

Linfoadeniti da micobatteri non tubercolari

F. MASSEI, M. NARDI, C. BAGLIONI¹, C. FAVRE, M. MASSIMETTI, P. MACCHIA

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Pediatria 1°, Università di Pisa

¹Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia,

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Pisa

Descrizione di 9 casi di adenite da micobatteri non tubercolari trattati chirurgicamente e guariti, diagnosticati mediante isolamento e antibiogramma effettuato in tutti i casi. Utile per un confronto critico con la propria esperienza.

I micobatteri non-tubercolari (MNT) sono responsabili in Italia e negli USA rispettivamente del 6,2% e del 32% di tutte le micobatteriosi¹. Tali germi si differenziano tra loro e dal *Mycobacterium tuberculosis* (MT) per ritmo di crescita, tipo di colonie, formazione di cromogeni, attività enzimatiche, antigenicità specifica, sensibilità ai farmaci antitubercolari.

I MNT, ubiquitari, si trovano nel terreno, nei cibi, nell'acqua e negli animali, e vengono perciò acquisiti dal contatto con l'ambiente per aspirazione o inoculazione. Questi germi sono inoltre presenti nella normale flora faringea dell'uomo, ma il contagio interpersonale è eccezionale².

La via d'ingresso non è sempre rilevabile con certezza, ma è spesso sospettabile in base alla localizzazione della malattia (ad esempio mucosa orofaringea per le linfoadeniti cervicali o abrasioni della cute per le infezioni cutanee)².

Solo poche specie di MNT sono causa di infezioni nell'uomo (Tabella I); nel bambino più frequentemente si riscontra il complesso *M. avium* (MAC, che comprende il *M. avium* e il *M. intracellulare*), il *M. scrofulaceum*, il *M. kansasii* e il *M. marinum*³.

Le malattie correlate alle infezioni da MNT sono in realtà rare nel bambino, ad eccezione della linfoadenite, che ne rappresenta infatti la manifestazione più frequente^{2,4}, interessando la prima e la seconda infanzia (1-5 anni), con picco d'incidenza intorno a 3 anni¹; questo può essere messo in relazione alla tendenza,

NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LYMPHADENITIS

(Medico e Bambino 18, 95-101, 1999)

Key words

Lymphadenitis, Non tuberculous mycobacteria

Summary

Non-tuberculous mycobacteria (NTMB) are responsible for 6,2% of all diseases due to mycobacteria in Italy. Lymphadenitis is the most common infection due to NTBs. Differential diagnosis must be made with tuberculous lymphadenitis, cat-scratch disease, and toxoplasmosis. Once the diagnosis is confirmed (skin test for NTMB is suggested) surgical excision is the recommended treatment. Antibiotics are indicated only in patients where surgery can not be complete or in immunocompromised patients. Nine paediatric cases are described.

in queste età, a portare alla bocca oggetti contaminati con polvere, terra o acqua stagnante^{2,4}.

Poco frequente è invece l'interessamento cutaneo, in seguito a inoculazione percutanea di acqua contaminata con *M. marinum* o per infezione da *M. ulcerans*, tipica dei Paesi tropicali, o infine per inoculazione percutanea di ferite o abrasioni contaminate da *M. fortuitum* e *M. chelonae*.

Estremamente rari, nei bambini, sono il coinvolgimento polmonare (da *M. avium* in pazienti con patologia polmonare cronica, come la fibrosi cistica), osteo-articolare (che consegue a incisioni chirurgiche o ferite accidentali contaminate da *M. fortuitum*) e infine la malattia disseminata (causata dal *M. avium* in pazienti immunodepressi o con AIDS)^{2,4}.

L'interessamento dei linfonodi superficiali da parte dei MA presenta nel bambino alcune peculiarità cliniche.

L'adenite interessa prevalentemente i linfonodi angolo-mandibolari, sottomandibolari o cervicali anteriori, mentre più raro è il coinvolgimento delle regioni preauricolari, cervicali posteriori, ascellari e inguinali.

L'interessamento linfonodale è per lo più unilaterale, e assume un aspetto tipico per semeiologia ed evoluzione. Alla palpazione si apprezza frequentemente una tumefazione unica, ecograficamente corrispondente alla coalescenza di più linfonodi, scarsamente dolente o dolorabile, di consistenza teso-elastica, con cute inizialmente normale. L'aumento di volume, che in genere non supera 1,5-3 cm di diametro massimo (talora potendo raggiungere anche i 6 cm), è inizialmente rapido, per poi stabilizzarsi dopo 2-3 settimane.

L'andamento è di tipo subacuto o cronico, con tendenza, nella maggior parte dei casi (50%), alla suppurazione, preannunciata da modificazioni della tumefa-

zione stessa, che diventa molle e fluttuante, e della cute, che diviene eritematosa (tipico colore "rosso-lilla"), ma non calda, sottile, e in seguito di consistenza pergamenacea e aderente ai piani sottostanti. La suppurazione spontanea causa quasi sempre la formazione di un tragitto fistoloso cutaneo che può drenare per mesi materiale caseoso^{1,2} (Figura 1). Talvolta la linfoadenite può guarire spontaneamente.

I patogeni più frequentemente isolati dai linfonodi sono il *M. avium intracellulare*, il *M. scrofulaceum*, e il *M. kansasii*.

Dal punto di vista istologico il quadro è solitamente quello di una "adenite granulomatosa" (90% dei casi), che comunque non offre elementi utili per una diagnosi differenziale nei confronti dell'infezione da MT.

L'adenite da MNT entra in diagnosi differenziale con altre linfoadeniti ad andamento subacuto o francamente cronico, come la malattia tubercolare, la malattia da graffio di gatto, la toxoplasmosi e anche con neoplasie, in particolare con i linfomi^{2,4}.

La diagnostica differenziale, che sarà sempre guidata da dati anamnestici, obiettivi, di laboratorio (sono disponibili attualmente in commercio kit per la determinazione sierologica degli anticorpi specifici anti-*Bartonella henselae*, utili nella diagnostica delle linfoadeniti da graffio di gatto) ed eventualmente strumentali, riveste notevole importanza soprattutto per il programma terapeutico, che è notevolmente diverso da caso a caso (Tabella II).

PAZIENTI E METODI

Dal marzo 1993 al giugno 1997 stati osservati, presso l'ambulatorio della nostra Clinica, 9 pazienti di età compresa tra 2 e 12 anni (età media 6 anni), di cui 6 maschi e 3 femmine, affetti da linfoadenite da MA confermata dall'esame colturale.

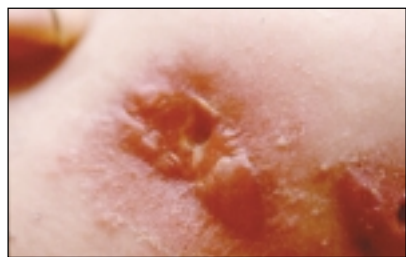


Figura 1

QUADRI CLINICI PIÙ FREQUENTI NELLE INFEZIONI DA MICOBATTERI NON-TUBERCOLARI

Quadro clinico	Micobatterio in causa
Linfoadeniti	MAC, <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i>
Forme cutanee - granulomi - ulcere - ascessi	<i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i> <i>M. ulcerans</i> (paesi tropicali) <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , MAC
Forme polmonari (adulto con pneumopatia cronica, bambini immunodepressi, fibrosi cistica)	MAC, <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>
Forme sistemiche (ossee, viscerali, tipiche dell'immunodepresso)	MAC, <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>

Tabella I

LINFOADENITI SUBACUTE O CRONICHE: ELEMENTI DI DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

	Micobatteri non-tubercolari	Mycobacterium tuberculosis	Bartonella henselae	Toxoplasma gondii
Età (anni)	1-4	5-15	5-15	1-18
Dati anamnestici	Utili soltanto in casi particolari <i>M. marinum</i> : lesioni in ambiente acquatico <i>M. ulcerans</i> : infezioni cutanee croniche nei Tropici	Contatto stretto con pazienti affetti da tubercolosi bacillifera	Contatto occasionale o ripetuto con gattini attraverso graffi o leccate	Contatto con gatti o altri animali che eliminano le oocisti, attraverso l'ingestione di alimenti contaminati
Sede tipica	angolomandibolare, laterocervicale (monolaterale)	laterocervicale, sottomandibolare (mono/bilaterale)	ascellare, inguinale, laterocervicale (mono/bilaterale)	laterocervicale post. (altre sedi o diffusa) (monolaterale)
Segni locali	no dolore, lieve dolorabilità; cute "rosso-lilla"	no dolore, lieve dolorabilità; cute "rosso-lilla"	no dolore, lieve dolorabilità	no dolore, talora lieve dolorabilità
Esordio	subacuto	subacuto/acuto	acuto/subacuto	subacuto
Sintomi generali	assenti	talora febbricola	febbre (talora persistente), sindrome simil-mononucleosica	nel 10% astenia, cefalea, febbricola, mialgie, esantema maculo-papuloso
Adenopatia generalizzata	assente	presente (10-20%)	assente	possibile
Suppurazione	frequente	frequente	frequente	assente
Mantoux	negativa o deb. positiva*	positiva ** (> o =15 mm)	negativa	negativa
Rx torace	normale	patologica	normale	normale
Terapia di elezione	exeresi chirurgica (macrolidi)	anti-tubercolare	macrolidi ***	nessuna

* Una reazione infiltrativa < 10 mm fa sospettare una infezione da MNT, particolarmente nel paziente con adenite cervicale o con altri segni compatibili con malattia non-tubercolare (3).

** Una reazione infiltrativa pari a 15 mm o più è considerata indicativa di infezione da MT in qualsiasi paziente, anche se l'interpretazione dei test cutanei dipende strettamente da fattori clinici (ad es. età, stato immunologico, malattie associate) ed epidemiologici (ad es. contatto stretto con soggetti con infezione da MT) (3).

*** Una recente segnalazione della letteratura (Bass JW, *Pediatr Infect Dis J* 1988; 17, 447-52) riporta una buona efficacia dell'azitromicina nel trattamento delle linfoadeniti regionali da *Bartonella henselae*.

Tabella II

Gli aspetti clinici, gli esami di laboratorio, le indagini istopatologiche e culturali, nonché il decorso clinico dei pazienti, sono riassunti nella *Tabella III*.

Le indagini microbiologiche sono state condotte presso la Divisione di Igiene e Medicina Preventiva del Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia dell'Università di Pisa. Su tutti i campioni sono stati eseguiti: 1) esame batteriologico diretto, previa colorazione di Ziehl-Neelsen per l'identificazione di forme alcool-acido-resistenti; 2) semina su terreni di coltura con modalità diverse per il materiale biologico linfonodale ottenuto mediante agoaspirazione o da exeresi chirurgica.

Il materiale proveniente dall'agoaspirato è stato direttamente seminato sui terreni di coltura (tubi di Lowenstein-Jensen e Middlebrook 7H11) e posto in

incubazione a 30°-37°C per circa 60 giorni.

Il materiale proveniente dall'exeresi chirurgica, prima di essere seminato, è stato sottoposto a omogeneizzazione, quindi recuperato e suddiviso in due aliquote: una, non decontaminata, è stata seminata direttamente sui terreni di coltura incubati alle temperature di 30° e 37°C; l'altra invece è stata dapprima decontaminata con NaOH al 4% per 20' a 37°C, in seguito, dopo neutralizzazione dell'eccesso basico con soluzione acida, seminata sui terreni di coltura suddetti, incubati alle temperature di 30 e 37°C.

Durante la prima settimana le colture sono state incubate in posizione semi-verticale e controllate dopo 4-5 giorni per verificare la crescita di ceppi micobatterici a rapido sviluppo; i controlli successivi sono stati eseguiti settiman-

almente per un periodo minimo di 8 settimane prima di considerare le colture negative.

In presenza di segni di crescita è stata infine condotta l'identificazione del germe tramite metodica HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*).

DISCUSSIONE

Per quanto riguarda la sede dell'adenite, l'interessamento angolo-mandibolare era presente in 5 casi, quello sottomandibolare in 1, quelli sottomentoniero e inguinale in 1; in 1 paziente vi era il coinvolgimento di più gruppi linfonodali (latero-cervicale posteriore, angolo-mandibolare e preauricolare) (vedi "Il caso di Sara").

Le caratteristiche semeiologiche dell'adenite erano "tipiche" e suggestive in

LINFOADENITI DA MICOBATTERI NON-TUBERCOLARI:
CASISTICA DELLA CLINICA PEDIATRICA DELL' UNIVERSITÀ DI PISA

Paziente	B.S.	G.N.	M.G.	C.A.	T.M.	C.D.	C.V.	G.C.	D.P.S.
Età	2 a/7 m	9 a/8 m	2 a	2 a	6 a/2 m	9 a/7 m	6 a/7 m	12 a	3 a
Sesso	F	M	M	M	M	M	M	F	F
Sede adenopatia	latero-cervicale posteriore ds angolo mandibolare pre-auricolare	angolo-mandibolare sn	angolo-mandibolare sn	angolo-mandibolare sn	angolo-mandibolare ds	angolo-mandibolare ds	sotto-mandibolare sn	inguinale sn	sottomentoniera (paramediana ds)
Intervallo tra inizio sintomi e diagnosi	4 mesi	3 mesi	5 mesi	1 mese	2 mesi	5 mesi	9 mesi	15 mesi	6 mesi
Mantoux (diametro)	7 mm	negativa	9 mm	negativa	negativa	negativa	negativa	negativa	negativa
Antibiotici (precedenti la diagnosi)	CFS, CTZ, RFP, ISN	CLR, AMX, CFT	ISM, AZM	CLR	AMX-AC, RFP	CTZ, NTM, SBP, RFP	AMX-AC	AMX, CFS, CTZ	AMX
Exeresi chirurgica	eseguita	eseguita	non eseguita (agoaspirato)	eseguita	non eseguita (agoaspirato)	eseguita	eseguita	eseguita dopo agoaspirato	eseguita
Istologia	linfoadenite granulomatosa necrotizzante	linfoadenite granulomatosa necrotizzante	non eseguita	linfoadenite granulomatosa necrotizzante	non eseguita	linfoadenite granulomatosa necrotizzante	linfoadenite granulomatosa	linfoadenite granulomatosa	linfoadenite granulomatosa necrotizzante
Coltura	<i>avium</i> intracellulare	<i>avium</i> intracellulare	<i>avium</i> intracellulare	<i>avium</i> intracellulare	<i>malmoense</i>	<i>malmoense</i>	<i>scrofulaceum</i>	<i>scrofulaceum</i>	<i>avium</i> intracellulare
Sensibilità ai vari antibiotici dei ceppi di MNT	ETB	non eseguita	ETB, RFB	ETB, RFB, RFP, SPF	RFP, RFB, STM, AMK	RFP, RFB, CLR	RFB, RFP, STM, SPF, CLR, CPF, AMK	ETB, RFB, SPM, CLR	ETB, RFB, RFP, CLR
Evoluzione	guarigione	guarigione	fistolizzazione, poi guarigione	guarigione	guarigione	recidiva, poi guarigione	guarigione	guarigione	guarigione

ETB (etambutolo); RFB (rifabutin); ISN (isoniazide); RFP (rifampicina); SPM (streptomina); CPF (ciprofloxacina); AMK (amikacina); SPF (sparfloxacina); CLR (claritromicina); ISM (iosamicina); AZM (azitromicina); CTZ (cotrimossazolo); AMX (amoxicillina); AMX-AC (amoxicillina-acido clavulanico); CFT (ceftriaxone); CFP (cefalosporine); NTM (netilmicina); SBP (subactam-penicillina).

Tabella III

quasi tutti i casi, tanto da sospettare una diagnosi eziologica in base al solo esame obiettivo; soltanto in un caso l'infezione interessava i linfonodi sottomentonieri, creando inizialmente problemi diagnostico-differenziali con una lesione cistica (vedi "Il caso di Samantha").

Al momento della prima osservazione la linfadenite perdurava da un periodo medio di 5 mesi (range 1-15 mesi) e i pazienti erano già stati sottoposti a numerosi esami ematochimici o strumentali (ecografia, radiografia del torace, TC del collo) e a ripetuti cicli di terapia con vari antibiotici senza alcuna significativa modificazione del quadro clinico.

In tutti i casi i dati anamnestici, clinici, di laboratorio e strumentali (Rx torace), consentivano di escludere ragionevolmente una infezione tubercolare; l'intradermoreazione alla Mantoux era positiva in 2 pazienti, ma in nessuno l'area di infiltrazione superava i 9 mm di diametro.

La mancata disponibilità degli skin-test con PPD-NT (derivato proteico purificato dai MNT), considerati da molti autori un valido test diagnostico differenziale, soprattutto se confrontato con i PPD-T (test duplice alla Mantoux), non ha comunque condizionato l'iter diagnostico dei nostri casi, dal momento che i dati clinico-anamnestici erano nella totalità dei casi molto suggestivi.

Dei 9 pazienti, 7 sono stati sottoposti a exeresi chirurgica, 2 a semplice agoaspirato con ago sottile; in un paziente ("Il caso di Mirco") questo ha comportato la formazione di una fistola cronica a lenta guarigione.

Il quadro istologico prevalente è stato quello di "linfadenite granulomatoso necrotizzante".

Tutte le linfadeniti hanno mostrato una evoluzione subacuta o francamente cronica ("Il caso di Daniele") e la suppurazione, preannunciata da tipici segni ecografici, si caratterizzava per le classiche modificazioni di consistenza della tumefazione e di aspetto della cute sovrastante. Le indagini culturali hanno consentito l'identificazione del germe in tutti i casi.

Il MNT prevalente (5 casi) è risultato il *M. avium intracellulare*, seguito dal *M. malmoense* (2 casi) e dal *M. scrofulaceum* (2 casi); per quanto riguarda l'isolamento del *M. malmoense*, ceppo poco frequente in Italia, i nostri due casi hanno rappresentato le prime segnalazioni ufficiali nel nostro paese⁶.

IL CASO DI SARA

Sara è una bambina di 2 anni e mezzo.

La sua storia inizia circa 2 mesi prima della nostra prima visita, con la comparsa di linfadenomegalia laterocervicale posteriore destra, di circa 2 cm di diametro, non dolente né dolorabile, con cute sovrastante normale. Il curante fa iniziare un trattamento con cotrimossazolo per 5 gg. senza apparente risposta. Per questo motivo vengono effettuati accertamenti ematologici (VES, PCR, emocromo, toxotest, monotest), una Rx del torace (negativa) e un Tine-test (positivo) e, sulla base di questi esami, viene iniziata terapia con rifampicina e isoniazide. Dopo un transitorio miglioramento, a distanza di circa un mese, si assiste a un nuovo aumento di volume degli stessi linfonodi con il coinvolgimento anche dei linfonodi angolo-mandibolari e preauricolari dello stesso lato. È a questo punto che vediamo la prima volta Sara.

Le sue condizioni generali sono ottime; a carico delle regioni laterocervicale posteriore, sottoangolo-mandibolare e preauricolare a destra si apprezzano multipli gruppi di linfonodi aumentati di volume, di consistenza parenchimatosa, non dolenti né dolorabili, ricoperti da cute di colore "rosso-lilla", sottile, quasi pergamenacea. La Mantoux risulta positiva con un infiltrato di 7 mm.

Dopo pochi giorni viene effettuata l'exeresi soltanto di alcuni linfonodi laterocervicali posteriori, data l'impossibilità ad eseguire un intervento più radicale sulle altre stazioni linfonodali. Il materiale prelevato mostra una superficie di taglio di "aspetto nodulare con aree grigio-giallastre" e all'esame microscopico «la normale struttura linfoghiandolare risulta alterata dalla presenza di ampie aree di necrosi ascessualizzante, circondate da un vallo di elementi granulosi con cellule multinucleate». L'esame culturale consente l'isolamento del *Mycobacterium avium*.

In attesa dell'antibiogramma (che mostrerà multiple resistenze agli antitubercolari, ad eccezione dell'etambutolo, e alla claritromicina), viene decisa dal medico curante una terapia con rifampicina (in considerazione dell'apparente risposta alla precedente somministrazione) e claritromicina per circa un mese. In questo periodo non si osservano sostanziali modificazioni della linfadenopatia (Figura 2). Successivamente Sara mostra un lento ma progressivo miglioramento clinico e a distanza di 4-5 mesi il quadro è completamente risolto. Residua soltanto una piccola cicatrice laterocervicale posteriore, esito del precedente intervento.



Figura 2. Linfadenopatia preauricolare e sottomandibolare con aspetto tipico delle infezioni da micobatteri atipici; si nota la cicatrice del recente intervento chirurgico di exeresi dei linfonodi laterocervicali posteriori.

IL CASO DI SAMANTHA

Samantha ha 3 anni e mezzo.

Circa sei mesi prima vediamo la bambina in ambulatorio per una piccola tumefazione non dolente né dolorabile in regione sottomentoniera, in sede paramediana destra; un accertamento ecografico eseguito in tale occasione aveva ipotizzato la «probabile natura cistica, evidenziando al suo interno, nelle porzioni declivi, liquido finemente corpuscolato (cisti del dotto tireoglossale in fase di flogosi?)» (Figura 3).

Forse eravamo stati un po' troppo sbrigativi nel considerare tale diagnosi compatibile per una lesione posta non rigorosamente sulla linea mediana. Successivamente, però, Samantha era stata bene e in particolare quella piccola tumefazione era rimasta invariata, tanto da non richiedere più alcun ulteriore controllo medico.

Da circa un mese qualcosa è cambiato: la tumefazione è aumentata di dimensioni e la cute sovrastante è divenuta arrossata, di colorito rosso-lilla, di consistenza quasi pergamenacea.

Una nuova ecografia mostra adesso una «immagine ipoecogena a "bottone di camicia", un'area profonda che evoca la natura linfonodale e una porzione più superficiale che depone per una flogosi dei tessuti molli».

L'exeresi chirurgica consente la diagnosi eziologica (isolamento culturale di un *Mycobacterium avium*, risultato sensibile in vitro alla claritromicina, all'etambutolo, alla rifabutina e alla rifampicina) e la terapia.



Figura 3. Particolare della piccola tumefazione paramediana destra, ricoperta da cute arrossata.

IL CASO DI MIRCO

Mirco è un bambino di 6 anni.

Sei settimane prima di giungere da noi, compare una tumefazione linfonodale in sede angolo-mandibolare destra, lievemente dolorabile, che aumenta progressivamente di volume nei giorni successivi.

Un esame ecografico, eseguito dopo 2 settimane, mostra un "linfonodo colliquato di 9x12 mm". Per questo motivo il curante fa eseguire alcuni esami di laboratorio (VES 1°h 18, PCR neg, GB 5600/mmc, fil% N 46, E 3, L 46, M 5, toxotest e monotest negativi) e prescrive terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico per 7 giorni, senza alcuna risposta clinica.

Quando visitiamo Mirco, la cute sovrastante la tumefazione è arrossata.

In regione angolo-mandibolare destra si nota un'adenomegalia scarsamente dolorabile, ricoperta da cute lievemente iperemica con sfumatura violacea. La Mantoux è negativa e l'ecografia fa apprezzare in quella sede «tre linfonodi in diversa fase evolutiva, il più grande dei quali mostra una ecostruttura interna similistica come da pregressa colliquazione».

Il chirurgo consultato preferisce eseguire un'agoaspirazione (piuttosto che l'exeresi *d'emblée*) che consente l'isolamento colturale di un *Mycobacterium malmoense*. L'antibiogramma (giunto però dopo tre mesi dall'esecuzione dell'agoaspirato) indica una sensibilità del germe ad alcuni farmaci antitubercolari (rifabutina, rifampicina, streptomina) e all'amikacina.

L'evoluzione successiva è caratterizzata dalla colliquazione dei linfonodi interessati con formazione di una fistola "cronica" a lenta guarigione (Figura 4).

Mirco guarisce definitivamente senza terapia soltanto dopo alcuni mesi.



Figura 4. Tumefazione linfonodale angolo-mandibolare destra, con tipico aspetto della cute sovrastante a presenza di tramite fistoloso.

APPROFONDIMENTO

Le infezioni da MNT rappresentano una patologia emergente, la cui incidenza in età pediatrica è oggi di gran lunga maggiore (oltre dieci volte) di quella tubercolare¹.

L'interessamento linfoghiandolare è senza dubbio quello prevalente. Purtroppo questo tipo di eziologia viene frequentemente misconosciuto, causando ritardi diagnostici, con conseguente progressione locale dell'infezione e inutili e prolungate terapie mediche.

Se disponibili, gli skin-test PPD-NT⁷ per gli antigeni dei MNT solitamente in causa (*M. avium intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, prodotti dall'Istituto Sieroterapico Danese) dovrebbero essere praticati di fronte a un'adenite cervicale persistente, confrontando (alla 48^a e alla 72^a ora) l'esito del test (misurazione dell'infiltrato) con la Mantoux (test duplice alla Mantoux). L'uso routinario dei PPD-NT è tuttavia limitato da una cross-reattività tra i vari antigeni dei MNT e tra questi e il PPD-T (nei casi di risposta positiva a più antigeni si consi-

IL CASO DI DANIELE

Daniele ha 9 anni.

Un mese prima della nostra osservazione compare, in modo apparentemente improvviso, una tumefazione sottoangolo-mandibolare destra, delle dimensioni di una grossa noce, non dolente ma inizialmente dolorabile, di consistenza dura, ricoperta da cute non iperemica. Il curante fa iniziare terapia con cotrimossazolo con lieve riduzione del modesto edema a carico della guancia, senza alcuna modificazione della tumefazione.

Per tale motivo Daniele viene ricoverato presso l'ospedale della propria città dove esegue accertamenti ematologici (VES, emocromo, monotest, toxotest), un'ecografia («grossolana formazione solida ipoecogena, disomogenea, di 28 mm, nel contesto della quale si evidenzia una piccola area colliquativa»), una Rx del torace (neg.), e un Tine-test (lievemente positivo). Sulla base di tali accertamenti viene effettuata una biopsia della tumefazione; l'esame istologico parla di «linfoadenite granulomatoso multinodulare ad evoluzione necrotizzante, con granulomi costituiti da cellule epitelioidi e rari istiociti giganti». L'esame batterioscopico per bacilli acido-alcool resistenti risulta negativo. Viene comunque iniziata terapia con rifampicina e isoniazide, ma il quadro non cambia. Il curante non è convinto della diagnosi fatta in ospedale.

Vediamo la prima volta Daniele dopo circa un mese dal primo ricovero. Il bambino, peraltro in ottime condizioni generali, presenta una linfoadenomegalia sottomandibolare destra, di circa 4-5 cm di diametro, non dolente né dolorabile, di consistenza dura, con cute sovrastante non iperemica. La Mantoux è negativa.

Scriviamo al curante che condividiamo con lui i dubbi sulla natura tubercolare della linfoadenite (l'anamnesi non compatibile, la sede della linfoadenite, la negatività della Mantoux e della Rx del torace), avanziamo il sospetto di una eziologia da micobatteri "atipici" e consigliamo l'exeresi dei linfonodi a scopo diagnostico (indagini culturali) e terapeutico.

I genitori rifiutano l'intervento e prendono tempo.

Rivediamo Daniele a distanza di un mese. Il quadro è notevolmente evoluto: il linfonodo è ulteriormente aumentato, con interessamento della cute, che appare di colorito violaceo, con aree discheratose e di consistenza pergamenacea (Figure 5 e 6).

L'exeresi, l'unica cosa ormai da fare, viene ora accettata dai genitori. L'esame istologico dimostra un quadro di «linfoadenite granulomatoso necrotizzante, con intensa flogosi nel derma e nel sottocutaneo», l'esame batterioscopico rivela la presenza di bacilli acido-alcool resistenti e l'esame colturale consente l'isolamento del *Mycobacterium malmoense*, risultato in vitro sensibile alla claritromicina ma resistente ad alcuni antitubercolari (ad eccezione della rifampicina e della rifabutina).



Figure 5 e 6. Aspetto caratteristico della tumefazione linfonodale che appare ricoperta da cute di colorito rosso-rosa, con segni di discheratosi centrale come da imminente colliquazione.

dera significativa quella reazione che superi le altre di almeno 3 mm, o che comunque sia superiore del 25% rispetto alle altre), dalla mancata definizione delle loro sensibilità e specificità, dal loro costo elevato e dalla difficoltà di reperimento^{8,9}.

Inoltre i test cutanei possono suggerire soltanto una diagnosi orientativa, e di fatto il loro impiego è riservato soprattutto nelle indagini epidemiologiche; la diagnosi eziologica definitiva si ottiene soltanto con l'isolamento culturale del germe, che richiede comunque tempi molto lunghi (1-3 mesi) e risulta positivo nel 30% circa dei casi di linfoadenite, sia per la bassa carica microbica del materiale prelevato sia per le difficoltà di crescita in coltura di questi microrganismi¹⁰. Le recenti introduzioni di tecniche di biologia molecolare (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) permette oggi di abbreviare i tempi della diagnosi, consentendo l'identificazione in tempi brevi dei MNT direttamente dai diversi materiali biologici^{11,13}.

L'escissione chirurgica, che deve essere radicale per evitare le recidive, rappresenta ormai il trattamento di scelta delle adeniti da MNT, con percentuali di guarigione completa nell'85% dei casi^{1,4,13,14}. Una terapia medica prima o dopo l'intervento, se quest'ultimo non è stato radicale, non sembra necessaria¹¹. La paresi del nervo faciale, quale com-

plicanza chirurgica possibile, è divenuta oggi molto più rara, soprattutto in seguito all'utilizzazione di tecniche di isolamento elettrico del nervo¹, che consentono in particolare la visualizzazione del ramo "marginalis mandibulae" del nervo faciale, la cui lesione può causare paralisi del muscolo quadrato del labbro inferiore, con stiramento dello stesso verso il lato sano (*Figure 7 e 8*).

Si raccomanda di evitare l'aspirazione o l'incisione con drenaggio del linfonodo, onde evitare l'insorgenza di fistole persistenti e cicatrici deturpanti^{1,4,12,13,15}. È rilevante a questo proposito ricordare l'importanza dell'ecografia nel follow-up di queste linfoadeniti, in quanto l'esame consente di individuare precocemente i primi segni della fluidificazione, anticipando così l'exeresi di linfonodi ancora compatti e capsulati, evitando in tal modo un intervento molto più indaginoso, come in corso di caseificazione estesa ai tessuti molli circostanti.

A oggi sono pochi gli studi controllati sul trattamento delle infezioni da MNT³. Un razionale approccio terapeutico dovrebbe tener presenti alcuni fattori, quali il MNT in causa e la sua sensibilità in vitro ai vari farmaci (sensibilità e resistenza in vitro non sono però sempre correlate alla risposta clinica), la sede dell'infezione, lo stato immunologico ed eventuali malattie di base del paziente (ad esempio infezione da

HIV), la necessità di iniziare al più presto un trattamento per una sospetta tubercolosi, in attesa delle indagini colturali³.

Se da una parte i classici farmaci antitubercolari si sono dimostrati scarsamente efficaci nei confronti delle infezioni da MNT^{3,15}, numerosi antibiotici (alcuni antitubercolari, macrolidi, aminoglicosidi, fluorochinoloni) sono stati proposti per il trattamento di tali infezioni (*Tabella IV*).

Nel caso delle linfoadeniti in bambini per il resto sani, le indicazioni a una terapia medica sono riservate soltanto a quei pazienti per i quali non è stato possibile effettuare una escissione completa (grado troppo avanzato della malattia, rischio di eccessive mutilazioni, sede particolare della linfoadenite); in questi casi potranno essere di qualche aiuto le prove di sensibilità in vitro delle specie di MNT isolati in coltura, anche se troppo spesso questi test sono inaffidabili per una mancata correlazione con l'efficacia terapeutica in vivo³. Sono stati comunque proposti alcuni schemi terapeutici utilizzando macrolidi da soli (azitromicina, claritromicina) o in associazione con antitubercolari (azitromicina + etambutolo o rifabutina, claritromicina 15 mg/kg/die + rifabutina 5 mg/kg in unica dose) o con chinolonici (azitromicina + ciprofloxacina)^{4,12,17,18}.

Una polichemioterapia o una profi-

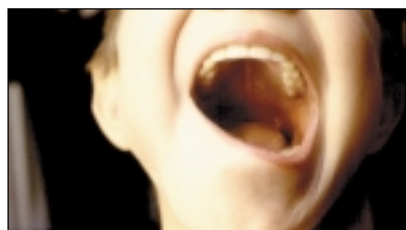


Figure 7 e 8. Transitoria paresi del nervo faciale di destra (con sofferenza del ramo "marginalis mandibulae", la cui lesione causa paralisi del muscolo quadrato del labbro inferiore, con stiramento dello stesso verso il lato sano), conseguente a intervento di exeresi di linfoadenite da MNT.

SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI DI ALCUNE SPECIE DI MICOBATTERI NON-TUBERCOLARI

Antibiotico	dose (mg/kg/die)	Mycobacterium avium intracellulare	Mycobacterium fortuitum	Mycobacterium kansasii	Mycobacterium marinum
Amikacina	15-20	+	++	++	+
Claritromicina	15-30	++	++	++	+
Azitromicina	10-12	+			
Etambutolo	15-25	+	+	+	+
Isoniazide	10-14			+	
Streptomina	20-30			+	
Rifampicina	10-20	+	+	++	+
Rifabutina	5-10	+		+	
Ciprofloxacina*	20-30	++	+		
Cefoxitina	100-200		+		
Imipenem	40-60		+		
Cotrimossazolo	8 (TMP)				+
Doxiciclina**	2-4	++	+		+

* I fluorochinoloni non devono essere usati nei ragazzi di meno di 18 anni, tranne quando non vi siano farmaci alternativi o quando i benefici della terapia siano superiori ai rischi, come nel caso dei bambini con infezione disseminata da HIV (3).

** Le tetracicline non devono essere somministrate ai bambini di meno di 8 anni, se i benefici attesi non siano chiaramente superiori ai rischi di un danno a carico dello smalto dentale (3).

Tabella IV

lassi antibiotica sono prese in considerazione oggi soltanto nei casi di infezione da MAC nei pazienti immunodepressi o con AIDS.

Bibliografia

1. Vecchi V, Paolucci G: Infezione da micobatteri atipici. In: *Patologia del sistema linfatico in età pediatrica*, Vecchi V, Paolucci G (a cura di), Edizioni Esculapio, 1992, p. 73.
2. Powell DA: Non tuberculous mycobacteria. In: *Textbook of Pediatrics*, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (a cura di), WB Saunders Co, 1996, p. 847.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Micobatteri non tubercolari. In: *Report of the Committee on Infectious Diseases* (Red Book), ed. Italiana, 1997, pp. 348, 535.
4. Cross JT, Jacobs RF: Other Mycobacteria. In: *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. Feigin RD, Cherry JD (a cura di), WB Saunders Co, 1998, p. 1239.
5. Margileth AM: Nontuberculous (Atypical) Mycobacterial Disease. In: *Current Pediatric Therapy*, Burg FD, Wald ER, Ingelfinger JR, Polin RA (a cura di), WB Saunders Co, 1996, p. 609.
6. Deriu GM, Tortoli E, Massei F, Caroli G: Un incontro col *Mycobacterium malmoense*. *L'Igiene Moderna* 103, 335-342, 1995.
7. Huebner RE, Schein MF, Cauthen GM: Usefulness of skin testing with mycobacterial antigens in children with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Infect Dis J* 11, 450-55, 1992.
8. Del Beccaro MA, Mendelman PM, Nolan C: Diagnostic usefulness of mycobacterial skin test antigens in childhood lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J* 8, 206-210, 1989.
9. Clark J, Magee GJ, Cant JA: Non-tuberculous mycobacterial lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 72, 165-166, 1995.
10. Vecchi V, Burnelli R: Linfoadenopatie nell'infanzia: studio epidemiologico e approccio diagnostico-terapeutico. *Edyt Symposia Pediatria e Neonatologia* 1, 129-141, 1997.
11. Marseglia GL, Marone P: Le infezioni da micobatteri non tubercolari. In: *Infettivologia Pediatrica*, UTET, 1997, p. 55.
12. Chadwick GE, Rosenfeld EA: Nontuberculous *Mycobacterium* Species. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, Long SS, Pickering LK, Prober CG (a cura di), Churchill Livingstone, 1998, p. 904.
13. Taha AM, Davidson PT, Bailey WC: Surgical treatment of atypical mycobacterial lymphadenitis in children. *Ped Infect Dis J* 14, 664-7, 1985.
14. Margileth A: Management of nontuberculous (atypical) mycobacterial infections in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 4, 119-21, 1975.
15. Kelly SC, Kelly RE Jr: Linfoadenopatia in children. *Pediatr Clin North Am* 45, 875-888, 1998.
16. Wolinsky E: Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 non tuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 20, 954-63, 1995.
17. Berger C, Pfyffer GE, Nadal G: Treatment of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis with clarithromycin plus rifabutin. *J Pediatr* 128, 383-6, 1996.
18. Young LS et al: Azythromycin for treatment of *Mycobacterium avium intracellulare* complex infection in patients with AIDS. *Lancet* 338, 1107-10, 1991.
31. Tessier MH, Amoric JC, Mechinaud F, Dubesset D, Litoux, Stalder JF: Clarithromycin for atypical mycobacterial lymphadenitis in non-immunocompromised children. *Lancet* 344, 8939-40, 1994.



CONFRONTI IN PEDIATRIA 1999

IL DOLORE NEL BAMBINO... E ALTRO

Trieste, Stazione Marittima, 3-4 dicembre 1999

Venerdì

FANS: quali, quando, perché; Il dolore nel neonato; Mal d'orecchi, mal di denti; Il grande dolore fisico (neoplasia, chirurgia); Il prurito; La colica renale; Il bambino nel dramma (il lutto, il disagio sociale); Mal di schiena e mal di gambe; Mal di pancia (coliche del lattante, DAR, dolore chirurgico, dolore mestruale)

Sabato

Gli antileucotrieni (tavola rotonda); Novità verso il 2000: le letture che ci hanno cambiato; Le terapie "alternative" del dolore

Segreteria scientifica:

Giorgio Longo
Alessandro Ventura
Clinica Pediatrica, Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo"
via dell'Istria, 65/1 - 34137 Trieste • Tel. 040/3785233

Segreteria organizzativa:

Quickline Congressi
via S. Caterina da Siena, 3
34122 Trieste
Tel. 040/363586
Fax 040/7606590