention. Although the subject presents aspecific general organ related symptoms, it is of fundamental importance to elicit an accurate medical history, conduct a comprehensive physical examination and request necessary laboratory tests, specifically oriented to rule out the diagnosis of the suspected pathology.

Introduzione

Si definisce tubercolosi una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium Tuberculosis*. È considerata la seconda causa di morte nel mondo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel suo ultimo report sulla tubercolosi [1], l'OMS ha stimato che nel 2011 ci siano stati circa 9 milioni di nuove

diagnosi e 1.4 milioni di morti (di cui 990,000 in soggetti HIV-negativi e 430,000 in soggetti HIV-positivi), nonostante la disponibilità di efficaci trattamenti risolutivi nella maggior parte dei casi di malattia. Prevalente nei Paesi in via di sviluppo, in Italia la tubercolosi è considerata una malattia rara con circa 4,000 nuove diagnosi/anno e un'incidenza globale di 5-6 nuovi casi/100,000 residenti [2]. Sebbene la situazione non sia allarmante come in altre aree del mondo, il problema è attuale come conseguenza della massiccia immigrazione da Paesi in via di sviluppo, della diffusione dell'infezione da HIV, della diminuita sorveglianza della malattia e della comparsa di ceppi multiresistenti ai farmaci antitubercolari di prima linea. La popolazione pediatrica viene generalmente indagata per tubercolosi dopo la comparsa di sintomi o segni clinici suggestivi (casi passivi) o in seguito a contatto con un soggetto affetto o come screening routinario della popolazione immigrata (casi attivi) [3]. La principale fonte di contagio è il rapporto interumano con soggetti affetti da tubercolosi che presentano lesioni polmonari aperte (via aerogena) ed è favorita da sovraffollamento, precarie condizioni igienico-sanitarie, indigenza e malnutrizione. Prevalentemente ne sono colpiti i giovani adulti e gli anziani, ma, per la stretta vicinanza con queste categorie, l'età pediatrica non è esente da tale infezione e malattia [2].

Una corretta comprensione della storia clinica della patologia è necessaria per apprezzare sia la differente suscettibilità alla malattia, sia il diverso spettro di manifestazioni cliniche osservate nella popolazione pediatrica [3]. Sulla base di studi condotti su modelli sperimentali, sono state definite quattro fasi nella patogenesi della tubercolosi: i) inalazione del *Mycobacterium Tuberculosis*, con la conseguente fagocitosi dei bacilli da parte dei macrofagi alveolari e, spesso, la loro immediata uccisione mediante meccanismi battericidi; ii) arruolamento in sede polmonare di cellule infiammatorie quali linfociti T, monociti, neutrofili e cellule dendritiche, causato dalla produzione di citochine (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, ecc.) prodotte in risposta alla proliferazione intracellulare dei bacilli sopravvissuti; iii) controllo della proliferazione dei Micobatteri attraverso un'efficiente interazione tra cellule e la formazione del granuloma, che possono rappresentare il sito di infezione localizzata primaria o possono stabilizzarsi come infezione latente; iv) tubercolosi post-primaria, risultato della persistenza di bacilli vitali e del fallimento di un efficace controllo immunitario, che si traduce in una riattivazione dell'infezione latente e in una diffusione del *Mycobacterium Tuberculosis* in aree polmonari adiacenti e nel torrente sanguigno con conseguente interessamento di organi a distanza [4].

Si definisce infezione il semplice contatto con il bacillo tubercolare; si definisce malattia tubercolare il mancato controllo della proliferazione batterica da parte del sistema immunitario del soggetto, con possibile comparsa di sintomi clinici. Differenziare le due condizioni è fondamentale: la prima interessa quasi un terzo della popolazione mondiale ed è una condizione non contagiosa e non rilevabile agli esami microbiologici e radiologici; la seconda si sviluppa in circa il 10% dei soggetti infetti con un rischio di evoluzione tanto più elevato quanto minore è l'età del soggetto e possiede un tasso di mortalità di circa il 20% in età pediatrica. Clinicamente prevalgono i sintomi generali su quelli d'organo: disappetenza, mancato accrescimento, astenia, febbre e sudorazioni sono spesso associate a sintomi da interessamento delle vie aeree quali tosse e/o wheezing persistenti [5].

Nella pratica clinica, l'esame diagnostico di primo livello è l'intradermoreazione secondo Mantoux (IDR). Questa consiste nell'iniezione intradermica di derivati proteici purificati di *Mycobacterium Tuberculosis* (PPD) e nell'interpretazione dell'infiltrato cutaneo che si viene eventualmente a formare (negativa se infiltrato cutaneo <5 mm). L'IDR ha i vantaggi di avere un costo ridotto, una facile applicabilità e una sensibilità del 75-80% nei soggetti immunocompetenti, ma ha i limiti di richiedere una seconda visita e di avere una specificità ridotta nei soggetti immunocompromessi e nei soggetti vaccinati per il bacillo di Calmette e Guérin (BCG). Se l'intradermoreazione secondo Mantoux risulta positiva, la diagnosi va supportata da metodiche in vitro quali il Quantiferon-test (valuta tramite ELISA la produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T specifici per gli antigeni del *Mycobacterium Tuberculosis* in seguito a stimolazione) o il T spot TB (tramite ELISPOT misura il numero di cellule T specifiche

per *Mycobacterium Tuberculosis* capaci di produrre IFN- γ), entrambi rapidi, altamente sensibili e specifici. La diagnosi di certezza si basa sull'identificazione del patogeno attraverso diverse metodiche microbiologiche ed istologiche: i) osservazione microscopica diretta tramite microscopio ottico dopo colorazione di Ziehl-Nielsen, Kinyoun e Giemsa o al microscopio a fluorescenza attraverso l'uso di diodi luminosi o dopo colorazione con auramina; ii) dimostrazione della crescita bacillare in terreni colturali solidi o liquidi, tecnica con elevata sensibilità e specificità, caratterizzata, però, da lunghi tempi di esecuzione; iii) individuazione di DNA specifico, meno sensibile degli esami colturali, ma altamente specifica e decisamente più rapida; iv) ricerca di antigeni bacillari; v) ricerca di caratteristiche istologiche compatibili con la presenza del *Mycobacterium Tuberculosis* su campioni tissutali fissati con ematossilina-eosina o Papanicolaou. Per l'attuazione di tali metodiche è necessario avere un adeguato campione di materiale biologico: essudato, escreato (non sempre facile da ottenere spontaneamente nei bambini più piccoli data la frequente incapacità ad espettorare), aspirato gastrico, feci, urine, liquor, liquido articolare, ascitico e pleurico o biopsia linfonodale, ossea del tratto gastro-enterico e genito-urinario [3, 6]. Gli studi di imaging rivestono una grande importanza nella diagnosi della malattia tubercolare. La radiografia del torace, prima fra tutti, permette con le proiezioni anteroposteriore e latero-laterale di individuare eventuali localizzazioni tubercolari polmonari; i reperti riscontrabili sono vari, ma una marcata adenopatia ilare, con o senza compressione delle vie aeree, è altamente suggestiva per un interessamento da *Mycobacterium Tuberculosis*. L'ecografia ha la sua rilevanza nel confermare la presenza di versamento pleurico e pericardico e nell'individuazione delle linfadenopatie addominali. La tomografia computerizzata (TC), sebbene molto utile nella visualizzazione anatomica, trova poche applicazioni a causa del costo e delle radiazioni elevati e dovrebbe essere riservata ai casi complicati [3-6].

I farmaci antitubercolari sono utilizzati sia per la profilassi nei soggetti a rischio (infezione bacillare) sia per la terapia della malattia. Infatti, oltre alla classica cura del paziente, gli intenti della sanità pubblica sono quelli di limitare il più possibile la trasmissione del bacillo di Calmette e Guérin e di prevenire l'emergente resistenza ai farmaci (riducendo la popolazione infetta dalla quale possono originare i ceppi mutanti). Attualmente i farmaci di prima linea impiegati sono Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Streptomina ed Etambutolo. La terapia antitubercolare preventiva è consigliata nei soggetti venuti a contatto con persone affette (casi attivi), nei soggetti con recente viraggio della reazione tubercolinica e nei soggetti tubercolino-positivi con particolari fattori di rischio (diabete mellito, terapia immunodepressiva, leucemie, linfomi, sieropositività per HIV o AIDS conclamato); lo schema terapeutico è deciso sulla base della categoria di appartenenza del soggetto infetto. Per la tendenza del bacillo tubercolare ad andare incontro a resistenze farmacologiche, i bambini con malattia non complicata devono essere trattati per i primi due mesi con triplice terapia antibiotica (Isoniazide, Rifampicina e Pirazinamide) e nei seguenti quattro mesi con Isoniazide e Rifampicina; invece, i bambini che presentano un'alta carica bacillare, un interessamento polmonare esteso e/o cavitario o provenienti da aree con un'elevata prevalenza di ceppi resistenti alla Rifampicina devono essere trattati nei primi due mesi con quattro farmaci (Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide ed Etambutolo). La somministrazione di Etambutolo, a causa degli importanti effetti collaterali visivi (neurite ottica), è sconsigliato nei bambini non collaboranti nell'esecuzione di test di funzionalità visiva e, pertanto, in tali casi sostituito dalla Streptomina [1].

Descriviamo il caso clinico di un lattante marocchino di 6 mesi, giunto alla nostra attenzione nel maggio 2012, ricoverato presso il reparto Degenza della Clinica Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per febbre persistente.

Caso clinico

Diego, bimbo marocchino di 6 mesi.

Diego è nato da parto eutocico a termine, dopo gravidanza caratterizzata da diabete gestazionale e riscontro di positività materna per HbsAg; alla nascita, per tale motivo, è stato sottoposto a prima dose di vaccino anti-HBV ed immunoprofilassi. In anamnesi, segnalata ipoglicemia neonatale transitoria trattata con alimentazione precoce; restante periodo neonatale decorso nella norma.

In seguito il piccolo ha sempre sostanzialmente goduto di buona salute sino alla fine di aprile 2012, quando è comparsa febbre (TC massima 39.5°C), responsiva a paracetamolo. Per persistenza della sintomatologia, è stata intrapresa terapia antibiotica con Amoxicillina per via orale per 7 giorni, senza abbassamento della temperatura corporea. In data 02/05/12, pertanto, Diego presso altra Sede ha eseguito accertamenti ematochimici (riscontro di leucocitosi neutrofila e PCR 4.88 mg/dl), radiografia del torace (negativa per addensamenti), ecocardiografia (nella norma) ed è stato sottoposto a terapia antibiotica dapprima con Cefotaxime (03/05-06/05/12), quindi con Ceftriaxone (06/05-09/05/12).

In data 10/05/12, per mancata risoluzione della sintomatologia, il piccolo è stato trasferito presso il reparto Degenza della Clinica Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per la prosecuzione degli accertamenti e per le cure del caso. All'ingresso, Diego si presentava febbrile, vigile e reattivo con un'obiettività cardio-toracica ed addominale nella norma (lieve splenomegalia) e stazioni linfonodali superficiali apparentemente indenni.

Per il riscontro all'esame emocromocitometrico di un numero assoluto di globuli bianchi e, specificatamente, di monociti superiore alla norma, nel sospetto di una leucosi all'esordio (Leucemia Mielomonocitica Giovanile, JMML [7]), sono stati eseguiti ecografia addome completo (10/05; lieve incremento dimensionale della milza con diametro bipolare di 8.2 cm ad ecostruttura omogenea, restante obiettività nella norma), radiografia del torace (11/05; comparsa di tumefazione del corno ilare inferiore di sinistra in prima ipotesi compatibile con linfadenopatia ilare, in assenza di addensamenti parenchimali flogistici), valutazione morfologica di striscio di sangue periferico (12/05; 11% monociti, presenza di precursori mieloidi), valutazione morfologica di agobiopsia midollare (12/05; 8% monociti, pathway maturativo conservato nelle cellule mieloidi) e screening molecolare di anomalie genetiche mediante RT-PCR su sangue midollare (12/05; negativo per i riarrangiamenti studiati per leucemie linfatiche, leucemie mieloidi, riarrangiamenti MLL e ITD).

Esclusa un'eziologia ematologica del quadro febbrile, nel sospetto di infezione da Mycobacterium Tuberculosis per il riscontro di linfadenopatia ilare sinistra alla radiografia del torace del 11/05, nella medesima giornata è stata eseguita intradermoreazione secondo Mantoux (IDR), risultata positiva a 48 ore con un infiltrato di 5-6 mm e a 72 ore di 8 mm. Pertanto, si è proceduto alla ricerca del bacillo su aspirato gastrico, feci e urine ed ai prelievi ematici per l'esecuzione del Quantiferon-test, che ha confermato tale diagnosi (risultato positivo pervenuto il 18/05/12). La radiografia del torace di controllo del 17/05 ha evidenziato la comparsa di un addensamento parenchimale a limiti sfumati in campo mediobasale sinistro, un aspetto reticolo-nodulare del disegno polmonare su entrambi i campi polmonari in periferia e salienza del profilo mediastinico di destra. Previa somministrazione dal 17/05 di terapia antibiotica multipla (Amikacina, Ampicillina e Teicoplanina), il 18/05 è stata eseguita TC torace che ha confermato la presenza di esteso addensamento parenchimale consolidativo plurisegmentario con broncogrammi aerei al lobo inferiore sinistro, ispessimento diffuso dell'interstizio interlobulare, non riconducibile a polmonite interstiziale, associato a micronodularità a distribuzione peribroncovasale e presenza di grossolane tumefazioni marcatamente ipodense con nucleo centrale colliquato, necrotico, di forma ovalare, in prima ipotesi compatibili con voluminosi linfonodi colliquati. Il 19/05 si è assistito ad un completo e persistente sfebbramento. Posta diagnosi di tubercolosi polmonare estesa, previa

comunicazione in data 24/05 della positività per Bacillo di Koch delle indagini molecolari su aspirato gastrico eseguite il 14/05/12, dal 25/05 è stata intrapresa secondo le linee guida più recenti (WHO 2010) terapia antibiotica combinata antitubercolare con Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide ed E-tambutolo; l'inizio della terapia con quest'ultimo farmaco è stato posticipato al 29/05 per permettere l'esecuzione della valutazione oculistica basale. In data 08/06/12, la rivalutazione della radiografia del torace ha mostrato reperti compatibili con la naturale evoluzione della patologia infettiva (aumento dell'estensione dell'addensamento parenchimale flogistico in sede parailare al campo medio di sinistra e comparsa di ulteriore piccola e sfumata mazzatura flogistica a ridosso dell'ilo polmonare destro; immo modificata l'interstiziopatia polmonare con aspetto microreticolo-nodulare), mentre la rivalutazione molecolare della presenza di Mycobacterium Tuberculosis su aspirato gastrico è risultata negativa. Vista la buona compliance del piccolo all'assunzione della terapia antitubercolare per via orale e la buona tollerabilità (fatta eccezione per un modico aumento delle transaminasi riscontrato il 07/06), il 09/06/12 si è deciso per la dimissione. Le rivalutazioni a due mesi e a sei mesi dall'inizio della terapia hanno confermato l'assenza del bacillo di Calmette e Guérin nelle colture di aspirato gastrico.

Discussione e conclusioni

Dal caso clinico descritto si evince quanto complessa sia la diagnosi della malattia tubercolare, ma l'impegno diagnostico è pari all'importanza di una diagnosi e di un trattamento precoce. Infatti, solo in questo modo è possibile prevenire la diffusione dell'infezione ed assicurare al bambino malato il recupero di un corretto accrescimento. Affinché tale obiettivo sia raggiunto, è necessario valorizzare i pochi sintomi funzionali, procedere ad una rigorosa anamnesi che indaghi approfonditamente la natura dell'esposizione ed eseguire uno scrupoloso esame obiettivo.

Nel caso clinico soprariportato, la barriera linguistica ha reso impossibile la raccolta di un'accurata anamnesi familiare, ma, alla luce della diagnosi di tubercolosi polmonare estesa di Diego, sono state eseguite nei genitori intradermoreazione secondo Mantoux, risultata positiva per entrambi, e radiografia del torace, negativa per ambedue. Questo dato conferma l'importanza di un'adeguata profilassi dell'infezione da Mycobacterium Tuberculosis nella prevenzione della trasmissione dell'infezione e della malattia tubercolare. Profilassi che dovrebbe essere basata sull'implementazione delle condizioni igienico-sanitarie, sul miglioramento del sistema nazionale di sorveglianza della tubercolosi (con particolare riguardo alle notifiche dei vari laboratori, alla sorveglianza della farmacoresistenza e al monitoraggio dell'esito della terapia) e sull'attivazione di programmi di educazione sanitaria mirati alla sensibilizzazione su tale argomento. A differenza dell'utile chemioterapia profilattica, la vaccinazione antitubercolare BCG non previene l'infezione, ma se somministrato al bambino induce un'efficace protezione nei confronti della malattia disseminata e della meningite tubercolare, riducendone la mortalità. Alla luce di tali dati, è auspicabile per il futuro affiancare alla precoce diagnosi di infezione e malattia, l'individuazione di categorie a rischio che possano beneficiare della vaccinazione antitubercolare.

Bibliografia

1. URL: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>.
2. URL: <http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf>.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012;367:348-361.
4. Zuniga J, Torres-Garcia D, Santos-Mendoza T et al. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:193923.

5. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006;118(5):e1350-1359.
6. McNerney R, Maeurer M, Abubakar I et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *J Infect Dis* 2012;205(Suppl. 2):S147-S158.
7. Yoshimi A, Kojima S, Hirano N. Juvenile myelomonocytic leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and management considerations. *Paediatr Drugs* 2010;12(1):11-21.