

Tubercolosi addominale in un giovane paziente extracomunitario: descrizione di un caso clinico

Abdominal tuberculosis in a young immigrant patient: a clinical case

Addolorata Masiello, Piera Pacifico, Sergio Giglio, Patrizia Maio,
Giuseppina Dell'Aquila, Mario Magliocca, Nicola Acone
A.O.R.N. San Giuseppe Moscati, U.O. Malattie Infettive, Avellino, Italy

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che siano circa 9 milioni i nuovi casi di tubercolosi (TB) per anno con una mortalità annua media di più di 1,6 milioni di soggetti [1]. Tale incremento è andato di pari passo alla diffusione dell'infezione da HIV e al conseguente deficit dell'attività del sistema immunitario cellulo-mediata [2, 3]. Contemporaneamente al recente incremento nell'incidenza della TB polmonare, si è osservato un aumento anche delle localizzazioni extra-polmonari di *Mycobacterium tuberculosis* che continuano ad essere prevalenti nelle aree geografiche in via di sviluppo sebbene si osservino di frequente anche in Occidente a causa dei sempre più comuni fenomeni migratori, delle aumentate opportunità di viaggio verso aree geografiche in via di sviluppo ma anche dei già citati deficit del sistema immunitario HIV-correlati [4-8]. Tra le forme di TB non polmonare vi è quella addominale che può essere classificata, in base alla sede interessata, come intestinale, linfonodale (linfonodi mesenterici), peritoneale o parenchimale (fegato, milza, rene, pancreas) [9-16]. Il meccanismo fisiopatologico sembra essere attribuibile a quattro diverse modalità:

- 1) diffusione ematogena da un focolaio polmonare attivo;
- 2) deglutizione di materiale proveniente dalle vie respiratorie di pazienti con TB polmonare;
- 3) ingestione di latte o cibi contaminati;
- 4) localizzazione per contiguità da focolai adiacenti.

Dopo l'ingresso nel tratto gastrointestinale, il bacillo si localizza nella sottomucosa dove induce alterazioni flogistiche che conducono a linfangite, endoarterite e fibrosi che determinano ulcerazioni mucose, necrosi caseosa e stenosi del lume intestinale.

La regione intestinale più spesso coinvolta dal processo flogistico tubercolare è il tratto ileocecale con associato interessamento peritoneale, con o senza la presenza di ascite. Endoscopicamente, le lesioni intestinali possono essere distinte in quattro categorie:

- 1) lesioni ulcerative con multiple ulcere superficiali, in genere perpendicolari al maggior asse del lume intestinale;
- 2) lesioni ipertrofiche caratterizzate da tessuto fibrotico e cicatriziale;
- 3) lesioni ulcero-ipertrofiche;
- 4) lesioni fibrotiche.

I pazienti con tubercolosi intestinale possono anche presentare fistole intestinali e perianali. Istologicamente, la tubercolosi gastrointestinale è caratterizzata dalla formazione di granulomi in cui la necrosi caseosa conferma la diagnosi. Tuttavia il fenomeno della caseificazione è alquanto raro nella TBC intestinale mentre è più comune nelle forme con interessamento dei tessuti dei linfonodi mesenterici.

Meno di un terzo dei pazienti con TBC intestinale presentano positività alla colorazione di Ziehl-Neelsen su campioni di tessuto intestinale per cui nella maggior parte dei casi si rende necessaria una coltura di biopsie intestinali la cui positivizzazione può impiegare anche diverse settimane, ritardando quindi la diagnosi e

dunque anche l'inizio di un trattamento appropriato. La tubercolosi intestinale può mimare molte altre patologie addominali a carattere granulomatoso, ad etiologia infettiva (enterite da *Yersinia enterocolitica*, granulomatosi parassitarie, ecc.) e non [17]. La principale diagnosi differenziale si pone con il morbo di Crohn, una patologia infiammatoria cronica intestinale di incerta etiologia e con quadro clinico, endoscopico e anatomo-patologico simile alla patologia tubercolare intestinale. Oltre al morbo di Crohn, anche patologie neoplastiche a carico della regione ileo-ciecale sono state spesso confuse con le lesioni da TB ileo-ciecale; infatti, entrambe le lesioni possono determinare stenosi, ulcerazioni, polipi, linfadenopatie e ispessimenti della parete intestinale [18-20].

■ CASO CLINICO

Nel luglio 2007 giunge alla nostra osservazione un soggetto giovane di nazionalità marocchina, in Italia da circa 5 anni, che il mese precedente era stato ricoverato presso altro ospedale con quadro di addome acuto. In tale sede veniva sottoposto a intervento di resezione di un tratto intestinale comprendente ultima ansa ileale, valvola ileo-ciecale, cieco e un tratto di colon ascendente laddove veniva riscontrata vasta ulcerazione transmurale della parete colica nonché di due masse biancastre, di 2 e 7,5 cm rispettivamente, localizzate in corrispondenza della parete del cieco-colon ascendente.

All'esame istologico si evidenziava processo infiammatorio necrotizzante con i caratteri istologici della granulomatosi da *Y. enterocolitica*. A due settimane dall'intervento il paziente veniva dimesso con terapia antibiotica a base di levofloxacina 750 mg/die che il paziente sospendeva dopo 4 giorni per intolleranza gastrica.

Per la presenza di febbre associata a persistente intensa sintomatologia dolorosa addominale, con irregolarità dell'alvo ed episodi di vomito, e per il marcato stato cachettico, gli veniva consigliato ricovero in reparto di Malattie Infettive. All'atto del ricovero il paziente presenta condizioni generali molto scadute, peso corporeo di 45 kg, assenza di reperti patologici a carico dell'apparato cardio-respiratorio, addome dolente alla palpazione su tutti i quadranti, assenza di epatosplenomegalia.

I primi esami ematochimici mostrano anemia sideropenica, leucocitosi neutrofila, alterazione degli indici di flogosi, marcata ipoalbumine-

mia, HBsAg e HCV-Ab negativi, test HIV negativo. Inizia terapia con doxiciclina 100 mg x 2/die e gentamicina 240 mg/die nel sospetto di infezione da *Y. enterocolitica*.

In seconda giornata esegue Rx diretta addome che mostra presenza di distensione delle anse del tenue e accenno ai livelli idro-aerei mentre una Rx del torace evidenzia sottile falda di versamento pleurico in assenza di lesioni parenchimali. In sesta giornata pratica TC addome con mdc che rileva presenza di modica falda fluida in peritoneo, organi ipocondriaci nei limiti, assenza di tumefazioni linfonodali delle sedi esplorate, versamento pleurico parieto-basale sinistro.

Le coproculture per salmonella, shigella, yersinia, campylobacter e per germi comuni risultano negative. Il paziente continua a lamentare dolenzia addominale e irregolarità dell'alvo pur in assenza di febbre. In decima giornata compare diarrea ematica per cui viene programmata colonscopia che viene eseguita parzialmente per intolleranza del paziente all'esecuzione dell'esame a causa di aderenze post-chirurgiche.

L'ecografia dell'addome superiore per lo studio delle ultime anse ileali mostra lieve ispessimento parietale con conservata rappresentazione degli strati e presenza di rari linfonodi ovalari in contiguità con il lume mentre il clisma opaco mostra assenza di lesioni aggettanti e/o stenosi il lume intestinale, diffusi spasmi segmentari da colonpatia disfunzionale a carico del trasverso e del discendente.

A seguito della comparsa di spiccata dolenzia a sede lombo-sacrale viene eseguita Rx lombo-sacrale che risulta negativa. A un mese dal ricovero, per il persistere della sintomatologia e sulla scorta della positività per anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) con titolo di 79 U/l, nel sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale viene iniziata terapia con mesalazina 800 mg x 3/die da parte del consulente gastroenterologo che consiglia altresì di ripetere colonscopia. Questa evidenza stenosi invalicabile a 40 cm dal canale anale; in tale sede la mucosa si presenta intatta per cui si ipotizza compressione *ab estrinseco*.

Le biopsie eseguite in prossimità della stenosi mostrano lieve infiltrato infiammatorio cronico aspecifico a carico della lamina propria. Sulla scorta di intradermoreazione di Mantoux eseguita in 25^a giornata risultata positiva (15 mm a 48 ore) e del peggiorato quadro clinico (ricomparsa di febbre, ulteriore calo ponderale,

dolenzia addominale sempre più intensa) viene iniziata terapia *ex adiuvantibus* con isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo sospesa in seconda giornata per comparsa di vomito incoercibile. Una seconda TC dell'addome evidenzia dilatazione delle anse duodeno-digiunali e ileali residue con multipli livelli idroaerei da occlusione intestinale sostenuta verosimilmente da stenosi critica ileale, diffuso ispessimento concentrico delle pareti viscerali senza riconoscibili stratificazioni, vegetazioni, tramiti fistolosi o flemmoni periviscerali; multiple nodulazioni reattive alla radice mesenterica ed estesa raccolta fluida pelvica.

Viene segnalata lesione osteolitica del peduncolo di sinistra e del tratto somatico adiacente di D12 con impronta sulle formazioni neurali endocanalari. Si trasferisce il paziente in chirurgia d'urgenza dove viene posizionato drenaggio peritoneale con raccolta di circa 100 cc di liquido peritoneale che viene inviato in microbiologia e in anatomia patologica, con successivo referto negativo per batteri e miceti.

Il paziente viene quindi sottoposto a laparotomia esplorativa che si rivela disagevole per la presenza di tenaci aderenze tra le anse intestinali che risultano conglutinate; si rileva inoltre la presenza di numerose granulazioni sul peritoneo parietale e viscerale.

Si procede allo sbrigliamento delle anse fino all'anastomosi ileo-colica che si presenta pervia. Vengono prelevate delle granulazioni, inviate in microbiologia con il quesito di lesioni tubercolari; tuttavia, la colorazione di Ziehl Nielsen risulta negativa e il materiale viene messo in coltura per ricerca di germi comuni e BK. Istologicamente si osserva tessuto fibroadiposo, sede di intensa flogosi con cellule epitelioidei, cellule giganti multinucleate e necrosi centrale di tipo suppurativo.

Viene inviato un campione all'Ospedale San Camillo Forlanini di Roma per determinazione di BK con metodica PCR ma anche in questo caso l'esito è negativo. Il paziente permane in chirurgia dove vengono effettuati lavaggi peritoneali con rifampicina e nutrizione parenterale totale. Dopo due settimane viene ritrasferito nel reparto di Malattie Infettive dove si inizia terapia antibiotica endovenosa con rifampicina, etambutolo, levofloxacina, pirazinamide e streptomina intramuscolo. Giunge intanto risposta della positività delle colture del materiale prelevato in corso di laparotomia per *Mycobacterium tuberculosis complex*. Il paziente inizia a presentare rapido miglioramento del quadro

clinico con recupero ponderale, tollera bene la terapia. Nell'ottobre 2007 viene dimesso in buone condizioni generali con terapia antitubercolare e monitorato in Day Hospital fino alla sospensione della terapia e completa guarigione clinica.

■ DISCUSSIONE

Negli ultimi anni, parallelamente all'incremento dei casi totali di tubercolosi si è registrato anche un aumento delle forme extrapolmonari [1-4]. La tubercolosi addominale è la sesta più comune forma di tubercolosi extrapolmonare [9, 10, 12]. La regione ileo-ciecale risulta la sede più spesso interessata, sebbene localizzazioni possono essere riportate in diversi altri siti (peritoneo, linfonodi mesenterici, fegato, milza).

Le lesioni del lume intestinale possono essere ipertrofiche, ulcerative, ulcero-ipertrofiche o fibrotiche e portano alla formazione di ulcere superficiali o di granulomi che in maniera più o meno lenta possono determinare perforazioni e peritoniti (ulcere) o ostruzioni acute o subacute (tubercolosi) a carico della regione ileo-ciecale [11]. La diagnosi di tubercolosi intestinale risulta il più delle volte assai disagevole per il quadro clinico caratterizzato da segni e sintomi altamente aspecifici e vaghi rappresentati da febbre, calo ponderale, dolore addominale, riscontro obiettivo di massa in fossa iliaca destra, alterazioni dell'alvo e rettorragie, tutti segni che mimano il Morbo di Crohn, patologie neoplastiche, parassitosi intestinali, infezioni da *Yersinia enterocolitica* [17-20].

Importante il supporto offerto dagli esami radiologici, soprattutto rappresentati dalla TC addome, sebbene tali esami non consentano di distinguere agevolmente tra le varie lesioni con cui la TB intestinale va in diagnosi differenziale. I più comuni reperti radiologici sono rappresentati da: asimmetrico ispessimento della parete intestinale, linfoadenomegalia a carico dei linfonodi mesenterici, massa ipodensa con area centrale iperdensa (rappresentata dalla necrosi caseosa qualora presente), occasionale riscontro di versamento ascitico [14].

La diagnosi di certezza si avvale dei reperti anatomo-patologici (necrosi caseosa, spesso assente nelle lesioni intestinali) e microbiologici (Ziehl Neelsen e PCR risultati negativi in alcuni casi di TB intestinale e colture che impiegano fino a 45 giorni per positivizzarsi) su campioni biotici ottenuti in corso di colonscopia o di chi-

rurgia [18-20]. Diversi studi hanno riportato l'utilità dei test sierologici che valutano la concentrazione di IFN- γ come il QuantiFERON-TB gold che è stato usato con risultati promettenti su casi di TB intestinale anche consentendo una

accurata diagnosi differenziale con altre cause di granulomatosi intestinali [21, 22].

Keywords: TBC, intestinal granulomatosis, *Mycobacterium tuberculosis*.

RIASSUNTO

Nei paesi in via di sviluppo la tubercolosi (TBC) si associa comunemente a inadeguate condizioni socio-economiche ed igienico-sanitarie. In Occidente, attualmente, la TBC è spesso associata all'infezione da HIV, all'invecchiamento della popolazione e ai sempre più diffusi fenomeni migratori. Circa due su dieci delle forme tubercolari sono extra-polmonari e di queste la TBC addominale rappresenta l'11-16%.

Mycobacterium tuberculosis complex può localizzarsi a livello dell'addome sia come sede primitiva che secondaria (diffusione ematica o da focolai polmonari attivi o per contiguità da organi adiacenti); la TBC addominale può interessare il tratto gastrointestinale, il peritoneo, i linfonodi addominali, il

mesentere e i parenchimi quali quello epatico, splenico o pancreatico. La diagnosi di TBC intestinale risulta particolarmente difficoltosa per la presenza di sintomi vaghi e aspecifici e per la problematica diagnostica differenziale con patologie granulomatosi come il Morbo di Crohn. Risulta di estrema importanza per il clinico mantenere un'elevata attenzione verso l'etiologia tubercolare quale possibile causa di sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale. Viene descritto il caso di un giovane paziente extracomunitario affetto da TBC intestinale in cui un ritardo diagnostico è stato frutto di una erronea diagnosi iniziale e ha provocato il peggioramento di un quadro clinico già compromesso.

SUMMARY

In developing countries, tuberculosis (TBC) is commonly associated with inadequate socio-economic and sanitary conditions. Currently, in Western countries, TBC is often linked with HIV infection, an ageing population or trans-global migration.

*Approximately two out of ten TB cases worldwide are extra-pulmonary, of which abdominal tuberculosis accounts for 11%-16%. The *Mycobacterium tuberculosis complex* involves the abdomen as primary or secondary localization (hematogenous spread or from pulmonary foci or infected neighbouring organs). Abdominal TBC can infect the gastrointestinal tract, peri-*

toneum, mesentery, abdominal lymph nodes, liver, spleen, and pancreas. Diagnosis of abdominal tuberculosis is difficult because of vague and non-specific clinical features and due to the differential diagnosis with other granulomatous diseases such as Crohn's Disease. It is of great importance for clinicians to pay great attention to tubercular aetiology as a possible cause of gastrointestinal symptoms. Here we describe the clinical case of a young immigrant patient with intestinal TB for whom the wrong initial diagnosis led to a delay in the correct diagnosis and a worsening of the already serious general conditions.

BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO. Tuberculosis facts. 2008. Disponibile in rete all'indirizzo: <http://www.who.int/tb/en/>
- [2] WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV prevalent and resource-constrained settings. 2007. WHO/HTM/TB/2007.379, WHO/HIV/2007.1 Disponibile in rete all'indirizzo: <http://www.who.int/tb/publications/2007/en/index.html>
- [3] Podlekareva D.N., Mcroft A., Post F.A., et al.

- HIV/TB Study Writing Group. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS* 23, 18, 2485-2495, 2009.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported HIV status of tuberculosis patients - United States, 1993-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 56, 42, 1103-1106, 2007.
- [5] Scotto G., Saracino A., El-Hamed I., et al. Epidemiology of tuberculosis in immigrant patients hospitalised in Infectious Diseases Units in Italy: multicentric study. *Le Infezioni in Medicina* 4, 245-251, 2004.
- [6] Titone L., Romano R., Abbagnato L., Mazzola A.,

- Di Carlo P. Epidemiology of paediatric tuberculosis today. *Le Infezioni in Medicina* 3, 127-132, 2003.
- [7] Giacchino R., Di Martino L., Losurdo G., Pisanti A. Infezione e malattia tubercolare nel bambino immigrato. *Le Infezioni in Medicina* 2, 84-90, 2003.
- [8] Sabbatani S., Legnani G., Baldoni C., Danielli A. Tuberculosis in Italian and Non-EU patients. Review of case mix (1996-2001). *Le Infezioni in Medicina* 1, 37-44, 2002.
- [9] Uygur-Bayramicli O., Dabak G., Dabak R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. *World J. Gastroenterol.* 9, 5, 1098-1101, 2003.
- [10] Rustam K., Shahab A., Wasim J., Zaigham A., Khalid H., Zubair A. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: An ongoing challenge for physicians. *World J. Gastroenterol.* 12, 39, 6371-6375, 2006.
- [11] Donoghue H.D., Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 22, 490-496, 2009.
- [12] Singhal A., Gulati A., Frizell R., Manning A.P. Abdominal tuberculosis in Bradford, UK: 1992-2002. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 967-971, 2005.
- [13] Leung V.K., Lam S.T., Lam C.W., et al. Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10 year experience. *Hong Kong Med. J.* 12, 4, 264-271, 2006.
- [14] Pereira J.M., Madureira A.J., Vieira A., Ramos I. Abdominal tuberculosis: imaging features. *Eur. J. Radiol.* 55, 2, 173-180, 2005.
- [15] Tulczynska J.M., Fleischman J.K. Abdominal tuberculosis: an unusual cause of abdominal pain. *Respir. Care* 55, 3, 346-349, 2010.
- [16] Baveja C.P., Gumma V., Chaudhary M., Jha H. Primary tubercular liver abscess in an immunocompetent adult: a case report. *J. Med. Case Rep.* 3, 78, 2009.
- [17] AbdullGaffar B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. *Int. J. Surg. Pathol.* 18, 14-20, 2010.
- [18] Chatzicostas C., Koutroubakis I.E., Tzardi M., Roussomoustakaki M., Prassopoulos P., Kouroumalis E.A. Colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 4, 1, 63-66, 2002.
- [19] Almadi M.A., Ghosh S., Alijebreen A.M. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 1003-1012, 2009.
- [20] Kirsch R., Pentecost M., Hall P., Epstein D.P., Watermeyer G., Friederich P.W. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J. Clin. Pathol.* 59, 840-844, 2006.
- [21] Caputo D., Alloni R., Garberini A., et al. Experience with two cases of intestinal tuberculosis: utility of the QuantiFERON-TB Gold test for diagnosis. *Surg. Infect.* 9, 3, 407-410, 2008.
- [22] Kim B.J., Choi Y.S., Jang B.I., et al. Prospective evaluation of the clinical utility of interferon- γ assay in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 17, 6, 1308-1313, 2011.