

Paolo è un bambino di quattro anni che soffre di asma ricorrente dall'età di 2 anni. I prick test sono risultati negativi e il bambino è seguito periodicamente presso il Centro di Broncopneumologia e Allergologia. Nel febbraio del 1999, per una broncopneumite curata a domicilio, viene effettuata una radiografia standard del torace che mette in evidenza: «Slargamento del mediastino alto estrinsecantesi a sinistra; assenza di processi parenchimali attivi. Ombra cardiovascolare nei limiti» (Figura 1). Il radiogramma ci viene esibito dal pediatra curante che ci chiede un parere.

I PAUSA

Dopo aver osservato attentamente la radiografia (Figura 1), e considerata l'età del piccolo, come ti saresti comportato?

1. Ti orienti verso il riscontro occasionale di un residuo timico, e trascuri il caso?
2. Con lo stesso orientamento, ma con qualche dubbio, decidi un controllo radiologico a distanza di qualche mese?
3. Pensi a una iperplasia timica secondaria al processo infettivo recente o in atto?
4. Fai eseguire, subito, una TAC o una RMN della regione mediastinica per escludere una malignità?
5. Decidi di rivalutare il paziente da un punto di vista clinico e di richiedere esami di laboratorio di I livello per chiarire l'eziologia della massa mediastinica?

Per assegnare un punteggio alle scelte effettuate in ciascuna pausa (come in un quiz di autovalutazione), seleziona l'ipotesi prescelta e annotala.

Decidiamo con il pediatra curante di ricoverare il bambino in DH per un approfondimento diagnostico. All'esame clinico Paolo appare in buone condizioni generali: presenta nella regione latero-cervicale destra due piccoli linfonodi della grandezza di un pisello, di consistenza duro-elastica, spostabili sui piani superficiali, non dolenti alla palpazione, con cute sovrastante normale; nella regione angolo-mandibolare alta a destra è presente una piccola tumefazione duro-elastica, poco dolente alla palpazione. Ci viene riferito che da qualche giorno, inoltre, il piccolo presenta un modesto rialzo termico (37,5-38 °C). Ci troviamo, quindi, di fronte a un bambino febbrile, con una piccola adenomegalia la-

Una massa mediastinica... di troppo

LUCIANO DE SETA, GENNARO AURELIO, MASSIMO GRIMALDI¹
Unità Operativa di Pediatria Generale e Centro di Broncopneumologia e Allergologia, Ospedale Materno-Infantile "SS. Annunziata", Napoli
¹Pediatra di Famiglia, Napoli

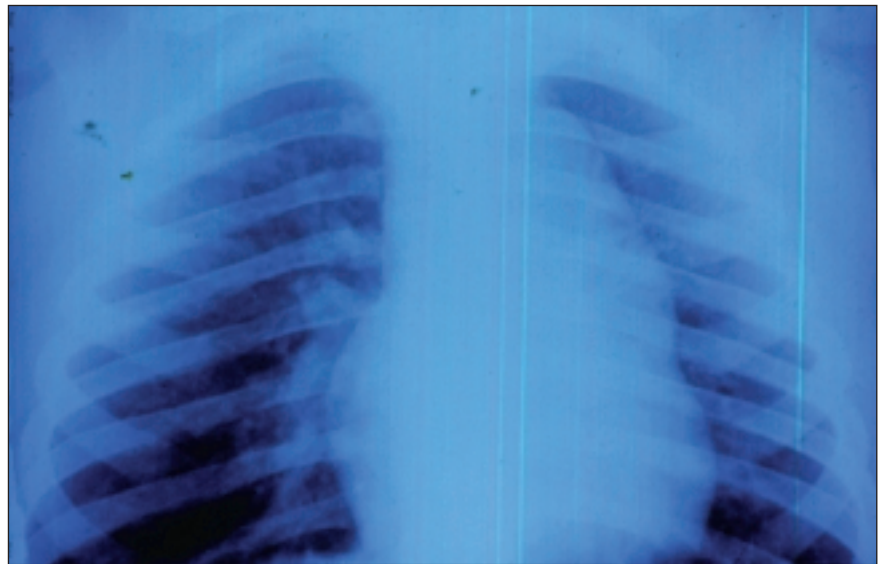


Figura 1. La prima radiografia.

tero-cervicale, una modesta tumefazione della regione parotidea destra, appena dolente, e una "massa mediastinica".

Le indagini di laboratorio mostrano: emocromo, QPE, immunoglobuline sieriche nella norma; VES 40 mm; PCR 10 mg/l. La TAC della regione mediastinica, che abbiamo fatto praticare unitamente agli esami di laboratorio, mette in evidenza «iperplasia timica a sviluppo prevalentemente paramediastino sinistro che non comprime, dislocandoli, gli organi vicini» (Figura 2). L'esame tomografico conferma quanto già in parte evidenziato dalla radiografia del torace, e cioè: che la massa occupa il mediastino anteriore ed è di pertinenza timica; che è omogenea poiché nel suo contesto non è possibile evidenziare né calcificazioni né aree cistiche né tessuto adiposo, tutti elementi che escludono, in sede di diagnostica differenziale, le neoformazioni benigne a carico del timo (timolipomi, cisti del timo, linfangiomi cistici). Inoltre la TAC dimostra che la massa timica non invade né comprime le strutture viciniori (segno di malignità). In particolare, tra le masse maligne del timo, sembra di poter escludere il

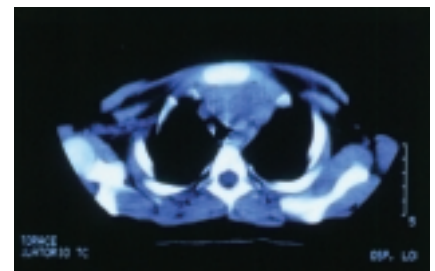


Figura 2. La TAC del ricovero.

linfoma (tipicamente un linfoma T a rapido accrescimento e con iperlinfoblastosi periferica) e il timoma (rarrissimo nel bambino, e associato tipicamente a ipogammaglobulinemia e/o a miastenia grave).

II PAUSA

Sulla base del risultato della TAC e delle indagini di laboratorio, ritieni che:

1. Non sia necessario indagare oltre, e si

possa chiudere il caso tranquillizzando i genitori.

2. Si possa dimettere il bambino col programma di un controllo a distanza.

3. Sia opportuno eseguire un agoaspirato per escludere un'invasione midollare neoplastica.

4. Sia necessario approfondire ulteriormente le indagini con una RMN e ricorrere, eventualmente, ad un esame biptico della massa.

Seleziona la risposta e annotala.

Per iniziativa dei genitori, ragionevolmente preoccupati e, come si verifica in queste situazioni, pressati dai familiari, da parenti e amici medici, Paolo viene visitato presso un Centro di Ematologia pediatrica. Gli esami di routine si confermano nei limiti della norma e inoltre viene praticato un agoaspirato che dimostra la presenza di una cellularità midollare normale e l'assenza di cellule atipiche. Pur non concordando con questo comportamento "aggressivo", ci convinciamo definitivamente che la massa mediastinica non è di origine maligna. Del resto gli elementi in nostro possesso, già prima dell'esecuzione dell'agoaspirato, ci consentivano di escludere la presenza di masse maligne, in quanto queste ultime provocano infiltrazione o, comunque, compressione degli organi vicini, mentre il timo semplicemente iperplastico (e ipertrofico?) è compresso dalle coste e dagli organi contigui.

III PAUSA

A questo punto, esclusa definitivamente la natura neoplastica della massa mediastinica, verso quali altre ipotesi diagnostiche ti saresti orientato?

1. Ritardata involuzione "parafisiologica" del timo.

2. Iperplasia timica in corso di malattia infettiva.

3. Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS).

Scegli l'ipotesi che ritieni giusta e annotala sul tuo taccuino secondo le modalità precedenti.

Sulla base della tua ipotesi diagnostica decidi:

1b. di dimettere il bambino senza ulteriori controlli.

2b. di dimettere con un controllo radiologico dopo 2 mesi.

3b. di effettuare alcuni esami sierologici per individuare la possibile causa eziologica tra virus banali: per virus parotitico, per EBV, per CMV, per Adenovirus.

4b. di effettuare un test sierologico per HIV e una conta dei linfociti CD4.

Annota la tua decisione operativa.

Ricordiamo che Paolo aveva presentato, alcuni giorni prima, febbre con modesta adenomegalia laterocervicale e una lieve tumefazione della loggia parotidea destra. Abbiamo, pertanto, praticato la ricerca di anticorpi contro i più comuni virus respiratori (adenovirus, virus influenzali, parainfluenzali ecc.) e, considerata la modesta tumefazione della loggia parotidea, anche nei confronti del virus della parotite epidemica, unitamente all'amilasemia e alla lipasemia. Il riscontro di IgM ad alto titolo e di IgG a basso titolo anti-virus della parotite, associata a un significativo incremento dell'amilasemia (338 U/l contro un valore massimo di 115 U/l) e della lipasemia (900 U/l con valore massimo di 200 U/l), testimoniano di una recente infezione da virus parotitico.

A questo punto ci sentivamo in grado di comunicare ai genitori la nostra diagnosi e di poterli rassicurare, sottolineando, tuttavia, che l'ipotesi di un'iperplasia timica secondaria a una parotite epidemica paucisintomatica necessitava di una conferma nel tempo. Se l'ipotesi da noi prospettata si fosse confermata esatta, entro pochi mesi la massa timica sarebbe dovuta completamente regredire; molto più tempo si sarebbe, invece, reso necessario in caso di ritardata regressione del timo. Per questo abbiamo seguito il bambino con controlli radiologici bimestrali. Già al primo controllo la massa timica si era ridotta (Figura 3a); al controllo a quattro mesi (Figura 3b) si era ulteriormente ridotta; a sei non era più radiologicamente evidenziabile (Figura 3c). La diagnosi definitiva è stata, quindi, di iperplasia timica associata a infezione da virus parotitico.

IL PUNTEGGIO

Proviamo ora a fare, secondo lo stile della rubrica, un punteggio che valuta A POSTERIORI la validità della scelta: +1 per le scel-

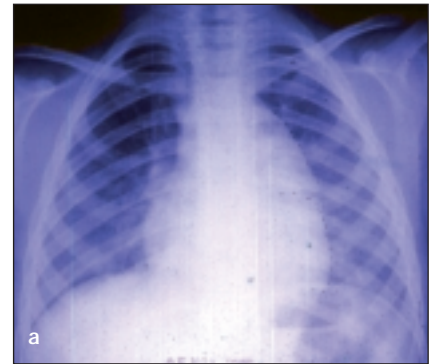


Figure 3a, 3b e 3c. Progressiva riduzione della massa mediastinica a 1 mese (a), a 4 mesi (b), a 6 mesi (c) dall'esordio.

te UTILI al bambino (e alla gestione del caso) -1 alle scelte DANNOSE, 0 alle scelte INDIFFERENTI. È sempre una operazione artificiosa, e la prendiamo per quello che è, un gioco.

I Pausa

Consideriamo la risposta n.3 come quella giusta, poiché la TAC o l'RMN sono esami precisi, dirimenti nell'accertamento delle dimensioni, della morfologia e della struttura delle masse mediastiniche, e dunque adeguate ad escludere una malignità (+1). Consideriamo la risposta n. 4 insoddisfacente, perché non in grado di dirimere (-1)

e la risposta n. 5 probabilmente eccessiva, ma adeguata a concludere il caso perché mette assieme le risposte 3 e 4, assieme alla poli-competenza clinica di un sistema ospedaliero (0). Le risposte n. 1 e n. 2 sono "meno serie" della 3. Tuttavia, in base alla (forse discutibile) filosofia di questa rubrica, devono per forza avere il punteggio +1 perché, A POSTERIORI, sarebbero state quelle più utili al bambino e alla economia di gestione.

II Pausa

Ci sembra di poter assegnare a posteriori +1 alla risposta n.1, poiché a questo punto dell'iter diagnostico il caso poteva considerarsi concluso: occorreva solo tranquillizzare i genitori, riservandosi semmai un'ulteriore approfondimento dell'eziologia dell'ipertrofia nel corso del follow up. Alla risposta n.2 assegniamo un -1, poiché l'agoaspirato midollare è una manovra invasiva e non giustificata, in quanto la perfetta normalità dell'emocromo, assieme alla TAC, avevano escluso i segni di malignità della massa, ma specialmente la possibilità di una leucemia che, se avesse invaso il timo e il midollo, avrebbe avuto una chiarissima espressione nel periferico. Alla risposta n.3 diamo un punteggio -1, poiché la RMN, pur essendo l'esame di I scelta nella diagnostica differenziale delle masse timiche, non avrebbe aggiunto significative informazioni se eseguita, come in questo caso, dopo il referto della TAC.

III Pausa

Dividiamo il punteggio in due parti: un punteggio per le ipotesi diagnostiche 1, 2, 3 e un punteggio per le ipotesi operative 1b, 2b, 3b, 4b.

L'ipotesi 2 risulterà poi l'ipotesi giusta; il dato clinico della (piccola e dubbia) tumefazione parotidea doveva orientare in questo senso la diagnosi.

L'ipotesi 1 è accettabile, e dal punto di vista pratico non comporta soluzioni molto diverse rispetto alla 2. L'ipotesi 3 è confondente e sarebbe causa di ulteriori inutili preoccupazioni se si richiedesse ai genitori l'autorizzazione a fare l'esame. Infatti, l'infezione da HIV non dà iperplasia timica, dà di solito una importante iperplasia linfoghiandolare con iper-immunoglobulinemia ed eventualmente linfopenia. Daremo quindi alle ipotesi 1 e 2 il voto di +1 e all'ipotesi 3 il voto di -1.

Da queste considerazioni, oltre che dalla conoscenza A POSTERIORI, derivano direttamente i punteggi per le ipotesi operative: +1 alla risposta 3b, formalmente la più corretta, ma anche a 1b e a 2b che, con diversi gradi di prudenza, semplificano l'i-

ter avviando la conclusione, e di -1 alla risposta 4b.

Dobbiamo aggiungere, a critica del nostro comportamento, forse un po' troppo accurato e prudente, che il numero delle radiografie di controllo effettuate è stato eccessivo. Una volta dimostrato che le dimensioni del timo non crescevano (definitiva esclusione di patologia maligna) e che anzi calavano, ogni ulteriore accertamento era superfluo. Ma, si sa, della scienza del poi sono piene le fosse.

IL COMMENTO

Dal punta di vista scientifico.

Ovvero: "i casi che insegnano"

Che il timo possa subire variazioni di volume tale da rendersi radiologicamente visibile oltre i 2-3 anni è una conoscenza non molto diffusa, soprattutto perché si tratta di un evento di raro riscontro, in quanto non si praticano (come è corretto) radiografie del torace in corso di malattie infettive acute che non coinvolgono l'apparato respiratorio. Nei bambini sotto i cinque anni il timo generalmente diminuisce di volume con l'aumentare dell'età. In seguito a stimoli diversi quali infezioni o stress di varia natura (importanti traumatismi, ad esempio), il timo reagisce con l'ipertrofia (che non è sempre tale da essere radiologicamente evidenziabile) o, più frequentemente, con l'ipotrofia fino all'atrofia, come descritto in una revisione di trenta casi della letteratura¹. Nel caso descritto l'ipertrofia del timo era da attribuire alla parotite epidemica che, in un primo momento, non era stata attentamente valutata sia perché mono-laterale sia, soprattutto, perché la tumefazione della loggia parotidea era modestissima e quasi per nulla dolente. Non c'è riuscito di trovare sui diversi "Medline" la descrizione di un'associazione tra ipertrofia timica e parotite epidemica. Vengono, invece, riportati, anche se rari sotto i cinque anni, tre casi di "iperplasia massiva del timo", definita "tremendous" dagli autori² (4-5 volte il normale) in tre bambini di 5, 10 e 11 anni, la cui causa è da riportare, secondo Nezelof e colleghi, a un'iperplasia dei T linfociti secondaria, forse, a un'insufficiente produzione di ormoni timici. Quest'ultima sarebbe, a sua volta, causa di una ritardata differenziazione cellulare T-linfocitaria e, quindi, dell'accumulo di linfociti immaturi a livello timico. Un'iperplasia meno importante, ma comunque sempre radiologicamente visibile, è stata recentemente descritta in alcuni bambini affetti da AIDS e infettati dal virus di Epstein-Barr³.

Dal punta di vista della gestione del caso. Ovvero: "perché si sbaglia"

Come spesso succede, oggi, su questa rubrica il caso non contiene VERI errori. O quasi. In realtà c'è un errore di fondo, vale a dire un eccesso di intervento, di fronte a un reperto "trovato per caso". Questo ha prodotto imbarazzo (e probabilmente, la lastra effettuata per una improbabile diagnosi di broncopneumite che non c'era avrebbe potuto essere risparmiata, con tutta la storia che ne è seguita). Quello che ne è seguito era probabilmente inevitabile, anche se certamente sproporzionato rispetto al problema "vero" (ricovero, esami, TAC, puntato midollare, controlli radiologici successivi). Dal punto di vista pratico, una volta che la massa era stata evidenziata, sia pure per caso e in un contesto clinico pressoché silente (a parte la parotite non diagnosticata), il controllo a distanza sarebbe stato sufficiente (un timo che non cresce, ovvero una massa che cala esclude una patologia maligna). Ma siamo uomini, e abbiamo le nostre insicurezze; e anche i genitori, una volta entrati nella spirale delle insicurezze, devono ricevere risposte conclusive. E questo mette un mare tra il dire (il comportamento ideale) e il fare (il comportamento reale).

Nel nostro caso, l'aver insistito con gli accertamenti ci ha insegnato qualcosa che non sapevamo, o che sapevamo confusamente: e cioè che il timo, oltre che alla involuzione spontanea, può andare incontro a transitorie risposte in senso iperplastico, evidentemente legate all'attivazione della risposta immune e dell'organo immunocompetente per definizione. In altre parole, non tutto il male viene per nuocere. E questo caso, piuttosto che "perché si sbaglia" avrebbe potuto essere classificato come "i casi che insegnano".

Bibliografia

1. Linegar AG, Odell JA, Fennel WM, et al. Massive thymic hyperplasia. Ann Thorac Surg 1993;55:1197-201.
2. Nezelof C, Normand C. Tumor-like massive thymic hyperplasia in childhood: a possible defect of t-cell maturation, histological and cytogenetic studies of three cases. Thymus 1986;8:177-86.
3. Kontny HU, Sleasman JW, Kingma DW, et al. Multilobular thymic cysts in children with human immunodeficiency virus infection: clinical and pathologic aspects. J Pediatrics 1997; 131:264-70.

