

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in extenso sono pubblicati on line.

Casi contributivi



YERSINIA ENTEROCOLITICA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON APPENDICITE, ADENOMESENTERITE E MICI

E. Miorin¹, P. Aragona², F. Colonna²

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

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

YERSINIA ENTEROCOLITICA: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH APPENDICITIS, MESENTERIC ADENITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Key words *Yersinia enterocolitica*, Enteritis, Pseudo-appendicular syndrome, Ileitis

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

Caso clinico - Bambino di 11 anni precedentemente in buona salute, ricoverato per accertamenti per dolore addominale di tipo colico localizzato al fianco e fossa iliaca dx da 48 ore, associato a febbre (39 °C) nelle ultime 12 ore. Non vomito, né alterazioni dell'alvo. Discrete condizioni generali, addome piano, trattabile, dolorabile alla palpazione in fossa iliaca dx, Mc Burney e Blumberg +/-, peristalsi presente. Temperatura 37 °C. Gli esami ematici evidenziano un modico aumento degli indici di flogosi (PCR 4.8 mg/dl, VES 50 mm/ora) con emocromo, elettroliti, glicemia, transaminasi nella norma. Non potendo escludere un quadro di appendicite acuta, viene trattenuto per monitorare l'evoluzione clinica. Nelle 48 ore successive il dolore addominale e la febbre regrediscono spontaneamente, persistendo solo lieve dolorabilità con pastosità alla palpazione profonda in fossa iliaca dx. Gli esami ematici di controllo dopo 48 ore risultano invariati e l'ecografia addominale evidenzia la presenza di 8 linfonodi con diametro di 0,5-1 cm in sede pericecale. La coprocultura e la ricerca di Rotavirus e Adenovirus nelle feci risultano negative come pure le sierologie per *Bartonella henselae*, Adenovirus, virus di Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus ed Enterovirus. Dato il miglioramento clinico spontaneo, il bambino viene dimesso con la diagnosi di adenite mesenterica acuta. Al controllo dopo 10 giorni il bambino è asintomatico con obiettività nella norma. L'ecografia addominale dimostra la persistenza di linfadenopatia pericecale. Gli indici di flogosi sono ancora elevati: VES 65 mm/ora e la calprotectina fecale, indice flogistico di infiltrazione neutrofila della mucosa intestinale, nettamente patologica a 822 mg/kg (vn 0-50). Vengono considerate altre ipotesi diagnostiche, ad esempio l'esordio di una malattia infiammatoria cronica

intestinale (MICI), anche se le buone condizioni cliniche del bambino sembrano non avvalorare questa ipotesi. Dato il quadro di linfadenopatia intestinale con enterite subclinica, viene richiesta una coltura fecale specifica per *Yersinia enterocolitica* (YE) che risulta positiva e consente di chiarire la diagnosi, escludere malattie più preoccupanti ed evitare accertamenti più invasivi. Dato il decorso clinico benigno, non viene effettuato alcun trattamento antibiotico. Gli accertamenti di controllo, dopo altre due settimane, dimostrano la scomparsa della linfadenopatia pericecale, la normalizzazione della VES e della calprotectina fecale.

Discussione - La YE è un bacillo Gram-negativo (vedi Figura) della famiglia delle *Enterobacteriaceae*, che si trasmette per via oro-fecale, il più delle volte mediante il consumo da parte dell'uomo di carni contaminate, soprattutto suine, latte e derivati, acqua e vegetali. L'infezione gastrointestinale è di tipo sporadico, anche se non mancano descrizioni di episodi epidemici. Risulta più frequente nella stagione invernale nei Paesi sviluppati. La YE preferisce basse temperature di crescita (attorno a 4 °C), è capace di proliferare negli alimenti anche a temperature intorno a 0 °C, mentre viene ucciso in pochi minuti già a un calore di 60 °C. L'incidenza media annuale dell'infezione da YE nella popolazione generale degli Stati Uniti è stata stimata a 0,9 casi/100.000, più frequente nella prima infanzia e nei soggetti di razza nera. In Europa sono più colpiti i Paesi del nord. Come riportato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* nel 2005, il tasso di incidenza più alto riportato è stato in Lituania (14,6/100.000), seguito da Finlandia (12,2/100.000) e Germania (6,8/100.000, con 5624 casi riportati), con incidenza media di yersinosi umana complessiva in Europa di 2,23/100.000. L'incidenza è più alta nei bambini di età <5 anni. In Italia la frequenza di isolamento di YE nell'uomo risulterebbe piuttosto bassa. In Friuli-Venezia Giulia negli ultimi 5 anni sono stati segnalati in totale 4 casi compreso il nostro (età 29, 23, 14 e 11 anni). La YE non richiede denuncia obbligatoria ai Dipartimenti di Prevenzione, non viene isolata dalle coproculture standard e viene richiesta solo eccezionalmente ai laboratori. È dunque quasi certo che la reale prevalenza dell'infezione umana da YE in Italia sia sottostimata. Dopo l'ingestione, i microrganismi vengono trasportati all'ileo terminale, dove hanno luogo l'aderenza e la penetrazione negli enterociti. Il batterio ha un tropismo per il tessuto linfoide. L'infezione porta all'ulcerazione della mucosa dell'ileo

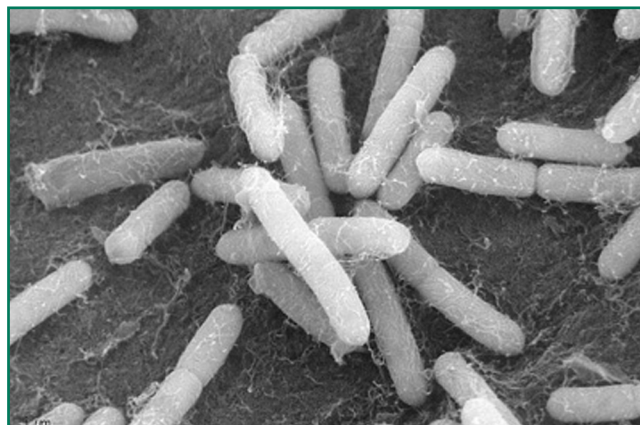


Immagine al microscopio di bacilli di *Yersinia enterocolitica*.

terminale, lesioni necrotiche delle placche di Peyer e a infiammazione e ipertrofia dei linfonodi mesenterici. La YE può causare un ampio spettro di malattia, variabile da una enterite autolimitante a un'infezione sistemica potenzialmente grave. Il sintomo prevalente è il dolore addominale acuto, più spesso localizzato al quadrante inferiore destro (sindrome pseudo-appendicolare). L'infezione da YE può mimare condizioni chirurgiche come l'appendicite acuta, come è accaduto inizialmente nel nostro caso. Il quadro pseudoappendicolare, l'adenite mesenterica, l'ileite terminale, generalmente si risolvono spontaneamente (1-3 settimane), ma occasionalmente possono durare per mesi, ponendo problemi di diagnosi differenziale in particolare con la malattia di Crohn. Altre diagnosi differenziali comprendono adenite mesenterica con ileite da *Bartonella henselae*, infezione da Adenovirus, EBV, micobatterio tubercolare ecc. Le infezioni extraintestinali (asces-

si epatici e splenici, osteomielite, meningite, piomiosite, polmonite, endocardite, glomerulonefrite acuta) sono rare e colpiscono solitamente pazienti immunocompromessi. Un'altra categoria a rischio per infezione invasiva è quella dei pazienti affetti da β -talassemia, in terapia ferro-chelante. La YE è stata associata, specie negli adulti, all'eritema nodoso, poliartrite e sindrome di Reiter, mediata da reazioni immunitarie.

La diagnosi definitiva è posta dall'esame colturale. È essenziale l'impiego di un mezzo selettivo per YE insieme all'incubazione al freddo a 4 °C. È disponibile il test sierologico. Non è stato dimostrato che la terapia antibiotica modifichi il decorso clinico dell'enterite non complicata. L'antibioticoterapia (cotrimossazolo, cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi, fluorochinoloni) dovrebbe essere riservata ai pazienti a maggior rischio di infezioni extraintestinali.



ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE IN UN BAMBINO DI 7 ANNI CON COLITE ULCEROSA

C. Brondello, M. Lorusso, E. Pozzi, F. Bronzini, F. Mangiantini, M. de Martino, P. Lionetti

Prima Clinica Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze

Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA IN A 7-YEAR OLD PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

Key words Autoimmune hemolytic anemia, Ulcerative colitis, Cyclosporine, Azathioprine, Mesalazine

Summary We report a case of a 7 year-old patient with a 4-year history of severe steroid-refractory Ulcerative Colitis (UC) which had been controlled with cyclosporine and azathioprine, who was admitted to our Clinic because of jaundice. At time of admission mild intestinal bleeding was occasionally present on azathioprine and mesalazine. Investigations revealed hyperbilirubinemia, Coombs-positive haemolytic anemia (AIHA) (Hb 7.5 g/dl). IVIG (1 g/kg/day for 3 days) and oral prednisone (2 mg/kg/day) were prescribed with clinical improvement. Four weeks later, while on oral steroids (1 mg/kg/day) and azathioprine, a new haemolytic crisis occurred (Hb 6.7 g/dl) refractory to IVIG (1 g/kg/day for 3 days) and methylprednisolone pulses. Colonoscopy showed active mucosal lesions. Oral cyclosporine was then introduced with complete remission of GI bleeding and partial improvement of AIHA; after 6 months, controlled chronic haemolysis and positive Coombs test persist with mild anaemia.

Caso clinico - Un bambino di 7 anni con colite ulcerosa (CU) viene ricoverato per l'improvvisa comparsa di ittero. Il bambino presenta, dall'età di 3 anni, una storia di CU refrattaria alla terapia steroidea che ha necessitato di terapia immunosoppressiva con azatioprina e ciclosporina con buon controllo della malattia. Al momento del ricovero il bambino presentava occasionale ematochezia ed era in terapia con azatioprina e mesalazina. All'esame obiettivo presentava pallore e ittero, non evidenza di epatosplenomegalia, linfoadenomegalia o masse addominali. Gli esami ematici rivelavano un'anemia emolitica: Hb 7,5 g/dl con elevata conta reticolocitaria (24%), iperbilirubinemia indiretta (8,2 mg/dl), aumento della lattico-deidrogenasi (1787 U/l) e bassi livelli di aptoglobina. Il test di Coombs è risultato positivo, confermando il sospetto di anemia emolitica autoimmune. È stata intrapresa terapia con immunoglobuline endovena (IVIG) (1 g/kg/die per 3 giorni) e prednisone per via orale (2 mg/kg/die) con miglioramento clinico. Quattro

settimane dopo, in corso di terapia steroidea (prednisone 1 mg/kg/die) e azatioprina, il bambino ha nuovamente presentato una crisi di anemia emolitica (Hb 6,7 g/dl) refrattaria al trattamento con IVIG e ai boli di metilprednisolone. La colonscopia eseguita ha mostrato un quadro di CU in fase di attività. È stata quindi iniziata terapia con ciclosporina per os con completa remissione della sintomatologia intestinale e un parziale miglioramento dell'anemia emolitica autoimmune; dopo 18 mesi dall'esordio il bambino continua a presentare un quadro di emolisi cronica controllata con una moderata anemia, iperbilirubinemia indiretta e persistente positività del test di Coombs, che non ha necessitato di terapia.

Discussione - Complicanze ematologiche gravi sono state spesso descritte in pazienti con CU. L'associazione tra CU e anemia emolitica autoimmune è piuttosto rara, ma ben documentata negli adulti. Il caso da noi riportato è il primo descritto in età pediatrica.

La prevalenza dell'anemia emolitica autoimmune in corso di colite ulcerosa varia da 0,2% a 1,7%. L'anemia emolitica autoimmune può precedere, accompagnare o essere successiva alla diagnosi di CU. In quest'ultimo caso l'anemia emolitica si presenta generalmente in fase di attività della CU e il suo andamento è strettamente dipendente da quello della patologia intestinale associata. Il 2% dei pazienti con colite ulcerosa presenta positività degli anticorpi diretti contro i globuli rossi, pur in assenza di emolisi. L'eziologia dell'anemia emolitica autoimmune nei pazienti con CU non è completamente conosciuta. La presenza di anticorpi anti-eritrociti in soggetti affetti da CU in assenza di emolisi suggerisce che la mucosa colica danneggiata possa determinare l'assorbimento di antigeni non eritrocitari e il conseguente sviluppo di anticorpi che cross-reagiscono verso i globuli rossi del paziente.

Il trattamento di prima scelta nell'anemia emolitica autoimmune in pazienti con CU è un approccio conservativo con alte dosi di steroidi; una risposta parziale o completa è stata tuttavia riportata in non più del 40% dei pazienti. La terapia con IVIG risulta efficace in circa il 40% dei casi. In caso di fallimento è giustificabile associare farmaci immunosoppressivi, come ad esempio la ciclosporina.

La splenectomia dovrebbe essere considerata in pazienti con CU in remissione o in fase di lieve attività e con emolisi refrattaria al trattamento farmacologico; la colectomia totale dovrebbe invece essere riservata ai pazienti non responsivi alla splenectomia o con grave CU refrattaria.

Il Rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20, che provoca la deplezione dei B linfociti e quindi la produzione di IL-10, è stato usato per le anemie emolitiche refrattarie in età pediatrica con buoni risultati. Il suo uso è tuttavia gravato da numerosi effetti collaterali. Recentemente è stato descritto il caso di un paziente affetto da CU, per la quale è stata intrapresa terapia con Rituximab che ha portato a un peggioramento della patologia.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicobambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 549.

Su questo numero elettronico, due **"Casi contributivi"** e uno dei due **"Casi indimenticabili"** approfondiscono le possibili, a volte temibili, complicanze delle malattie infiammatorie croniche intestinali e le possibili diagnosi differenziali. Segnaliamo in **"Appunti di terapia"** due importanti approfondimenti che derivano dai risultati di studi prospettici sugli effetti a distanza di un uso precoce degli steroidi prima della nascita e sulla prevenzione del danno renale con il trattamento adeguato e precoce dell'infezione delle vie urinarie. In **"Occhio all'evidenza"** Daniele Radzik riporta una bella e piacevolissima recensione su Archie Cochrane, il padre della medicina basata sulle evidenze.

Collegandovi al sito della rivista, leggendo i contenuti degli articoli e delle diverse rubriche, vi invitiamo a utilizzare il sistema automatico di invio dei **vostr** commenti: l'interattività consente uno scambio continuo di opinioni, di formazione e di cultura.