



Un adolescente con faringotonsillite purulenta

Chiappini E, Sollai S, Resti M, Azzari C, Galli L, de Martino M.

Ospedale Pediatrico-Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Caso clinico

Marco è un adolescente di 16 anni, immunocompetente, con anamnesi remota negativa per episodi infettivi rilevanti o altra patologia degna di nota giunto alla nostra osservazione per un grave quadro di shock settico. La settimana antecedente al ricovero il ragazzo aveva presentato un "banale" episodio di faringotonsillite purulenta febbrile per la quale non aveva effettuato accertamenti né terapia (Box 1). Nei giorni seguenti il ragazzo aveva presentato febbre e un rapido peggioramento delle condizioni generali con comparsa di dispnea, mialgie, dolori addominali crampiformi diffusi. I genitori lo avevano quindi condotto presso il pronto soccorso del nostro Ospedale. All'esame obiettivo il ragazzo si presentava in condizioni generali scadenti, il faringe era iperemico con tonsille ipertrofiche e zaffi purulenti. Era inoltre evidente un quadro di insufficienza respiratoria acuta. Gli esami ematochimici mostravano leucocitosi neutrofila, piastrinopenia (globuli bianchi GB 22.750 cellule/ μ l; neutrofili: 90%, piastrine 22.000/ μ l) e marcato incremento degli indici di flogosi (proteina C reattiva: 30,24 mg/dl). La radiografia del torace mostrava versamento pleurico bilaterale. Il reperto era confermato alla tomografia computerizzata (TC) del torace, che evidenziava inoltre atelettasia consensuale delle piramidi basali e la presenza di multiple formazioni nodulari parenchimali bilaterali da probabile diffusione ematogena. Data la gravità delle condizioni cliniche è stato disposto il ricovero del ragazzo presso il reparto di rianimazione, dove è stata effettuata una ventilazione assistita e una terapia antibiotica ad ampio spettro con meropenem e metronidazolo. Nei giorni seguenti, per la persistenza di empiema pleurico bilaterale, è stata effettuata una toracentesi con posizionamento di un drenaggio toracico bilaterale. Gli accertamenti infettivologici

eseguiti, includenti ripetute urinocolture, emocolture e numerose indagini sierologiche per virus e batteri, sono risultate tutte negative, così come gli esami culturali effettuati su liquido pleurico. La ricerca di DNA batterico tramite metodica di amplificazione *Polymerase Chain Reaction* 16 S (PCR16S), eseguita su materiale di drenaggio toracico, ha invece permesso l'identificazione di *Fusobacterium necrophorum*, suggerendo l'ipotesi diagnostica di una Sindrome di Lemierre. È stata introdotta in terapia anche clindamicina. Nei giorni seguenti il ragazzo non ha più presentato febbre, gli indici di flogosi si sono normalizzati e si è assistito a un graduale, seppur lento, miglioramento delle condizioni cliniche generali e del quadro respiratorio, come confermato dai periodici controlli ecografici, radiografici e tomografici effettuati.

Cosa è la Sindrome di Lemierre?

Nel 1918 il Dott. Scottmuller fu il primo a descrivere un grave quadro di sepsi post-faringotonsillite, ma il nome di questa sindrome deriva dal microbiologo francese André Lemierre che a Londra, nel 1936, ne descrisse 20 casi, di cui 18 deceduti. Questa malattia è nota anche con il nome di "sepsi post-angina e necrobacillosi umana". Era infatti una patologia comune del XX secolo, che è stata quasi dimenticata in era antibiotica, in quanto divenuta molto rara. Si stima un'incidenza di 0,6-2,3 casi per milione di individui per anno e spesso viene oggi citata come "la malattia dimenticata". È proprio per questo motivo che oggi è poco conosciuta fra i pediatri di base e i medici di medicina generale e spesso viene sospettata, e diagnosticata, con ritardo. Tuttavia è importante ricordare che, sebbene si tratti oggi di una patologia rara, rima-

Parole chiave

Faringotonsillite, Sindrome di Lemierre, *Fusobacterium necrophorum*, PCR16S

Key words

Pharyngotonsillitis, Lemierre's syndrome, *Fusobacterium necrophorum*, PCR16S

Box 1. Le linee guida per la gestione della faringotonsillite acuta in età pediatrica

La faringotonsillite acuta rappresenta una patologia di quotidiano riscontro in età pediatrica, ma talora può presentare, nella pratica clinica, importanti difficoltà diagnostiche e gestionali. Poiché i segni e sintomi di faringotonsillite streptococcica si sovrappongono in modo estensivo con altre cause infettive, non è possibile formulare una diagnosi eziologica basata esclusivamente sui dati clinici. Inoltre nessuno dei sistemi a punteggio è sufficiente a identificare con ragionevole sicurezza le infezioni da Streptococco β -emolitico di gruppo A. Un punteggio basso (zero o 1) del sistema a punteggio di McIsaac può essere considerato valido, in situazioni di bassa prevalenza di malattia reumatica, per escludere un'infezione streptococcica e quindi non procedere a ulteriori indagini o terapie. Nelle altre situazioni, in assenza di segni e sintomi suggestivi di infezione virale, deve essere eseguito un test rapido e, qualora questo sia positivo, deve essere instaurata una terapia antibiotica con amoxicillina per 10 giorni. Considerando che i test rapidi attualmente in uso hanno un'elevata sensibilità, in caso di test rapido negativo non è raccomandata l'esecuzione di un test culturale di conferma.

ne importantissima per l'elevata mortalità, che attualmente è riportata variare dal 6 al 20%. Questa patologia è più frequente nei maschi e colpisce prevalentemente gli adolescenti e giovani adulti, con un picco fra i 16 e i 30 anni di età. Solitamente si tratta di ragazzi precedentemente sani. Nella maggioranza dei casi è dovuta all'infezione da parte di germi anaerobi e, in particolare, del *Fusobacterium necrophorum*, in oltre l'80% dei casi. Più raramente la sindrome è sostenuta dall'infezione da parte di *Bacteroides* spp., streptococco, stafilococco, enterococco o *Proteus mirabilis*. *Fusobacterium necrophorum* è un bacillo anaerobio obbligato, un comune commensale dell'orofaringe, che usualmente non causa patologia. Tuttavia, in seguito a una comune infezione del faringe, anche di origine streptococcica o da virus di Epstein Barr, si può determinare una successiva rottura dell'integrità mucosale che permette l'invasione del *Fusobacterium necrophorum* nel torrente circolatorio causando un'infezione sistematica. Il batterio è in grado di produrre numerosi fattori di virulenza, quali endotossine, leucocidina, emolisina ed emoagglutinina che favoriscono l'ag-

gregazione piastrinica, l'attivazione della cascata della coagulazione e la formazione di emboli settici. Tipico è lo sviluppo di una trombosi della vena giugulare interna e lo sviluppo di emboli settici multipli bilaterali a livello polmonare, cerebrale, osseo e articolare, ai muscoli paravertebrali, milza e altre sedi. Un segno clinico caratteristico è la presenza di una tumefazione monolaterale, longitudinale, nella zona laterale del collo, che decorre parallela al muscolo sternocleidomastoideo e che riflette la tromboflebite settica della vena giugulare interna. La terapia delle infezioni da anaerobi, come il *Fusobacterium necrophorum*, si basa sull'uso di terapia antibiotica mirata, eventualmente associata a resezione chirurgica e drenaggio delle raccolte purulente. La terapia antibiotica deve includere molecole attive contro i batteri anaerobi quali il metronidazolo e la clindamicina.

Cos'è la PCR 16S?

Per ovviare al problema della scarsa sensibilità dei metodi culturali, negli ultimi anni la ricerca si è indirizzata verso metodiche molecolari che possano affiancare i meto-

di culturali con una simile specificità e una sensibilità non influenzata dalla vitalità del germe. La PCR o *Polymerase Chain Reaction* – reazione a catena della DNA polimerasi – è una di queste metodiche molecolari applicabili direttamente sul campione biologico. Essa non richiede la vitalità del germe permettendo quindi di superare il limite della scarsa sensibilità proprio delle tecniche culturali, che richiedono la presenza del batterio vivo. Inoltre, offre risultati in tempi rapidi. La PCR è una tecnica che permette di amplificare il DNA di una regione selezionata di un genoma anche un miliardo di volte, purché si conosca almeno una parte della sua sequenza nucleotidica. Nel caso della PCR 16S la sequenza utilizzata è quella di un gene, 16S (subunità ribosomiale 16S dell'rRNA batterico) comune alla maggior parte dei batteri in grado di causare infezioni invasive. L'amplificazione del gene 16S permette quindi di discriminare, davanti a un quadro clinico importante, se questo sia associato a un'infezione batterica. Tuttavia questa metodica non è molto specifica. In pratica, una PCR16S positiva indica che esiste "un assassino", un batterio, in causa ma non ci dice il suo "nome e cognome". Solamente in seguito all'amplificazione del gene è possibile effettuare la sequenza di tutto il frammento 16S, permettendo, nella maggior parte dei casi, di individuare in maniera non equivoca il tipo di batterio in causa, che nel nostro caso era il *Fusobacterium necrophorum*. Si tratta quindi di una metodica che viene utilizzata in caso di un quadro che clinicamente pone il dubbio di infezione batterica, ma il cui agente responsabile non possa essere ricondotto a nessuno dei più comuni agenti patogeni di cui si conoscono quindi le sequenze geniche specifiche.

Per contattare l'autore

Elena Chiappini: elena.chiappini@unifi.it

Bibliografia essenziale

- Azzari C, Moriondo M, Indolfi G et al. Realtime PCR is more sensitive than multiplex PCR for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease. *PLoS One* 2010;5:e9282.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N and the Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012;34:1442-58.
- Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, Tamariz LJ. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2002;81:458-65.
- Mitchell MS, Sorrentino A, Centor RM. Adolescent pharyngitis: a review of bacterial causes. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:1091-5.