

Interessamento epatico in corso di febbre bottonosa del Mediterraneo

Abnormal liver function in Mediterranean spotted fever

Anna Micalizzi, Emanuele La Spada, Sveva Corsale, Angela Arculeo, Monica La Spada, Pasquale Quartararo, Lydia Giannitrapani, Maurizio Soresi, Mario Affronti, Giuseppe Montalto

Cattedra di Medicina Interna e Divisione di Malattie Infettive,
Dipartimento di Patologia Clinica e delle Patologie Emergenti,
Università di Palermo, Italy

INTRODUZIONE

La Febbre Bottonosa del Mediterraneo (FBM) è una malattia a decorso acuto ed evoluzione benigna caratterizzata da esantema maculo-papulo-nodulare ed è causata da *Rickettsia conorii*. Delle diverse specie di *Rickettsia* esistenti in natura la *Rickettsia conorii* è la sola presente nel bacino del Mediterraneo. In Italia le prime segnalazioni di FBM risalgono agli anni '20. Negli anni '70, dopo un periodo di eclissi, si è avuto un notevole incremento dei casi, soprattutto nel Lazio, Campania, Sardegna, che da alcuni anni si attesta sul migliaio di segnalazioni, anche se la stima è sicuramente in difetto [1, 2].

Attualmente in Sicilia vengono notificati quasi 500 casi/anno, un quinto dei quali si verifica in età pediatrica.

La malattia viene trasmessa all'uomo dalla comune zecca del cane *Rhipicephalus sanguineus* che al momento della puntura trasmette le rickettsie presenti nelle sue ghiandole salivari. Questa zecca risulta essere infetta nel 19,7% dei casi [3]. La malattia si presenta nella maggior parte dei casi nel periodo fra Maggio ed Ottobre, con un apice in Agosto, periodo in cui nella nostra latitudine sono maggiormente attive le larve e le ninfe della zecca [4].

Per l'anno 2004 il Centro di riferimento Regionale Siciliano per la Febbre Bottonosa del Mediterraneo ha registrato 339 casi; la più alta incidenza si è avuta nel periodo compreso tra Luglio e Settembre con un picco più alto nel mese di Agosto. La fascia di età più colpita è stata quella compresa tra i 25 e i 64 anni. Non è

emersa una significativa differenza nel numero dei casi fra Sicilia occidentale e Sicilia orientale né fra i due sessi. La provincia più colpita è stata quella di Siracusa (14,6 casi per 100.000 abitanti).

La malattia inizia dopo un periodo di incubazione di 5-10 giorni con cefalea, malessere generale, astenia, anoressia, svogliatezza, artromialgie e rachialgie. Dopo 3-4 giorni di tale sintomatologia aspecifica nel 95% dei casi circa si ha la fase eruttiva che si caratterizza per la comparsa di un esantema maculo-papuloso infiltrato o nodulare (da qui il nome di Febbre Bottonosa del Mediterraneo) con esordio dagli arti inferiori ed a diffusione caudo-craniale con tipico coinvolgimento delle superfici palmo-plantari [5]. All'esame obiettivo, epatomegalia e splenomegalia, si riscontrano rispettivamente nel 45-50% e nel 35% circa dei casi.

La mortalità è bassa e anche le complicanze non sono frequenti, mentre certamente più frequente è la compartecipazione di organo quale si evince dai sondaggi bio-umoral, enzimatici e strutturali (fegato, rene, cuore, pancreas, coagulazione).

Per quanto riguarda un concomitante interessamento della funzionalità epatica non vi sono molti dati in letteratura e comunque i pochi raccolti sono per una frequente, ma lieve, compromissione della stessa.

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare l'incidenza di un abnorme coinvolgimento epatico in tutti i pazienti con diagnosi di Febbre Bottonosa del Mediterraneo consecutivamente ricoveratisi presso il nostro Dipartimento negli ultimi 4 anni.

PAZIENTI E METODI

Fanno parte di questo studio tutti i pazienti ricoveratisi negli ultimi 4 anni presso il Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti con diagnosi consecutiva di Febbre Bottonosa del Mediterraneo. Tale Dipartimento include una Divisione di Medicina Infettiva ed una Divisione di Medicina Interna ad indirizzo infettivo, oltre che essere centro di riferimento regionale per la patologia diffusiva di interesse regionale.

La diagnosi di FBM è stata posta sulla scorta della presentazione clinica, degli esami ematochimici e della sierologia. La clinica non offre particolare difficoltà; essa si è basata sulla eventuale presenza dell'escara (*tache noire*) e per i caratteri e l'evoluzione dell'esantema associati a febbre elevata, cefalea e malessere generale.

La diagnosi clinica è stata confermata da quella di laboratorio. La ricerca di anticorpi anti-rickettsia è stata eseguita con la reazione di immunofluorescenza indiretta (IFI) ed ELISA. Sono stati considerati positivi titoli superiori a 1/40 per IFI e a 1/100 per ELISA [6]. Per una diagnosi sicura è stato necessario dimostrare un significativo incremento del titolo anticorpale in almeno 2 campioni successivi di siero, prelevati a 15 giorni di distanza l'uno dall'altro, il primo nella fase acuta della malattia, il secondo in fase di convalescenza visto che una IFI positiva per IgM 1:40 può essere presente in malattie del connettivo, artrite reumatoide, mononucleosi infettiva, etc. Sono stati, quindi, valutati controlli dell'emocromo, della funzionalità epatica, degli elettroliti sierici e della funzione renale in fase acuta all'ingresso in ospedale e in convalescenza alla fine della terapia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia dell'addome superiore per una valutazione dei volumi e della struttura di fegato e milza.

Oltre questi dati sono state anche valutate le caratteristiche epidemiologiche della malattia: la stagione estiva, la provenienza da aree rurali endemiche per la malattia, il contatto con cani ed una eventuale storia di morso di zecca, tutti fattori che aumentano la probabilità di essere di fronte ad un caso di FBM. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con patologia epatica nota, pre-esistente alla infezione da Rickettsia.

Analisi statistica. I dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard se a distribuzione gaussiana, altrimenti come mediana e range. L'analisi dei dati prima e dopo trattamento è stata eseguita utilizzando il test di Wilcoxon per dati appaiati.

RISULTATI

Dal 1 gennaio 2003 al 31 dicembre 2006 sono stati ricoverati 49 pazienti con diagnosi di Febbre Bottonosa del Mediterraneo, di cui 28 uomini (57%) e 21 donne (43%) con una età media di 57,08 anni (range 21 - 83). La più alta frequenza si è riscontrata nei pazienti delle fasce di età fra 50-59 e 60-69 anni (Figura 1). I principali sintomi sono stati febbre e cefalea (100%), brividi (91%), artromialgie (66%), rash cutaneo (98%). La più elevata frequenza di malattia si è avuta nei mesi luglio ed agosto (78% dei casi); nel 60% dei casi era visibile sulla cute una tipica alterazione dei tessuti in corrispondenza della puntura della zecca (*tache noire*) ed il 73% dei pazienti è risultato di estrazione rurale.

La Tabella 1 mostra i valori sierici dei principali parametri di funzionalità epatica all'ingresso in ospedale ed a fine trattamento. Al momento del ricovero i valori medi delle transaminasi sono risultati per la TGO 58,06 UI/L (range 20-247) e per la TGP 62,09 UI/L (range 11-222). Le transaminasi dei soggetti di sesso maschile confrontati con quelli delle donne non hanno mostrato alcuna differenza significativa. Ventisette pazienti (55%) hanno riportato valori di TGO sopra la norma e 25 pazienti (51%) hanno riportato valori di TGP sopra la norma. I valori medi delle transaminasi alla fine della terapia sono risultati 39,08 UI/L per la TGO e di 51,31 UI/L per la TGP ($p < 0,03$ e $p < 0,01$, rispettivamente).

I principali indicatori di colestasi, in particolare i livelli medi di fosfatasi alcalina, bilirubina totale e gamma glutaryl transpeptidasi (GGT) sono risultati mediamente nei limiti della norma già all'ingresso, anche se vi è da segnalare che all'inizio della sintomatologia 20 pazienti avevano valori elevati di FA, 16 di GGT, mentre nessun paziente ha raggiunto valori patologici di bilirubinemia. In 18 casi vi era un aumento contemporaneo di fosfatasi alcalina e transaminasi. Non si sono registrate variazioni significative per quanto riguarda i valori di albuminemia.

I valori medi delle piastrine durante la fase acuta della malattia sono risultate significativamente ridotte rispetto alla fase di guarigione ($150.921,05 \pm 54.824$ vs 279.000 ± 123.553 , $p < 0,0001$).

L'ecografia addominale ha mostrato un quadro simil-epatitico nel 50% dei casi, con epatomegalia, arrotondamento degli angoli epatici e

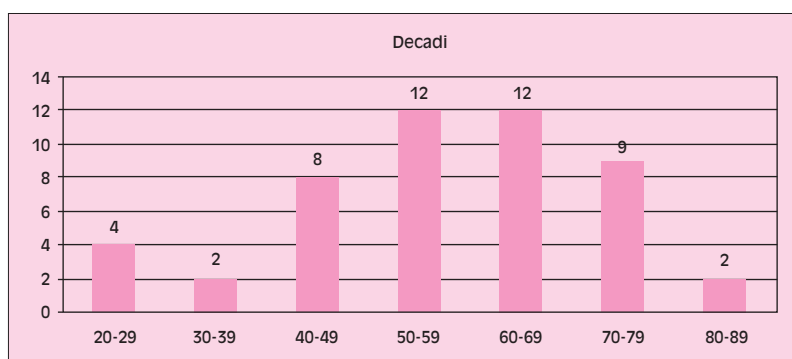


Figura 1 - Distribuzione per decadi di età dei pazienti affetti da FBM.

Tabella 2 - Variazioni dei principali indici di funzionalità epatica nei pazienti affetti da Rickettsiosi al momento della ospedalizzazione e a fine trattamento. I valori sono espressi come mediana e range o media \pm deviazione standard.

	Base	Follow-up	P
TGO (IU/L]	42 (20-247)	35 (14-84)	<0.03
TGP (IU/L]	41 (11-222)	34 (14-740)	<0.01
Bilirubina mg/dl	0,98 \pm 0,28	0.95 \pm 0.24	N.S.
Fosf. Alc. (IU/L]	108 (20-380)	110 (28-119)	N.S.
GGT (IU/L]	55 (9-212)	45 (12-95)	N.S.
Albumina g/dl	3,58 \pm 0,5	3,81 \pm 0,4	N.S.
Gamma-Gl. g/dl	1,1 \pm 0,25	1,08 \pm 0,3	N.S.
Piastrine mmc3	150.921 \pm 54824	279.000 \pm 123.553	<0,0001

lieve attenuazione della normale ecogenicità del fegato, aspetto a cielo stellato ed una linfadenopatia dell'ilo epatico variamente presenti. Dieci pazienti avevano anche un fegato ad ecostruttura brillante, indicativo di una associazione steatosica. Inoltre, un aumento del diametro longitudinale della milza si è riscontrato nel 39% dei casi.

Per quanto riguarda la terapia, in questo studio 37 pazienti sono stati trattati con doxiciclina, 8 con una duplice terapia (doxiciclina+levofloxacina), 1 paziente con levofloxacina e 3 con ciprofloxacina, senza significative differenze sul decorso ed esito della malattia.

DISCUSSIONE

Il coinvolgimento del fegato in corso di FBM non è stato di frequente oggetto di studio ed i pochi lavori presenti in letteratura sono alquanto datati. Infatti, Garcia San Miguel J. et al. dal 1972 al 1979 ebbero otto osservazioni di

questa malattia e la loro attenzione fu attirata dalla costante alterazione degli indici di funzionalità epatica [7]. Questa alterazione epatica è stata riscontrata con test ematochimici in tutti i casi ed istopatologica in 5 pazienti sottoposti a biopsia epatica. Gli esami ematochimici mostrarono un aumento dei valori delle transaminasi in sei pazienti ed un aumento della fosfatasi alcalina e della GGT in 5. Non sono stati riscontrati segni di insufficienza epatocellulare ed i controlli successivi evidenziarono una completa normalizzazione dei parametri. Per quanto riguarda i risultati istopatologici i più importanti sono stati l'ingrandimento fibroso degli spazi portali con una lieve infiltrazione delle *round cells*, una iperplasia delle cellule del Kupffer e l'accumulo di istiociti e dei linfociti. In nessun paziente fu osservato una granulomatosi epitelioidica. Gli autori conclusero che la partecipazione epatica alla febbre bottonosa è benigna ma costante e che non ci sono modelli istopatologici definiti.

Successivamente Guardia et al. nel 1981 stu-

diarono 38 pazienti affetti da Rickettsiosi causata da *Rickettsia conorii* [8]. Le alterazioni epatiche furono valutate attraverso i test di laboratorio e in 26 casi tramite biopsia epatica. GOT, GPT e la fosfatasi alcalina furono trovate elevate in più della metà dei pazienti. In 14 pazienti, la biopsia epatica mostrò l'esistenza di corpuscoli di inclusione nelle cellule del Kupffer. Il microscopio elettronico dimostrò la presenza di fagosomi dentro le cellule epitelioidi difficilmente catalogabili. La frequente esistenza di una epatite granulomatosa in questi pazienti fu osservata, mentre la presenza dell'agente dell'infezione nel fegato non fu stabilita.

Walker et al. nel 1986 ebbero 7 pazienti Siciliani con Febbre Bottonosa ma senza sintomi clinici di malattia epatica [9]. Furono sottoposti a biopsia epatica e presentarono lesioni epatiche similari. Foci di necrosi epatocellulare erano infiltrati da leucociti mononucleari. Non furono identificate *Rickettsiae conorii* nei tessuti dalla immunofluorescenza.

Beorchia sempre nel 1986 riportò tre casi di epatite secondaria alla febbre bottonosa a Lione [10]. La temperatura era elevata e i segni clinici erano epatomegalia e disordini digestivi. Questi segni erano presenti quando accompagnati da una pneumopatia atipica o esantema. Gli autori conclusero che se si è in presenza di una sindrome infiammatoria chiara, la funzione epatica è leggermente alterata. La diagnosi è a volte influenzata dalla situazione epidemiologica e dipende dai test sierologici e dalla evidenza istologica di granulomatosi epatica (2 casi su tre in questo studio) e il successo della terapia antibiotica ha dimostrato che i pazienti che presentano una epatite granulomatosa febbrile dovrebbero essere studiati per Rickettsiosi.

Alla luce di questi pochi e già datati risultati sulla compromissione epatica in corso di FBM, abbiamo voluto dare un piccolo contributo alla letteratura riportando la funzione del fegato nei casi da noi osservati negli ultimi 4 anni. La malattia, sebbene il nostro lavoro non ha scopi epidemiologici, evidenzia una probabile diminuzione dei casi di Rickettsiosi in Sicilia, che però si manifesta principalmente nei mesi estivi, periodo in cui sono maggiormente attive le larve e le ninfe della zecca.

I nostri dati, seppure numericamente limitati, rivelano un frequente coinvolgimento della funzionalità epatica, in almeno il 50% dei casi, che però ritorna entro i limiti della norma nella

quasi totalità dei pazienti a guarigione avvenuta. Infatti, aumento dei segni di citolisi, sia di TGO che di TGP insieme, sono stati riscontrati in 23 pazienti ed associato ad un aumento della fosfatasi alcalina in 18 casi. Almeno per questi casi è sicuramente imputabile alla localizzazione del parassita la compromissione del fegato.

Il nostro lavoro ha sicuramente la lacuna di non portare risultati istologici, che tuttavia sono presenti in letteratura e che non sarebbe stato etico procurarsi, considerata la benignità del coinvolgimento [8, 9]. Un altro dei segni indiretti è l'epatomegalia rilevata all'esame ecografico, che noi abbiamo riscontrato in circa la metà dei casi, che serve già a confortare l'epatomegalia rilevabile alla palpazione e che evidenzia un quadro simil-epatitico, tranne che nei casi con evidenza di steatosi, da noi riscontrata in circa la metà dei casi di epatomegalia, frutto del benessere alimentare che marca il nostro tempo.

È importante pure il rilievo della splenomegalia, presente nel 39% dei casi, che giustifica la diminuzione delle piastrine, anche se quest'ultima è stata rilevata in qualche soggetto con milza nei limiti della norma (ipersplenismo senza splenomegalia) e può pure trovare giustificazione nel consumo stesso delle piastrine conseguente a porpora, vasculite in corso di malattia. È importante sottolineare come alterazioni simili sia dei test biochimici che dell'ecografia epatica siano stati evidenziati in corso di tifo addominale (*scrub*), altra patologia annoverata nel gruppo delle Rickettsiosi [11]. Non abbiamo invece riscontrato in nessun caso valori francamente patologici della bilirubina, come precedentemente riportato [12].

In conclusione, nei pazienti con FBM da noi osservati abbiamo rilevato una compromissione dei test biochimici di funzione epatica in circa la metà dei casi, che si sono normalizzati in quasi tutti i pazienti alla fine della terapia anti-rickettsiosica.

In pochissimi pazienti il rientro delle transaminasi è stato più tardivo, ma in nessun caso si è osservato carattere di progressività della malattia epatica. Questi dati confermano come la presenza di un danno epatocellulare, in misura diversa anche se generalmente modesta, sia di non infrequente riscontro in corso di FBM.

Key words: rickettsiosis, liver function, transaminases

RIASSUNTO

Il coinvolgimento della funzione epatica in corso di Febbre Bottonosa del Mediterraneo (FBM) non è largamente studiato, e solitamente di minore rilievo rispetto alla condizione clinica generale. In questo studio abbiamo retrospettivamente analizzato la prevalenza della compromissione epatica in tutti i pazienti affetti da FBM, ricoveratisi consecutivamente presso il nostro dipartimento di Medicina negli ultimi 4 anni, monitorando i principali parametri della funzione epatica. Sono stati inclusi nello studio 49 soggetti mentre sono stati esclusi quei pazienti con FBM ma conosciuti precedentemente come portatori di una malattia cronica di fegato. Al momento dell'ospedalizzazione i valori medi di transaminasi erano al di sopra della norma; 27 pazienti (55,1%) e 25 (51%) avevano la TGO e la TGP sopra i valori della norma. Alla dimissione i valori sono pressochè rientrati in tutti i casi tranne che in 2 soggetti per la TGO e 4 per la TGP. I valori di fosfatasi alcalina erano nei limiti della norma all'ingresso, ma 22 pazienti ave-

vano valori sopra i limiti della norma che sono rientrati in tutti i casi alla fine del trattamento. Diciotto pazienti (36,7%) avevano un aumento temporaneo di TGO, TGP e fosfatasi alcalina. Non sono state evidenziate variazioni importanti per quanto riguarda i valori di albuminemia, di gamma globulinemia e per i valori di bilirubinemia. I valori delle piastrine invece, presentavano mediamente una riduzione significativa all'ingresso, ma si sono normalizzate dopo la fine del trattamento. All'ecografia quasi metà dei pazienti ha presentato epatomegalia con i caratteri dell'infiammazione e nel 39% dei casi è stata rilevata una splenomegalia. In conclusione, come precedentemente riportato in letteratura, la frequenza dell'impegno epatico in corso di FBM è elevata ma usualmente non serio. In alcuni casi però l'aumento delle transaminasi può essere importante e protrarsi oltre il periodo di convalescenza della malattia infettiva, non acquisendo comunque i caratteri della progressione.

SUMMARY

In this study we retrospectively assessed the prevalence of impaired liver function in all 49 patients suffering from Mediterranean Spotted Fever (MSF) consecutively admitted to our department over the last four years. The main parameters of liver function and ultrasound of upper abdomen were performed at entry and at the end of treatment.

At admission mean values of transaminases were above the normal limits and significantly higher when compared to mean serum levels at recovery. 55% and 51% of patients had serum values of GOT and GPT, respectively, above the normal limits versus 1% and 2% at the end of treatment. Mean serum values of alkaline phosphatase (AP) were within the normal limits at entry in hospital, but 22 of them had serum values above the normal limits. The same proportion was seen for

gamma glutamyltranspeptidase values. Eighteen patients (36.7%) had both transaminases and AP above the normal limits. There were no significant differences among serum values of albumin, bilirubin and gamma globulin before and after therapy. Platelet count, on the contrary, was significantly reduced at admission ($p < 0.0001$). At ultrasound half of the patients showed hepatomegaly with a hepatitis-like pattern and 39% of patients had splenomegaly.

In conclusion, this study confirms previous data from the literature showing a high frequency of liver impairment during the course of MSF, which is usually mild-moderate. In a few cases, however, the increase of transaminases could be serious and the recovery delayed, but never, in our experience, has there been progression toward chronic liver disease.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Migneco G. Sintesi della epidemiologia delle rickettsiosi dermatifose in Sicilia fino agli anni 1960. *Min. Med.* 68, 2353-2356, 1977.
- [2] Musca A. Considerazioni epidemiologiche su un caso di Febbre Bottonosa. *Diagnosi e Terapia* 3, 431-439, 1965.
- [3] Mansueto S., Tringali G., Walker D.H. Wide-spread simultaneous increase in the incidence of

Spotted Fever Group Rickettsioses. *J. Infect. Dis.* 154, 539-540, 1986.

[4] Cascio G., Titone L. Rickettsiosi. In: *Enciclopedia Medica Italiana* 1987, 13, pp 1364-1390. USES Edizioni Scientifiche, Firenze.

[5] Montenegro M.R., Mansueto S., Hegarty B.C. et al. The histology of "tache noires" of boutonneuse fever and demonstration of *Rickettsia conorii* in them by immunofluorescence. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 400, 309-317, 1983.

- [6] La Scola B., Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J. Clin. Microbiol.* 35, 2715-2727, 1997.
- [7] Garcia San Miguel J., Soriano E., Bruguera M., Martinez Veja A., Vivancos J., Urbano Marquez A. Hepatic involvement in boutonuse fever. *Med. Clin. (Barc)*. 10, 72, 175-178, 1979.
- [8] Guardia J., Vilaseca J., Moragas A., et al. Hepatitis in exanthematous mediterranean fever. *Hepatogastroenterol.* 28, 81-83, 1981.
- [9] Walker D.H., Staiti A., Mansueto S., Tringali G. Frequent occurrence of hepatic lesions in boutonuse fever. *Acta Trop.* 43, 2, 175-181, 1986.
- [10] Beorchia S., Rouhier D., Woehrle R., Monin F., Evreux M., Brette R. Hepatic anomalies in Mediterranean boutonuse fever. *Ann. Gastroenterol. Hepatol. (Paris)*. 22, 2, 87-90, 1986.
- [11] Ming-Luen H., Jien-Wei L., Keng-Liang W.U. et al. Abnormal liver function in scrub typhus. *Am. J. Trop. Hyg.* 73, 667-668, 2005.
- [12] La Rosa F. L'ittero rickettiosico. *Giorn. It. Mal. Inf. Parass.* 43, 250-252, 1991.