

L'infezione da *Bartonella henselae* nel bambino: una malattia frequente e proteiforme

FRANCESCO MASSEI, FRANCESCO MESSINA¹, ILARIA TALINI, MAURO MASSIMETTI, BARBARA LORU, GABRIELLA PALLA, PIERANTONIO MACCHIA, GIUSEPPE MAGGIORE,

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva dell'Università di Pisa

¹UO Malattie Infettive, Ospedale di Cisanello, Pisa

La casistica di un anno di infezioni da *Bartonella henselae* documentata sierologicamente dimostra una incidenza di circa 10 casi pediatrici ogni 100.000 abitanti/anno, con una prevalenza di casi atipici (FUO, pseudomononucleosi, encefalite, eritema nodoso, osteite, enterite granulomatosa) sui casi classici (adenite colliquativa isolata).

Lo spettro delle manifestazioni cliniche dell'infezione da *Bartonella henselae*, che si esprime comunemente in età pediatrica con la tipica malattia da graffio di gatto (MGG), si è notevolmente espanso negli ultimi anni¹. L'uso, a scopo diagnostico, nel paziente immunocompetente, di una sierologia sensibile e specifica, ha permesso infatti di identificare, accanto alla classica linfoadenite subacuta, entità cliniche diverse. Queste manifestazioni cliniche, note come "forme atipiche" della MGG, sono segnalate sempre più frequentemente nelle casistiche nord americane². In Europa l'infezione da *B. henselae* è considerata rara e sono sporadiche le segnalazioni di manifestazioni cliniche atipiche³. In Italia, la frequenza dell'infezione da *B. henselae* non è nota; la MGG con il classico quadro della linfoadenite subacuta viene di solito diagnosticata in ambulatorio, abitualmente solo su base clinica e sono rare le segnalazioni di forme "atipiche" della malattia⁴.

Oggetto del presente lavoro è la descrizione delle caratteristiche cliniche e sierologiche di 20 pazienti consecutivi, con infezione da *B. henselae*, osservati nel periodo aprile 1997 - maggio 1998 presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Pisa. Scopo della ricerca è quello di fornire un'idea approssimativa della epidemiologia dell'infezione, del rapporto quantitativo tra forme "tipiche e atipiche".

BARTONELLA HENSELAE INFECTION IN CHILDREN

(Medico e Bambino 18, 410-416, 1999)

Key words

Bartonella henselae, Lymphadenopathy, Fever of unknown origin

Summary

The spectrum of clinical manifestations of *Bartonella henselae* infection in children is changed in recent years. The clinical features of 20 children with serologically proved *B. henselae* infection observed in the last 12 months in the Paediatric Department of the University of Pisa are described. Patients were 14 males and 6 female with a mean age of 7 years 4 months (range 13 months - 14 years 1 month). Peak incidence occurred in October through January. All children but one had a history of contact with kittens and in 6 it was possible to identify the inoculation site. Clinical manifestations included: infectious mononucleosis-like syndrome in 6, isolated regional lymphadenopathy in 5, nodous erythema in 3, fever of unknown origin in 2, and single cases of granulomatous osteitis suggesting bone neoplasm, marked lymph node enlargement suggesting Burkitt lymphoma, inspissated, ileo-coecal valve suggesting Crohn's disease, Parinaud's oculoglandular syndrome and acute encephalitis. *B. henselae* infection is frequent in our geographic area, atypical clinical manifestation are the most frequent presentation and serology is particularly useful for diagnosis.

METODI

La diagnosi sierologica con immunofluorescenza indiretta (IFA) consente, per positività >1:64 per IgG e IgM, di porre una diagnosi di quasi certezza di infezione da *Bartonella henselae*.

La diagnosi di infezione da *B. henselae* è stata confermata sierologicamente

in tutti i pazienti tramite la ricerca, in immunofluorescenza indiretta (IFA), degli anticorpi di classe IgG e IgM (BIOS GmbH, Grafeling/Munchen, distribuito in Italia dalla Daltec). In questo test il substrato antigenico è rappresentato da una coltura di cellule di carcinoma laringeo umano infettata con ceppi di *B. henselae*. La prova si effettua in due tempi: dapprima i pozzetti vengono ricoperti con il siero a partire da una diluizione di 1:32. Se sono presenti gli anticorpi spe-

cifici, questi si legheranno al rispettivo antigene formando un complesso stabile, altrimenti il siero verrà eliminato. In un secondo momento vengono aggiunti anticorpi anti-immunoglobuline umane marcati con fluoresceina che si fisseranno ai complessi antigene-anticorpo, eventualmente formati (Figura 1). Per

la ricerca degli anticorpi di classe IgM occorre pretrattare il siero del paziente con un adsorbente per il fattore reumatoide. Il test ha una sensibilità dell'84% e una specificità del 95%; la soglia di positività è abitualmente definita da un titolo di 1:64 sia per gli anticorpi di classe IgG che di classe IgM.

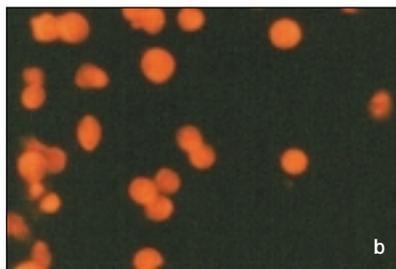
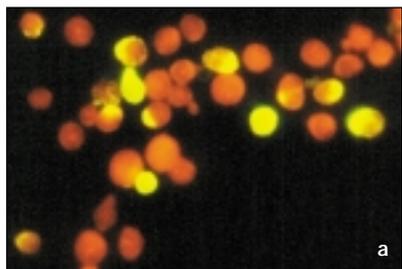


Figure 1a e 1b. Tipica fluorescenza giallo-verde in corrispondenza dei siti di reazione all'interno delle cellule (a), confrontata con un controllo sano (b).

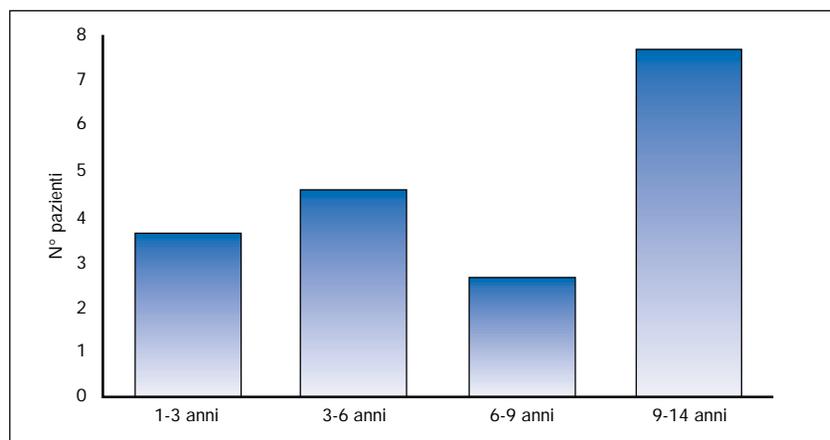


Figura 2. Distribuzione dei 20 pazienti secondo l'età alla diagnosi.

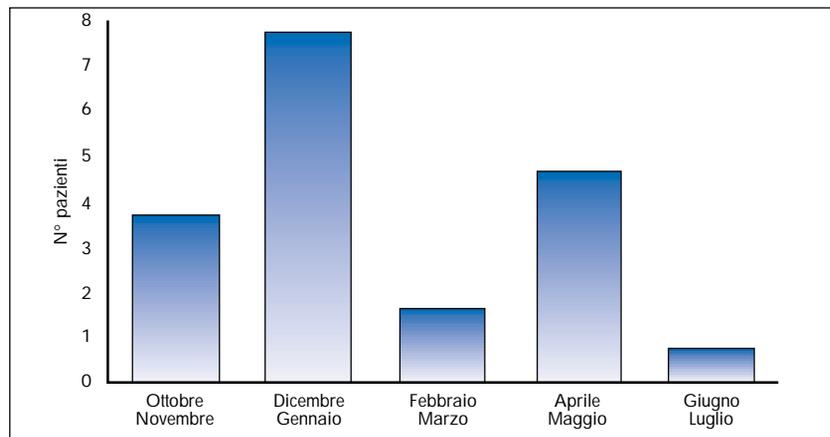


Figura 3. Incidenza stagionale dell'infezione nei 20 pazienti.

RISULTATI

In un anno sono stati osservati 20 casi, di cui 2/3 da un bacino di circa 400.000 abitanti.

Dall'aprile '97 al maggio '98 sono stati osservati consecutivamente, presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Pisa, 20 nuovi pazienti con evidenza sierologica di infezione da *B. henselae*. I pazienti erano 14 maschi e 6 femmine, con una età media di 7 anni e 4 mesi (da 13 mesi a 14 anni e 1 mese) (Figura 2). L'esordio dei sintomi si collocava cronologicamente nei mesi autunnali e invernali con un picco di incidenza in ottobre e in gennaio (Figura 3). In tutti i pazienti, tranne uno, era possibile ritrovare nell'anamnesi un contatto con gattini e in 6 era possibile individuare la sede di inoculo. Gli arti inferiori sono risultati più frequentemente interessati di quelli superiori, ma lesioni suggestive di un possibile inoculo sono state rilevate anche alle mani, alle braccia, ai glutei e al cuoio capelluto. In 2 casi era presente, in sede di inoculo, la tipica lesione papulare (Figura 4) mentre in 3 casi si osservava una lesione vescicolo-pustolosa. Le lesioni cutanee risultavano disposte sempre distalmente e omolateralmente alla sede della linfadenopatia, quando presente.

In 6 casi è stato possibile riconoscere la sede d'inoculo. In 5 casi soltanto il quadro è stato quello di una adenite flogistica isolata; in 6 c'era una sindrome pseudo-mono-nucleosica, in 1 neutrofilia, in 3 era presente un eritema nodoso e negli altri manifestazioni diverse.

Le principali manifestazioni cliniche all'esordio sono riportate nella Tabella I. Una linfadenite regionale era presente in 15 dei 20 pazienti e in 5 rappresenta



Figura 4. Tipica lesione papulare in sede di inoculo.

PRINCIPALI DATI CLINICI E DI LABORATORIO DI 20 BAMBINI CON INFEZIONE DA BARTONELLA HENSELAE

	Età/ Sesso	Mese d'esordio	Diagnosi (d'ingresso)	Adenite (sedi)	Sedi d'inoculo	Febbre (durata)	VES (mm/h) PCR (mg/dl)	IgG-anti B. henselae
Monica	11 aa/F	dicembre	linfoma B.	inguinale	gamba	-	10/neg.	1/2500
Gabriele	9 aa/M	gennaio	adenite	occipitale	cuoio capelluto	-	12/neg.	1/256
Luca	8 aa/M	gennaio	adenite	ascellare	-	-	70/7,2	1/256
Valerio	2 aa/M	gennaio	s. mono- nucleosica	cervicali ang.-mand.	-	1 giorno	76/10,7	1/1024
Francesco	11 aa/M	gennaio	adenite	inguinale	gamba	-	45/neg.	1/1792
Iacopo	14 aa/M	gennaio	eritema nodoso	-	-	-	22/neg.	1/1024
Jessica	13 aa/F	ottobre	adenite	cervicali ang.-mandibolari	collo	-	35/neg.	1/2048
Emma	6 aa/F	ottobre	cellulite	ascellare	deltoide	7 gg.	15/neg.	1/512
Elia	4 aa/M	giugno	s. mono- nucleosica	cervicali	-	35 gg.	47/neg.	1/1024
Veronica	3 aa/F	aprile	s. mono- nucleosica	cervicali	-	14 gg.	100/60	1/1024
Dario	2 aa/M	marzo	s. mono- nucleosica	cervicali	-	14 gg.	68/15	1/2048
Simone	13 a/M	dicembre	s. Parinaud/ eritema nodoso	preauricolari cervicali	-	10 gg.	56/neg.	1/4096
Manuel	13 aa/M	febbraio	FUO	-	-	25 gg.	110/74	1/8590
Sheila	7 aa/F	ottobre	adenite/ osteite	inguinale	-	-	26/neg.	1/2048
Federico	4 aa/M	gennaio	encefalite	-	-	3 gg.	90/neg.	1/128
Daniele	1 aa/M	maggio	eritema nodoso	-	-	-	53/73	1/512
Samuele	6 aa/M	maggio	s. mono- nucleosica	cervicali ang.-mandibolari	-	7 gg.	81/33	1/1024
Aissa	4 aa/M	aprile	s. mono- nucleosica	cervicali	-	-	54/40	1/1024
Luca B.	10 aa/M	aprile	FUO	-	-	15 gg.	75/88	1/256

Tabella 1

va l'unico elemento clinico all'esordio. Le stazioni linfonodali più spesso coinvolte erano quelle latero-cervicali (8 casi) e angolomandibolari (6 casi) (Figura 5a). La linfadenopatia risultava dolente e/o dolorabile in 7 casi e in 2 la cute sovrastante mostrava evidenti segni di flogosi con evoluzione, in un caso, verso la fistolizzazione (Figura 5b). Una bambina di 5 anni ha esordito con una cellulite ascellare (Figura 6) secondaria a una linfadenite subacuta profonda paucisin-

tomatica, la cui evoluzione verso la fistolizzazione ha reso necessario un drenaggio chirurgico.

In 6 pazienti il quadro clinico era fortemente suggestivo di una sindrome mononucleosica con edema bilaterale delle palpebre superiori, rinolalia, linfadenomegalia laterocervicale ed angolomandibolare bilaterale e lieve splenomegalia (Figura 7).

Tre pazienti hanno presentato lesioni nodulari multiple, dolenti e dolorabili,

con cute sovrastante arrossata, localizzate alle gambe, ascrivibili a un quadro di eritema nodoso (Figura 8). In uno di questi pazienti il quadro cutaneo era stato preceduto da una congiuntivite con linfadenite preauricolare omilaterale, compatibile con una sindrome di Parinaud ("Il caso di Simone").

In 5 pazienti l'esordio clinico suggeriva una malattia severa. Una paziente ha presentato una lesione osteolitica compatibile con la diagnosi di sarcoma di

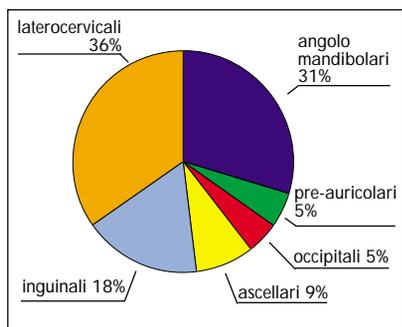


Figura 5a. Localizzazioni linfonodali più frequenti in corso di infezione da *B. henselae* in 15 pazienti.

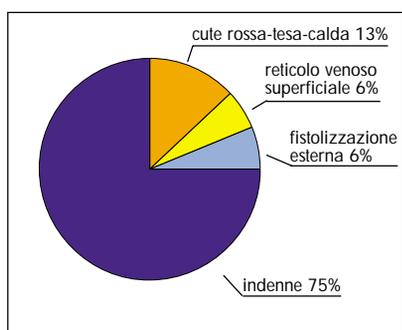


Figura 5b. Aspetto della cute sovrastante le localizzazioni linfonodali.



Figura 6. Cellulite ascellare da *B. henselae*.



Figura 7. Sindrome mononucleosica da *B. henselae*.



Figura 8. Eritema nodoso in corso di infezione da *B. henselae*.

Ewing, comparsa 5 mesi dopo una linfadenite subacuta da graffio di gatto apparentemente non complicata. Nel secondo caso una marcata linfadenomegalia aveva suggerito l'esecuzione di un agoaspirato, risultato poi suggestivo per un linfoma di Burkitt ("Il caso di Monica"). In un paziente il quadro clinico di una febbre persistente associata a sindrome infiammatoria bioumorale e a un significativo ispessimento della valvola ileo-cecale all'ecografia intestinale aveva fatto sospettare una malattia di Crohn. Lo stesso paziente ha successivamente sviluppato lesioni ipoecogene epatiche e spleniche tipiche della localizzazione epatosplenica delle lesioni granulomato-se da *B. henselae*. Un altro paziente è stato ospedalizzato con il quadro clinico di una febbre di origine sconosciuta che si protrava con poussées giornaliere da più di 2 settimane. Un bambino ("Il caso di Federico"), infine, ha esordito con un quadro di encefalite acuta.

La febbre, variabile per entità (38°C - 40°C) e durata (1 giorno - 5 settimane), era presente in 10 dei 20 pazienti. Tuttavia, solo in un caso era presente un modesto interessamento delle condizioni generali con anoressia, astenia, mialgie e dolori addominali.

Gli esami di laboratorio hanno evidenziato solo modeste anomalie in 17 dei 20 pazienti. Una sindrome infiammatoria bioumorale con un aumento della VES (da 35 a 129 mm/h) e/o della PCR (7,2 - 119 mg/dl) era presente in 14 casi. In 9 era documentabile una piastrinosi (437.000-532.000/mmc): associata a leucocitosi neutrofila (11.200 - 28.540 mmc) in 8, e ad anemia normocitica in un singolo paziente.

La ricerca degli anticorpi anti-*B. hen-*

*sela*e di classe IgG è risultata positiva in tutti i pazienti, con un titolo variabile da 1:128 a 1:8590 (Figura 9). La ricerca delle IgM specifiche è risultata egualmente positiva in tutti, tranne un caso che comunque presentava un titolo IgG di 1:2048.

Un trattamento antibiotico con amoxicillina e acido clavulanico o azitromicina o cefixime o ceftriaxone o ciprofloxacina o claritromicina o cotrimossazolo o eritromicina o rifampicina, è stato intrapreso in 10 pazienti, ma soltanto in 1 caso (azitromicina) si è avuta l'impressione della sua efficacia.

L'evoluzione della malattia è stata favorevole in tutti i pazienti con una guarigione clinica entro 4-6 settimane. Nel caso del paziente con granulomatosi epato-splenica le lesioni ecografiche sono scomparse in 8 settimane, mentre la guarigione radiologica dell'osteite granulomatosa è stata ottenuta in circa 7 mesi.

DISCUSSIONE

La MGG interessa essenzialmente il bambino e il giovane adulto⁵. L'incidenza dell'infezione da *B. henselae* non è nota in Italia, mentre negli USA si registrano ogni anno circa 20.000 nuove diagnosi ambulatoriali di malattia da graffio di gatto con 2000 pazienti ospedalizzati a causa di questa condizione e con una incidenza annuale di circa 9 casi per 100.000 abitanti². La nostra esperienza dimostra in primo luogo che l'infezione da *B. henselae* è frequente nella nostra area geografica: i 20 pazienti descritti sono stati osservati consecutivamente in un periodo di 12 mesi; tutti tranne uno,

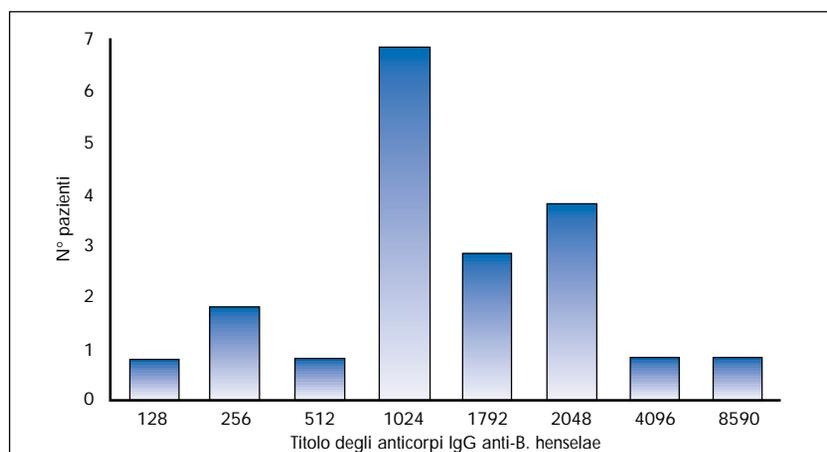


Figura 9. Distribuzione del titolo di anticorpi IgG anti-*B. henselae*.

IL CASO DI SIMONE

La storia di Simone, 13 anni, inizia con una congiuntivite muco-purulenta, inizialmente monolaterale, seguita da linfadenopatia bilaterale, pre-auricolare e angolo-mandibolare, dolente e dolorabile. Per la persistenza della sintomatologia viene intrapresa terapia antibiotica locale e generale, con scarsi risultati. Dopo circa due settimane compare febbre elevata (40°C), associata a multiple lesioni eritemato-infiltrative alla superficie estensoria degli arti inferiori, calde, arrossate, dolenti e dolorabili. Simone viene ricoverato presso l'Ospedale della propria città. Gli esami mostrano un modico aumento della VES (56 mm/h). La terapia antibiotica praticata (eritromicina, amoxicillina) non determina alcun miglioramento clinico e lo sfebbramento avviene solo dopo l'inizio del cortisone. Simone viene dimesso senza una diagnosi precisa ed è proprio questo che induce i familiari a richiedere una consulenza presso la nostra Clinica.

Vediamo Simone in pieno benessere, circa due mesi dopo l'inizio dei primi sintomi.

A un approfondimento anamnestico emerge che il bambino possiede un gattino di 8 mesi con il quale gioca costantemente, lo bacia e lo porta con sé nel letto quando dorme! Una semplice determinazione sierologica per *Bartonella* (IgM pos. IgG 1/4096) non rende necessarie ulteriori indagini diagnostiche.

erano residenti in Toscana e oltre i 2/3 provenivano dalla provincia di Pisa. Questi dati corrispondono a una incidenza abbastanza simile a quella statunitense (la provincia di Pisa ha 380.000 abitanti, ma certamente alcuni casi si sono fermati in ospedali di rete).

Il criterio anamnestico di contatto con gatti giovani rappresenta, se attentamente ricercato, un semplice e specifico elemento di orientamento diagnostico, come emerge dalla valutazione della nostra casistica in cui tutti i pazienti, tranne uno, riferivano un contatto con gattini.

Nonostante la linfadenite regionale sia la più classica forma di presentazione clinica della malattia, solo 1/3 dei nostri pazienti ha presentato una linfadenite

all'esordio, mentre due pazienti su tre hanno esordito con quadri clinici atipici. D'altra parte la linfadenopatia, considerata abitualmente un elemento clinico "obbligatorio" per la diagnosi di MGG, può risultare assente anche durante tutto il decorso della malattia⁶, come è avvenuto in 5 dei nostri 20 pazienti.

Le manifestazioni cliniche "atipiche" dell'infezione da *B. henselae* sono abitualmente considerate rare e rappresentano nelle diverse casistiche dal 5 al 25% dei quadri clinici descritti^{2,5}. L'aumento della prevalenza delle forme "atipiche" registrato in questi ultimi anni sembra legato a un migliore riconoscimento della malattia e all'affinamento delle metodiche diagnostiche.

La manifestazione "atipica" prevalen-

te nella nostra casistica è stata quella di una sindrome simil-mononucleosica. Questa particolare presentazione clinica della MGG non è segnalata nelle più recenti revisioni della letteratura². I 6 pazienti osservati avevano un'età compresa tra i 2 e i 4 anni; tutti presentavano una febbre persistente, associata o meno a faringite eritematosa, rinolalia, edema delle palpebre superiori e linfadenomegalia bilaterale laterocervicale e angolo-mandibolare.

L'esame emocromocitometrico mostrava una leucocitosi neutrofila con piastrinosi, un costante e marcato aumento della VES e una ipergammaglobulinemia, talora particolarmente importante (IgG 3800 mg/dl). Tutti i pazienti sono guariti spontaneamente entro 2-8 settimane. Questi dati confermano l'eterogeneità eziologica della sindrome clinica mononucleosica anche se la neutrofilia presente in questi casi, più che di sindrome mononucleosica, farebbe suggerire la definizione di pseudo-mononucleosi. Il quadro ematologico periferico dei nostri pazienti si caratterizzava infatti per la presenza di una spiccata leucocitosi neutrofila anziché che per il classico aspetto di attivazione linfocitaria. Di fronte quindi a ogni linfadenopatia laterocervicale, anche in assenza degli abituali elementi semeiologici di unilaterale e dolorabilità, sembra opportuno considerare nella diagnostica differenziale la MGG⁷ e richiederne la verifica sierologica.

Un eritema nodoso ha rappresentato la principale manifestazione clinica in 3 dei 20 pazienti. L'eritema nodoso è una panniculite granulomatosa reattiva a differenti stimoli antigenici (infettivi, farmacologici, vaccinali). La sua comparsa in corso di MGG è sporadicamente descritta³. Il suo riscontro in forma isolata anche in pazienti senza linfadenopatia suggerisce di includere la sierologia per *B. henselae* nella valutazione diagnostica di ogni forma di eritema nodoso.

In due pazienti l'infezione da *B. henselae* ha evocato all'esordio una patologia neoplastica. Questa evenienza è segnalata nel bambino⁸ e recentemente anche nell'adulto, soprattutto per quanto concerne una patologia simil-neoplastica d'organo (carcinoma laringeo, carcinoma del pancreas)^{9,10}. In particolare una lesione osteolitica con caratteristiche potenziali di malignità (interruzione della corticale ossea) ha suggerito in un caso una neoplasia ossea. La biopsia ossea ha mostrato un quadro di osteite granulomatosa, inizialmente non posta

IL CASO DI MONICA

Monica è una bambina di 11 anni.

Circa un mese prima di giungere alla nostra osservazione viene notata una tumefazione a livello della regione del triangolo dello Scarpa di sinistra, lievemente dolente, con tendenza al progressivo aumento di volume, in assenza di sintomi generali. Il curante fa eseguire accertamenti ematologici (VES, emocromo, monotest) e un ciclo di terapia antibiotica (cefixime) senza alcun esito. Dato il progressivo aumento di volume della tumefazione, che assume l'aspetto di "pacchetto" linfoghiandolare, viene effettuato un agoaspirato e l'esame citologico risulta suggestivo per linfoma di Burkitt (Figura 10). Monica viene pertanto sottoposta ad ulteriori accertamenti ematologici e strumentali (Rx torace, ecografia addome, TC torace) con esito negativo.

La bambina ci viene condotta in consulenza dopo queste indagini. A un approfondimento anamnestico emerge un contatto stretto e ripetuto con gattini e all'esame obiettivo si nota una lesione papulo-pustolosa a livello della cute del terzo inferiore della gamba sinistra, esito verosimilmente di un pregresso graffio.

La determinazione degli anticorpi anti-*Bartonella henselae* mostra una sieroconversione IgM con livelli di IgG elevati (1/2500).

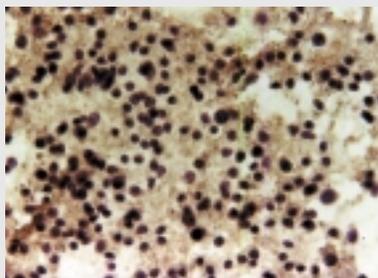


Figura 10. Citoaspirato linfonodale con aspetto simil-linfomatoso in corso di infezione da *B. henselae*.

IL CASO DI FEDERICO

Federico, 3 anni e 8 mesi, ha presentato nell'arco di 3 settimane tre episodi febbrili (39°C) accompagnati da anoressia e astenia. In occasione dell'ultimo rialzo febbrile, il bambino appare sofferente, iporeattivo, lievemente disartrico ed atassico; per questo motivo viene ricoverato in Clinica. La notte successiva al ricovero compare una crisi spontaneamente risolutiva, della durata di 3 minuti, caratterizzata da ipertono generalizzato, scosse cloniche, obnubilamento del sensorio. Obiettivamente sono assenti segni di irritazione meningea, i ROT sono vivaci bilateralmente.

Il laboratorio mostra segni biomorali di flogosi (VES 1°h 90 mm, GB 12.000/mmc, PLT 521.000/mmc); negative risultano le emocolture, la sierologia per *Adenovirus*, *Citomegalovirus*, *Coxsackie B virus*, *Epstein-Barr*, *Herpes symplex* e l'intradermoreazione di Mantoux. L'EEG rileva una sofferenza bioelettrica cerebrale soprattutto in regione precentrale (Figura 11), mentre la RMN risulta negativa.

Durante la degenza Federico alterna momenti di maggiore tranquillità a momenti di estrema irritabilità con atteggiamento "combattivo". La sintomatologia migliora spontaneamente nell'arco di dieci giorni anche se, al momento della dimissione, persistono modesta disartria e andatura atassica.

La conoscenza di casi analoghi riportati in letteratura ci ha indotto a richiedere la sierologia anti-*Bartonella* che ha mostrato sierconversione IgM ed IgG (1/128) anche in assenza di una anamnesi positiva per recenti contatti con gatti.

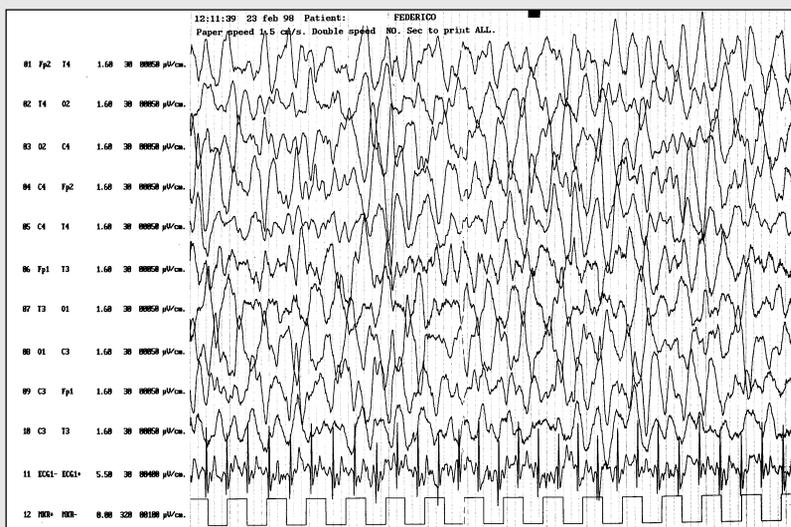


Figura 11. Tracciato elettroencefalografico in corso di encefalite da *B. henselae*.

in relazione con l'infezione da *Bartonella* e diagnosticata solo successivamente grazie alla rilettura critica della lesione istopatologica¹¹. Questo caso suggerisce come, pur nella loro rarità, le lesioni osteolitiche da *Bartonella* siano probabilmente sottodiagnosticate. In un'altra paziente in cui la citologia dell'agoaspirato linfonodale suggeriva un linfoma di Burkitt, soltanto la positività della sierologia per *B. henselae* permetteva di evitare ulteriori indagini invasive.

Le segnalazioni di presentazioni simil-neoplastiche della MGG suggeriscono, nel bambino, di fronte a un quadro clinico di possibile neoplasia, di considerare anche l'ipotesi di una infezione da *B. henselae* e invitano a verificarla attraverso l'accertamento sierologico, con

l'obiettivo di evitare eventuali ulteriori indagini invasive.

Due pazienti si sono presentati con il quadro clinico di una febbre persistente di natura sconosciuta. In uno dei due è stata sospettata la possibilità di un morbo di Crohn, per la presenza di un significativo ispessimento dell'ultima ansa ileale all'esplorazione intestinale con ultrasuoni. La negatività della immunoscintigrafia e un ulteriore approfondimento anamnestico hanno suggerito l'esecuzione di una sierologia per *B. henselae* che ha permesso un corretto inquadramento diagnostico. L'osservazione di una presentazione simil-malattia di Crohn dell'infezione da *B. henselae* invita a considerare l'infezione da *Bartonella* oltre a quella da *Yersinia* nella dia-

gnosi differenziale di una enterite regionale. Inoltre il transitorio ispessimento dell'ultima ansa del tenue, documentato nel nostro paziente, suggerisce che una primitiva localizzazione intestinale possa rappresentare la porta di ingresso di una diffusione per via portale dell'infezione. Questo stesso paziente ha successivamente sviluppato una diffusione epatosplenica dell'infezione. La granulomatosi epatosplenica rappresenta una complicanza riconosciuta delle forme sistemiche dell'infezione da *B. henselae*, e la presenza di lesioni ipocogene isolate o multiple a livello del fegato e della milza ne suggerisce la diagnosi¹².

L'infezione da *B. henselae* è stata recentemente riconosciuta come importante causa di febbre di origine sconosciuta anche in assenza di localizzazioni epatospleniche¹³. La presenza, nella nostra esperienza, di due casi di febbre protratta con le caratteristiche della febbre di natura sconosciuta invita ulteriormente all'uso della sierologia per *B. henselae* in ogni paziente con febbre protratta senza causa apparente.

Un paziente ha infine presentato una encefalopatia acuta. L'encefalite acuta, eventualmente con convulsioni subentranti, è una rara, anche se ben riconosciuta, manifestazione clinica dell'infezione da *B. henselae*. La sua evoluzione è abitualmente benigna. Recentemente, in un bambino di 11 anni con encefalite e alto titolo anticorpale sia contro *B. henselae* che contro *B. quintana* (l'agente eziologico delle febbre delle trincee) è stato dimostrato, tramite amplificazione genomica, che era la *B. quintana* piuttosto che quella *henselae* (indistinguibili con certezza sulla sola base sierologica) la responsabile della malattia¹⁴.

La sierologia per *Bartonella* dovrebbe quindi far ormai parte del bilancio diagnostico di ogni interessamento acuto e inspiegato del sistema nervoso centrale in età pediatrica. Questo sempre nell'ottica di un risparmio di accertamenti diagnostici invasivi e costosi e di una ragionevole e precoce rassicurazione della famiglia, vista la sua prognosi abitualmente favorevole.

Gli esami di laboratorio indicano soltanto una risposta flogistica aspecifica, non obbligatoria, eventualmente associata a neutrofilia e piastrinosi.

I comuni esami di laboratorio sono di scarsa rilevanza diagnostica nella infe-

zione da *B. henselae* se si eccettua il frequente riscontro, specie nelle forme disseminate o con localizzazione profonda, o sistemica (pseudo-mononucleosi) di una sindrome infiammatoria bioumorale, talora di grado marcato, e di una leucocitosi neutrofila.

A causa delle difficoltà tecniche di identificazione culturale del germe, la ricerca di anticorpi anti-*Bartonella* rappresenta una indagine diagnostica semplice, sensibile e specifica. Un singolo titolo, in immunofluorescenza indiretta, di anticorpi di classe IgG eguale o superiore a 1:64 è indicativo di infezione. Per titoli inferiori è necessario dimostrare un aumento di almeno quattro diluizioni del titolo in un successivo prelievo, oppure la presenza di IgM specifiche all'esordio. Tutti i nostri pazienti avevano alla diagnosi un titolo IgG eguale o superiore a 1:128. Il titolo anticorpale IgG può nel tempo rimanere stabile, diminuire o aumentare ulteriormente³. Nella nostra esperienza il riscontro di IgM specifiche è frequente e può rappresentare un immediato argomento di conferma diagnostica.

La disponibilità di materiale bioptico fissato in formalina può consentire la visualizzazione diretta del germe con metodiche di impregnazione argentea permettendo anche diagnosi retrospettive, come nel caso della nostra paziente con osteomielite granulomatosa¹¹.

Per il loro elevato costo le metodiche di amplificazione molecolare sono scarsamente diffuse, anche se permettono una identificazione precisa dell'agente eziologico¹⁵.

L'effetto degli antibiotici non è stato clinicamente riconoscibile se non, forse, in un caso (azitromicina).

È infine difficile trarre orientamenti significativi da una indagine retrospetti-

va per quanto concerne il trattamento farmacologico di questa infezione. Va tuttavia segnalato che in oltre la metà dei casi il paziente è guarito senza necessità di un trattamento antibiotico. Nei casi in cui questo è stato effettuato, non si è avuta l'impressione clinica di una sua efficacia, se si eccettua il paziente in cui è stata utilizzata l'azitromicina. La nostra esperienza concorda quindi con le raccomandazioni di un trattamento conservativo delle forme di moderata severità, riservando l'antibiototerapia alle forme di maggiore severità¹⁶.

In conclusione, l'infezione da *B. henselae* è frequente in Toscana e molto verosimilmente sottodiagnosticata in rapporto alla elevata incidenza di presentazioni atipiche della malattia. La scarsa diffusione del test sierologico è un ulteriore motivo di sottostima del fenomeno. L'anamnesi mirata e l'uso ragionevolmente esteso della sierologia permettono una diagnosi rapida e accurata consentendo di rassicurare la famiglia e limitare indagini invasive e costose. Per una migliore conoscenza della epidemiologia di questa infezione in Italia sono auspicabili studi di prevalenza sierologica nella popolazione pediatrica e una maggiore sensibilizzazione dei pediatri sull'uso della diagnosi sierologica.

Bibliografia

1. Maggiore G: Malattia da graffio di gatto ed altra patologia da *Bartonella*. *Medico e Bambino* 4, 18-24, 1995.
2. Bass WJ, Vincent JN, Person DA: The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 16, 163-79, 1997.
3. Karpathios T, Golphinos C, Psycou P, Garoufi A, Papadimitriou A, Nicolaidou P: Cat

scratch disease in Greece. *Arch Dis Child* 78, 64-6, 1998.

4. Zancan L, De Carolis G, Monciotti C, Pozzan G, Riello D, Cecchetto G, Talenti E, Toffolutti T, Zacchello F: Granulomi addominali transitori idiopatici: manifestazione atipica della malattia da graffio di gatto? *Riv Ital Pediatr* 18, 626-30, 1992.

5. Carithers HA: Cat scratch disease: an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child* 139, 1124-33, 1985.

6. Malatack JJ, Harold AA, Nard JA, Wiener ES, Urbach AH, McGregor RS: Cat-scratch disease without adenopathy. *J Pediatr* 114, 101-4, 1989.

7. Boyer KM: *Bartonella* (Cat scratch disease). In: Feigin RD and Cherry JD (eds), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. WB Saunders Co, 1512-7, 1998.

8. Tolan RW Jr, Schibler KR, Galliani CA, Kleiman NB: Unusual systemic, pseudomalignant manifestation of cat scratch disease in siblings. *Pediatr Infect Dis J* 9, 913-6, 1990.

9. Ridder GJ, Richter B, Laszig R, Sander A: A farmer with a lump in is throat. *Lancet* 351, 954, 1998.

10. Raasveld MH, Weel JF, Braat MC, Bakker PJ: Cat-scratch disease mimicking pancreatic malignancy: case report. *Clin Infect Dis* 24, 77-8, 1997.

11. Maggiore G, Massei F, Bussani R, Ventura A: Bone pain after lymphadenitis. *Eur J Pediatr* 158, 165-6, 1999.

12. Ventura A, Massei F, Not T, Massimetti M, Bussani R, Maggiore G: Systemic *Bartonella* infection with hepatosplenic involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, in stampa, 1999.

13. Jacobs RF, Schutze GE: *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 26, 80-4, 1998.

14. Riviello JJ Jr, Ruoff KL: Case Records of the Massachusetts General Hospital: An 11 years-old boy with a seizure. *N Engl J Med* 338, 112-9, 1998.

15. Baorto E, Payde RM, Slater LN, Lopez F, Relman DA, Min KW, St. Geme III JW: Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 132, 1051-4, 1998.

16. Margileth AM: Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 11, 474-8, 1992.



I CONVEGNO NAZIONALE DI COUNSELLING IN AMBITO SANITARIO

La parola è la cura

Torino, 29-30 ottobre 1999 - Centro Congressi Torino Incontra

Comunicare e informare sono parte ineliminabile del curare.

Chi è malato, chi ha un parente malato, chi teme di essere malato aspetta - anche - parole.

In questo senso la parola è - anche - la cura

Segreteria organizzativa

Alessandra Mattiola - Tel 011/266187 (martedì e giovedì, ore 14.30-19.30)