

# Appendicite, anzi no yersiniosi, anzi no tubercolosi!

ALESSANDRO CONSOLARO, MARTINA FORNARO, LINDA BALANZONI, MICHELE CORROPOLO<sup>1</sup>, SARA PECORI<sup>2</sup>, ENRICO VALLETTA<sup>3</sup>

Scuola di Specializzazione in Pediatria, <sup>1</sup>Chirurgia Pediatrica, <sup>2</sup>Anatomia Patologica, <sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Università di Verona

Questo percorso clinico, con le tradizionali interruzioni per il miglior coinvolgimento del lettore, riguarda un caso non comune, ma molto istruttivo, su un problema in larga misura dimenticato, anche nella sua patogenesi e diagnosticabilità, ma tornato alla ribalta per i bambini, come questo, vissuti fuori dall'Italia e particolarmente in Africa. Nel "Digest" di questo numero si trovano più larghi e puntuali riferimenti ai problemi diagnostici e specificamente ai test in uso per questa malattia.

## IL CASO

I. è un bambino nato in Italia da genitori marocchini. Vive con i genitori e tre fratelli in un'area rurale della provincia di Verona. Periodicamente torna in Marocco dai parenti. Lo vediamo per la prima volta in Pronto Soccorso (PS), all'età di 5 anni, per dolore addominale da circa dieci giorni, vomito e febbre. Le condizioni generali sono molto scadute (peso 14,5 kg; 3° centile) e il quadro clinico è quello dell'addome acuto. La radiografia diretta dell'addome mostra multipli livelli idroaerei, e l'ecografia rivela un importante versamento peritoneale e ispessimento della parete intestinale. Il bambino viene operato d'urgenza nel sospetto di appendicite acuta. All'apertura dell'addome fuoriesce una notevole quantità di liquido sieromattico; il peritoneo è interessato da un diffuso processo granulomatoso, con noduli brunastri del diametro di 3-5 mm e retrazione dell'omento. Macroscopicamente, l'appendice appare necrotica e perforata. Si esegue appendicectomia e vengono prelevati campioni di liquido peritoneale, del peritoneo parietale e dell'omento. La coltura per

## APPENDICITIS, OR RATHER YERSINIOSIS, OR RATHER TUBERCULOSIS!

(Medico e Bambino 2009;28:39-42)

### Key words

Granulomatous peritonitis, Granulomatous appendicitis, Extrapulmonary tuberculosis, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*, Immigrants

### Summary

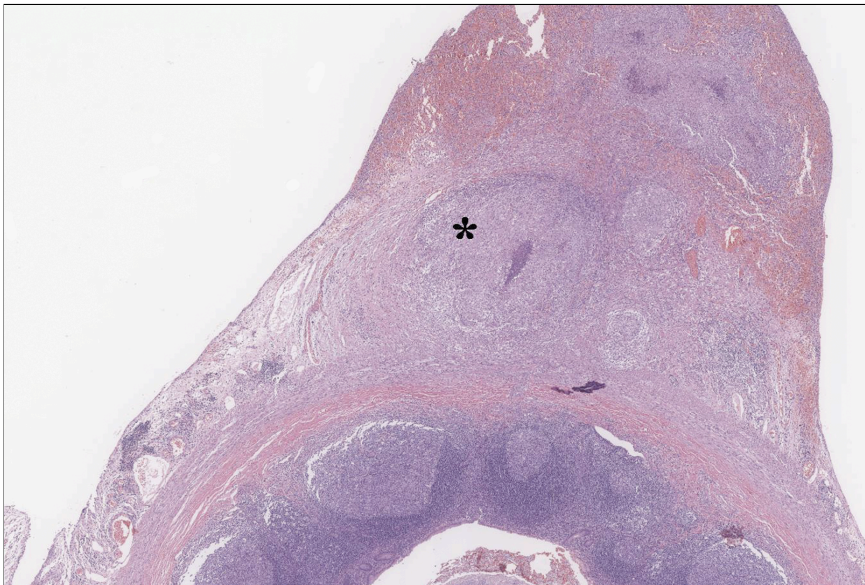
We describe the case of a 5-year boy, born from Moroccan parents, who underwent surgery for acute appendicitis and granulomatous peritonitis. Histopathological and serological findings were suggestive of *Yersinia pseudotuberculosis* infection. All investigations (excluding QuantiFERON-TB test) were negative for a *Mycobacterium tuberculosis* infection. Several months later he developed lumbo-aortic and mesenteric nodal enlargement and pulmonary hilar lymphadenopathy and tuberculin skin test became positive. A four-drug therapy for tuberculosis disease was eventually decided with good clinical response. Difficulties in diagnosing tuberculous peritonitis and need for careful surveillance of people immigrating from countries endemic for tuberculosis are discussed.

batteri aerobi e anaerobi e per lieviti è negativa. L'esame istologico mostra un'appendice vermiforme con spiccata iperplasia linfoide a carattere follicolare, comprendente numerosi granulomi epitelioidi gigantomitotici con necrosi micro-asciutta in sede sierosa e sottosierosa (Figura 1). Il quadro istopatologico è suggestivo di infezione da *Yersinia pseudotuberculosis*.

**Prima tappa:** qui ci sarebbe un primo spazio per azzardare una diagnosi sul

campo. Provateci, magari solo interrompendo la lettura per 60 secondi e scrivendo la vostra diagnosi su un foglietto. Noi andiamo avanti con gli accertamenti.

La ricerca di bacilli alcol-acido-resistenti (Ziehl-Neelsen) e la PCR (Polymerase Chain Reaction) per *Mycobacterium tuberculosis* sono negative. La radiografia del torace, la Mantoux, e la ricerca di *Mycobacterium tuberculosis* nell'aspirato gastrico sono negati-



**Figura 1.** Appendice vermiforme. Granulomi epitelioidi con necrosi microvascolare (\*) (colorazione ematossilina-eosina, 2,5x).

ve. Negative anche le coproculture per virus e batteri. Solo il test *Quantiferon-TB* dà un risultato positivo. Il decorso post-operatorio è lungo e difficile con necessità di politerapia antibiotica a rotazione (metronidazolo, ampicillina, tobramicina, meropenem e cotrimossazolo) e nutrizione parenterale per quasi tre settimane. L'ecografia dell'addome mostra la persistenza del processo infiammatorio e del versamento peritoneale. Giungono i risultati della sierologia per *Yersinia pseudotuberculosis I e III*, che risulta modestamente positiva (1:160 e 1:80 rispettivamente). Alla dimissione la diagnosi è di infezione da *Yersinia pseudotuberculosis* con appendicite acuta e peritonite granulomatosa. Dopo circa 3 mesi di follow-up perdiamo di vista il bambino.

**Seconda tappa:** voi siete d'accordo? È stato un comportamento oculato e prudente? Voi come vi sareste comportati? Avete, diciamo, 5 minuti per pensarci su, e magari scriverlo sul margine o su un foglietto a parte.

Un anno e mezzo dopo, I. ricompare in PS per addominalgia e febbre da alcuni giorni, un episodio di vomito, alvo regolare. Il peso è 19,5 kg (25°

centile). Il quadro clinico, questa volta, non sembra preoccupante, anche se gli esami ematochimici sono tutt'altro che tranquilli: Hb 12,2 g/dl; GB 24.000/mm<sup>3</sup> (neutrofili 75%); PCR (proteina C reattiva) 53,5 mg/l; VES 55 mm/1 h. L'ecografia dell'addome mette in evidenza, in sede mesenterica, perigastrica e parailiaca multipli linfonodi globosi aumentati di volume, i maggiori di circa 2 cm di diametro. Decidiamo di ripercorrere l'iter diagnostico pensando in primo luogo a una TB. Questa volta la Mantoux mostra un'area di infiltrazione intensa, quasi emorragica, di diametro > 2 cm a 48 ore, alla radiografia del torace si apprezza un'adenopatia ilare (Figura 2) e il test *Quantiferon-TB* si conferma positivo. Si è invece negativizzata la sierologia per *Yersinia*. Per cercare una conferma al sospetto, che si fa sempre più forte, di un'infezione tubercolare (una TB, forse al lavoro ormai da quasi due anni, e forse invece "naturalmente" in parziale remissione) e per escludere qualsiasi residua ipotesi neoplastica (ormai dopo due anni e mezzo assolutamente improbabile) preleviamo, per via laparoscopica, un linfonodo mesenterico. Purtroppo, l'istologia ci crea ancora qualche problema di interpretazione: il quadro è di iperplasia linfoide a ca-

rattere follicolare con granulomi epitelioidi, talora con aspetti di necrosi microvascolare. Morfologia che, pur non escludendo la possibile natura tubercolare a cui assomiglia, è tuttora più suggestiva per una infezione tubercolare da *Yersinia*. Ziehl-Neelsen e PCR per *Mycobacterium tuberculosis* sono negative (ma questa è la regola nella grandissima maggioranza delle tubercolosi del bambino), ma lo è anche la PCR per *Yersinia*. Nonostante questo (e nonostante la negatività della radiografia del torace dei tre fratelli e dei genitori) la storia di I. e il complesso dei dati clinici ci convincono dell'origine tubercolare della malattia che decidiamo di trattare con quadruplice terapia per tre mesi (rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo) e successivamente con rifampicina, isoniazide ed etambutolo. Contemporaneamente escludiamo un'assai improbabile malattia di Crohn con colon-ileoscopia e biopsie.

**Terza tappa:** a questo punto, siete ragionevolmente soddisfatti del trattamento indicato? Vi rimane qualche dubbio, qualche aspetto non completamente chiarito? Se sì, scrivete anche questo nel vostro foglietto o sui margini della rivista e passate a leggere le conclusioni del caso e la successiva discussione.

A 6 mesi dall'inizio della terapia le condizioni del bambino sono nettamente migliorate. Il peso è 21,5 kg (30° centile). VES e PCR sono tornate normali, e i linfonodi addominali appaiono ridotti di volume, conglomerati, talora con aspetto colliquativo.

## DISCUSSIONE

Il caso di I. ci fa riflettere su almeno tre aspetti clinici rilevanti: la difficoltà nella diagnosi differenziale delle peritoniti granulomatose, l'insidiosità di presentazione nei casi di tubercolosi addominale e, infine, la rinnovata attenzione nei confronti dell'infezione tubercolare resa necessaria dai crescenti flussi migratori nel nostro Paese.

Il primo punto ha a che vedere con

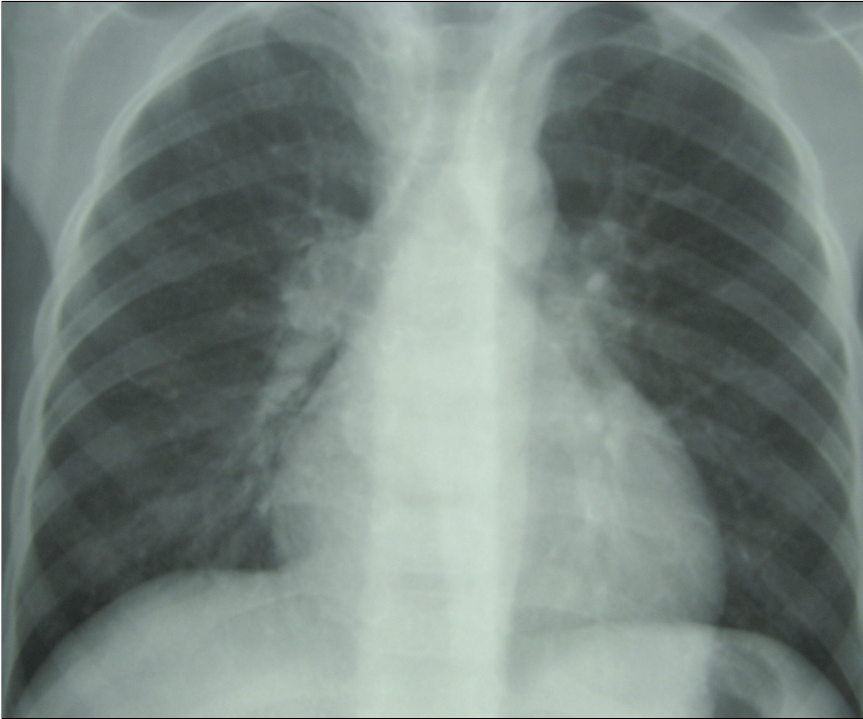


Figura 2. Radiografia del torace che mostra una adenopatia ilare.

la rarità dell'appendicite e, ancor più, della peritonite granulomatosa e con la rilevanza delle patologie che devono essere pensate e indagate. La diagnosi differenziale include la malattia di Crohn, la sarcoidosi e le infezioni da *M. tuberculosis*, *E. vermicularis*, actinomiceti e yersinie. Lo 0,1-2% delle appendicectomie evidenziano un'appendicite granulomatosa e, nella maggioranza dei casi, l'eziologia resta sconosciuta<sup>1</sup>. Fino al 25% delle appendiciti granulomatose possono essere secondarie a un'infezione da *Yersinia*<sup>1</sup> e in questo senso sembravano inizialmente andare sia l'aspetto istologico delle lesioni sia la positività sierologica per la *Yersinia*. Quest'ultima, in realtà a un titolo non particolarmente elevato, è stata da noi valorizzata forse più del suo reale significato, anche per la concomitante povertà di elementi che sostenessero l'alternativa diagnostica della tubercolosi. La ripetizione, a distanza di qualche settimana, del titolo anticorpale per verificarne l'incremento avrebbe certamente fornito un ulteriore elemento di valutazione.

Il secondo aspetto riguarda le difficoltà diagnostiche della tubercolosi

addominale e la relativamente scarsa sensibilità dei diversi test diagnostici<sup>2</sup>. In realtà ne avevamo a disposizione uno, lo IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*, nome commerciale *Quantiferon-TB*) che è il test oggi suggerito, per la maggiore sensibilità e specificità rispetto alla Mantoux. Noi avevamo deciso di trascurarlo, in quanto test nuovo, ma non avremmo dovuto.

Inoltre, come tutti, avevamo scarsa o nulla esperienza con la TB addominale, ormai obsoleta e che da moltissimi anni non esiste in Italia.

La peritonite è un evento meno raro nei giovani adulti, ma poco comune negli adolescenti e raro nei bambini, ed è conseguente a disseminazione per via ematica (peritonite generalizzata) o per contiguità da linfonodi addominali, da un focus intestinale o genitourinario (peritonite localizzata)<sup>2</sup>. Il quadro clinico non ha carattere di specificità, includendo il dolore addominale, l'ascite, la febbre non elevata e l'inappetenza. Nessuno dei consueti accertamenti laboratoristici o radiologici è, da solo, sufficiente ad assicurare la diagnosi di peritonite tubercolare ed è stato recentemente elaborato

un algoritmo diagnostico che consenta di utilizzare al meglio le performance dei singoli test<sup>3</sup>. L'approccio laparoscopico è fortemente consigliato per il caratteristico aspetto macroscopico dell'infezione peritoneale e per l'importante contributo diagnostico (coltura del liquido ascitico, biopsie) che è in grado di offrire<sup>3,5</sup>.

Nel nostro caso la presenza di un ispessimento della parete intestinale e la sede dei linfonodi (mesenterica, perigastrica e perilare), oltre all'assenza di patologia urinaria, sembra indicare l'origine primariamente intestinale della patologia riscontrata. Va detto che la tubercolosi primitivamente intestinale, comune un tempo, è praticamente scomparsa in tutto l'Occidente, dove l'utilizzazione e la distribuzione del latte, fonte di questo tipo di patologia, sono di regola industrializzate e controllate fin dall'origine, ed è addirittura dimenticata nei testi classici, tra cui lo stesso *Nelson*. Poiché è compresente anche un'adenopatia tracheobronchiale, le conclusioni si fanno però incerte e confuse. Non si potrebbe escludere né una localizzazione intestinale secondaria a ingestione di *Mycobacterium tuberculosis* dal linfonodo paratracheale, né una doppia infezione: respiratoria, aerogena da *Mycobacterium tuberculosis* e intestinale da ingestione di latte infetto da *Mycobacterium bovis*.

La cutipositività alla reazione, come nelle condizioni di anergia (debilitazione generale, marasma, disseminazione miliare, meningite, infezione recente, concomitanza con morbillo o con altre infezioni acute anergizzanti, compresa la vaccinazione con virus vivi)<sup>3</sup>, di cui la prima era forse da prendere in maggior considerazione, può essere transitoriamente negativa. Il fatto che la TB addominale sia frequente (*vedi* oltre) nel Marocco, Paese ad alta diffusione della pastorizia e a basso controllo della TB negli animali da latte, non è che una conferma della presunta probabile eziologia della nostra linfadenite.

Quanto alla ricerca diretta del micobatterio nel liquido gastrico, questa è risultata sempre praticamente negativa in pediatria, dove sempre o quasi

la malattia è tipicamente "chiusa"; lo stesso si può dire per la ricerca del micobatterio nel liquido sierosittico, come lo era nel nostro caso il liquido ascitico, anche se rinforzata dalla PCR<sup>3,5</sup>. Per tornare al *QuantiFERON-TB* aggiungeremo che misura la concentrazione di IFN- $\gamma$  nel sangue intero dopo stimolazione dei linfociti T con antigeni tubercolari specifici; è accreditato di ottima affidabilità nell'adulto con tubercolosi, con sensibilità e specificità superiori al test intradermico. Non è influenzato dalla vaccinazione con BCG ed è raccomandato in tutte le situazioni nelle quali è oggi impiegato il test intradermico, con particolare riguardo allo screening dei contatti, degli immigrati recenti e nei programmi di sorveglianza per il controllo dell'infezione nei luoghi di lavoro<sup>6,7</sup>. Possibili cause di falsa negatività del test sono la linfopenia e il trattamento prolungato con farmaci antitubercolari (in entrambe le situazioni, per ridotta produzione di IFN- $\gamma$ ). Recenti linee guida anglosassoni<sup>6-8</sup> raccomandano l'introduzione diffusa del test *QuantiFERON-TB* nella pratica clinica, pur riconoscendo, per quanto riguarda l'età pediatrica, la carenza di dati specifici e la necessità di studiarne ulteriormente i possibili ambiti di utilizzo. Le esperienze, che pure si stanno accumulando, sono ancora insufficienti per definire il ruolo del test nel bambino<sup>9-12</sup>.

L'ultimo rilievo riguarda i dati di sorveglianza della tubercolosi in Italia, il loro andamento negli anni più recenti e alcune peculiarità epidemiologiche pertinenti al nostro caso clinico. Dalla seconda metà del 1900 fino agli anni '80 si è assistito a una progressiva riduzione della frequenza della tubercolosi nella popolazione italiana, mentre negli ultimi venti anni il trend è rimasto stabile e per la pediatria vicino allo zero. L'attuale situazione epidemiologica è caratterizzata da una bassa incidenza di tubercolosi nella popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e dall'emergere di ceppi tubercolari multiresistenti<sup>13</sup>. Nel 2006, il tasso grezzo annuale di incidenza della tubercolosi è

stato pari a 7,47 casi/100.000 abitanti con un valore vicino allo zero per la pediatria (con un valore < 2 casi/100.000 abitanti nella fascia d'età 0-14 anni<sup>14</sup>, di cui circa la metà, il 46,2%, riguarda "cittadini non italiani", di cui almeno 1/3 di questi provenienti dal continente africano). L'incidenza della tubercolosi extrapulmonare, pur mostrando un costante incremento negli ultimi 50 anni, si mantiene < 2 casi per 100.000 abitanti. Per contrasto, è interessante notare come l'incidenza di tubercolosi peritoneale rappresenti un importante problema sanitario nelle zone in via di sviluppo e, segnatamente, in Marocco, Paese nel quale il nostro I. si era più volte recato<sup>4,15</sup>.

Particolare attenzione, quindi, alle fasce di popolazione di recente immigrazione essendo consapevoli, per di più, della relativa rarità della tubercolosi in età pediatrica e delle difficoltà diagnostiche nelle, non frequenti, forme extrapulmonari.

### Indirizzo per corrispondenza:

Enrico Valletta  
e-mail: [enrico.valletta@azosp.vr.it](mailto:enrico.valletta@azosp.vr.it)

### Bibliografia

1. Lamps LW, Madhusushan KT, Greenon JK, et al. The role of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:508-15.
2. Starke F, Munoz FM. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18° ed., Elsevier Ed, 2007:1240-54.
3. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis: presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;11:685-700.
4. El Abkari M, Benajah DA, Aqodad N, Benouna S, Oudghiri B, Ibrahim A. Peritoneal tuberculosis in the Fes University Hospital (Morocco). Report of 123 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:377-81.
5. Tazzioli G, Farinetti A, Gelmini R, Longo G, Barbolini G, Saviano M. Tuberculous peritonitis in no risk patients: diagnostic approach. *ANZ J Surg* 2005;75:247-8.
6. Mazurek GH, Jereb J, Iademarco MF, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54:49-55.
7. Bartolozzi G. La prova con il QuantiFERON TB-2G nella diagnosi differenziale fra tubercolosi attiva e malattie da micobatteri non tubercolari. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2007;10(2) <http://www.medicoebambino.com>

### MESSAGGI CHIAVE

- La TB, in Italia, è da tempo ai minimi storici, con un tasso grezzo di incidenza inferiore a 2 casi/100.000 abitanti/anno per i soggetti nella fascia di età inferiore ai 15 anni.
- La metà di questi eventi è a carico di cittadini non italiani, 1/3 dei quali nati in Africa.
- Se questo è vero per la TB polmonare (in genere limitata ad adenopatia), questo è ancora più vero per le localizzazioni extra-polmonari e in particolare per la localizzazione intestinale-peritoneale.
- I test di laboratorio per il riconoscimento diretto (anche dopo rinforzo mediante PCR - *Polymerase Chain Reaction*) di *Mycobacterium tuberculosis* sono molto poco sensibili.
- Per i test generici di infezione TB si confrontano il test "antico" di intradermoreazione tubercolinica e il test "recente", IGRA o *QuantiFERON-TB*, che misura la risposta in vitro allo stimolo con antigeni tubercolari specifici. Quest'ultimo risulta superiore per sensibilità, specialmente nelle condizioni di anemia iniziale e transitoria.

/\_tubercolosi\_qft\_quantiferon\_trattamento\_diagnosi\_bcg.

8. NICE CG 33. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Marzo 2006. [www.nice.org.uk/CG033](http://www.nice.org.uk/CG033).
9. Molicotti P, Bua A, Mela G, et al. Performance of QuantiFERON-TB testing in a tuberculosis outbreak at a primary school. *J Pediatr* 2008;152:585-6.
10. Taylor REB, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. *Arch Dis Child* 2008;93:200-3.
11. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* 2008;3:e2624.
12. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006;61:616-20.
13. Ministero della Salute. Epidemiologia della tubercolosi in Italia (anni 1995-2005). [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_613\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_613_allegato.pdf).
14. Ministero della Salute. La tubercolosi in Italia nel 2006. <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=140&sub=1&lang=it>.
15. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-40.