

TUBERCOLOSI MILIARE CON INTERESSAMENTO NEUROLOGICO IN UN BAMBINO DI 10 ANNI A SEGUITO DI UN GRAVE QUADRO DI IMMUNODEFICIENZA POST-INFETTIVA

Samantha Bosis, Caterina Sabatini, Raffaella Pinzani, Giovanna Chidini*, Margherita Semino, Alberto Giannini*, Edoardo Calderini*, Susanna Esposito

Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; *UOC Terapia Intensiva Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

- La tubercolosi (TBC) continua ad essere una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo.
- Sebbene la forma di TBC più frequente sia rappresentata da quella polmonare, in rari casi *Mycobacterium tuberculosis* può diffondere per via ematogena e determinare una forma miliare ovvero progressiva e disseminata.
- Descriviamo un caso di TBC miliare con coinvolgimento neurologico a seguito di un grave quadro di immunodeficienza post-infettiva.

K.R. - maschio, 10 anni

Bambino di 10 anni, originario del Bangladesh, nato e residente in Italia.

Anamnesi patologica remota apparentemente silente.

Segnalato ultimo viaggio in Bangladesh nel 2003.

A fine marzo 2011 comparsa di **CEFALEA** associata a **NAUSEA** ed **EMIANOPSIA BILATERALE INTERMITTENTE**.

- ▶ Visita oculistica: nella norma
- ▶ Campo visivo: **scotoma sinistro superiore**
- ▶ Valutazione neurologica: nella norma
- ▶ TC encefalo: nei limiti

K.R. - maschio, 10 anni

Dopo circa una settimana ricoverato per comparsa di **FEBBRE** e persistenza della **CEFALEA**.

- ▶ Ecocardiografia, ecografia addome e Rx torace: negative
- ▶ Esami sierologici: **IgG altamente positive per EBV**
- ▶ TC encefalo : nei limiti

Dopo qualche giorno comparsa di

DISPNEA INGRAVESCENTE

- ▶ Rx torace: quadro di **polmonite interstiziale bilaterale**

Trasferito nel reparto di Terapia Intensiva Pediatrica (TIP)

K.R. - maschio, 10 anni

Intubato, inizia terapia corticosteroidea e.v. ad alte dosi e terapia antibiotica con claritromicina, meropenem e cotrimossazolo.

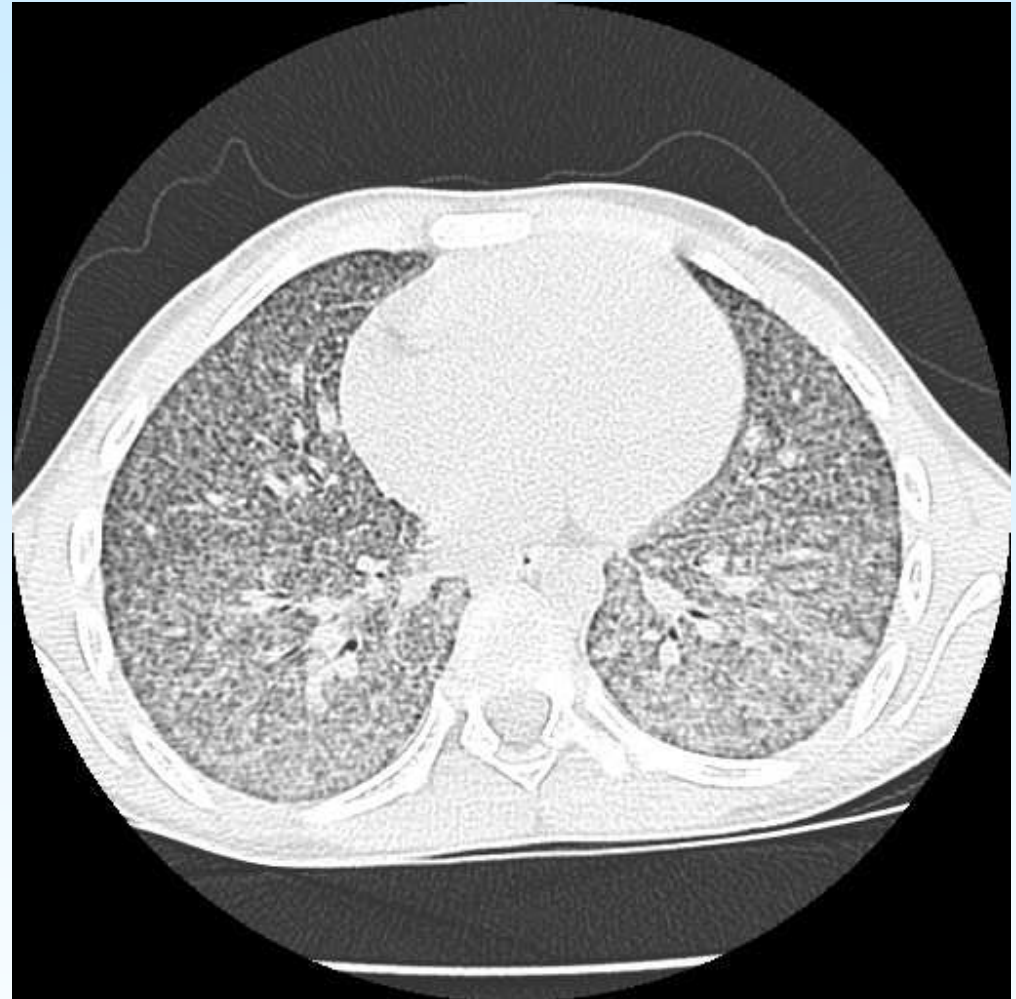
- ▶ BAL (x2): negativi per virus, batteri, PCP, BK
- ▶ Intradermoreazione di Mantoux: **negativa a 72 ore**
- ▶ Rachicentesi (PL): chimico fisico nei limiti, colturale per batteri negativo, PCR e antigeni virali negativi, *non eseguita ricerca di micobatteri*

Viene riscontrato un quadro di grave immunodeficienza con deplezione linfocitaria tipo CD4+ (96 linfociti/ μ L, 10%) e NK.

- ▶ Esami di approfondimento immunologico: negative le più comuni cause di immunodeficienze congenite e acquisite.
- ▶ Aspirato midollare: negativo per malattia neoplastica.

K.R. - maschio, 10 anni

Dopo circa due settimane di ricovero esegue TC torace:
persistenza di **interstiziopatia bilaterale diffusa** e presenza di **linfonodi mediastinici**



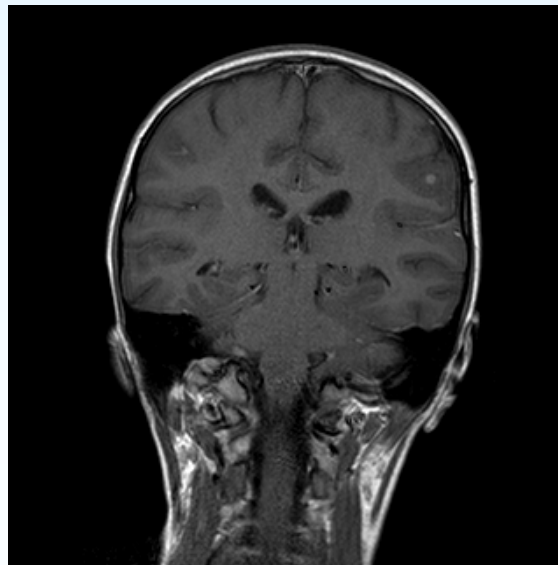
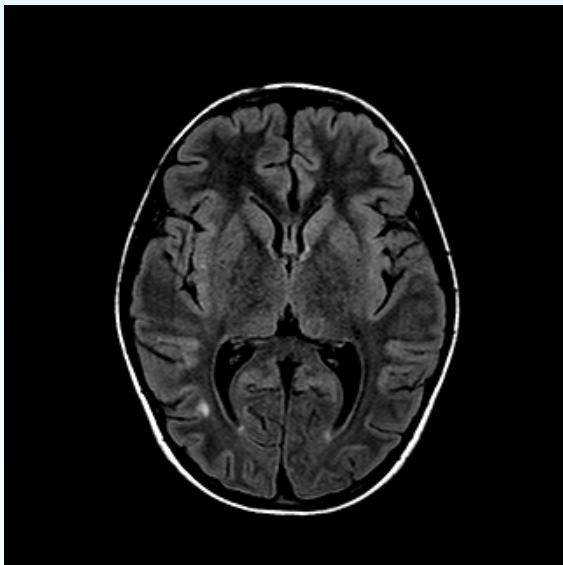
Estubato dopo 6 giorni, viene poi trattato con C-PAP.
R. persiste **FEBBRILE** durante tutto il ricovero in TIP.

K.R. - maschio 10 anni

Dopo circa 15 giorni di ricovero in TIP, R. viene trasferito in Pediatria: **ancora febbrile** nonostante i numerosi cicli di terapia antibiotica a largo spettro effettuati.

Per quadro di **leucopenia severa con neutropenia grave** (GB 860/mmc-N 19%) vengono somministrate granulochine, con parziale beneficio

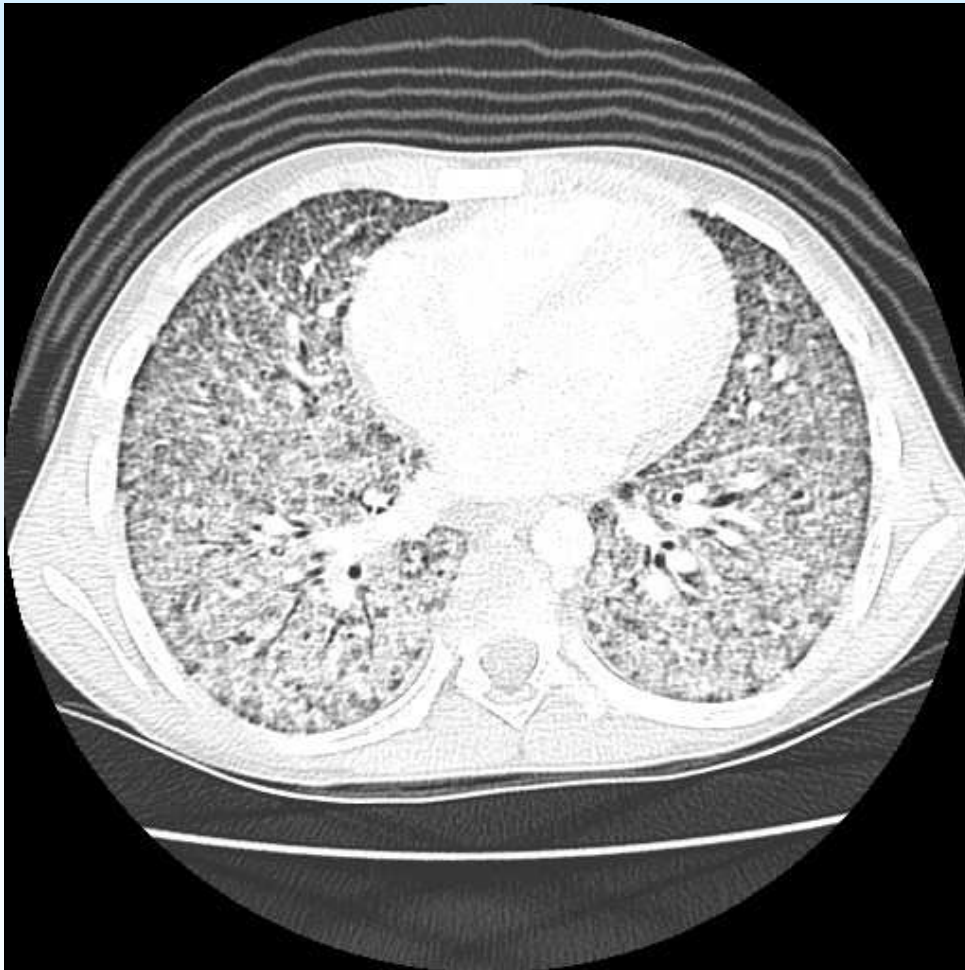
Per persistenza di cefalea si richiede RMN encefalo con MDC (dopo circa un mese dall'insorgenza dei sintomi)



Micronodularità corticali di n.d.d. in sede frontale posteriore sin, temporale posteriore e temporo-occipitale dx con modesta componente edemigena

K.R. - maschio, 10 anni

Dopo 7 giorni di ricovero in pediatria, R. viene trasferito nuovamente in TIP per il **peggioramento del quadro respiratorio**.



Reintubato, riprende terapia corticosteroidea ad alte dosi (4 mg/kg/die).

TC torace

diffusa infiltrazione interstizio **alveolare** bilaterale, broncogrammi aerei, **linfonodi mediastinici e ilari ingranditi**, non colliquati.

K.R. - maschio, 10 anni

- ▶ Rachicentesi: glucosio 44 mg/dl, proteine 428 mg/dl, microscopico positivo per **BK ad alta carica** (5 micobatteri/campo; successivamente l'esame colturale confermerà la presenza di *Mycobacterium Tuberculosis hominis*)
- ▶ BAL e aspirati gastrici risultano tutti **positivi per BK**
- ▶ Biopsia ossea: midollo osseo povero di cellule, dismielopiesi e quadro di eritrofagocitosi e microgranulomi epitelioidi compatibili con localizzazioni tubercolari
- ▶ EBV DNA su sangue: **3064 genomi/ml**

Inizia terapia antitubercolare a quattro farmaci per os

RMP + INI + ETB + PZA

K.R. - maschio, 10 anni

Trasferito dopo 10 giorni presso il reparto di pediatria

Persistenza di intensa **CEFALEA** e **IPERPIRESSIA**

Si associa alla terapia in corso:

MOXIFLOXACINA per os

LINEZOLID e.v. e **AMIKACINA** e.v. (per un mese)

Progressivo scalo della terapia steroidea e.v.

Le sottopopolazioni linfocitarie sono progressivamente ritornate nella norma.

Gli aspirati gastrici si sono negativizzati dopo circa 4 settimane di terapia antitubercolare.

Rachicentesi: GB 12/mmc, Glu 33 mg/dl, proteine 302 mg/dl, microscopico, PCR, **colturale per BK e ricerca virus negativi**

K.R. - maschio, 10 anni

TAC torace

(a distanza di circa 6 settimane di terapia)

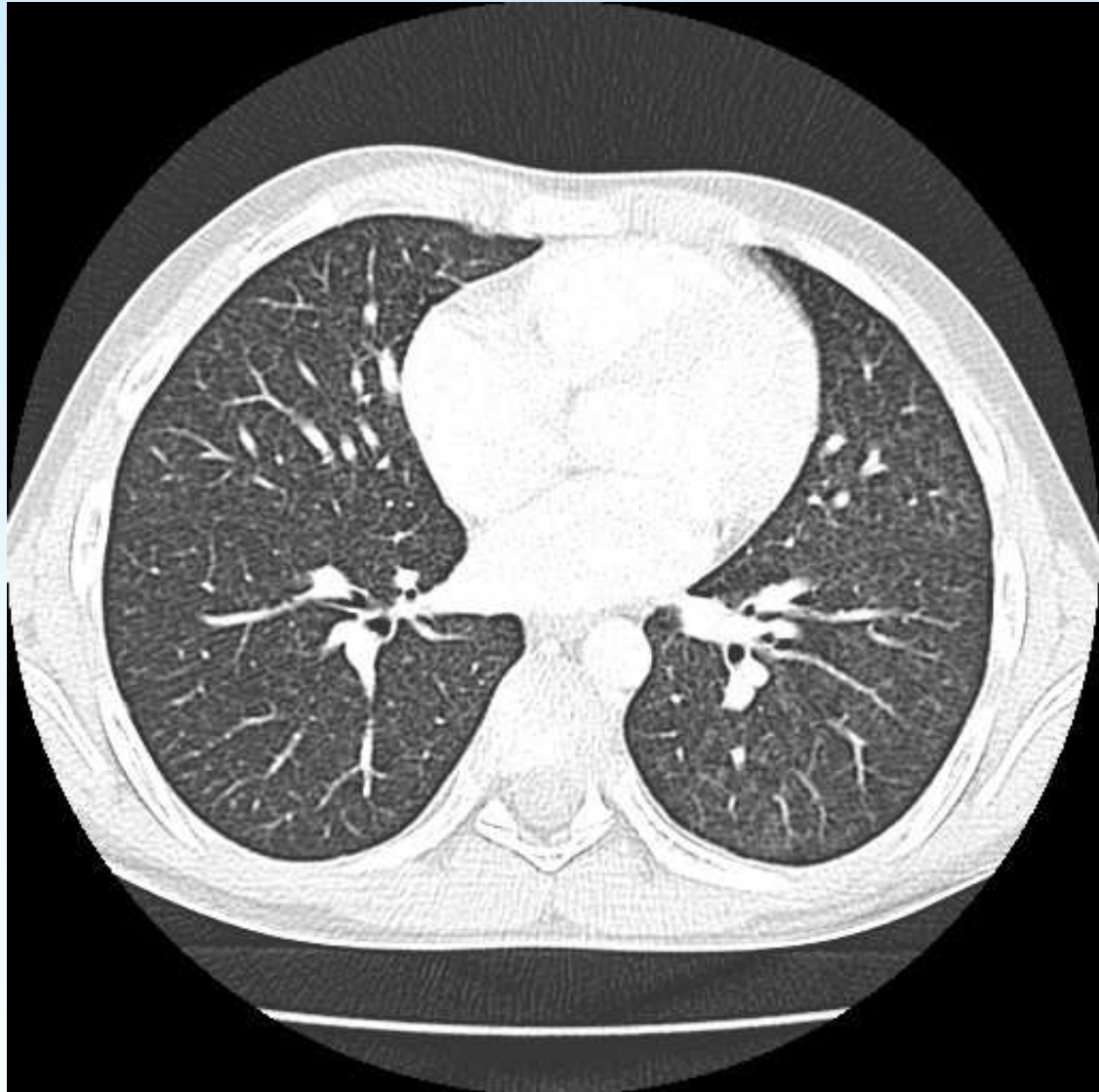
importante

miglioramento del

quadro con marcata riduzione di estensione

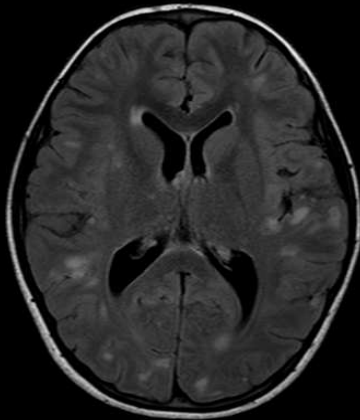
e di compattezza degli infiltrati parenchimali

bilaterali.



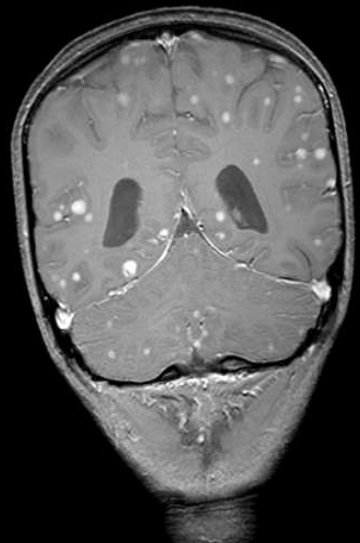
K.R. - maschio, 10 anni

01.07.2011

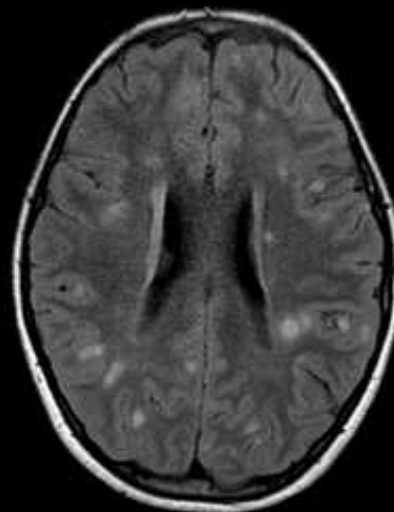


RMN encefalo-midollo seriate hanno mostrato una progressione della malattia nei primi due mesi di trattamento e successivamente una stabilizzazione seguita da un **lento progressivo miglioramento**.

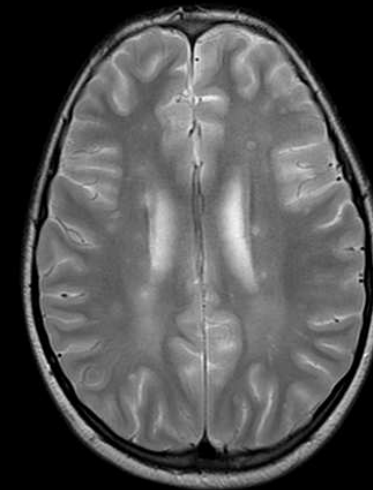
01.07.2011



13.07.2011



12.08.2011



K.R. - maschio, 10 anni

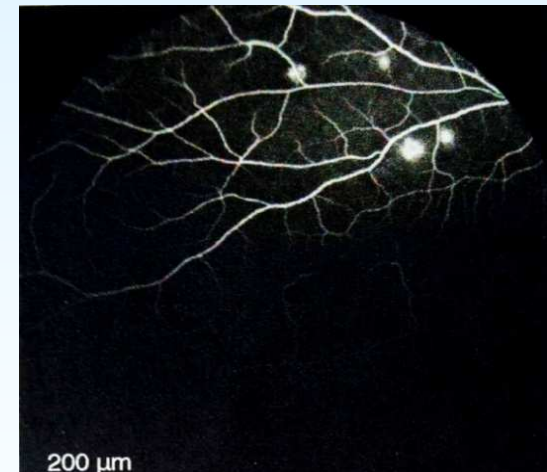
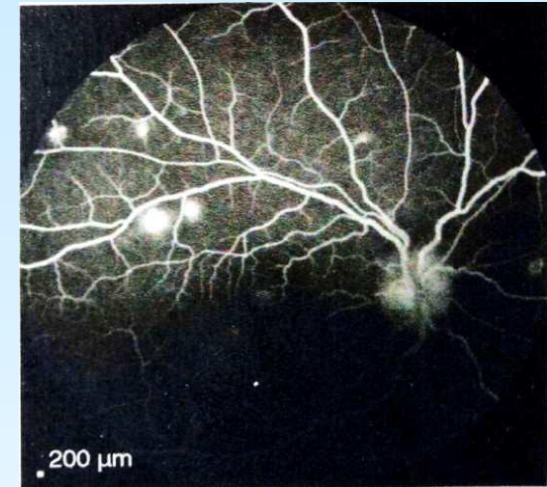
Non evidenti deficit neurologici, né episodi convulsivi.

Comprensione ed eloquio sempre nella norma.

► Esame audiometrico: nella norma

► Visite oculistiche:

presenza di **lesioni essudative** al fundus oculi, evidenziate alla FAG come lesioni ipocianescenti compatibili con **granulomi tubercolari** a livello coroideale, senza conseguente riduzione dell'acuità visiva



Tutti i conviventi hanno presentato intradermoreazione di Mantoux e radiografia del torace **NEGATIVE**.

CONCLUSIONI

■ Infezioni (ad es. da EBV) possono causare una grave immunodeficienza che può determinare una riattivazione e una rapida progressione delle infezioni da *M. tuberculosis* con possibile disseminazione miliare e coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

■ E' importante diagnosticare e trattare precocemente questi casi per cercare di migliorare l'outcome clinico.

Nel nostro caso il decorso clinico e neurologico sembrerebbe essere favorevole.

Solo un attento follow-up ci permetterà di rilevare eventuali esiti a distanza dovuti all'infezione.