

Un caso di diagnosi tardiva di actinomicosi cervico-facciale in donna diabetica



S. Gentile¹, G. Guarino¹, G. Marino¹, F. Fulciniti²

franco.fulciniti@gmail.com

¹ U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

² S.S.D. Citopatologia, U.O. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Diagnostica Clinica e di Laboratorio Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

Parole chiave: Actinomicosi cervicofacciale, Actinomicosi, Parodontopatia

Key words: Cervicofacial actinomycosis, Actinomycosis, Parodontopathy

Il Giornale di AMD, 2013;16:192-195

Riassunto

L'actinomicosi primaria cervico-facciale è causata da *Actinomyces israelii* o *Sp.* Si presenta abitualmente con tumefazioni dell'area cervico-facciale ed è caratterizzato da tipiche colonie di actinomiceti con la caratteristica forma a grani di zolfo, riconoscibili nei preparati istologici. Un basso indice di sospetto diagnostico e la scarsa capacità di crescita in cultura rendono difficile e tardiva la diagnosi che, per altro, ha necessità di essere confermata istologicamente. L'associazione con malattie debilitanti, diabete e patologie del cavo orale come le parodontopatie ne devono far sorgere il sospetto. Il trattamento antibiotico protratto è solitamente efficace.

Summary

Primary cutaneous actinomycosis caused by *Actinomyces israelii* or *Sp.* Occurs most commonly in the cervicofacial area. It commonly presents as "lumpy jaw" with draining sinuses which discharge the characteristic "sulfur granules". A low index of suspicion and a low sensitivity in culturing the organism, due to its fastidious nature often delays the diagnosis. Diagnosis must be suspected in people with diabetes and parodontopathy, when nodular lesions appear in the skin of cervicofacial area and the diagnostic suspect has to be confirmed by histology. An excellent therapeutic response to penicillin is reported in the majority of the case.

Presentazione del caso

Donna di 53 anni, fumatrice con storia di ipoglicemia reattiva, posta nel 2005 in ambiente ospedaliero, dove è stata esclusa l'ipotesi di secrezione ectopia di insulina ed è stata documentata anche allergia a penicillina e salicilati dal 2001. Nella sua storia sono presenti ripetuti episodi di ipoglicemia secondaria all'assunzione di zuccheri semplici che l'hanno condotta spesso al Pronto Soccorso, dove sono stati confermati valori glicemici compresi tra 50 e 35 mg/dl.

Nel 2009 è stata posta diagnosi endoscopica di gastrite ipersecretiva con normali livelli sierici di gastrinemia e negatività per *Helicobacter p.*

Dal 2010 viene diagnosticato diabete mellito tipo 2, trattato con Acarbose 50 mg x 3 e da allora non si sono più manifestati episodi ipoglicemici. Ha sviluppato uno stato depressivo con astenia, abulia, inappetenza.

Problema attivo

Nel novembre 2011 riferisce dolore e tumefazione sottomentoniera, rapidamente ingravescente fino alla formazione nella stessa area di tumefazione come un mandarino, spontaneamente e spiccatamente dolente, che le rende difficile la masticazione. Esegue ecografia loco-regionale che evidenzia area iperecogena ovoidale recante al suo interno aree ipo-iperecogene come da colliquazione. Intanto presenta febbre intermittente-remittente fino a 38,5°C da una settimana.

Si ricovera in ambiente chirurgico. Pesa Kg 44, è alta cm 153, BMI 18,80 kg/m², circonferenza vita 68cm e PA 110/70. La funzione cardiaca è buona e le condizioni generali sono discrete con presenza di pallore mucocutaneo diffuso. L'EKG è normale; L'Rx del torace mostra: lieve accentuazione del disegno polmonare ilo-perilare senza apprezzabili segni di lesioni infiltranti attive; diaframma regolare con seni costo-frenici pervi; conservato il rapporto cardio-toracico. Presenta dolenzia diffusa all'addome ma senza tumefazioni, megalia degli organi splancnici o raccolte liquide. Viene messa sotto copertura antibiotica con ceftazidime 1g x2/die e nimesulide; viene programmato intervento di escissione della tumefazione.

I dati di laboratorio evidenziano: leucociti 12.800/mm³, globuli rossi 3.150.000/mm³, Hbg 10,2 g/dl, MCV 96,3 fL, Htc 33%, Plt 175.000/mm³ con formula: N 75%, L 14%, M 3%, B 0,5%, E 7,5%; sideremia 34 µg/dl; glicemia 125mg/dl, HbA1c 6,2%, Creatinina 0,8 mg/dl, MAU 25µg/24 ore; test sierologici per HBsAg, HCV negativi.

Dopo 4 giorni dal ricovero, dopo risoluzione della febbre la tumefazione viene escisa chirurgicamente e l'esame istologico definisce la formazione asportata come granuloma in parte colliquo ed ascessualizzato come da tesurismi non meglio precisati.

Il decorso postoperatorio è buono, la cicatrizzazione avviene in tempi normali fino a completa guarigione.

Evoluzione del caso

Dopo 3 mesi viene a controllo in diabetologia: pesa 41kg, PA 110/65, presenta glicemia di 133 mg/dl, HbA1c 6,2%. È astenica, depressa e vorrebbe capire meglio di quale malattia ha sofferto.

Viene richiesta una ulteriore valutazione dei preparati istologici da biopsia escissionale di lesione cutanea della regione sottomentoniera. Il risultato del riesame è: *vengono esaminati cinque preparati istologici recanti il protocollo 6215/12, provenienti da altra struttura ospedaliera, di cui due colorati con Ematossilina Eosina e tre con metodiche di immunoistochimica (S-100, CD 68 e Pan-CK). Il quadro morfologico mostra, in entrambe le sezioni, lembi laminari di tessuto fibro-adiposo e muscolare striato sede di una spiccata infiltrazione flogistica di tipo cronico-granulomatoso, costituita da linfociti, rare plasmacellule mature, e pochi granulociti neutrofili ed eosinofili. Si osservano anche numerosi granulomi sarcoidosimili, non caseificanti (Figura 1). I preparati im-*

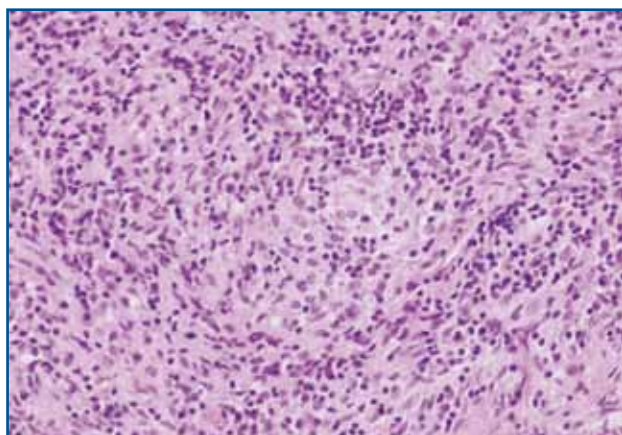


Figura 1. Preparato istologico da biopsia scissionale in EE. tessuto fibro-adiposo e muscolare striato sede di una spiccata infiltrazione flogistica di tipo cronico-granulomatoso, costituita da linfociti, rare plasmacellule mature e pochi granulociti neutrofili ed eosinofili.

muoistochimici mostrano negatività per proteina S-100, pan CK e presenza di pochi istiociti maturi CD 68(Kp-1)+, ma non sono contributivi. Marginalmente ad una delle sezioni esibite, si osserva, invece, una unica colonia di Actinomyces Sp., con la sua tipica morfologia (Figura 2).

Conclusioni: focolaio di Actinomicosi cervico-facciale.

All'esame del cavo orale presentava segni di parodontopatia (Figura 3). L'ortopantomografia delle arcate dentarie mostra la presenza di carie trattate, ricostruzioni a dimora, apicosteite 3+, parodontopatia (Figura 4). Rx del torace, ecografia dell'addome, esami ematochimici non mostravano segni di interessamento d'organo, l'enzimogramma epatico è nella norma.

Sono stati ripetuti ed integrati test sierologici: HBsAg, HCV, HIV negativi; IgG e IgA anti-peptidi gliadina

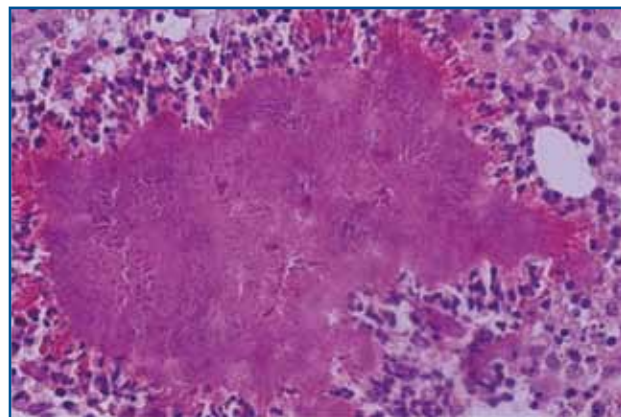


Figura 2. Preparato istologico da biopsia scissionale. I preparati immunoistochimici mostrano negatività per proteina S-100, pan CK e presenza di pochi istiociti maturi CD 68(Kp-1)+, ma non sono contributivi. Marginalmente si osserva una unica colonia di Actinomyces Sp., con la sua tipica morfologia a grani di zolfo.



Figura 3. Segni di parodontopatia all'ispezione.



Figura 4. Esame ortopantomografico.

e IgA anti-transglutaminasi tissutale negativi, markers per neoplasie solide negativi. Sierodiagnosi per TBC negativa.

La paziente ha intrapreso trattamento della parodontopatia, con eliminazione delle numerose sacche gengivali, ed è stata sottoposta a terapia ciclica (tre cicli mensili con intervallo di 10 giorni) con eritromici-

na etilsuccinato 600 mgx2/die e minomicina cloridrato 100mg/die, terapia marziale e nutrizionale. È stato avviato un approccio psicoterapeutico per la gestione della depressione.

Diagnosi

Granuloma ascessualizzato cervico-facciale da *Actinomyces sp.* verosimilmente mediata da parodontopatia in diabetica tipo 2, in cattive condizioni nutrizionali ed anemia sideropenica.

Discussione

L'*Actinomyces sp.* e *Propionibacterium* (più comunemente *A. israelii*) sono microrganismi, anaerobi gram +, spesso presenti come commensali su gengive, tonsille e denti. Tuttavia, molte infezioni sono polimicrobiche, con altri batteri (anaerobi del cavo orale, stafilococchi, streptococchi o Enterobacteriaceae) frequentemente coltivati dalle lesioni. L'actinomicosi si manifesta il più delle volte in soggetti adulti di sesso maschile, specie defedati o immunodepressi. Nella forma cervico-facciale, la via di ingresso più frequente è un dente malato; nella forma toracica, la malattia polmonare è conseguente ad aspirazione di secrezioni orali; nella forma addominale, la malattia risulta presumibilmente da una rottura nella mucosa di un diverticolo, dell'appendice o durante un trauma; nella forma pelvica localizzata, l'actinomicosi è una complicanza di alcuni tipi di spirale. Raramente si verifica la propagazione dalla localizzazione primaria, probabilmente per diffusione ematogena dal primitivo sito di infezione⁽¹⁾.

Sintomi e segni: Le lesioni caratteristiche consistono in un'area indurita con ascessi multipli, piccoli e comunicanti, circondati da tessuto di granulazione. Le lesioni tissutali tendono a formare tratti fistolosi che comunicano con la pelle e drenano materiale purulento contenente granuli sulfurei giallastri. Le infezioni si diffondono ai tessuti vicini e, ma soltanto raramente, possono raggiungere il flusso circolatorio. Sono solitamente compresenti anche altri batteri anaerobi⁽²⁾.

La forma cervico-facciale insorge di solito come un rigonfiamento piccolo, piatto e duro con o senza dolore al di sotto della mucosa orale o della pelle del collo oppure come un rigonfiamento subperiostale della mandibola. Successivamente compaiono aree più morbide che si trasformano in cavità e fistole con secrezioni contenenti i caratteristici grani di zolfo (granuli rotondegianti o sferici, di regola giallastri, con diametro massimo di 1 mm). Possono essere interessati guance, lingua, faringe, ghiandole salivari, ossa del cranio, meningi e cervello, tutti per estensione diretta dell'infezione⁽³⁾.

Nella forma addominale sono interessati dall'infezione l'intestino (solitamente il cieco e l'appendice) e il peritoneo. Sintomi caratteristici sono dolore, febbre, vomito, diarrea o costipazione ed emaciazione. Compiono una o più masse addominali con segni di parziale ostruzione intestinale. Le cavità secernenti e le fistole

intestinali possono svilupparsi ed estendersi alla parete addominale esterna.

Nella forma toracica l'interessamento polmonare assomiglia alla TBC: prima che compaiano dolore toracico, febbre e tosse produttiva può aversi anche un'invasione massiva. Può anche verificarsi una perforazione della parete toracica con cavità secernenti croniche.

Nella forma generalizzata, l'infezione si diffonde per via ematogena a cute, corpi vertebrali, cervello, fegato, rene, uretere e (nelle donne) organi pelvici. Ad ognuna di queste localizzazioni può seguire una lunga lista di differenti sintomi di infezione, quali mal di schiena, cefalea, malessere addominale e dolore addominale profondo.

Flow-chart diagnostico-terapeutica del caso	
Anamnesi	Donna diabetica, fumatrice con tumefazione sottomandibolare dolente, allergia a penicillina e salicilato
Esame Obiettivo	Peso Kg 44, altezza cm 153, BMI 18,80 kg/m ² , CV 68 cm, PA 110/70, FC 80 b/min, tumefazione dolente sottomandibolare, defedamento, pallore
Esami	leucociti 12.800/mm ³ , globuli rossi 3.150.000/mm ³ , Hbg 10,2 g/dl, MCV 96,3 fL, Htc 33%, Plt 175.000/mm ³ con formula: N 75%, L 14%, M 3%, B 0,5%, E 7,5%; sideremia 34 µg/dl; Glicemia 125mg/dl, HbA1c 6,2%, Creatinina 0,8 mg/dl, MAU 25µg/24 ore; test sierologici per HBsAg, HCV negativi Rx torace negativo per lesioni parenchimali e pleuriche, ECG nella norma
Trattamento iniziale	Terapia con ceftazidime per 7 gg ed escissione chirurgica della tumefazione
Diagnosi	granuloma in parte colliquo ed ascessualizzato come da tesaurismi non meglio precisata in diabetica tipo 2
Riesame del caso	La biopsia scissionale viene riesaminata e viene riscontrata una colonia di <i>Actinomyces sp.</i> con le tipiche lesioni a grani di zolfo L'ortopantomografia conferma parodontopatia
Diagnosi differenziale	Neoplasie Granulomi da amiloidosi / micobatteriosi Ascesso batterico Actinomicosi tissutale (fegato, polmone, intestino)
Diagnosi definitiva	Granuloma ascessualizzato cervico-facciale da <i>Actinomyces sp.</i> mediato da parodontopatia in diabetica tipo 2, in cattive condizioni nutrizionali, anemia sideropenica e stato depressivo
Follow up	Il trattamento antibiotico protratto per 6 mesi sequenziale all'escissione chirurgica della tumefazione, la correzione dell'anemia e dello stato depressivo e la risoluzione della parodontopatia hanno restituito una migliore qualità di vita alla paziente

Soprattutto nelle donne può verificarsi una forma pelvica localizzata. I sintomi comprendono dolenzia vaginale insieme a dolore pelvico o addominale profondo.

Diagnosi: La diagnosi è basata sui sintomi, sui risultati della rx e sull'identificazione dell'*Actinomyces* nell'escreato, nel pus o in campioni biotici. Nel pus o nei tessuti il microrganismo si presenta in masse aggrovigliate di filamenti ramificati e non, ondegianti oppure sotto forma dei caratteristici granuli di zolfo. Questi sono formati da una massa centrale di filamenti batterici aggrovigliati, di cellule del pus e di detriti con una zona intermedia di filamenti interconnessi, circondati da una zona esterna di filamenti radiali, con forme a clava e rifrangenti, che acquisiscono il colorante eosina nei tessuti, ma sono positivi alla colorazione di Gram.

I noduli di actinomicosi in qualsiasi sede possono simulare le neoplasie maligne. Le lesioni polmonari vanno distinte da quelle della TBC e dalle neoplasie. Molte lesioni addominali si presentano nella regione ileocecale e sono difficili da diagnosticare, a meno che non si esegua una laparotomia o non esistano cavità secernenti sulla parete addominale. La biopsia epatica per aspirazione non è indicata in quanto può provocare una fistola persistente. La presenza di una massa dolorante palpabile suggerisce l'ascesso appendicolare o l'enterite regionale.

Prognosi e terapia: La malattia ha una progressione lenta, con una prognosi in relazione diretta con la precocità della diagnosi; la prognosi è favorevole nelle forme cervico-facciali e diviene progressivamente peggiore nelle forme toraciche, addominali e generalizzate, specialmente se è interessato il SNC. Il decorso dipende dalla estensione dell'infezione pelvica e dalla sua durata prima della diagnosi⁽⁴⁻⁶⁾.

La maggior parte dei pazienti risponde a cicli prolungati di terapia antibiotica anche se lentamente a causa dell'esteso indurimento dei tessuti e della fibrosi relativamente avascolare. Pertanto il trattamento deve essere continuato per almeno 8 settimane e occasionalmente per 1 anno fino a che siano regrediti i segni e i sintomi. Può essere necessaria l'esecuzione di interventi chirurgici estesi e ripetuti. Alcune volte i piccoli ascessi devono essere aspirati, i più grandi drenati o le fistole escisse chirurgicamente. Alte dosi di penicillina G, di solito 12-18 milioni U/die EV, sono in genere somministrate come primo antibiotico e hanno in genere come risultato la guarigione. Successivamente si può sostituire con penicillina orale V (1 g qid) dopo circa 2-6 settimane. Invece della penicillina si può somministrare tetraciclina alle dosi di 500 mg PO q 6 h. In alcuni casi sono state utilizzate con successo anche la minociclina, la clindamicina o l'eritromicina. La terapia va protratta per diverse sett. dopo la guarigione apparente. Lo schema terapeutico deve essere ampliato a coprire gli altri

patogeni coltivati dalle lesioni. Casi aneddotici hanno suggerito che in casi selezionati possa essere efficace la terapia con ossigeno iperbarico.

Considerazioni conclusive

L'originalità del caso presentato è legata alla mancata identificazione di lesioni diagnostiche sulla biopsia escissionale in prima battuta, mentre invece il riesame più approfondito ha consentito di identificare le lesioni istologiche patognomoniche. Altra caratteristica è legata alle scadenti condizioni di salute della paziente, almeno in parte legate allo stato depressivo, alla concomitanza di diabete mellito tipo 2, sebbene in buon controllo metabolico, ed alla presenza di parodontopatia⁽⁷⁾. L'associazione di diabete, parodontopatie e scadenti condizioni generali sono spesso condizioni predisponenti all'actinomicosi. Quando poi vi sia associata la presenza di tumefazioni sottocutanee, cervico-facciali la diagnosi deve essere fortemente sospettata⁽⁷⁾.

Sebbene in questo caso sia stata fatta correttamente un'escissione chirurgica della tumefazione ed esami istologici con colorazioni immunoistochimiche idonee all'identificazione di reperti tipici per actinomicosi, è stato necessario procedere ad una nuova valutazione diagnostica sulla base del sospetto diagnostico formulato in seconda battuta per formulare una diagnosi esustiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. BMJ 2011; 343 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6099>.
2. Piper MH, Schaberg DR, Ross JM, Shartsis JM, Orzechowski RW. Endoscopic detection and therapy of colonic actinomycosis. Am J Gastroenterol;87(8):1040, 1992.
3. Wayne MG, Narang R, Chauhdry A, Steele J. Hepatic actinomycosis mimicking an isolated tumor recurrence. World J Surg Oncol. 2011; 9: 70. Published online 2011 July 11. doi: 10.1186/1477-7819-9-70.
4. Jae-Uk Song, Hye Yun Park, Kyeongman Jeon, Sang-Won Um, O Jung Kwon, Won-Jung Koh. Treatment of thoracic actinomycosis: A retrospective analysis of 40 patients. Ann Thorac Med. 2010 Apr-Jun; 5(2): 80-85. doi: 10.4103/1817-1737.62470.
5. Rohan Khandelwal, Ila Jain, Sudhanshu Punia, Arshdeep Singh, Siddharth Yadav, Piyush Sharma, Shailendra Singh, P C Mohanty. Primary actinomycosis of the thigh – a rare soft tissue infection with review of literature. JRSMB Short Rep. 2012 April; 3(4): 24. Published online 2012 April 20. doi: 10.1258/shorts.2012.011137.
6. Yuria Ablanado-Terrazas, Christopher E. Ormsby, Gustavo Reyes-Terán. Palatal Actinomycosis and Kaposi Sarcoma in an HIV-Infected Subject with Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare Infection. Case Report Med. 2012; 2012: 679728. Published online 2012 March 1. doi: 10.1155/2012/679728.
7. Tortorici S, Burruano F, Buzzanca ML, Difalco P, Daniela C, Emiliano M. Cervico-facial actinomycosis: epidemiological and clinical comments. Am J Infect Dis. 2008;3:204-8.