

## CLINICAL REPORTS/CASI CLINICI

### *Yersinia enterocolitica*: caso di batteriemia in paziente talassemico

**Leonardo Lodolo, Claudia Canale, Cinzia Rossi, Vittorio Grazioli<sup>1</sup>, N. Bonfrate,  
Laura Franzin<sup>2</sup>, Vincenzo Mondino, Federica Poletti<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>S.C. Laboratori di Analisi Chimico-cliniche e Microbiologiche ASL 14 Piemonte- Presidio Ospedaliero di Verbania

<sup>2</sup>Laboratorio di "Ricerca Speciale Microbiologica" dell'Ospedale Amedeo di Savoia - Torino

<sup>3</sup>U.O.A. di "Malattie Infettive e Tropicali" Presidio Ospedaliero di Verbania - ASL 14 Piemonte

**Key words:** Talassemia, batteriemia, desferrioxamine, iron-chelant therapy, siderophore, iron-overload

**Bacteriemia due to *Yersinia enterocolitica* in a thalassemic patient: a case report.**

#### SUMMARY

Infections due to *Yersinia enterocolitica*, may be acquired by ingestion of contaminated food or water, or rarely, by direct person to person transmission.

Intestinal yersiniosis, the most common infection, may present in three clinical forms: enteritis, terminal ileitis or mesenteric lymphadenitis (pseudoappendicitis), and septicemia.

Septicemia is a rare event, which occurs in adults mostly in association with severe underlying disease: diabetes, cirrhosis, AIDS or neoplastic processes.

A particular case is septicemia in patients with iron overload due to thalassemia, or undergoing therapeutic application of iron compounds. In addition, non siderophore producing, serotypes of *Y. enterocolitica* (O:3 and O:9), have been isolated from patients treated with desferrioxamine in iron-chelant therapy.

As soon as *Y. enterocolitica* infection is suspected, by clinical symptoms, iron chelation therapy must be immediately stopped and antibiotic treatment must be immediately started.

In this paper we describe a *Y. enterocolitica* bacteriemia in a thalassemic patient, who notices bloody diarrhea, accompanied by high fever and abdominal pain. *Y. enterocolitica*, isolated from blood cultures of our patient, resulted non siderophore producing serotype O:3.

#### RIASSUNTO

Le infezioni sostenute da *Yersinia enterocolitica* possono essere trasmesse per ingestione di alimenti o acqua contaminati, raramente in maniera diretta interumana.

Si tratta di un patogeno prevalentemente enterico e l'infezione può presentarsi in tre forme cliniche: enteriti, ileiti terminali, o linfadeniti mesenteriche (pseudoappendicitis), e setticemia.

La setticemia è un evento raro, correlato a patologie degenerative: diabete, cirrosi, AIDS, neoplasie. Un particolare caso di setticemia si può riscontrare in pazienti talassemici con sovraccarico di ferro o sottoposti a terapia con composti a base di ferro. Sierotipi di *Y. enterocolitica* privi di siderofori (O:3, O:9) sono stati inoltre isolati da pazienti in terapia ferro-chelante con desferrioxamina.

Nel momento in cui si ha il sospetto clinico di un'infezione sostenuta da *Y. enterocolitica*, è necessario sospendere un'eventuale terapia ferro-chelante ed iniziare il trattamento con antibiotici. In questa comunicazione viene descritto un caso clinico di setticemia in paziente talassemico, dopo comparsa di diarrea, accompagnata da rialzo febbrile e dolori addominali. Il ceppo, di *Y. enterocolitica*, isolato dalle emocolture, è risultato di sierotipo O:3, non produttore di siderofori.

*litica*, isolato dalle emocolture, è risultato di sierotipo O:3, non produttore di siderofori.

#### INTRODUZIONE

Il genere *Yersinia*, della famiglia delle *Enterobacteriaceae*, conta attualmente 11 specie, di cui *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* e *Y. enterocolitica* sono considerate patogene per l'uomo.

Si tratta di piccoli bacilli Gram-negativi (o Gram-variabili), anaerobi facoltativi. Eccetto *Y. pestis*, che è immobile, tutte le specie presentano flagelli peritrichi e risultano mobili da 22 a 30°C, ma non a 37°C (8).

L'infezione sostenuta da *Yersinia enterocolitica* è una zoonosi e l'uomo è un ospite accidentale. Questo microorganismo è ubiquitario, ma maggiormente diffuso nelle zone temperate e subtropicali dell'America, dell'Europa e dell'Asia; è raro nelle zone tropicali dell'Africa e del Sudest Asiatico (1). In Paesi del Nord dell'America e dell'Europa vi è un'elevata incidenza di enterocoliti, sostenute da *Y. enterocolitica*, specialmente nei mesi freddi (9). In Italia le segnalazioni di tali infezioni non sono frequenti.

I ceppi enteropatogeni umani appartengono fre-

quentemente ai biotipi 1B, 2, 3 e 4, ed ai sierogruppi O:1.2, O:3, O:8 e O:9. Il serbatoio naturale comprende tutti gli animali selvatici a sangue caldo, animali domestici o da cortile, occasionalmente rettili, pesci e molluschi. I maiali sono un importante serbatoio di ceppi, enteropatogeni umani, appartenenti ai sierogruppi O:3 e O:9, così come ai biotipi 2 e 4, prevalentemente presenti in Europa.

La trasmissione avviene per ingestione d'alimenti o acqua contaminati, raramente in maniera diretta interumana, prevalentemente nell'ambito d'asili, scuole, ospedali. L'infezione si manifesta dopo un periodo d'incubazione che varia dai 4 ai 7 giorni (1).

*Y. enterocolitica* è un patogeno prevalentemente enterico che presenta affinità per il tessuto linfoide, e probabilmente penetra nella mucosa ileale attraverso le cellule M, cellule che insieme a linfociti, B e T, e macrofagi, formano i follicoli delle placche del Peyer (2). Il microorganismo raggiunge i linfonodi ove si moltiplica; la reazione infiammatoria che ne segue provoca dolori addominali ed una sintomatologia che può essere confusa per appendicite.

L'infezione può presentarsi prevalentemente in tre forme cliniche: enteriti, ileiti terminali linfadenite mesenteriche causa di pseudoappendicite, e setticemia (3).

I sintomi persistono per 1-2 settimane negli adulti e fino a 4 settimane nei bambini; tuttavia, in rari casi può svilupparsi una forma cronica che può persistere per mesi (1).

Come conseguenza di un'infezione intestinale alcuni pazienti possono sviluppare malattie extraintestinali, in particolare patologie associate all'antigene d'istocompatibilità HLA-B27: artriti, miocarditi, glomerulonefriti, tiroiditi ed eritema nodoso (6, 10); eventi questi estremamente rari.

La setticemia da *Y. enterocolitica* è un evento raro spesso correlato a patologie degenerative: diabete, cirrosi tossica o virale, immunodeficienza (AIDS), neoplasie. Come conseguenza si possono sviluppare, ascessi focali in vari organi, lesioni cutanee, endocardite, meningite ed altro.

Un singolare caso di setticemia è quello che colpisce pazienti con un eccesso di ferro, dovuto ad anemia emolitica (talassemia, anemia falciforme, anemia aplastica) o a trattamento terapeutico con composti a base di ferro o ad alterazioni del metabolismo marziale (5).

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia la setticemia può svilupparsi con maggiore gravità se è in atto una terapia ferro-chelante con desferrioxamina (Desferal). Tale complicazione sembra essere legata alla propensione di *Y. enterocolitica* ad utilizzare il ferro, quale fattore di crescita, sia quan-

do è presente in alte concentrazioni, sia quando è legato alla deferrioxamina, che funziona da specifico sideroforo (4).

Ceppi appartenenti ai sierogruppi O:8, O:13a, 13b, e O:20 producono siderofori e sono stati isolati in pazienti con anemie emolitiche, mentre ceppi dei sierogruppi O:3 e O:9, privi di siderofori, sono frequentemente associati a trattamenti con composti a base di ferro o ferro-chelanti (7).

Le segnalazioni di compromissione setticemica, conseguenti ad enteriti ferro-indotte, sostenute da *Y. enterocolitica*, sono ormai frequenti ed alcuni aspetti non del tutto chiariti. Il caso qui esposto si colloca, infatti, perfettamente nel contesto di tali problematiche.

### CASO CLINICO

Questo caso riguarda un paziente maschio di 41 anni, affetto da talassemia major, seguito dal Servizio di "Day Hospital" del Reparto di Medicina Generale, periodicamente trasfuso ed in trattamento con "Desferal", con conseguente complessa storia clinica, così riassumibile:

- emocromatosi secondaria;
- ipogonadismo ipogonadotropo;
- osteoporosi;
- ipotiroidismo;
- cirrosi HCV correlata, con nodulazione intraepatica, inquadrata come nodulo di eritropoiesi extramidollare;
- varici del terzo inferiore dell'esofago;
- cardiopatia con dilatazione delle cavità destre, minima insufficienza mitralica e tricuspide;

Il paziente riferisce: insorgenza di febbre elevata con brivido ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), dal giorno 25/09/05, trattata con paracetamolo senza alcun beneficio; dal giorno 26/09/05 comparsa di diarrea profusa e di dolori addominali. Viene accompagnato al DEA, dell'Ospedale Castelli di Verbania - ASL 14 Piemonte, dove, oltre ad attuare i necessari provvedimenti del caso, vengono richiesti gli esami ematochimici di routine in urgenza, dai risultati dei quali si evidenziano: GB = 55.000/mm<sup>3</sup> con neutrofili al 61%; PCR = 9,1mg/dl (vn 0-0.5); alterazioni a carico degli enzimi epatici e degli indici di colestasi - GOT = 362 UI/L (vn 5-34), GPT = 275 UI/L (vn 0-55), ALP = 217 UI/L (vn 50-136), Bilirubina tot. = 9.67 mg/dl, PCHE = 1045 UI/L, Gammaglobuline al 33%. Sono inoltre inviati al laboratorio tre set per emocoltura aerobi/anaerobi, quindi il paziente viene ricoverato nel reparto di Malattie Infettive. In Reparto si provvede a sottoporre immediatamente il paziente ad una terapia antibiotica di associazione cefalosporina/fluorochinolone.

Il giorno 27/09/05 dal Laboratorio viene comunicata, al Reparto Infettivi, la positività delle emo-

colture per bacilli Gram-negativi ed in base a tali nuove indicazioni la terapia iniziale è mantenuta. Dopo l'isolamento, il giorno 29/09/05, è segnalata l'identificazione di *Yersinia enterocolitica*, identificazione poi confermata dalla tipizzazione degli isolati con test sierologici e metodi fenotipici.

A partire dal giorno 29 vengono richieste tre coproculture che risulteranno negative.

Il paziente, nonostante la situazione, viene in ogni modo sottoposto a trasfusione, con un'unità di Globuli Rossi Concentrati (GRC), per l'aggravarsi dei valori emocromocitometrici collegati alla malattia di base. La somministrazione del "Desferal" viene sospesa il giorno 02/10/05, data alla quale il paziente è risultato, inoltre, completamente sfebbrato.

Una seconda trasfusione si è resa necessaria in data 07/10/05 con due unità di GRC. Sempre il giorno 7 gli esami di laboratorio hanno mostrato un netto miglioramento dei parametri di funzionalità epatica (GOT = 64 UI/L, GPT = 37 UI/L Bil T = 4.48 mg/dl) con GB = 10670 e PCR = 0,6 mg/dl.

Il giorno 08/10/05 il paziente viene dimesso con l'indicazione, al medico curante, di protrarre la terapia antibiotica fino al 15/10/05 con la somministrazione del solo flurochinolone (levofloxacina da 500 mg). Il medico curante è inoltre invitato a monitorare attentamente il paziente, per eventuali foci infettivi, in futuro, dato l'alto grado di mortalità sepsi-correlata in pazienti con sovraccarico marziale.

## RISULTATI

**Diagnosi batteriologica.** Le emocolture eseguite al momento del ricovero sono state effettuate in flaconi, per la coltura in brodo di batteri aerobi ed anaerobi, della ditta B&D e processate con il sistema "BACTET 9120". Dopo circa 18 ore d'incubazione sono risultati positivi sia i flaconi in aerobiosi che quelli in anaerobiosi.

L'esame microscopico, dopo colorazione secondo Gram, ha messo in evidenza la presenza di batteri Gram-negativi. La positività è stata segnalata immediatamente al "Reparto di Malattie Infettive". L'esame colturale è stato eseguito su agar Cioccolato, agar Sangue e agar MacConkey e dopo incubazione "overnight" a 35°C è stata riscontrata crescita su tutti e tre i terreni. Su agar McConkey, in particolare, le colonie si presentavano piccole, di diametro <1 mm, lattosio-negative.

Si è proceduto quindi all'allestimento di pannelli "ID/Antibiogramma" per Gram-negativi, della ditta DADE, con il sistema "MICROSCAN Walkaway". Il risultato è stato un'identificazione

al 99% di *Yersinia enterocolitica*, fenotipo resistente ad ampicillina e cefalotina; sensibile a: amikacina, amoxicillina/ac.clavulanico, aztreonam, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, levofloxacina, tobramicina e cotrimoxazolo.

I dati sono stati poi confermati, dopo reisolamento su agar CIN Schiemann ed incubazione in aerobiosi, sia a 25°C che a 35°C, con crescita di colonie, morfologicamente caratteristiche: lisce, regolari, convesse, con il centro di color rosa intenso e dai bordi bianchi e traslucidi.

Gli isolati sono stati peraltro inviati al Centro coordinatore del progetto regionale sulle Yersinosi, il "Laboratorio di Ricerca Speciale Microbiologica" dell'Ospedale "Amedeo di Savoia" di Torino. Dalla tipizzazione con metodi fenotipici e test sierologici è risultato:

*Yersinia enterocolitica* biotipo 4, sierogruppo O:3;

Marker di virulenza *in vitro* positivi (pirazinamidasi, idrolisi dell'esculina, fermentazione della salicina, autoagglutinazione, assunzione del rosso congo e calcio dipendenza).

## CONCLUSIONI

Come in altri casi analoghi riportati in letteratura, anche in questo caso clinico si evidenzia una correlazione tra infezione da *Yersinia enterocolitica* e la terapia ferro-chelante. Tale tipo d'infezione può in ogni caso interessare tutte quelle patologie caratterizzate da sovraccarico di ferro.

Nel caso specifico, di soggetti talassemici che presentino sintomatologia enterica e/o setticemia, l'indagine microbiologica deve sempre comprendere un'appropriate ricerca di *Y. enterocolitica*.

Un'adeguata informazione ed il rapporto diretto con il Clinico, si sono dimostrate, infine, importanti, in questa occasione, nel facilitare il compito del Microbiologo, evidenziando ancora una volta quanto un buon risultato diagnostico possa dipendere anche da una corretta politica di collaborazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aleksic S, Bockmühl J. *Yersinia* and other *Enterobacteriaceae*. In: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baro EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH eds, American Society for Microbiology, Washington D. C.: 7<sup>th</sup> Edition 1999; p. 483-496.
2. Bottone EJ. 1997. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 10: 257-276.
3. Bottone, E J, Gullans CR, Sierra MF. 1987. Disease spectrum of *Yersinia enterocolitica* serogroup O:3, the predominant cause of human infection in New York City. *Contrib Microbiol Immunol*, 9: 56-90.
4. Brock, JH, Liceaga J, Kontoghiorghes GJ. 1988. The

- effect of synthetic iron chelators on bacterial growth in human serum. FEMS Microbiol Immunol. 1: 55-60.
5. Chin HY, Flynn DM, Hoffrand AV, Politis D. 1986. Infection with *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload. Br Med J 292: 97.
  6. Granfors, K, Jalkannen S, Von Essen RR, Isomäki O, Pekkola-Haino K, Toivanen A. 1989. *Yersinia* antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. N Engl J Med. 320: 216-221.
  7. Heesemann, J, Hantke K, Vocke T, et al. 1993. Virulence of *Yersinia enterocolitica* in closely associated with siderophore production, expression of an iron-repressible outer membrane polypeptide of 65.000 Da and pesticin sensitivity. Mol Microbiol. 8: 397-408.
  8. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. 1994. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, p. 175-190, 203-222. The Williams & Wilkins Co., Baltimore. Md.1.
  9. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Microbiologia*. Edizione italiana EdiSES: Medical Microbiology 3<sup>th</sup> edition, 1998; p. 264-266.
  10. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA, Toivanen P, Toivanen A. 1994. Does *Yersinia* induce autoimmunity? Int Arch Allergy Immunol. 104: 107-111.

**Lodolo Leonardo**

Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e  
Microbiologiche  
ASL 14 Piemonte  
Via G. Mazzini, 117  
28887 Omegna (VB)  
Tel.: 0323 868929 - Fax 0323 868925  
E-mail: [albana.om@asl14piemonte.it](mailto:albana.om@asl14piemonte.it)