

LINFOADENITE LATEROCERVICALE TUBERCOLARE: TERAPIA MEDICA, CHIRURGICA ED EFFETTI PARADOSSI

G. Tornese, A. Tedeschi¹, D. Codrich², C. Fabris³, F. Marchetti
 Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; ¹Unità Operativa di
 Pediatria, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Ca-
 labria; ²Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo",
 Trieste; ³Settore di Microbiologia Polmonare, Ospedale di Cattinara,
 Trieste

Indirizzo per corrispondenza: tornese@burlo.trieste.it

LATEROCERVICAL TUBERCULAR LYMPHADENITIS: MEDICAL TREATMENT, SURGERY AND PARADOXICAL UPGRADING REACTION

Key words Tuberculosis, Laterocervical lymphadenitis, Paradoxical upgrading reaction

Summary We report a case of a 1-year-old girl with persistent fever and enlargement of laterocervical lymph nodes on the left side, fluctuant and with erythematous overlying skin. A positive Mantoux skin test first (induration of 20 mm in 72 hours) and then the DNA amplification by polymerase chain reaction (PCR) as well as the culture confirmed the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* complex, in particular *M. bovis*. Nonetheless, after 1 month of standard mycobacterial regimen (isoniazid, rimpaficin, ethambutol, pyrazinamide), she developed new lymph nodes on the same and on the opposite side, apart from the residual ones. She underwent surgery three times (excision of a lymph node, incision and drainage of the others) for the definitive diagnosis and for the excessive enlargement of the nodes with risk of compression of underlying structures and diffusion. A drug resistance was ruled out by antibiogram. Paradoxical upgrading reaction (PUR) to the therapy offers a plausible explanation for this phenomenon, and this is supported by a prompt answer to steroids.

Caso clinico - I. è una bambina di 1 anno che viene ricoverata per la comparsa di febbre persistente con tumefazione linfonodale sottomandibolare sx, fluttuante, di aspetto colliquativo, e cute sovrastante eritemato-violacea. Viene eseguita *intradermoreazione di Mantoux* che risulta francamente positiva (20 mm di indurimento e 30 mm di eritema). Non sono evidenziabili altre localizzazioni dell'infezione tubercolare. Le caratteristiche della linfoadenite erano indicative per una forma da micobatteri, tubercolare (MTB) (più rara) o non tubercolare (MNTB) (relativamente molto più frequente). La forte positività della Mantoux ha fatto pensare che si potesse trattare di una forma da MTB. È stata iniziata la terapia medica con 4 farmaci (isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide). Vi è stata una iniziale remissione della febbre, un miglioramento dei parametri di laboratorio e delle condizioni generali, mentre non si sono modificate le caratteristiche del linfonodo interessato. Si è deciso di eseguire l'incisione e il drenaggio della tumefazione linfonodale; il materiale ottenuto ha confermato, con l'amplificazione del DNA con PCR, la presenza di micobatteri appartenenti al complesso *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). L'esame colturale ha messo in evidenza un *Mycobacterium tuberculosis* complex,

non multiresistente, che è risultato essere un *Mycobacterium bovis*. A domicilio vi è la comparsa di una tumefazione anche nei linfonodi controlaterali (vedi Figura). Vengono aggiunti in terapia la clindamicina (per supposta sovrainfezione batterica) e il cortisone per 10 giorni, con evidente riduzione di entrambe le tumefazioni. Dopo circa 3 settimane I. ha di nuovo la febbre e la ricomparsa delle tumefazioni linfonodali, con aumento degli indici di flogosi. Si è resa necessaria di nuovo l'opzione chirurgica. Nell'ipotesi di una "reazione paradossa di aumento" (PUR, *Paradoxical Upgrading Reaction*) ha ripreso la terapia con prednisone (1 mg/kg/die), con regressione totale delle tumefazioni residue e nessuna tendenza alla fistolizzazione.

Discussione - La tubercolosi dei linfonodi superficiali (scrofolo) è la forma più frequente (70%) di TBC extrapolmonare nei bambini. Una localizzazione primaria ai linfonodi superficiali, con tendenza alla suppurazione, si può avere per la varietà bovina del *Mycobacterium tuberculosis*, ovvero il *Mycobacterium bovis*, storicamente causata dall'assunzione di latte vaccino non pastorizzato infetto.

Ci siamo posti, nella gestione del caso, alcune domande così riassumibili:

1. Si tratta di un micobatterio tipico o atipico? In presenza di una linfoadenite monolaterale suppurativa con aspetto cutaneo rosso-violaceo, l'etiologia da MNTB era senza dubbio la prima ipotesi da prendere in considerazione e in tal caso il trattamento indicato sarebbe stato chirurgico tout court associato a terapia medica specifica. L'intradermoreazione con PPD tubercolinica rimane il test più sensibile per ricercare un'infezione tubercolare. Solitamente si considera che la PPD tubercolinica dia risultati negativi o debolmente positivi nei casi di infezione da MNTB, e invece francamente positivi nei casi di infezione da MTB. La diagnosi di certezza si può avere ricercando il micobatterio sul materiale ottenuto per puntura del linfonodo o con la classica coltura oppure con DNA espanso mediante PCR e valutato con sonda DNA (risposta rapida).

2. Come spiegare l'aumento delle tumefazioni linfonodali? La spiegazione unificante è stata ritrovata nella cosiddetta "reazione paradossa di aumento" (PUR), descritta nel 20-25% dei casi: consiste in un peggioramento delle lesioni preesistenti o



nello sviluppo di nuove lesioni in pazienti che hanno ricevuto terapia antitubercolare. La PUR non è indice di scarsa efficacia terapeutica; l'ipotesi patogenetica più accreditata è che ci sia un'eccessiva risposta infiammatoria nel contesto della risposta immunitaria e un'incrementata esposizione a un antigene dopo l'inizio della terapia. Le segnalazioni in letteratura dell'uso degli steroidi nella PUR sono limitate e quasi sempre aneddotiche; ciononostante in alcune linfadenite da MTB possono essere efficaci, inducendo una risposta così evidente da evitare l'intervento chirurgico che è obbligatorio in molti casi di scrofolo.

3. È stata adeguata la terapia medica? Il trattamento della linfadenite tubercolare va eseguito per un periodo complessivo di 6 mesi: con 4 farmaci per 2 mesi e 2 farmaci (isoniazide + rifampicina) per altri 4 mesi. Il trattamento deve essere sospeso alla fine del regime indicato, senza considerare la presenza di nuove tumefazioni linfonodali, tumefazioni residue o tratti fisto-

losi. Il trattamento è inoltre richiesto anche in caso di rimozione chirurgica.

4. La chirurgia è necessaria? La terapia radicale chirurgica è sempre necessaria nei casi di linfadenite da MNTB, mentre nei casi di linfadenite da MTB le indicazioni sono più controverse. Il trattamento chirurgico, nei casi "tardivi", sembra non aggiungere beneficio alla sola terapia medica, fatta eccezione per i casi (non infrequenti) in cui vi è la persistenza della/e tumefazioni linfonodali, con tendenza alla colliquazione, nonostante la terapia medica correttamente eseguita.

La sorgente dell'infezione viene identificata nella metà dei bambini con linfadenite tubercolare. Nel caso di I. non vi sarebbe stata l'assunzione di latte vaccino non pastorizzato. Entrambi i genitori (provenienti dalla Romania e residenti da 4 anni in Italia) erano stati vaccinati per la TBC e non presentavano la malattia tubercolare.

IPOCALCEMIA: UN SINTOMO DALLE TANTE "FACIES"

G. Igli Baroncelli, F. Vierucci, G. Saggese
Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisa-
na, UO di Pediatria II, Pisa

Indirizzo per corrispondenza: g.baroncelli@clp.med.unipi.it

HYPOCALCEMIA: A SYMPTOM WITH MANY "FACIES"

Key words DiGeorge syndrome, Facial signs, Hypocalcemia, Seizures, Tetany

Summary Clinical presentation of hypocalcemia ranges from asymptomatic biochemical abnormality to a severe condition characterized by seizures and varying degrees of tetany. Hypoparathyroidism may be a main cause of hypocalcemia. DiGeorge syndrome may be associated with an abnormal parathyroid gland development with mild or severe hypoparathyroidism. The case reported showed some typical findings of DiGeorge syndrome, including hypocalcemia due to hypoparathyroidism, congenital cardiac lesion, mild facial features, and oropharyngeal anomalies. The case suggests that all patients with seizures, mainly if they were not associated with fever, should be examined for hypocalcemia, and that all patients with DiGeorge syndrome should be periodically examined for hypocalcemia as hypoparathyroidism might develop later in life.

Caso clinico - M. è un bambino di 10 anni, che ha sempre goduto di buona salute. Improvvisamente, mentre sta giocando, presenta una crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata. L'episodio convulsivo è insorto in assenza di febbre e ha avuto una durata di circa 4 minuti. A un attento esame ispettivo della facies si evidenzia impianto basso dei padiglioni auricolari e punta del naso lievemente rotondeggiante; la voce è caratterizzata da un timbro fortemente "nasale". Interrogati i genitori su quest'ultimo aspetto, essi riferiscono che M. ha sempre parlato in questo modo (si era pensato a una ipertrofia adenoidea). Durante la visita al PS pediatrico, M. improvvisamente presenta spasmi carpo-podali della durata di circa 5 minuti. Nel sospetto che una ipocalcemia fosse alla base della sintomatologia, viene verificata la positività del segno di Chvostek (contrazione involontaria dei muscoli facciali, graduabile in tre stadi,

provocata dalla percussione leggera e ripetuta sul nervo facciale anteriormente al meato acustico esterno), che risulta negativo.

Gli esami ematochimici evidenziano: una ipocalcemia: 6,8 mg/dl (vn 8,5-10,5 mg/dl); fosforemia 7,6 mg/dl (vn 2,5-5,0 mg/dl); CPK 728 U/l (vn 25-195 U/l). Viene eseguita l'infusione di calcio gluconato al 10%, con rapida normalizzazione della calcemia. Gli esami eseguiti durante il ricovero mettono in evidenza: valori indosabili di paratormone intatto (PTH), valori normali di 25-idrossivitamina D (25 ng/ml; vn 10-100 ng/ml), valori ridotti di 1,25-diidrossivitamina D (11 pg/ml; vn 20-80 pg/ml), normale escrezione urinaria di calcio e fosforo nelle 24 ore. Viene posta diagnosi di ipoparatiroidismo e iniziata terapia con 1,25-diidrossi-vitamina D3 e calcio carbonato. Poiché le caratteristiche della facies potevano suggerire una forma di ipoparatiroidismo "sindromico", M. viene sottoposto a indagine cromosomica che dimostra un normale cariotipo 46, XY; viene inoltre effettuata una ecocardiografia che rileva la presenza di DIV perimembranoso. Sulla base delle malformazioni facciali e del difetto cardiaco viene eseguita una indagine FISH (locus D22S75) che mette in evidenza una microdelezione nella regione della *sindrome di DiGeorge* (OMIM #188400).

Discussione - Dal caso di M. possiamo trarre alcune importanti considerazioni: 1) l'ipocalcemia può manifestarsi con crisi comiziali di ogni tipo, perfettamente sovrapponibili a quelle osservate nelle convulsioni febbrili; 2) gli spasmi carpo-podali, che rappresentano un equivalente tetanico, sono un segno peculiare di ipocalcemia, mentre il segno di Chvostek ha scarsa utilità clinica; tale segno, infatti, può risultare negativo in presenza di ipocalcemia, come nel caso descritto, ma può essere positivo fino al 10-15% dei soggetti normali; 3) l'ipocalcemia si associa a elevati valori di CPK; 4) la presenza di anomalie della facies, timbro di voce "nasale" per insufficienza velo-faringea, e cardiopatia, in particolare per difetti cono-truncali, suggeriscono di eseguire la ricerca di una microdelezione nella regione della *sindrome di DiGeorge*, indipendentemente dalla presenza o meno di ipoparatiroidismo; 5) l'ipoparatiroidismo, associato alla *sindrome di DiGeorge*, può non essere presente alla nascita. È quindi opportuno valutare periodicamente i valori di calcio, fosforo e paratormone in tutti i pazienti affetti da *sindrome di DiGeorge*, in quanto possono essere a rischio di sviluppare un ipoparatiroidismo durante qualsiasi periodo dell'età evolutiva.

Le pagine elettroniche (pagine verdi) riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul sito web della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 5.

Su questo numero elettronico, segnaliamo in "Appunti di terapia" la seconda parte sulle reazioni cutanee da farmaci che, in modo schematico ed efficace, si pone obiettivi di: classificazione, diagnosi, indicazione dei farmaci responsabili, il tutto arricchito con una parte iconografica molto didattica. Sempre in "Appunti di terapia" una sintesi di un lavoro del *N Engl J Med* che cerca di rispondere a una domanda importante: quanto dura l'immunità naturale e quella da vaccini per le comuni malattie infettive? Della vitamina D e del suo ruolo nella prevenzione di alcune malattie si discute in "Pediatria per l'Ospedale": la terza parte della revisione riporta informazioni pratiche. Di deficit e di intossicazione da vitamina D se ne parla anche nei "Casi indimenticabili". In "Occhio all'evidenza" si parla del ruolo controverso del montelukast nei casi di asma intermittente. Le informazioni disponibili sugli antiossidanti sono spesso confondenti e poco basate sui risultati di studi che ne misurano l'efficacia clinica piuttosto quella di effetti su endpoint secondari (di laboratorio): i colleghi di Ferrara ne hanno valutato, nella rubrica "Il punto su...", i meccanismi (interessanti) e i possibili usi nella talassemia e anemia falciforme, con molte ombre e necessità di future ricerche.