

Tubercolosi peritoneale che mima un tumore ovarico metastatizzato e causa infertilità in una giovane donna rumena. Caso clinico

P. ALGERI¹, S. ERMITO², A. VISCONTI², A. LABOCCETTA², D. RINALDO², M. ALGERI²

RIASSUNTO: Tubercolosi peritoneale che mima un tumore ovarico metastatizzato e causa infertilità in una giovane donna rumena. Caso clinico.

P. ALGERI, S. ERMITO, A. VISCONTI, A. LABOCCETTA, D. RINALDO, M. ALGERI

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva con incidenza in aumento negli ultimi anni, in particolar modo tra la popolazione immigrata dai Paesi dell'Europa dell'Est. La diagnosi di tubercolosi peritoneale, rara forma di malattia extrapolmonare, è resa molto difficile dall'assenza di caratteristiche cliniche. Il caso da noi presentato riguarda una donna di 25 anni, di origine rumena, che riferiva algie addominali da circa un anno e nella quale era stata fatta diagnosi ecografica di neoformazione ovarica. La laparoscopia ha documentato la presenza di lesioni miliariformi su tutto il peritoneo parietale e viscerale, e di un nodulo biancastro parietale. L'attenta anamnesi e le successive indagini di laboratorio e strumentali hanno portato alla diagnosi di infezione tubercolare, anziché di carcinomatosi di origine ovarica, sospettata inizialmente. L'esito istopatologico ha permesso di arrivare alla conferma diagnostica e di instaurare un adeguato regime terapeutico.

SUMMARY: Peritoneal tuberculosis, mimicking a diffuse ovary cancer, is cause of infertility in a young Romanian women. Case report.

P. ALGERI, S. ERMITO, A. VISCONTI, A. LABOCCETTA, D. RINALDO, M. ALGERI

Tuberculosis (TB) is an infective disease. In literature an increase of diagnosis of TB is reported in the last period, especially among East Europe immigrants. Peritoneum tuberculosis is a rare form of this infection, whose diagnosis is difficult because of absence of characteristic symptoms. Our aim is to describe a case of a 25 years old Romanian woman. She was affected by pelvic and abdominal pain so we decided to study her condition by an ultrasound examination which defined an ovary mass. A successive laparoscopy identified miliary lesions interesting parietal and visceral peritoneum and a bigger parietal white node. Thanks to an accurate evaluation of her story, and of laboratory and imaging results, we defined a TB infection and we rejected the initial hypothesis of a ovary cancer. Histopathology confirmed our idea and allowed an adequate therapy.

KEY WORDS: Tubercolosi - Tubercolosi peritoneale - Neoformazione ovarica.
Tuberculosis - Peritoneal tuberculosis - Ovary mass.

Introduzione

La tubercolosi è una patologia infettiva, determinata nella maggior parte dei casi dal *Mycobacterium tuberculosis*, in generale da vari ceppi di micobatteri. Questi patogeni sono microrganismi acido-alcool resistenti che vengono identificati da una specifica colorazione, la Zhiel-Neelsen. Il contagio avviene per via aerea, tra-

mite inalazione di goccioline di Flugge (1). La TB rimane una delle malattie gravate dal maggior tasso di mortalità nel mondo. La *World Health Organization* stima che ogni anno vengono riconosciuti più di 8 milioni di nuovi casi di infezione e circa 3 milioni di persone muoiono a causa della malattia (2). La patologia tubercolare, molto diffusa in passato, dopo un decremento nei decenni scorsi, è tornata a farsi sentire in tempi più recenti, non colpendo soltanto i Paesi in via di sviluppo, ma affliggendo anche i Paesi industrializzati tra cui l'Italia (Figg. 1, 2). Negli ultimi anni si sta notando un aumento significativo di nuovi casi di TB a causa della sempre maggiore diffusione dell'infezione da HIV, a cui spesso si può associare l'infezione tuber-

¹ Università degli Studi di Milano Bicocca - Monza, Dipartimento di Medicina e Chirurgia
² P.O. A. Locatelli - Piario - A.O. "Bolognini" Seriate (BG), U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia

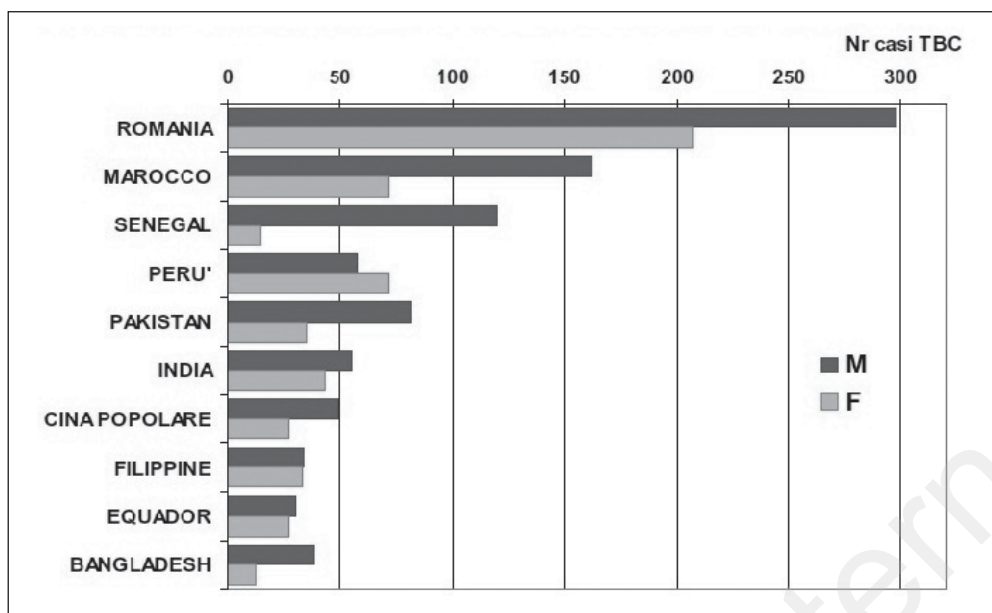


Fig. 1 - Numero di casi di tubercolosi nel 2008 in immigrati divisi per Stato di provenienza.

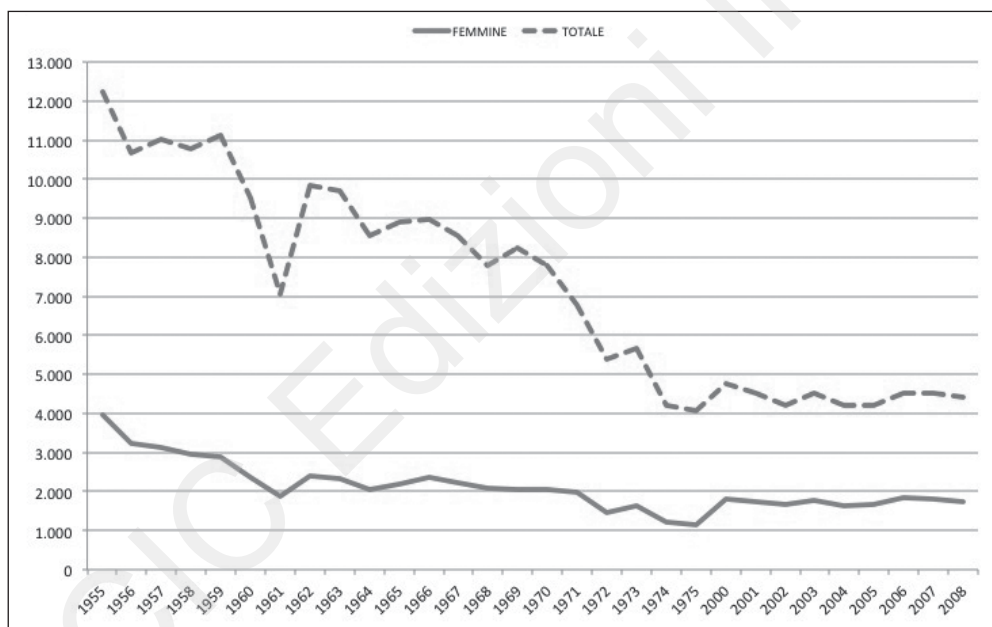


Fig. 2 - Andamento dei casi di TB nella popolazione totale e in quella femminile in Italia fino al 2008.

colare, e dell'immigrazione nel nostro Paese di persone provenienti da aree ad alta incidenza di patologia tubercolare (Fig. 3). Dal momento che, come detto in precedenza, il contagio avviene per inalazione del micobattere tramite Flugge, la tubercolosi vede come primo sito di infezione il polmone. Più raramente si riscontra una diffusione sistemica del bacillo tubercolare con sviluppo di quadri extrapulmonari (Tabella 1). Tra le sedi possibilmente coinvolte vi è quella peritoneale,

che è la sesta forma per frequenza di infezione extrapulmonare, dopo quella linfatica, osteoarticolare, genitourinaria, disseminata, meningea (3). La TB peritoneale colpisce soprattutto i Paesi in via di sviluppo e i casi in Italia interessano prevalentemente immigrati (1). Solitamente la TB peritoneale è più frequente in individui al di sotto dei 40 anni, nella maggior parte dei casi di sesso femminile. La diagnosi è spesso assai problematica a causa delle manifestazioni cliniche aspecifiche, che frequentemente mimano altri quadri patologici tra cui ricordiamo la malattia infiammatoria intestinale, il tumore ovarico, le infezioni da miceti, Yersinia e amebe (4). Nella quasi totalità dei casi, solo le procedure invasive, la laparotomia o laparoscopia esplorativa, permettono, attraverso l'ispezione della cavità peritoneale e la biopsia delle lesioni sospette, di giungere a una diagnosi istologica certa (5). In letteratura sono descritti casi in cui lesioni tubercolari venivano scambiate per lesioni tumorali, tra cui il teratoma e altri tipi di lesione maligna dell'ovaio. Fondamentale rimane, di conseguenza, la diagnosi che giustifica metodiche, anche invasive, per arrivare a una definizione della patologia. Infatti, in caso di tubercolosi, nella maggior parte dei casi, è sufficiente una terapia medica, a differenza del trattamento chirurgico e chemioterapico che richiedono i tumori ovarici (6,7).

Caso Clinico

Il caso da noi presentato riguarda una giovane donna di 25 anni, di origine rumena, che viene ricoverata nell'ottobre 2012 presso l'unità operativa di Ginecologia ed Ostetricia dell'ospedale A. Locatelli di Piario, con diagnosi di algie pelviche e cisti ovariche bilaterali, per essere sottoposta a intervento programmato di laparoscopia diagnostica con eventuale enucleazione delle cisti ovariche (Fig. 4). La paziente riferisce buono stato di salute, algie addominali da circa un anno, refrattarie a terapia con FANS, in assenza di calo ponderale o febbre. Pap-test di due mesi prima negativo per lesioni intraepiteliali o neoplastiche maligne, con presenza di flogosi. Per quanto riguarda l'anamnesi ginecologica e ostetrica riferisce cicli irregolari, nulliparità malgrado il desiderio e la ricerca di gravidanza da circa 4 anni. A tale scopo la paziente riporta di aver assunto, nell'ultimo anno, clomifene citrato. L'ultima ecografia TV, di circa un mese precedente il ricovero, documenta la presenza di cisti ovariche bilaterali. In particolare, a carico dell'ovaio di destra, si rende evidente una formazione uniloculata, di circa 4 cm di diametro, di aspetto disomogeneo per la presenza di componente iperecogena nel proprio contesto, suggestiva per teratoma, e un versamento periannessiale e nel Douglas. Per tale riscontro si effettua la valutazione dei marker tumorali, che evidenzia CA 125 di

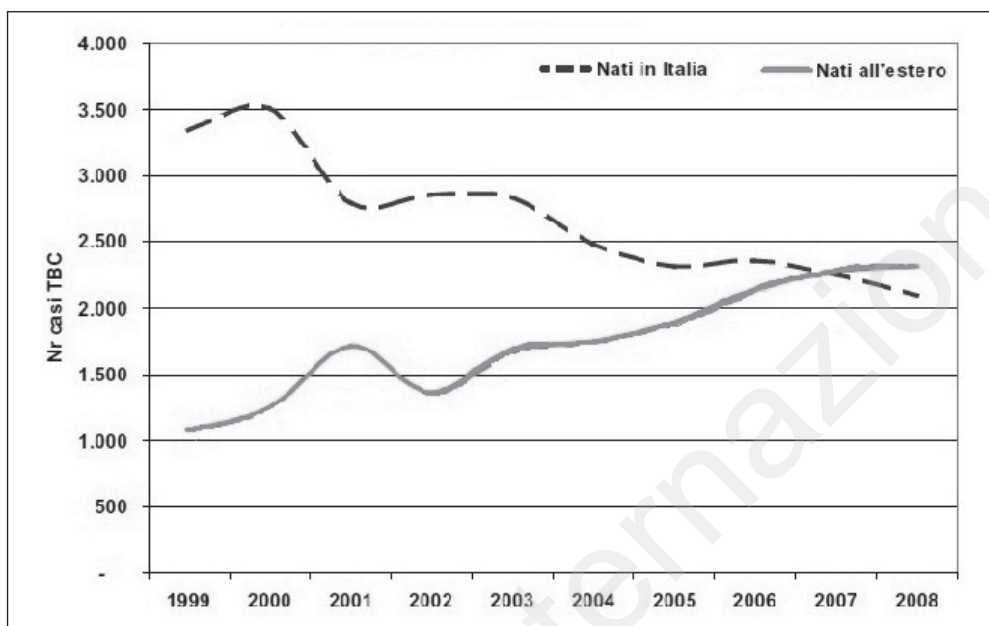


Fig. 3 - Incidenza dei casi di TB nei nativi italiani e negli immigrati fino al 2008.

160 U/ml, CEA e CA 19.9 negativi. Al ricovero vengono eseguiti esami di laboratorio preoperatori che documentano normali leucociti ($7.1 \times 10^9/L$), emoglobina nella norma (14.4 gr/dl), urinocoltura negativa. Si sottolinea un ulteriore incremento del solo CA 125 (601 U/mL), mentre risultano nella norma CEA, CA 19-9 e Alfa-1-Fetoproteina. L'esecuzione di tamponi vaginali mostra una positività per *Candida albicans*. Negativi risultano, invece, i tamponi per micoplasmi urogenitali, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamidia trachomatis*. La paziente viene sottoposta a laparoscopia diagnostica che evidenzia: ascite importante (circa 1500 ml) che viene aspirata, ovaie mal valutabili e tenacemente adese al peritoneo della rispettiva fossa; la cisti dell'ovaio destro risulta difficilmente inquadrabile per la presenza di localizzazioni miliariformi sulla sua superficie, analoghe lesioni si riscontrano su tutto il peritoneo parietale e viscerale (intestino, utero e annessi),

TABELLA 1 - VALUTAZIONE PERCENTUALE DEI CASI POLMONARI ED EXTRAPOLMONARI ITALIANI DI TUBERCOLOSI.

Anni	Maschi	Femmine	Casi di Tb (n.)		
			Totale	% Casi Polmonari	% Casi Extrapolmonari
2001	2.759	1.742	4.505	76.2	23.8
2002	2.535	1.672	4.214	76.8	23.2
2003	2.714	1.783	4.518	74.3	25.7
2004	2.559	1.643	4.220	75.1	24.9
2005	2.525	1.669	4.212	75.5	24.5
2006	2.656	1.842	4.503	74.1	25.9
2007	2.699	1.823	4.525	75.9	24.1
2008	2.662	1.754	4.418	74.3	25.7

fino al diaframma (Fig. 5). Si riscontra una formazione nodulare biancastra di 1 cm a livello del peritoneo parietale prevescicale che viene asportata (Fig. 6). Il fegato apparentemente è nella norma. Si eseguono biopsie multiple: ovariche bilateralmente, su peritoneo parietale e viscerale che appare flogosato e sanguinante al semplice tocco degli strumenti, motivo per cui si soprassedie all'enucleazione della neoformazione ovarica. Il liquido ascitico viene inviato per ricerca a fresco di bacillo di Koch, esame citologico e colturale. L'esame batterioscopico risulta negativo per bacilli acido-alcool resistenti. Nell'immediato periodo post-operatorio viene eseguita Rx torace che non mostra la presenza di addensati parenchimali o versamenti pleurici. L'ecografia dell'addome rivela solo milza modificamente ingrandita. Il successivo approfondimento mediante TAC addome superiore e inferiore documenta, a carico dell'annesso destro, formazione nodulare di circa 45x36 mm, costituita parzialmente da tessuto adiposo

e da un nodulo solido con fini calcificazioni nel proprio contesto (verosimilmente teratoma maturo), a carico dell'annesso sinistro formazioni cistiche corpuscolate; aspetto disomogeneo dell'adipe mesenteriale dove si apprezzano multipli linfonodi aumentati di volume e altre piccole formazioni nodulari non tipizzabili per le esigue dimensioni; linfonodi aumentati di volume in sede otturatoria bilateralmente e in sede paraortica; esteso edema dei tessuti molli della parete addominale più evidente a destra, minimo versamento pleurico a sinistra con atelettasia consensuale; nulla a carico di fegato, milza, pancreas, reni, surreni e vescica. La paziente viene sottoposta a intradermoreazione Mantoux con risultato negativo e a test per HIV, anch'esso negativo. Si inizia una copertura antibiotica ad ampio spettro. In quinta giornata post-operatoria si riscontra riduzione dei livelli di CA 125 ematici (430 U/ml) e perviene anche l'esito dell'esame istologico che evidenzia: flogosi granulomatosa epitelioidica e gigantocellulare necro-

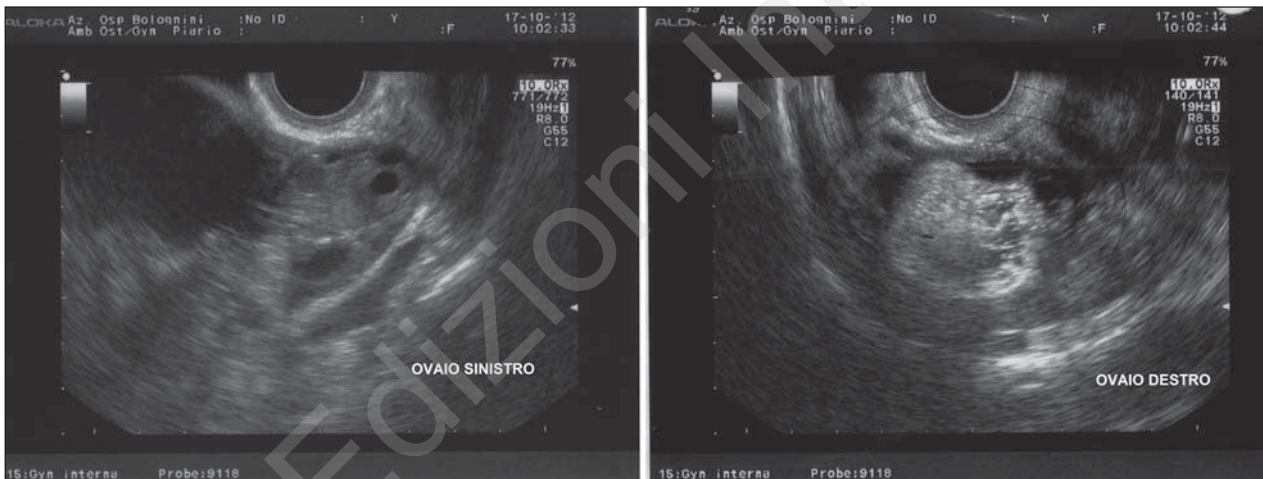


Fig. 4 - Ecografia transvaginale degli annessi al ricovero. Riscontro di neoformazione ovaio destro.

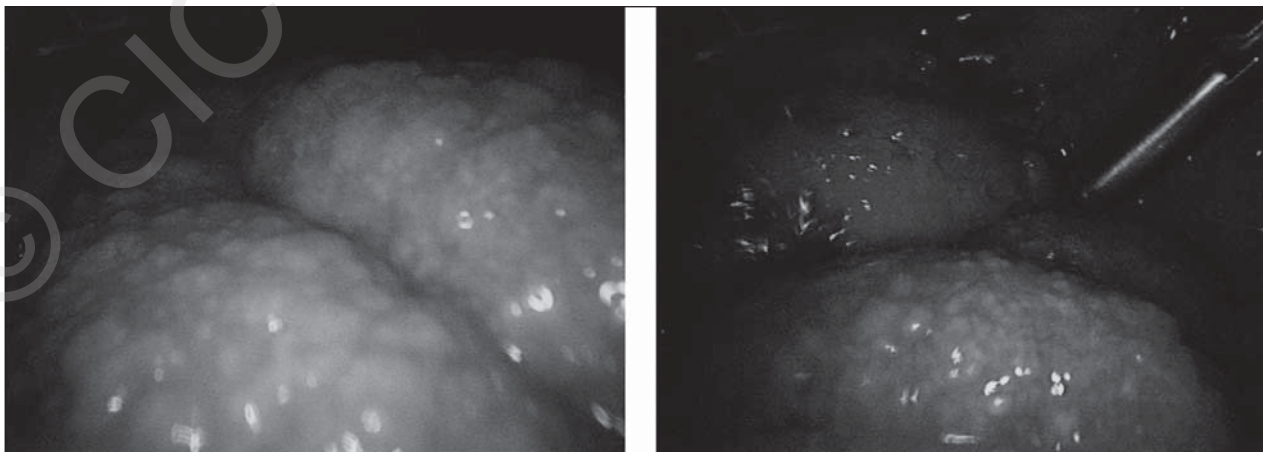


Fig. 5 - Localizzazioni miliariformi peritoneali, omentali e del viscere uterino.

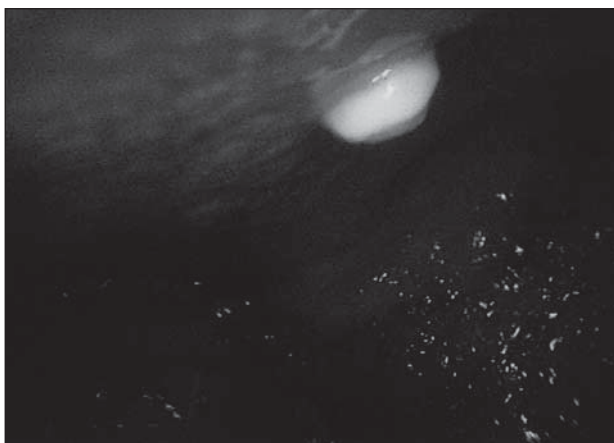


Fig. 6 - Nodulo a livello del peritoneo parietale prevescicale di 1 cm.

tizzante, compatibile con forma tubercolare. La PCR sul liquido ascitico risulta, invece, negativa. Si pone diagnosi di tubercolosi peritoneale. Solo a questo punto la paziente riferisce che il marito è stato trattato farmacologicamente per tubercolosi polmonare due anni prima. Dopo valutazione da parte di infettivologo-tisiologo la paziente viene dimessa con prescrizione di terapia antitubercolare con isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinemide; si consiglia supplementazione di vitamine del complesso B e si invia presso il Dipartimento di malattie infettive per *follow-up*, con programmazione di RM addome-pelvi e TAC torace e rivalutazione della formazione ovarica a distanza.

Discussione

La tubercolosi peritoneale rappresenta una rara forma di infezione tubercolare la cui diagnosi risulta particolarmente difficile, sia per la poca familiarità con tale tipo di patologia da parte della maggior parte degli operatori sanitari, sia per la mancanza di sintomi e segni specifici di malattia. Il caso in questione riguarda una paziente apparentemente in buona salute che, desiderando una gravidanza, si è sottoposta a diverse consulenze ginecologiche per difficoltà a concepire da quattro anni. In contesto di una visita si è visualizzata all'ecografia una neoformazione ovarica destra, con presenza di falda liquida periannessiale e nel Douglas. Le valutazioni successive hanno dimostrato alti livelli di CA-125. A livello anamnestico la paziente riporta solo algie addominali e la difficoltà a concepire. La paziente non ha presentato i sintomi talora di riscontro nei quadri di TB peritoneale quali: febbre, calo ponderale, anoressia (8). Il riscontro, in sede di laparoscopia, di ascite, di lesioni miliariformi su tutta la superficie peritoneale parietale e viscerale e di una formazione nodulare biancastra parietale ha posto il problema di

una diagnosi differenziale con una carcinomatosi di verosimile origine ovarica, vista la consensuale presenza di una massa ovarica in questa paziente. Ulteriore difficoltà diagnostica è stata la negatività dei test di laboratorio che vengono utilizzati routinariamente per la diagnosi di TB quali il test cutaneo alla tubercolina, determinata da probabile anergia cutanea all'iniezione del preparato per lo stato di immunodepressione tipico delle forme miliariche. L'Rx torace, altro esame spesso usato in clinica in caso di sospetta TB, è risultato nella norma. Nello specifico del nostro caso mancava anche il dato anamnestico dell'infezione tubercolare contratta dal partner, riferita dalla paziente soltanto dopo l'arrivo dell'esito dell'esame istologico.

Conclusioni

La tubercolosi peritoneale è una rara patologia infettiva di difficile diagnosi. Alcuni casi sono ancora oggi causa di sterilità e difficoltà al concepimento in donne peraltro in buona salute. La relazione sterilità e TB è stata definita da alcuni studi e la nostra paziente è in tal senso un caso emblematico (9). Il problema principale rimane la diagnosi. Sicuramente non è facile pensare a una diagnosi di tubercolosi in donne asintomatiche, senza particolare rischio di infezione. Elementi da tenere in considerazione, che ci hanno permesso di sospettare l'infezione tubercolare, sono fondamentalmente anamnestici: l'origine rumena della paziente (la Romania è stato nel 2008 il Paese in cui si è registrata la maggiore incidenza di TB), la giovane età e la difficoltà al concepimento sono stati campanelli d'allarme che dovrebbero sempre essere presi in considerazione vista la mancanza di segni e sintomi specifici (10). Altro dato di fondamentale importanza è la valutazione di una possibile esposizione all'infezione tubercolare. La nostra paziente ha avuto un contatto, non riferito in prima istanza, con il bacillo: qualche anno prima il marito è stato trattato per una TB polmonare. Rimane, quindi, elemento essenziale una corretta e completa anamnesi, non solo delle pazienti con le quali entriamo in contatto, ma anche della loro famiglia. La mancanza dell'informazione di contatto familiare ripetuto con un caso di TB della nostra paziente ha comportato un notevole dubbio diagnostico, con l'iniziale indirizzo verso un quadro di carcinosi peritoneale. La necessità di valutare il paziente nel suo insieme e di non limitarsi ad abbracciare l'ipotesi più "plausibile" è sempre importantissima. In questo caso sarebbe stato più semplice, vista la compresenza di una neoformazione ovarica, sospettare una carcinomatosi peritoneale: si rischiava anche di cadere in errore diagnostico vista la massa ovarica e il riscontro di un CA 125 elevato. La TB, a differenza delle neoplasie maligne, ha,

però, una prognosi certamente migliore, nonché una terapia più semplice, basata sull'uso dello schema anti-tubercolare convenzionale per almeno 6 mesi, includendo nei primi due mesi rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo (11). Mancando *marker* biologici specifici di TB e vista l'assenza nella maggior parte dei casi della positivizzazione dei classici esami per tubercolosi, la TB peritoneale vede spesso un ritardo diagnostico. Questo può essere uno dei fattori che condizionano sterilità o difficoltà al concepimento. Al contrario, una rapida diagnosi e un'adeguata terapia antibiotica riducono il rischio di sviluppo di questa complicanza. Altra cosa da considerare è che, se da una parte serve un sospetto diagnostico di TB posto dall'anamnesi, dall'altra si rende necessaria una diagnosi di certezza. Non sono sufficienti per quanto concerne la TB peritoneale, i classici esami per la ricerca del *M. tuberculosis*. Il Mantoux test, il più diffuso metodo per identificare i soggetti venuti a contatto con il micobattere, non possiede una sensibilità e una specificità del 100%. È stata riportata una percentuale di falsi negativi, così come lo era la nostra paziente, di circa il 25% nei soggetti con infezione attiva (12). Vari sono i fattori che possono determinare una negatività del test alla tubercolina: nel caso in questione la non positivizzazione del *test* è stata attribuita, verosimilmente, a una condizione di anergia cutanea per una condizione di immunodepressione latente. L'Rx torace è un elemento diagnostico in grado di evidenziare lesioni polmo-

nari da TB, ma nel 50% dei casi di forme extrapulmonari la radiografia del torace risulta normale (13). Quindi questo esame, negativo anche nella nostra paziente, non può permettere di escludere una forma di tubercolosi extrapulmonare.

In conclusione, il nostro caso vuole solo ricordare l'importanza dell'anamnesi per porre il sospetto diagnostico di tubercolosi peritoneale/genitale, soprattutto considerando la storia personale e familiare della paziente. Particolare attenzione va posta nei confronti dell'origine etnica e della difficoltà a concepire. Non sono, però, sufficienti soltanto valutazioni anamnestiche: nella maggior parte dei casi si rendono necessari esami invasivi che permettano l'esecuzione di biopsie e di esami colturali. Infatti, queste valutazioni sono definite anche come criteri istituiti per aiutare a definire diagnosi di TB extrapulmonare: a) dimostrazione istologica di tubercoli con necrosi caseosa, b) biopsia di tessuto mesenterico con evidenza istologica di tubercolosi, c) colture di tessuto sospetto che porta alla crescita di *M. tuberculosis*, d) evidenza istologica di bacilli acido-resistenti in una lesione (14). In quei rari quadri in cui si presentano lesioni simil tumorali o nel caso di presenza contestuale di tumore associato alla TB, come nella nostra paziente, si rende ancora più determinante una ricerca specifica del micobattere con esami dedicati, che, in questo caso, hanno portato all'identificazione fenotipica di un *Mycobacterium TB complex* del quale è ancora in corso la tipizzazione.

Bibliografia

- Moroni M, Esposito R, De Lalla F. Malattie infettive, VII edizione, Elsevier, 2008.
- World health Organization, Groups at Risk: WHO Report on the Tuberculosis Epidemic, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.
- America Thoracic Society, Diagnostic standards and classification of Tuberculosis in adults and children, 2000;161:1376-1395.
- Bhatia MS, Srivastava S, Sharma S. An uncommon case of zoophilia: a case report, *Med Sci Law*, 2005;45:174-175.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Ginecologia e ostetricia*, Vol 1, IV edizione, SEU, 2009,23;975.
- Kawatra V, Kohli K, Khurana N. Pelvic tuberculosis mimicking ovarian malignancy: a case report. *J Reprod Med* 2010; 55:449-51.
- Sharma JB, Jain SK, Pushparaj M, Roy KK, Malhotra N, Zutshi V, Rajaram S. Adbomino-peritoneal tuberculosis masquerading as ovarian cancer: a retrospective study of 26 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:643-8.
- Bhansali SK. Abdominal tuberculosis: experience with 300 cases, *AM J Gastroenterology* 1977;67:324-337.
- Namavar Jahomi B, Parsanezhad ME, Ghane Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:269-72.
- Ministero della Salute, La tubercolosi in Italia, rapporto 2008.
- Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293:2776-2784.
- Holden M, Dublin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N England J Medicine* 1971;285:1506-1509.
- Flores-Alvarez E, Tello-Brand SE, Lopez-Lopez F, Rivera-Baragan V. Peritoneal tuberculosis. Report of seven cases. *Cir* 2010;78:67-71.
- Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: Tuberculous peritonitis-presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:685-700.
- Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Ginecologia e ostetricia*, IV edizione, SEU, 2009;14:629-633.
- Ueno S, Fusegawa H, Yokoyama S, Inoue H, Soeda J, Miyachi H. Detection of mycobacterial DNA by in vitro enzymatic amplification in lung nodular lesions in a patient with ovarian immature teratoma. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1994;95:200-3.