

Una patologia nascosta: il morbo di Crohn

Elisabetta Zoppis¹

Abstract

A woman suffering from type 2 diabetes mellitus was admitted, in April 2010, to the Internal Medicine Department for hyperpyrexia: then a diagnosis for spondylodiscitis D3-D4 (Staphylococcus aureus) was made. During these last months, we diagnosed sepsis due to Staphylococcus epidermidis and Escherichia coli, lung consolidation and critical respiratory failure of the 1st type, pulmonary infection due to Candida albicans, and anaemia of multifactorial origin. During PET examination the tracer was initially fixed on the dorsal side, after an antibiotic treatment just at the level of the large intestine's walls. The diagnosis that explained the chronic anaemia, the spondylodiscitis and the recurring sepsis with pneumonia was made thanks to the colonoscopy and the calprotectin increase: Crohn disease in relative activity.

Keywords: spondylodiscitis, Crohn disease, sepsis

A hidden pathology: Crohn disease
CMI 2011; 5(Suppl 2): 59-64

¹ S.C. Medicina Interna II, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

CASO CLINICO

La paziente, cinquantacinquenne, da anni era in terapia insulinica per diabete mellito di tipo 2; all'anamnesi risultavano esiti di tiroidectomia per struma, pregresse coliche renali in nota calcolosi, anemia ipocromica microcitica mai indagata, obesità e, nel 2006, diagnosi di tromboembolismo venoso dell'asse femoro-popliteo destro. In tale occasione lo screening trombofilico eseguito era risultato negativo, come quello tumorale. Al momento del ricovero la paziente non era in terapia anticoagulante orale o in terapia antiaggregante. Circa 2 mesi prima del ricovero, la donna lamentava febbricola e dolore dorsale ingravescente, ma sottostimato dalla stessa, che si automedicava con utilizzo di antinfiammatori non steroidei e steroidi (fino a 25 mg di prednisone al giorno). A febbraio 2010 la paziente avvertiva la comparsa di netti segni e sintomi neurologici: ipostenia-ipoestesia progressive

agli arti inferiori, dolore dorso-lombare più accentuato nonostante la terapia medica e la febbre persistente. A marzo veniva ricoverata in neurochirurgia, dopo accesso in DEA per evoluzione verso paraplegia flaccida degli arti inferiori con livello di anestesia tattile/dolorifica in sede D6; non era evidente rigor o confusione, e non lamentava dolore addominale di tipo colico.

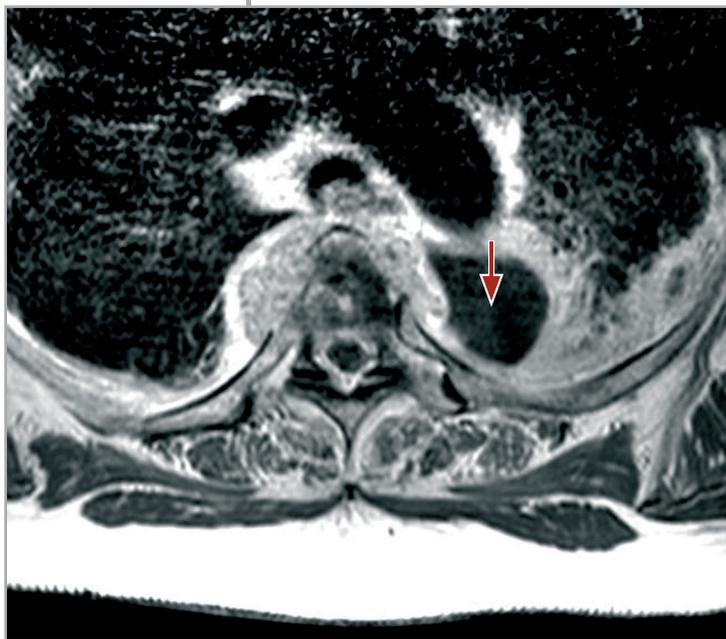
Agli esami ematici si evidenziavano: leucocitosi neutrofila (globuli bianchi = 14.980/μl di cui 74% neutrofili), lieve anemia microcitica (Hb = 10,6 g/dl; MVC o volume corpuscolare medio dei globuli rossi = 75 fl) e aumento netto degli indici infiammatori aspecifici (PCR o proteina C reattiva = 37,54 mg/dl; VES o velocità di eritrosedimentazione = 72 mm/ora). Il compenso glicemico era discreto ma non ottimale (glicemia = 225 mg/dl); gli ormoni tiroidei erano normali con il trattamento sostitutivo. In urgenza si eseguiva risonanza magnetica nucleare (RMN) con mezzo di contrasto [1] della colonna dorsale, che

Corresponding author
Dott.ssa Elisabetta Zoppis
elisabettazoppis@tiscali.it

**Figura 1**

Risonanza magnetica nucleare (RMN) della colonna dorsale con mezzo di contrasto: è possibile notare l'ipodensità del corpo vertebrale in T1

dimostrava assenza del disco intervertebrale con lesione osteolitica dei somi di D3 e D4, (ipodensità del corpo vertebrale in T1 (tempo di rilassamento della magnetizzazione che ritorna sul piano longitudinale), iperdensità T2 (tempo di rilassamento della magnetizzazione che ritorna sul piano trasversale), STIR TSE

**Figura 2**

La risonanza magnetica nucleare (RMN) con mezzo di contrasto consentiva di evidenziare l'iperdensità in T2

(Short-Tau Inversion Recovery Turbo Spin Echo) espressione di elevato contenuto liquido come nelle sedi flogistiche, alterazione del segnale midollare e cancellazione degli spazi subaracnoidei perimidollari. Si associava manicotto di tessuto paravertebrale iperdenso, che si

estendeva a sinistra verso lo spazio pleurico, espressione di un'ampia formazione similcistica (Figure 1 e 2).

La RMN permetteva di porre diagnosi di focolaio spondilodiscitico D3-D4 con ascesso esteso a manicotto perivertebrale, epidurale e pleurico. La biopsia TAC-guidata (Figura 3) venne effettuata sia come atto terapeutico (detensione della raccolta purulenta) sia diagnostico, con prelievo di materiale paravertebrale e pleurico a sinistra.

La coltura dell'essudato risultava positiva per *Staphylococcus aureus*, il batterio più comunemente implicato nella genesi della spondilodiscite in almeno il 35-40% dei casi [1] e veniva avviata antibiotico-terapia con teicoplanina 600 mg/die, poi rifampicina 600 mg/die + levofloxacina 500 mg, secondo l'antibiogramma disponibile e considerando anche le linee guida del trattamento delle spondilodisciti [1] che prediligono questa scelta di farmaci. A completamento diagnostico e per la sua successiva utilità nel follow-up terapeutico, venne richiesta FDG PET (tomografia a emissione di positroni con 2-fluoro-2-desossi-D-glucosio) [2], che offre il vantaggio di verificare l'efficacia della terapia stessa. La PET confermava la presenza di un'area infiammatoria a livello di D3-D4 e di aree di accumulo aspecifico meno intenso nella regione sigma/ano-retto. I neurochirurghi non ponevano indicazione alla stabilizzazione chirurgica della lesione, per deficit neurologico consolidato da tempo e per la presenza di paziente clinicamente compromessa: allettamento, obesità, posizionamento di catetere venoso centrale per nutrizione parenterale, dovuta anche al rifiuto della paziente all'alimentazione e per la terapia cronica con oppioidi, atta a limitare il dolore neuropatico toraco-addominale.

In aprile la paziente veniva trasferita in Medicina Interna per ipertensione: la radiografia del torace, l'ecografia dell'addome superiore/inferiore e l'urinocoltura erano negativi per la determinazione di sedi di infiammazione. Per la ricerca di focolai infettivi oltre a quello vertebrale, considerando le pluripatologie della paziente, si eseguiva un'ecocardiografia, risultata negativa per vegetazioni valvolari, e tre emocolture con rimozione del catetere venoso centrale (CVC), normofunzionante ma con cute sovrastante lievemente arrossata. Si evidenziava positività per *Staphylococcus epidermidis* ed *Escherichia coli*, produttore esteso di beta-lattamasi. Veniva perciò modificata la terapia antibiotica sempre secondo l'antibio-

gramma, avviando piperacillina-tazobactam 4,5 g × 3/die e mantenendo teicoplanina 600 mg/die come prosieguo della terapia della spondilodiscite (indicazione secondo linee guida a un trattamento ev per almeno 6-9 settimane) [3].

A un mese della diagnosi di spondilodiscite e per la presenza della nuova sepsi, gli indici di flogosi, monitorizzati, rimanevano elevati. Dopo un relativo miglioramento delle condizioni cliniche, a maggio compariva improvvisamente un episodio di insufficienza respiratoria acuta di tipo I: per l'allettamento protratto, la paraplegia, le pregresse infezioni e la pregressa trombosi venosa profonda (TEV), inizialmente ci si orientava per un episodio di tromboembolismo acuto e veniva eseguito ecocolordoppler venoso degli arti inferiori, con evidenza di parziale trombosi della femorale destra (ma non era dirimente circa un recente evento e l'esito della pregressa TEV) e si eseguiva angio-TAC del torace, che escludeva tromboembolia polmonare acuta (TEPA), ma mostrava un addensamento polmonare paracardiaco destro. Le emocolture effettuate in seguito erano positive per *Proteus mirabilis*, mentre la coltura dell'escreato risultava negativa. Si decideva di effettuare un controllo con RMN della colonna dorsale, sia per valutare l'efficacia dell'antibioticoterapia sulla spondilodiscite, sia come follow-up terapeutico a tre mesi dalla diagnosi e dall'avvio della terapia antibiotica [4,5]. L'esame strumentale non mostrava infezione in atto ma la scomparsa del soma di D3, senza alterazioni di segnale, compatibile con risoluzione dell'infezione localizzata al rachide. Oltre ad antibioticoterapia mirata verso *Proteus mirabilis* (amikacina 1 g/die), si sostituiva enoxaparina, somministrata come profilassi medica della TEV/TEPA, con fondaparinux 7,5 mg/die sc per il trattamento della TEV, e si posizionavano calze a compressione di 18 mmHg. L'anticoagulante orale non era considerato indicato per la politerapia antibiotica e la verosimile difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico.

Nuovamente, dopo un periodo di relativo benessere, a luglio 2010 assistevamo a un'altra infezione con comparsa di polmonite lobare basale destra. Le emocolture, l'escreato delle colture e la coltura CVC erano compatibili con la diagnosi di sepsi da *Candida albicans*, trattata con fluconazolo (400 mg/die ev) per 14 giorni.

A settembre 2010, dopo guarigione dall'infezione fungina, ricompariva febbri-

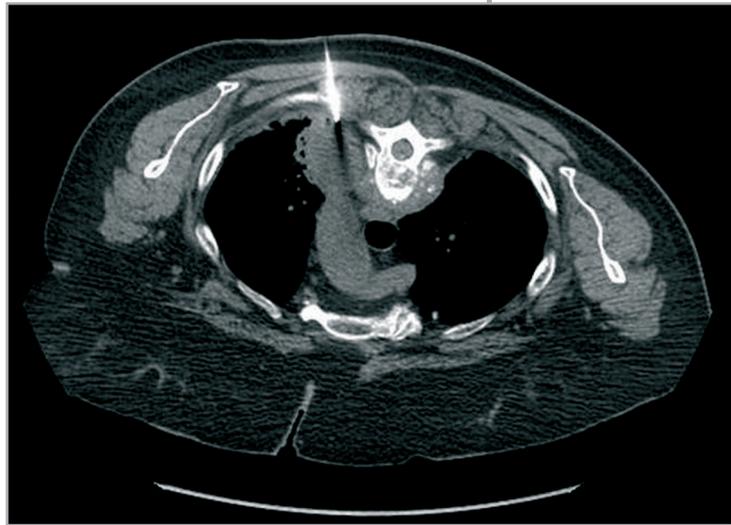


Figura 3

La biopsia TAC-guidata: è possibile notare il tragitto dell'ago bioptico che penetra nell'ascesso paravertebrale e pleurico sinistro

cola. L'anemia era talmente marcata da richiedere emotrasfusioni, ma si collocava in un contesto clinico silente dal punto di vista del dolore addominale (sezione midollare D3-D4) o dell'emorragia acuta.

Il profilo marziale evidenziava anemia microcitica sideropenica con una relativa riduzione delle riserve marziali: Hb = 7,7 g/dl; MCV = 70 fl; PCR = 15 mg/dl; WBC = 13.800/ μ l; sideremia = 13 μ g/dl; ferritina non drasticamente ridotta (200 ng/ml), che abbiamo considerato frutto di un probabile disturbo infiammatorio associato a carenza marziale, anche per la presenza di sangue occulto in tre campioni di feci. Alla PET (in programma come controllo a sei mesi dalla diagnosi) il tracciante veniva fissato non più in sede dorsale, ma solo a livello delle pareti dell'intestino crasso, che appariva allungato oltre la norma. In base a questi dati emato-strumentali, venivano richiesti esami endoscopici (gastroscopia e colonscopia) e la determinazione di calprotectina (risultata positiva con un valore di 72 g/kg). Le lesioni tipiche riscontrate alla colonscopia prima e all'istologia della biopsia della mucosa colica poi, hanno permesso di diagnosticare morbo di Crohn in fase di moderata attività. L'attività della malattia cronica intestinale è stata valutata da quadro endoscopico stadio 2 con edema della mucosa, perdita del pattern vascolare, erosioni e fragilità e da quadro clinico (febbre, calo ponderale) e di laboratorio (anemia e flogosi).

DISCUSSIONE

Nella paziente in esame le lesioni coliche determinate dalla malattia cronica in-

testinale possono essere la sede dei focolai emboligeni settici determinanti le sepsi recidivanti, come i numerosi episodi di polmoniti, e giustifica l'origine della stessa spondilodiscite. Infatti con l'avvio di metilprednisolone 1 mg/kg/die, budesonide 9 mg/die, mesalazina 4,5 g/die [4] dopo poche settimane abbiamo riscontrato la risoluzione clinica della febbre e la normalizzazione degli esami di laboratorio. A ottobre 2010 i risultati degli esami ematologici erano: WBC = 6.480/ μ l; neutrofilii (N) = 41%; Hb = 13 g/dl; MCV = 86 fl; PCR = 0,44 mg/dl; VES = 10 mm/ora.

La spondilodiscite è l'infezione primaria del disco intervertebrale con interessamento osseo (95% nel corpo vertebrale; 5% nei processi trasversi) e viene considerata una patologia rara. È sottostimata: a volte viene diagnosticata con un ritardo anche di 2-4 mesi dall'esordio subacuto, con possibili sequele invalidanti e gravi.

Negli anni '80 l'incidenza era decisamente inferiore (5 casi/1.000.000 di abitanti all'anno), mentre attualmente si aggira intorno a 2-20/1.000.000 abitanti all'anno. Il rapporto di incidenza tra i sessi è M : F = 3 : 1 ed esistono due picchi di età: nell'infanzia (in cui è maggiormente coinvolto il disco intervertebrale) e nella VI/VII decade.

La mortalità è del 2% nei pazienti immunocompromessi. La recidiva è dello 0,7% a 5 anni. I fattori di rischio sono: l'età avanzata, la malnutrizione e l'obesità, gli immunodeficit (congeniti/acquisiti), il diabete mellito, lo stato settico, la presenza di cateteri vascolari e urinari, la terapia cronica con steroidi, l'artrite reumatoide, l'insufficienza renale cronica, le epatopatie croniche, la recente chirurgia viscerale o vertebrale (discectomia), i politraumi e le malattie cardiovascolari croniche. La distribuzione anatomica vede alcune sedi maggiormente interessate: colonna lombare 60%, colonna dorsale 20%, colonna cervicale 15%, sede multifocale 5%.

Per indirizzare la diagnosi, i segni più evidenti sono: deficit neurologici (radicolopatie fino para/tetraplegia), ipoestesia-anestesia e vescica neurologica. I sintomi sono aspecifici e non sempre evidenziabili: febbre a 38 °C (25%), rigidità del rachide, dolore irradiato, anoressia, astenia, calo ponderale. Anche le alterazioni degli esami ematici sono molto poco patognomoniche e prevedono leucocitosi neutrofila, aumento della proteina C reattiva, della VES e del fibrinogeno anche in modo considerevole.

Sono inderogabili e di aiuto per l'antibiototerapia mirata le emocolture e la coltura di materiale biotico/chirurgico. Il microbo maggiormente implicato nell'infezione è lo *Staphylococcus aureus*; nell'elenco sottostante sono indicati i patogeni causanti le spondilodisciti e la loro percentuale di riscontro.

- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente 35-40%;
- *Escherichia coli* 23%;
- *Pseudomonas aeruginosa* 5%;
- *Proteus mirabilis* 3%;
- *Streptococcus sanguis* 8%;
- *Streptococcus agalactiae* 5%;
- *Candida*;
- *Mycobacterium tuberculosis*;
- *Brucella*.

L'infezione ha origine da cute e tessuti molli (12%), dispositivi intravascolari (3%), infezioni con diffusione ematogena (15%), ferite infette (12%), artrite settica (12%) e causa ignota (48%) [6].

Gli esami strumentali per la diagnosi di spondilodiscite con più elevata specificità e sensibilità sono la risonanza magnetica con mezzo di contrasto e la FDG PET. Il *gold standard* per l'*imaging* rimane la RMN con gadolinio per le sue elevate sensibilità (96%) e specificità (94%), per la capacità di rilevare le alterazioni di segnale sia a livello midollare sia osseo, e anche quelle delle strutture adiacenti. Risulta poi l'esame principe per il follow-up terapeutico, che dalla letteratura viene modulato con la tempistica a tempo 0 (alla diagnosi), dopo tre e sei mesi di terapia antibiotica (M0-3-6) [4]. Esistono alcuni studi clinici che confutano tale utilizzo, sostenendo che le anomalie radiologiche spesso persistono anche nei pazienti in cui si osservano ottimo andamento clinico e risposta biologica all'antibiotico-terapia [7]. La FDG PET sta diventando l'esame radiologico in sostituzione della RMN con mdc per alcune caratteristiche radiologiche e cliniche non riscontrabili nel precedente: bassa esposizione alle radiazioni, più elevata sensibilità (100%) e capacità della valutazione dell'attività infiammatoria nella sede della lesione. Quest'ultimo dato può essere utile nella valutazione dell'efficacia della terapia. È invece di scarsa utilità per la diagnosi differenziale tra le infezioni e le neoplasie. Anche la PET è indicata da alcuni Autori come esame per il follow-up terapeutico (M0-6-12) [2]. La radiografia della colonna e la scintigrafia con leucoci-

ti marcati o anticorpi marcati sono ormai esami strumentali in disuso come primo approccio diagnostico, a causa della bassa specificità (Rx = 57% e in aumento solo dopo due settimane dall'esordio clinico; scintigrafia = 91%), e bassa sensibilità (Rx = 82%; scintigrafia = 87%) rispetto ai precedenti esami. Inoltre la radiografia standard della colonna non è in grado di differenziare l'iniziale lesione flogistica con la spondilartrosi. L'utilizzo della scintigrafia rimane una valida alternativa nei pazienti che non possono essere sottoposti a RMN (portatori di pacemaker o di defibrillatori cardiaci impiantabili) [1].

La terapia delle spondilodisciti può essere di tipo conservativo-medico o di tipo chirurgico. La terapia conservativa prevede l'utilizzo di antibiotici secondo le indicazioni dell'antibiogramma ottenuto dalla coltura della lesione oppure antibiotici somministrati con metodo empirico e secondo la letteratura [1] utilizzando levofloxacina 500 mg/die + rifampicina 600 mg/die, oppure teicoplanina 600 mg/die in associazione con rifampicina 600 mg/die, e anche vancomicina 500 mg per 4 volte/die + rifampicina. La somministrazione sarà endovenosa per le prime 4-8 settimane, seguite poi da un trattamento per os per altre 6 settimane [1].

La terapia chirurgica, qualora non vi siano danni midollari irreversibili, prevede la stabilizzazione vertebrale con placche di titanio [8] nei casi selezionati di deficit neurologici acuti (radiculopatia, cauda equina, para/tetraplegia) e nel trattamento delle conseguenti deformazioni, se si verifica il fallimento della terapia conservativa. Inoltre la chirurgia interviene per il *debridement* della sede di infezione.

CONCLUSIONI

Il presente caso clinico è volto a illustrare come spesso la diagnosi definitiva si ottenga dopo un lungo periodo costellato da complicanze, che possono essere fuorvianti. In questa paziente la causa dell'origine delle numerose infezioni, dell'anemia microcitica e sideropenica, della spondilodiscite e delle numerose polmoniti, viene in definitiva attribuita a una malattia infiammatoria cronica, il morbo di Crohn: le lesioni ulcerose coliche sono la sede dell'origine dei focolai emboligeni settici. Nell'ambito della flogosi sistemica, abbiamo approfondito l'argomento inerente alle spondilodisciti, in quanto malattia rara, spesso sottostimata, sia per i segni e i sintomi inizialmente aspecifici, sia per il ritardo nell'esecuzione degli esami strumentali principi per la diagnosi finale: la RMN con mdc e la FDG PET. Tali sono gli esami di riferimento per porre diagnosi e secondo alcuni Autori, ma in modo discordante, anche per il follow-up terapeutico e la conseguente scelta della risoluzione o continuazione della terapia antibiotica. La stessa terapia antibiotica, scelta empiricamente o con le indicazioni dettate dall'antibiogramma della coltura della lesione biopsiata, è volta alla risoluzione e alla guarigione o alla limitazione del danno neurologico, qualora coesistessero spondilodiscite e interessamento e sezione midollare. La terapia chirurgica è utilizzata per il *debridement* o se comparissero deficit neurologici acuti o deformazioni, nonostante la terapia medica.

DISCLOSURE

L'Autrice dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 181-7
2. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr TM, Béhé M, Altevorder G et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 516-24
3. Ozuna RM, Delamarter RB. Pyogenic vertebral osteomyelitis and postsurgical disc space infections. *Orthop Clin North Am* 1996; 27: 87-94
4. Bettini N, Girardo M, Dema E, Cervellati S. Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. *Eur Spine J* 2009; 18 (Suppl 1): 143-50
5. Straforini G, Brugnera R, Tambasco R, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M. News and controversy in inflammatory bowel disease treatment. *Ital J Med* 2009; 3: 179-86

6. Kowalski AJNR. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 693-9
7. Zarrouk V, Feydy A, Sallès F, Dufour V, Guigui P, Redondo A et al. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. *Rheumatology* 2007; 46: 292-5
8. Robinson Y, Tschoeke SK, Finke T, Kayser R, Ertel W, Heyde CE. Successful treatment of spondylodiscitis using titanium Cages. *Acta Orthopaedica* 2008; 79: 660-4