

## Una diagnosi esclusa

Paolo Ghiringhelli<sup>1</sup>, Mariagrazia Aspesi<sup>1</sup>

### Abstract

*We describe a 50-years-old patient with septic fever of unidentifiable source, following resection for rectal adenocarcinoma. He has been in treatment for sepsis two months before.*

*Blood cultures, an accurate amanestic analysis and a transesophageal echocardiography were the major tools for the diagnosis of this disease. After the diagnosis of infective endocarditis had been excluded, antibiotic treatment (with teicoplanin and rifampicine) was given for the presence of Staphylococcus epidermidis. The previous pacemaker system was removed and a DDD pacemaker was implanted.*

**Keywords:** sepsis, teicoplanin, pacemaker

*An excluded diagnosis. CMI 2007; 1(4): 147-151*

<sup>1</sup> Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio", Presidio di Tradate (VA)

### CASO CLINICO

Un paziente diabetico di 50 anni viene ricoverato per febbre persistente due giorni dopo la dimissione dal Reparto di Chirurgia. Dieci giorni prima era stato sottoposto ad asportazione in elezione di neoplasia del retto sigma. Due mesi prima era stato ricoverato in Cardiologia per il medesimo motivo ed era stato dimesso con la diagnosi di "sepsi da *Staphylococcus epidermidis*". Dopo l'esecuzione di un eco-cuore trans-toracico e trans-esofageo (Figura 1) era stato fugato il dubbio di un'endocardite. Per il persistere di anemia microcitica (volume globulare = 78 fl) era stato sottoposto a colonscopia, mediante la quale era stata riscontrata una lesione produttiva del retto sigma.

Dopo la dimissione dalla Unità Operativa di Cardiologia, il paziente aveva continuato a lamentare una febricola che era stata ascritta alla neoplasia; per questo motivo era stato ricoverato in elezione in un reparto chirurgico dopo 50 giorni dalla dimissione dalla Cardiologia. Nei giorni immediatamente successivi all'asportazione di tale neoplasia

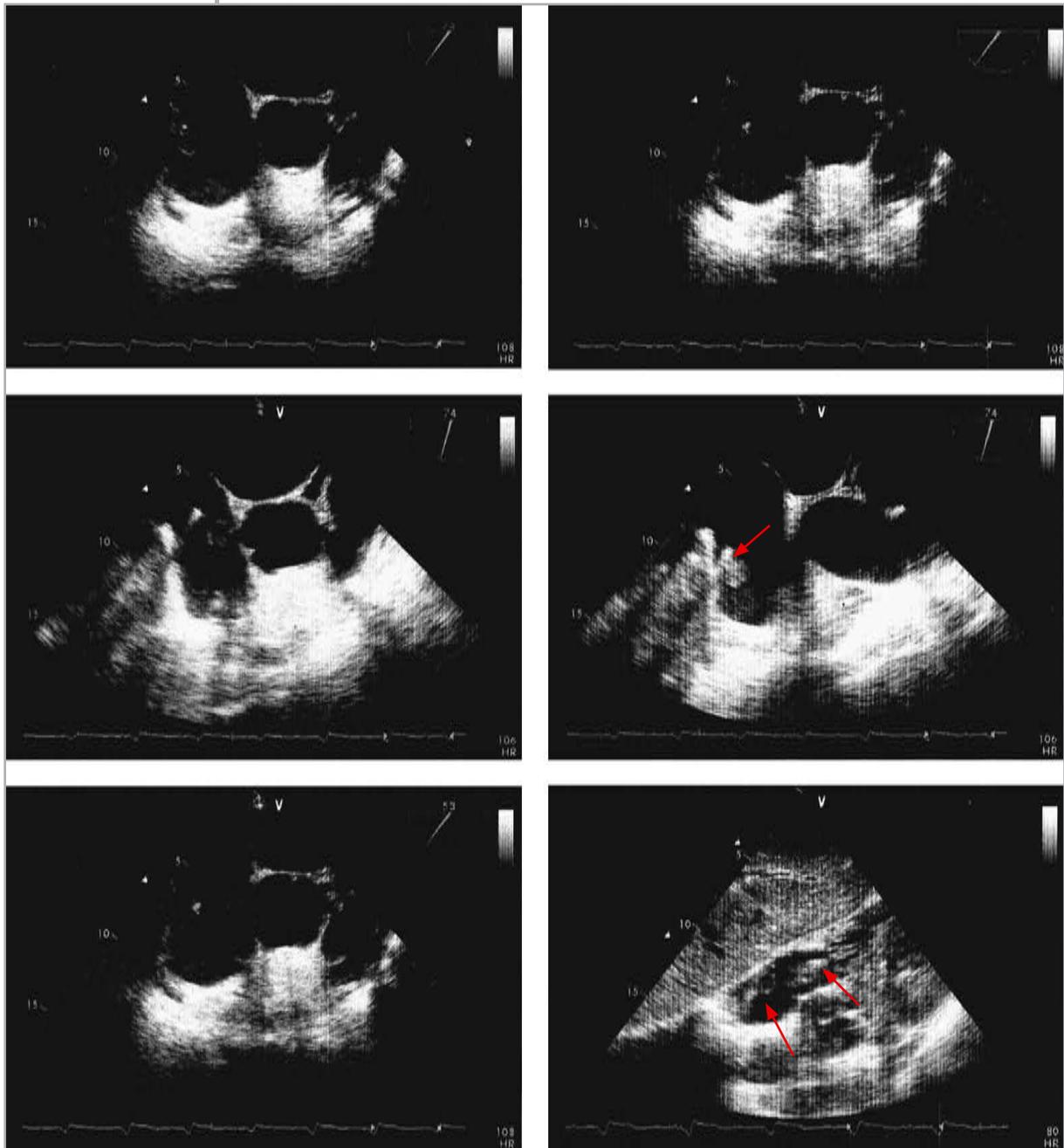
gli episodi febbrili erano ripresi, per cui il paziente era stato ricoverato per accertamenti nell'U.O. di Medicina Interna. La radiografia del torace mostrava un addensamento nel campo medio polmonare destro.

Dall'anamnesi emerge che il paziente era diabetico di tipo II dall'età di 24 anni; da 10 anni era iperteso ed era in trattamento con lisinopril e idroclorotiazide. In passato assumeva giornalmente almeno 1 litro di vino al giorno, da alcuni mesi ne consuma circa mezzo litro. Da due anni, in seguito alla com-

#### *Perché descriviamo questo caso?*

*Per stimolare la corretta valutazione delle febbri ricorrenti in pazienti che sono stati sottoposti a indagini o procedure mirate a singoli organi. In questi pazienti in caso di persistenza di sintomi sistemici il Medico Internista e quello di Famiglia devono eseguire un'accurata ricostruzione dell'anamnesi ed eseguire un'approfondita diagnostica differenziale*

Corresponding author  
ghiringhellipaolo@virgilio.it



**Figura 1**  
Eco trans-esofageo effettuato durante l'ultimo ricovero in Medicina Interna

parsa di episodi di bradicardia e ipotensione sotto sforzo, gli era stato impiantato un pacemaker (PM) a permanenza bicamerale DDDR (Tabella I).

**Domande da porre al paziente**

- Per quanti giorni e con quale antibiotico è stato trattato in Cardiologia?
- Prima e dopo l'intervento chirurgico, che tipo antibiotici sono stati somministrati e per quanto tempo?
- La febbre si accompagna ad altri sintomi o segni?

In Cardiologia il malato è stato trattato per 8 giorni con 500 mg di levofloxacina 2 volte al giorno; al termine del trattamento è stato dimesso. In Chirurgia, dove è stato operato, è stato trattato con sulbactam+ampicillina, con cui si è sfebbrato, e dopo 8 giorni è stato dimesso in discrete condizioni generali. La stadiazione patologica (p) della neoplasia del retto risultò essere pT3, N 0/25 M0, G2.

Quattro giorni dopo la dimissione dalla chirurgia il paziente giunge alla nostra osservazione per la ricomparsa di brividi scuotenti, febbre e rapido deterioramento delle condizioni generali. All'esame obiettivo era presente un soffio cardiaco sistolico di 1/6

| Camera stimolata<br>1 | Camera in cui si analizza l'attività elettrica cardiaca<br>2 | Modalità di risposta del PM<br>3 | Funzioni programmabili<br>4 | Funzioni antitachicardia<br>5 |
|-----------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| V = Ventricle         | V = Ventricle  | T = Triggered                    | R = Rate Modulated          | O = None                      |
| A = Atrium            | A = Atrium   | I = Inhibited                    | C = Communicating           | P = Paced                     |
| D = Dual (A & V)      | D = Dual (A & V)   | D = Dual Triggered/Inhibited     | M = Multiprogrammable       | S = Shocks                    |
| O = None              | O = None   | O = None                         | P = Simple Programmable     | D = Dual (P & S)              |
| -                     | -  | -                                | O = None                    | -                             |

di intensità, in corrispondenza del focolaio di ascoltazione della polmonare. Il murmure vescicolare era molto aspro ed erano presenti alcuni gemiti alle basi. Si rilevava epatomegalia. L'ispezione e la palpazione della sede del PM nell'area sottoclaveare sinistra non rileva segni patologici.

Vennero eseguite 6 emocolture a distanza di almeno un'ora l'una dall'altra seguendo l'andamento febbrile e si iniziò il trattamento con nadroparina calcica (8.000 UI ogni 12 ore), ceftriaxone (2 g x 2 die ev) associato, dopo 3 giorni, ad amikacina (500 mg ogni 12 ore).

Gli esami ematici dimostravano la presenza di una leucocitosi neutrofila (21.000 N. 91 %), una VES di 83, Hb di 10 g%, PCR 12,78 mg%, (VN < 0,5), GOT = 85, GPT = 81, pseudocolinesterasi 2.841 U/l, ferritinemia 2.603 ng/ml. Due emocolture risultarono positive per *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente.

Il trattamento con l'associazione teicoplanina e rifampicina risultò adeguato.

La radiografia del torace e successivamente la TC rilevarono un addensamento parenchimale parailare destro con presenza nel suo contesto di broncogrammi gassosi. La TC rilevò anche multiple nodularità di incerta interpretazione a margini sfumati del diametro massimo di 2 cm, due in sede mantellare a destra e uno in sede parailare superiore sinistra. La saturazione dell'Hb in aria ambiente era dell'88% e la gasanalisi arteriosa mostrava un'ipossiemia ( $pO_2 = 55$  mmHg) con normocapnia, pH = 7,31, basi = -9, bicarbonato = 19 mEq, lattato = 18 mg% e GAP anionico = 27 mEq/l.

#### Domande da porsi

- Posso azzardare delle ipotesi diagnostiche sulla base della storia clinica e degli esami ematici e strumentali eseguiti?
- Che terapia devo prescrivere?

- Quali ulteriori esami sono necessari per sviscerare il caso clinico?

È innegabile la presenza di una sepsi grave, poiché sono presenti alterazioni dell'equilibrio acido base e iniziali segni di insufficienza d'organo (polmone e probabilmente segni di sofferenza epatica, transaminasi mosse con CPK normali).

È utile prescrivere una terapia antibiotica tenendo presente gli antibiotici precedentemente somministrati e rimettendo in discussione la ricerca dei foci batteriemici. Inoltre l'ECG mostrava un flutter atriale con blocco 3:1 non presente in precedenza e, al controllo del PM, si rilevò un innalzamento della soglia di stimolo. Vennero subito ripetuti un eco-cuore trans-toracico e uno transesofageo: entrambi rilevarono la presenza di due neoformazioni ecorifrangenti mobili in stretto rapporto con il catetere endoatriale e il probabile basculamento di una delle due formazioni attraverso la tricuspide. La Tabella II mostra gli esiti dello studio ecocardiografico eseguito durante il ricovero in Medicina Interna.

È stato discusso il caso con gli infettivologi e concordato di iniziare il trattamento con teicoplanina alla dose di carico di 800 mg/die ogni 12 ore per 3 volte e successivamente 800 mg/die per 30 giorni. Venne associata anche rifampicina 600 mg/die.

Nel corso della 15ª giornata, dopo miglioramento del focolaio infettivo polmonare, il paziente fu trasferito in Cardiocirurgia dove vennero estratti chirurgicamente, con l'ausilio della circolazione extracorporea, i cavi dei PM infetti. Successivamente vennero impiantati degli elettrodi epicardici con un PM definitivo di tipo DDDR. L'esame culturale dei fili di PM risultò positivo per localizzazioni di *Staphylococcus epidermidis*.

Venne successivamente eseguita una TC polmonare di controllo che mostrò la completa risoluzione dell'addensamento polmonare destro e di 2 noduli polmonari. Ne rimase evidente solo uno in sede mantellare

#### Tabella I

Classificazione dei vari tipi di stimolazione del pacemaker (PM) in base alle sigle [1]

**Tabella II**  
Esame ecocardiografico e color doppler transesofageo

| Misure 2D     |           | Misure M-Mode   |         | Misure Doppler |
|---------------|-----------|-----------------|---------|----------------|
| LVLd A4C      | 10,33 cm  | Diam. radice Ao | 3,86 cm | -              |
| LVEDV MOD A4C | 154,20 ml | LA Diam         | 3,32 cm |                |
| LVLs A4C      | 9,35 cm   | AV Cusp         | 2,47 cm |                |
| LVESV MOD A4C | 72,52 ml  |                 |         |                |
| LVEF MOD A4C  | 52,97%    |                 |         |                |
| SV MOD A4C    | 81,68 ml  |                 |         |                |

**Conclusioni**

Eseguita una prima valutazione transtoracica che ha documentato un normale ventricolo sinistro e normali apparati valvolari sinistri. Presenza in atrio destro di almeno due formazioni ecorifrangenti mobili (una del diametro di circa 12 mm, l'altra frastagliata) che sembrano in rapporto con uno dei cateteri endocavitari destri. Tale reperto è confermato dallo studio transesofageo che sembra documentare anche un basculamento di una delle formazioni attraverso il tricuspide.

che risultò negativo alla PET e quindi da riferire ad esiti fibrotici.

**DISCUSSIONE**

La sepsi è apparsa subito non essere secondaria al focolaio broncopneumonico; infatti nei sintomi di esordio il paziente non lamentava tosse o espettorazione. In secondo luogo la maggior parte dei patogeni polmonari determina solitamente lesioni locali negli immunocompetenti, mentre il paziente presenta lesioni multifocali comparse contemporaneamente. Ciò induce a pensare a localizzazioni settiche secondarie.

È per contro da rilevare che una sepsi da *Staphylococcus epidermidis* si rileva solitamente negli immunocompromessi e nei portatori di dispositivi protesici o trattati con procedure invasive. In effetti il paziente ha tre motivi per avere delle ridotte difese immunitarie:

- il diabete mellito, che però era ben controllato da modeste dosi di metformina;
- l'insufficienza epatica, dovuta probabilmente alla steatoepatite alcolica poiché i markers b e c sono risultati negativi;
- il recente intervento di asportazione del carcinoma del retto sigma con una stadiazione patologica, che però non poteva far pensare alla presenza di metastasi a distanza.

**Come poteva essere dimostrata prima una localizzazione batterica a carico degli elettrodi del PM?**

In letteratura sono segnalati casi analoghi anche se sono rari [2-5]. È innegabile la particolarità del caso clinico poiché la complicanza infettiva con localizzazione su elettrodo di PM è comparsa a distanza di 3

anni dall'impianto ed è quindi stata secondaria a un'esposizione setticemica. Inoltre la sacca che accoglieva il PM risultava intatta, senza segni di infezione, e non era quindi ipotizzabile un'infezione migrante da tale sede. Interessante è il rapido incremento della soglia del PM che ha indotto i cardiologi a sospettare subito una localizzazione a carico della punta di almeno uno degli elettrodi e contemporaneamente un decremento del test di durata della batteria che dagli iniziali 8 anni era sceso a 2,5 anni. Tutti questi sono indici di dispersione elettrica e quindi di danneggiamento degli elettrodi del PM.

Il focolaio broncopneumonico e gli addensamenti polmonari imponevano l'inizio di una terapia antibiotica in modo da limitare la disseminazione della sepsi dalle localizzazioni sugli elettrodi. Era altrettanto importante asportare gli elettrodi intervenendo in un paziente nelle migliori condizioni possibili, cioè con livelli di antibiotici adeguati in tutti i tessuti, in modo che il delicato intervento fosse sopportato e fosse scongiurata la disseminazione settica durante la sua esecuzione.

Gli elettrodi del PM con il tempo aderiscono alla parete vascolare e sono difficilmente retraibili senza provocare danni al paziente. Per questo si sono sviluppate delle tecniche endovascolari di sbrigliamento con l'ausilio di laser e di cateteri che, sospinti come delle guaine all'esterno dell'elettrodo, tentano di scollarlo dalle pareti vascolari, non sempre con successo. Stante il grave stato settico si è preferito optare per la chirurgia a cuore aperto in circolazione extracorporea, che tra l'altro ha permesso il posizionamento di cateteri epicardici e di un nuovo *pacemaker*.

È necessario porre un'autocritica sul troppo breve ciclo di antibioticotera sommini-

strato dopo il primo episodio febbrile. Otto giorni sono troppo pochi. Sono necessarie almeno quattro settimane di terapia se si ha il forte sospetto clinico di un'endocardite anche se non si riescono a dimostrare i criteri minimi per poter porre la diagnosi [6].

### Diagnosi alla dimissione

Recente asportazione di neoplasia del retto sigma senza attuali segni di sicure localizzazioni secondarie. Diabete mellito tipo II, ipertensione essenziale e probabile steatoepatite alcolica.

Sepsi grave in paziente con localizzazioni batteriche da *Staphylococcus epidermidis* su elettrodi di *pacemaker* con polmonite secondaria.

### CONCLUSIONI

Questo caso suggerisce la necessità di una terapia antibiotica tutte le volte che si sospetti un'infezione batterica nei pazienti portatori di dispositivi impiantati di qualsiasi origine essi siano (protesi articolari, endovascolari, cateteri venosi, ecc.). L'eco transesofageo è un prezioso mezzo diagnostico.

### CRITERI PER LA DIAGNOSI DI SEPSI GRAVE [7]

SIRS: risposta infiammatoria sistemica ad una moltitudine di insulti clinici severi manifestata da due o più delle seguenti condizioni:

- temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- frequenza cardiaca  $> 90$  battiti/min
- frequenza respiratoria  $> 24$ /min
- conta dei leucociti  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$  o neutrofili immaturi (cellule "a bande")  $> 10\%$

Associata alla presenza di uno o più segni o insufficienze d'organo:

- ipotensione  $\leq 90$  mmHg, o media  $\leq 70$  mmHg che risponde a infusione ev di liquidi
- renale: diuresi  $< 0,5$  ml/kg per 1 h nonostante l'adeguata idratazione
- respiratoria:  $\text{PaO}_2/\text{FI O}_2 \leq 250$  o se il polmone è l'unico organo interessato  $\leq 200$
- piastrinopenia  $< 80.000$  o riduzione del 50 % dei valori dell'ingresso nei successivi 3 giorni
- acidosi metabolica  $\text{pH} \leq 7,30$  o deficit di base  $\geq 5$  mEq/l o plasma lattato  $> 1,5$  volte rispetto al limite normale
- ripristino adeguato di liquidi: pressione di incuneamento polmonare  $\geq 12$  mmHg o pressione venosa centrale  $\geq 8$  mmHg

### BIBLIOGRAFIA

1. Bernstein AD, Camm AJ, Fisher JD, Fletcher RD, Mead RH, Nathan AW et al. North American Society of pacing and electrophysiology policy statement. The NASP/BPEG defibrillator code. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 1776-80
2. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098-107
3. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003; 146: 339-44
4. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 480-4
5. Meune C, Arnal C, Hermand C, Cocheton JJ. Infective endocarditis related to pacemaker leads. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 456-64
6. Ghiringhelli P, Aspesi M. Una febbre complicata. *CMI* 2007; 1: 31-36
7. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 2004