

Rottura spontanea di milza in presenza di infezione citomegalica. Descrizione di un caso clinico

S. GORGONE, C. PRATICÒ*, N. DI PIETRO, G. MELITA, M. SANÒ, M. DE LUCA,
C. MINNITI, M. BARBUSCIA

RIASSUNTO: Rottura spontanea di milza in presenza di infezione citomegalica. Descrizione di un caso clinico.

S. GORGONE, C. PRATICÒ, N. DI PIETRO, G. MELITA, M. SANÒ,
M. DE LUCA, C. MINNITI, M. BARBUSCIA

Gli Autori riportano un caso clinico di rottura spontanea di milza in paziente con infezione da Citomegalovirus e colgono da questo lo spunto per puntualizzare le caratteristiche principali di questa infezione ed il meccanismo che, in corso di infezione virale, induce alterazioni morfologiche e funzionali dell'organo.

L'ipersplenismo da iperfunzionamento, la formazione di immunocomplessi con conseguente necrosi infartuale, specie della polpa bianca, e la coagulopatia da consumo sono responsabili, come nel caso osservato, di processi evolutivi che possono indurre la lacerazione della capsula.

L'ampia diffusione dell'infezione da Citomegalovirus impone la conoscenza di tutte le manifestazioni patologiche da questa indotte allo scopo di pervenire a diagnosi e trattamento tempestivi.

SUMMARY: Spontaneous splenic rupture in a patient with Cytomegalovirus infection.

S. GORGONE, C. PRATICÒ, N. DI PIETRO, G. MELITA, M. SANÒ,
M. DE LUCA, C. MINNITI, M. BARBUSCIA

The Authors report a case of spontaneous splenic rupture in a patient with Cytomegalovirus infection, stress the main characteristics of this infection and describe the mechanism that, during the viral infection, causes morphological and functional alterations of the spleen.

The hypersplenism secondary to hyperfunctioning the formation of immunocomplexes with secondary infarction, mainly of the white pulp, and the disseminated intravascular coagulation are responsible, as in the observed case, of the rupture of splenic capsula.

The Authors conclude that the wide diffusion of Cytomegalovirus infection needs the knowledge of all the pathologic signs of this infection to make a timely diagnosis and treatment.

KEY WORDS: Citomegalovirus - Ipersplenismo - Splenomegalia - Infarto splenic.
Cytomegalovirus - Hypersplenism - Splenomegaly - Splenic infarct.

Premessa

Le lesioni della milza rappresentano un'evenienza di frequente riscontro in chirurgia d'urgenza. L'aumento di volume di questo organo, specie se associato anche a minime sollecitazioni di natura traumatica, può infatti portare alla sua rottura e quindi all'emo-peritoneo.

Le cause di splenomegalia sono molteplici; tra queste è possibile enumerare quelle secondarie all'azione di numerosi microrganismi responsabili di malattie infettive tanto acute (mononucleosi, tifo addominale, psittacosi) che croniche (tubercolosi miliare, malaria, kala-azar, sifilide, istoplasmosi) (1-3).

Anche le infezioni da *Citomegalovirus* (CMV), soprattutto in considerazione della loro peculiare tendenza alla latenza cronica all'interno delle cellule ematiche mononucleate dell'ospite, con virulentazione in condizioni anche di modesto deficit immunitario, possono essere causa di splenomegalia, ed in particolare di alterazioni parenchimali che rendono l'organo particolarmente friabile, predisponendolo alla rottura tanto spontanea che in conseguenza di un modestissimo trauma (4).

A questo proposito riteniamo utile riportare un caso di emoperitoneo da rottura di milza in un soggetto con infezione citomegalica giunto di recente alla nostra osservazione, ponendo l'accento sulle alterazioni macro- e microscopiche che hanno determinato l'evento acuto.

Caso clinico

Uomo, 26 anni, artigiano. Anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota senza dati degni di rilievo.

Il paziente faceva risalire l'inizio della malattia a circa due

Università degli Studi di Messina
Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente
(Titolare: Prof. M. Barbuscia)
Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. S. Gorgone)
* Cattedra di Anestesiologia e Rianimazione
(Titolare: Prof. L. B. Santamaria)

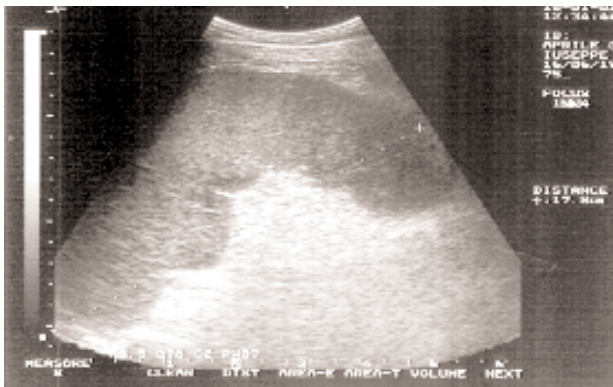


Fig. 1 - Ecografia: milza di volume aumentato, a margini grossolanamente irregolari e fine disomogeneità strutturale.

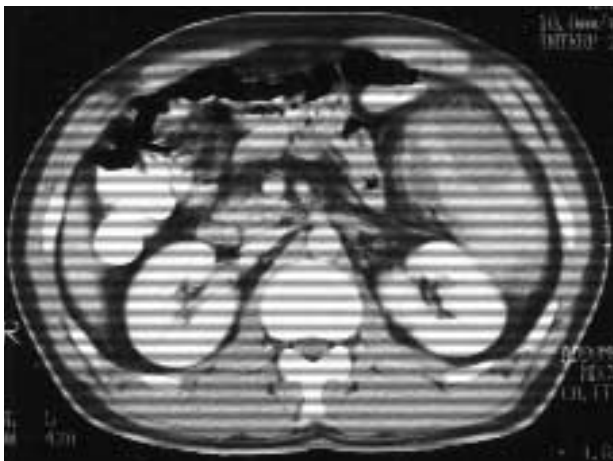


Fig. 2 - TC: notevole splenomegalia con aree a densità disomogenea, in particolare in sede mantellare.

mesi prima del ricovero, epoca in cui aveva cominciato ad accusare febbricola, mialgie diffuse, frequente cefalea, facile affaticabilità, senso di spossatezza. Per tale sintomatologia veniva praticata terapia antibiotica che non portava beneficio alcuno. Alla suddetta sintomatologia si associava, da circa sette giorni, una dolenzia diffusa a tutto l'addome, senza nessuna alterazione dell'alvo. Nelle ultime ventiquattro ore il quadro clinico veniva complicato dall'accentuarsi dei dolori addominali e da febbre.

L'esame clinico consentiva di documentare una splenomegalia (milza debordante 3-4 cm dall'arcata costale, di consistenza aumentata, discretamente dolente) ed un notevole incremento della temperatura corporea (40,2 °C).

Gli esami di laboratorio evidenziavano una modesta anemizzazione ed una leucocitosi con linfocitosi relativa.

L'ecografia dell'addome metteva in risalto una milza di volume superiore alla norma (diametro longitudinale = 178 mm), a margini grossolanamente irregolari e fine disomogeneità strutturale; a carico del polo inferiore era presente un'area disomogenea, di 51 mm di diametro. In sede perisplenica si osservava una falda anecogena (Fig. 1). Tale referto veniva confermato dalla TC con mezzo di contrasto che consentiva di apprezzare una notevole splenomegalia, con aree a densità disomogenea in corrispondenza del parenchima splenico in sede mantellare, compatibili con la presenza di infarti splenici (Fig. 2). Al polo inferiore si evidenziava una discreta raccolta fluida, associata ad alcune soluzioni di continuo della componente parenchimale, rilievo compatibile con un ematoma sottocapsulare da rottura spontanea del parenchima



Fig. 3 - Pezzo operatorio: milza notevolmente aumentata di volume; sulla faccia anteriore la superficie si presenta irregolare per la presenza di ematomi sottocapsulari.



Fig. 4 - Pezzo operatorio: faccia posteriore della milza con ematoma sottocapsulare fissurato del polo inferiore.

splenico. Quale reperto accessorio era evidenziabile modico versamento pleurico basale sinistro.

Alla laparotomia in urgenza, la milza si presentava notevolmente aumentata di volume, a superficie irregolare e consistenza aumentata. Sulla faccia anteriore, in corrispondenza del terzo superiore, ed al polo inferiore erano apprezzabili due ematomi sottocapsulari del diametro rispettivamente di 7 e 5 cm; quest'ultimo risultava fissurato (Figg. 3 e 4). Il conseguente versamento ematico si estendeva all'ilo, alla loggia sottodiaframmatica ed alla doccia parieto-colica sinistra ed infarciva il mesocolon e il retroperitoneo prossimi al polo inferiore. Pertanto si praticavano splenectomia ed accurata detersione dell'emoperitoneo.

L'esame macroscopico della milza asportata rilevava la presenza di estese aree necrotico-emorragiche parenchimali con numerosi vasi venosi di piccolo e medio calibro trombizzati ed evidenti fenomeni di scleroialinosi. All'esame istologico nel con-

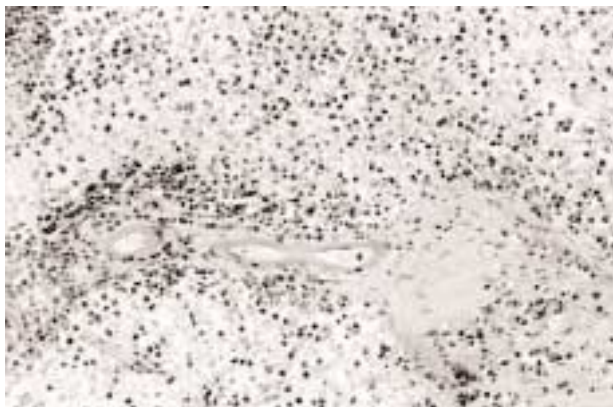


Fig. 5 - Esame istologico: il parenchima splenico è interessato da tessuto necrotico nel cui contesto si riscontrano residui di polpa bianca (25x).



Fig. 6 - Esame istologico: alla periferia dell'area necrotica presenza di reazione angiogenetica (con tendenza alla trombosi intravasale) e di aree emorragiche (10x).

testo dei trombi si osservavano numerosi granulociti neutrofili ed inclusi citomegalici; erano inoltre presenti residui di polpa bianca (Figg. 5 e 6). Questo aspetto anatomo-patologico consentiva di formulare diagnosi di necrosi postinfartuale di probabile natura infettiva.

Il decorso post-operatorio è stato del tutto regolare, ove si eccettui la persistenza dell'iperpiressia. La temperatura corporea infatti, continuava a mantenersi su valori elevati, con puntate serotine sino a 39,4 °C. Il giovane, sottoposto a test sierologici, presentava un notevole incremento delle IgG e delle IgM (anticorpi specifici anti-CMV). Si associava un elevato valore di d-Dimero che ci orientava verso una coragulopatia intravascolare disseminata (CID) cronica di origine virale. Il paziente veniva trasferito in 8ª giornata nel reparto di Malattie Infettive, dove la sintomatologia è andata incontro a regressione a scomparsa.

Discussione

L'infezione da CMV è sostenuta da un virus a DNA a doppia elica che appartiene alla famiglia dei virus erpetici (5). L'infezione è diffusa in tutto il mondo e la maggioranza degli adulti possiede titolo anticorpale contro CMV; dopo l'infezione, il soggetto

infettato può continuare ad eliminare il virus per mesi o anni. L'incidenza dell'infezione è maggiore nella popolazione di basso livello socio-economico; in dette fasce sociali lo 0,5-2% dei neonati elimina il virus con le urine, mentre la percentuale sale fino al 60% ad un anno di età (6). Negli ultimi anni ceppi specie-specifici del CMV, antigenicamente eterogenei, sono stati isolati dalla saliva, dal latte materno, dalle secrezioni cervico-uterine, dallo sperma, dalle feci e dalle urine di soggetti portatori.

Si tratta comunque di un virus fragile, che sopravvive poco tempo al di fuori delle cellule ospiti, per cui la trasmissione dell'infezione richiede un contatto diretto tra soggetto escretore e soggetto suscettibile. L'infezione primaria può avvenire in epoca diversa:

- prenatale o congenita, per infezione transplacentare ematogena o ascendente;
- perinatale, per contatto con secreto cervico-uterino infetto durante il passaggio del prodotto del concepimento nel canale del parto;
- postnatale, per contatto con urine, saliva, latte materno, sperma, secreti cervico-uterini, feci (evento probabilmente responsabile del caso giunto alla nostra osservazione) (7).

Sono possibili reinfezione esogena o più frequentemente endogena, in seguito a riattivazione del virus in fase di latenza, specie in particolari condizioni di immunodepressione.

In genere la malattia decorre in modo subclinico; quando presente, la sintomatologia è caratterizzata da febbre, mialgie, artralgie, faringite, esantema, linfadenomegalia generalizzata in un quadro simil-mononucleosico. Raramente possono intervenire pericardite, miocardite, polmonite interstiziale, epatite, ulcerazioni gastroenteriche, anemia emolitica e trombocitopenia (8). Reperto molto frequente è, come nel caso giunto alla nostra osservazione, la splenomegalia (9, 10).

Giova ricordare che la milza è un viscere multifunzionale (11) che, oltre a filtrare il sangue periferico, può riprendere l'attività di organo ematopoietico, funge da serbatoio di eritrociti e svolge attività di organo linfoide, capace di intrappolare ed eliminare antigeni, rinnovare la popolazione linfocitaria, produrre linfocine ed anticorpi, attivare macrofagi ed il sistema del complemento. Da ciò derivano, in caso di infezione citomegalica, l'ipersplenismo da iperfunzionamento e, soprattutto, la formazione di immunocomplessi deputati all'inglobamento ed alla distruzione del virus. Proprio gli inclusi citomegalici sono in grado di scatenare la formazione di trombi intravasali con conseguente necrosi infartuale della polpa bianca e coagulopatia da consumo a lenta evoluzione (CID cronica virale).

Le indagini di laboratorio hanno una qualche significatività solo nella forma acuta congenita nella

quale sono riscontrabili iperbilirubinemia, piastrinopenia, eritroblastosi ed una intensa linfocitosi caratterizzata dalla presenza di cellule anomale tipo Downey (cellule di media e grande taglia a citoplasma iperbasofilo).

La diagnosi della malattia è pertanto affidata a test sierologici orientati:

- alla ricerca del virus, mediante reazione di immunofluorescenza su colture infette utilizzando anticorpi monoclonali, o dei suoi antigeni e degli acidi nucleici virali, mediante ricerche immunoenzimatiche (uso di sonde molecolari e di amplificazione del genoma PCR);
- alla ricerca degli anticorpi contro gli antigeni strutturali del virus, mediante reazioni immunoenzimatiche, e delle IgM specifiche (12-15).

Come nel caso da noi descritto, il protocollo di diagnostica strumentale già all'esame radiologico diretto dell'addome può mettere in evidenza segni indiretti di splenomegalia: dislocazioni della bolla gastrica o della flessura sinistra del colon, versamento pleurico, calcificazioni in sede splenica.

L'ecografia rappresenta l'indagine di prima istanza in quanto consente lo studio accurato della morfologia della milza e di obiettivare sia le lesioni d'organo che l'eventuale emoperitoneo (16). A seconda delle tipo di lesione, i segni ecografici di danno parenchimale potranno essere: disomogeneità dell'ecostruttura (ematoma intraparenchimale); aumento volumetrico (infarctimento emorragico); immagine a "doppio contorno" (ematoma sottocapsulare); irregolarità dei margini (rottura marginale); sovvertimento completo dell'ecostruttura (spappolamento dell'organo).

La TC si rivela metodica di grande utilità per lo studio della milza evidenziando tutte le possibili alterazioni parenchimali: infarto splenico, caratterizzato da un cono ipodenso ad apice ilare; ematomi intraparenchimali o marginali; lacerazioni della capsula con conseguente versamento ematico intraperitoneale (17).

Anche la RM si rivela particolarmente utile nella

diagnosi degli ematomi, di cui fornisce quadri diversi a seconda della presenza dei prodotti di degradazione dell'emoglobina (18).

Infine, la scintigrafia con emazie marcate con Tc-99 può consentire lo studio dinamico della milza, fornendo utili informazioni sulla sua funzionalità, e può mettere in evidenza l'eventuale sanguinamento (19).

Naturalmente le alterazioni a carico della milza tanto morfologiche che funzionali, attribuibili all'infezione da CMV e soprattutto la presenza di ematomi intraparenchimali e sottocapsulari, o peggio la loro fissurazione o rottura, come nel caso clinico da noi descritto, pongono l'indicazione assoluta all'intervento di splenectomia in urgenza, anche in assenza di una circostanziata diagnosi etiologica (20).

Conclusioni

Il CMV rappresenta un agente patogeno a sempre più ampia diffusione in tutte le classi di età, responsabile di tutta una serie di manifestazioni patologiche che vanno dall'infezione subclinica alla sindrome simil-nucleosica, alla malattia disseminata.

L'infezione primaria nel giovane adulto normoerogico determina una sindrome mononucleosica con frequente interessamento di più organi e tra questi la milza, che va incontro ad un progressivo aumento di volume con conseguente alterazione parenchimale che può esitare nella rottura spontanea.

Il quadro clinico che ne deriva, più o meno drammatico a seconda del grado di anemizzazione del paziente, impone comunque, anche in assenza di una diagnosi etiologica definitiva, la splenectomia in urgenza. I test sierologici nonché il riscontro anatomico-patologico consentiranno successivamente di completare l'iter diagnostico e di pervenire quindi alla individuazione del meccanismo patogenetico che ha determinato l'insorgenza e l'evoluzione della splenomegalia.

Bibliografia

1. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 245-50.
2. Enright AM, Prober CG. Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4): 889-908.
3. Rakusic S, Dakovic Rode O, Sonicki Z, Jeren T. Center for Disease Control (CDC) flow cytometry panel for human immunodeficiency virus infection allows recognition of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus. *Croat Med J* 2003; 44(6): 702-6.
4. Rawlinson W, Scott G. Cytomegalovirus. A common virus causing serious disease. *Aust Fam Physician* 2003; 32(10): 789-93.
5. Pignatelli S, Monte PD, Rossini G, Landini MP. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains. *Rev Med Virol* 2004; 14(6): 383-410.
6. Whitley RJ. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology.

Rottura spontanea di milza in presenza di infezione citomegalica. Descrizione di un caso clinico

- logy and treatment. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549: 155-60.
7. Ortega-Larrocea G, Sierra-Madero J. Cytomegalovirus infections in adults. *Rev Invest Clin* 2003; 55(4): 458-64.
 8. Levy AS, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura: investigation of the role of cytomegalovirus infection. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 622-3.
 9. Khater FJ, Myers JW, Moorman JP. A 45-year-old woman with fever and splenic infarcts. *Clin Infect Dis* 2003; 7(8): 1125-6.
 10. Wasserman GM, Fajardo JE, Bass JW, Cook BA, Brooks VB. Tropical splenomegaly syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Mil Med* 1989; 154 (3): 128-30.
 11. Forlivesi L, Francioni G. Embriologia, anatomia chirurgica, anatomia microscopica e microcircolazione splenica. Atti SIC XCVII Congresso, Trieste 1995; 4: 17-41.
 12. Wang Z, Mo C, Kemble G, Duke G. Development of an efficient fluorescence-based microneutralization assay using recombinant human cytomegalovirus strains expressing green fluorescent protein. *J Virol Methods* 2004; 120(2): 207-15.
 13. Evers DL, Wang X, Huang ES. Cellular stress and signal transduction responses to human cytomegalovirus infection. *Microbes Infect* 2004; 6(12): 1084-93.
 14. Ward SM, Jonsson JR, Sierro S, Clouston AD, Lucas M, Vargas AL, Powell EE, Klenerman P. Virus-specific CD8+ T lymphocytes within the normal human liver. *Eur J Immunol* 2004; 34(6): 1526-31.
 15. Visconti MR, Pennington J, Garner SF, Allain JP, Williamson LM. Assessment of removal of human cytomegalovirus from blood components by leukocyte depletion filters using real-time quantitative PCR. *Blood* 2004; 103(3): 1137-9.
 16. Costello P, Kane RA, Oster J, Clouse ME. Focal splenic disease demonstrated by ultrasound and computed tomography. *J Association Canadienne des Radiologistes* 1985; 36: 22-8.
 17. Taylor CR, Rosenfield AT. Limitations of computed tomography in the recognition of delayed splenic rupture. *JACT* 1984; 9: 1205-7.
 18. van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004; 230(2): 529-36.
 19. Forlani S, Francioni G, Valentini G. Semeiotica diagnostica per immagini. Diagnostica invasiva della milza. Atti XCVII Congresso SIC, Trieste 1995; 4: 59-98.
 20. Forlivesi L, Francioni G. La chirurgia della milza. Atti SIC XCVII Congresso, Trieste 1995; 4: 111-263.
-