

## **Linfoadenite laterocervicale tubercolare: terapia medica, chirurgica ed effetti paradossi**

**GIANLUCA TORNESE, ANTONINO TEDESCHI<sup>1</sup>, DANIELA CODRICH<sup>2</sup>, CLARA FABRIS<sup>3</sup>, FEDERICO MARCHETTI**

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

<sup>1</sup>Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

<sup>2</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

<sup>3</sup>Settore di Microbiologia Polmonare, Ospedale di Cattinara, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: [tornese@burlo.trieste.it](mailto:tornese@burlo.trieste.it)

**aterocervical tubercular lymphadenitis:  
medical tratment, surgery and paradoxical  
upgrading reaction**

**Key words**

Tuberculosis; Laterocervical lymphadenitis; Paradoxical upgrading reaction; Atypical

[caso clinico](#)  
[discussione](#)  
[conclusioni](#)  
[bibliografia](#)

### **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) and the culture confirmed the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis complex, in particular M. bovis. Nonetheless, after 1 month of standard mycobacterial regimen (isoniazid, rifampicin, 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 offer a plausible explanation for this phenomenon, and this is supported by a prompt answer to steroids.*

### **CASO CLINICO**

Ines è una bambina di 1 anno in ottima salute, che viene ricoverata per la comparsa di febbre persistente (38-5-39°C) con tumefazione linfonodale sottomandibolare sinistra. Questa tumefazione risulta fluttuante, di aspetto colliquativo, e la cute sovrastante è eritemato-violacea. In quanto linfoadenopatia asimmetrica con aspetti di colliquazione, e soprattutto per il caratteristico eritema roseo-violaceo, viene eseguita subito una introdermoreazione di Mantoux che risulta francamente positiva (già a 12 h 20 mm di infiltrato ed eritema - a 72 h 20 mm di indurimento e 30 mm di eritema). Gli esami di laboratorio mostrano una leucocitosi linfomonocitaria (GB 22.950/mm<sup>3</sup> - L 8721/mm<sup>3</sup> - M 2226/mm<sup>3</sup>), lieve anemia (Hb 9,3 g/dl), indici di flogosi elevati (VES 84 mm/h, PCR 4.2 mg/dl). L'RX torace esclude la presenza di alterazioni parenchimali focali. Non sono evidenziabili altre localizzazioni dell'infezione tubercolare. Gli anticorpi anti-bartonella, anti-EBV, anti-toxoplasma risultano negativi, mentre gli anticorpi anti-CMV sono positivi.

Le caratteristiche della linfoadenite erano fortemente indicative per una forma da micobatteri, tubercolare (MBT) (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 MBT. E' stata pertanto iniziata la terapia medica standard per adenite tubercolare con quattro farmaci: isoniazide (12,5 mg/kg in unica somministrazione), rifampicina (10 mg/die in 2 somministrazioni), etambutolo (12,5 mg/kg in 2 somministrazioni), pirazinamide (30 mg/die in unica somministrazione).

Vi è stata un'iniziale remissione della febbre, un miglioramento dei parametri di laboratorio e delle condizioni generali, mentre non si sono modificate le caratteristiche del linfonodo interessato. Vista la persistenza della tumefazione con tendenza ad un'iniziale colliquazione 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). La bambina è stata dimessa con l'indicazione di proseguire la terapia con i quattro farmaci.

A domicilio dopo pochi giorni vi è la comparsa di una tumefazione anche nei linfonodi

sottomandibolari controlaterali: a sinistra la bambina presenta un pacchetto linfonodale angolo-sottomandibolare con cute sovrastante eritemato-violacea e tramite fistoloso nel punto in cui era stata drenata (*Figura 1*); a destra si evidenzia una tumefazione di circa 4 cm con cute eritemato-violacea (*Figura 2*).

Si decide per il ricovero. Gli esami mostrano ancora una linfomonocitosi, Hb 10 g/dl, anticorpi anti-CMV, IgG positivi e IgM negativi. La ricerca dell'antigene pp65 del CMV con immunofluorescenza indiretta risulta positiva, ma a bassa carica (infezione non attiva). Viruria per CMV negativa. Le indagini rivolte ad escludere una condizione di immunodeficienza risultano negative: non vi è linfopenia, le immunoglobuline risultano nella norma così come le sottopopolazioni linfocitarie; viene negata l'infezione da HIV.

Viene aggiunta in terapia la clindamicina (per supposta sovrainfezione batterica) e il cortisone per 10 giorni e si assiste ad una chiara riduzione di entrambe le tumefazioni. Viene proseguita la terapia antitubercolare.



**Figura 1.** La freccia indica la sede del primo linfonodo ingrandito dov'è visibile il tramite fistoloso nel punto di drenaggio; subito sopra il pacchetto linfonodale angolo-sottomandibolare fluttuante con cute sovrastante "rosso-lilla" comparso a circa 1 mese dall'avvio della quadruplica terapia antitubercolare.

Dopo circa 3 settimane Ines ha di nuovo la febbre e la ricomparsa delle tumefazioni linfonodali bilateralmente, con alterazione della cute sovrastante, di nuovo con aumento degli indici di flogosi. Viene nuovamente ricoverata.

Nell'ipotesi di una farmacoresistenza del MTB è stata aggiunta in terapia la ciprofloxacina (25 mg/kg/die). L'ecografia evidenzia in sede laterocervicale bilateralmente multiple grossolane tumefazioni linfonodali, rotondeggianti, ipoecogene, alcune delle quali con aspetti colliquativi nel contesto; le più superficiali (con livello ipo/iperecogeno nel contesto) superano la fascia cervicale portandosi nel tessuto sottocutaneo; il tessuto sottocutaneo presenta diffusa disomogeneità, a margini sfumati, in prossimità delle tumefazioni linfonodali, in particolare nei settori più anteriori e craniali.

La mancata risposta alla terapia medica, il quadro ecografico e l'obiettività eclatante, con tumefazioni che aumentano giornalmente di dimensioni e la cui cute sovrastante tende alla fistolizzazione imminente rendono obbligatoria l'opzione chirurgica. All'incisione vi è fuoriuscita di abbondante materiale necrotico e caseoso; viene asportato un linfonodo sottomandibolare sinistro; le strutture anatomiche risultano però completamente sovvertite e non pare opportuno procedere all'asportazione di ulteriori linfonodi, vista la difficoltà a distinguere le strutture anatomiche e l'alto rischio di lesione delle strutture nervose. Viene posizionato drenaggio dal quale vengono effettuati lavaggi con rifamicina locale.



**Figura 2.** Tumefazione fluttuante di circa 4 cm con cute eritemato-violacea comparsa in sede controlaterale a circa un mese dall'inizio della quadruplice terapia antitubercolare.

L'esame istologico condotto sul linfonodo sottomandibolare sinistro ha indicato una linfoadenite cronica granulomatosa necrotizzante polifocale a impronta gigantocellulare con fenomeni di flogosi dei tessuti molli circostanti; i test immunohistochimici per l'evidenziazione di bacilli alcool-acido resistenti sono risultati positivi (positività focale); negativa, invece, la ricerca di anaerobi sull'essudato. La PCR ha confermato trattarsi di un micobatterio tubercolare.

L'esame colturale con relativo antibiogramma ha messo in evidenza un *Mycobacterium tuberculosis complex* con resistenza alla sola pirazinamide (quindi NON multiresistente) e che ai test biochimici è risultato essere un *Mycobacterium bovis*.

Nei giorni successivi Ines viene sottoposta ad altri 2 interventi chirurgici di pulizia e drenaggio, sempre per l'espansione lenta ma progressiva di nuove tumefazioni ed la tendenza alla fistolizzazione spontanea. Nell'ipotesi di una reazione paradossa di aumento (PUR) ha iniziato terapia con Prednisone (1 mg/kg/die) con regressione totale delle tumefazioni residue e nessuna tendenza alla fistolizzazione spontanea.

Ines ha sospeso la terapia con ciprofloxacina e a 2 mesi dall'inizio della quadruplice terapia ha interrotto la somministrazione di pirazinamide (comunque non efficace) ed etambutolo, mentre ha proseguito con isoniazide e rifampicina per un periodo complessivo di 6 mesi.

## DISCUSSIONE

La tubercolosi dei linfonodi superficiali (scrofolo) è la forma più frequente (70%) di TBC extrapolmonare nei bambini. Un interessamento dei linfonodi superficiali laterocervicali, consensuale o da diffusione retrograda, si può avere solo nelle forme severe di infezione tubercolare ed è rarissimo nella nostra pratica comune, mentre nei Paesi in via di sviluppo (dove la carica infettante è molto maggiore, le disseminazioni bacillari, anche discrete, sono comuni, e l'interessamento linfonodale ilomediastinico della tubercolosi primaria può essere massivo) la presenza di una tumefazione linfonodale laterocervicale è considerata già clinicamente suggestiva di tubercolosi.

Una localizzazione primaria ai linfonodi superficiali (sottomandibolari o laterocervicali, solitamente) con tendenza alla suppurazione si può invece avere per la varietà bovina del *Mycobacterium tuberculosis*, ovvero il *Mycobacterium bovis*, storicamente causata dall'assunzione di latte vaccino non pastorizzato infetto. Anche questa forma è ormai molto rara nella nostra realtà per la diffusione della pratica vaccinale degli animali da latte.

I micobatteri più spesso in causa nelle adeniti superficiali sono invece i micobatteri atipici o non tubercolari (*M. kansasii*, *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. marinum*...).

Ci siamo posti alcune **domande** sui problemi che questo caso insolito ci ha presentato.

### 1. Si tratta di un micobatterio tipico o atipico?

In presenza di una linfoadenite monolaterale suppurativa con aspetto cutaneo rosso-violaceo, in termini di frequenza, l'eziologia da micobatterio atipico (MNTB) era senza dubbio la prima ipotesi da prendere in considerazione (*Box 1*) e in tal caso il trattamento indicato sarebbe stato chirurgico tout court e/o associato a terapia medica specifica<sup>1,2</sup>. Ma la forte positività della Mantoux (20 mm di indurimento e 30 di eritema) mettevano fortemente in dubbio l'eziologia da MNTB. L'intradermoreazione con PPD tubercolinica rimane il test più sensibile (sebbene poco specifico) per ricercare un'infezione tubercolare, soprattutto nei pazienti immunocompetenti e non vaccinati con BCG. 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<sup>3</sup>. Nei casi dubbi, è possibile utilizzare anche PPD specifiche per i MNTB più comuni, ma nella pratica comune questi sono poco utilizzati perché molto costosi e di difficile reperibilità.

Ovviamente la diagnosi di certezza si può avere soltanto ricercando il micobatterio sul materiale ottenuto per puntura del linfonodo o con la classica coltura (che però ha per contro una latenza di risposta incompatibile con una terapia pronta ed efficace, dovuta ad una crescita del micobatterio che può impiegare fino a 8 settimane) oppure con DNA espanso mediante PCR e valutato con sonda DNA (con risposta molto rapida)<sup>4</sup>. Entrambe queste analisi condotte nel seguito della storia hanno definitivamente appurato che l'agente in questione era un micobatterio tubercolare,

appartenente al complesso del *Mycobacterium tuberculosis*<sup>5</sup> (Tabella I).

Nell'ambito delle **linfoadenopatie asimmetriche**, caratterizzate in ogni caso da qualche elemento flogistico, è utile distinguere nettamente 2 forme:

1. Quelle a **rapida colliquazione** (adenoflemmone) da piogeni (streptococciche, stafilococciche a partenza tonsillare), molto dolenti, acute, limitate ai primi anni di vita e peraltro sempre meno frequenti; devono essere trattate con terapia antibiotica (essenzialmente antistafilococcica) controllando ecograficamente lo stato di colliquazione per cui è possibile giungere anche al drenaggio chirurgico;
2. Quelle a **colliquazione discreta e tardiva**, subacute, che possono essere poco dolenti o dolenti solo all'inizio; in questo caso le ipotesi da considerare sono le seguenti (di cui le più frequenti sono le prime due):
  - malattia da graffio di gatto (*Bartonella henselae*) presenza di un gatto in casa, riscontro di un granuloma di inoculazione;
  - adenite da micobatteri non tubercolari (MNTB) segni di flogosi discreti, molto meno netti rispetto alle adeniti suppurative, ma più netti rispetto all'adenite da Bartonella; colliquazione più estesa e più precoce; inizialmente i linfonodi non sono coperti da cute eritematosa ma nella maggior parte, andando incontro a suppurazione dopo alcune settimane, si ha colliquazione centrale e la cute sovrastante diventa eritematosa e sottile;
  - adenite tubercolare rara o rarissima, quasi sempre dovuta nella nostra realtà a localizzazione sottomandibolare e/o laterocervicale da *Mycobacterium bovis*, da latte vaccino non in regola con i controlli veterinari; evoluzione lunga con colliquazione tardiva
  - adenite a eosinofili forma allergica, in genere secondaria a puntura di insetto nell'area drenata dal linfonodo.

Nella pratica comune per dirimere il dubbio diagnostico si eseguono l'intradermoreazione di Mantoux e il dosaggio degli anticorpi anti-Bartonella. L'intradermoreazione con la PPD tubercolinica dà risultati negativi o debolmente positivi nei casi di infezione da MNTB, francamente positivi nei casi di infezione da MTB. Sono disponibili anche PPD specifiche per i MNTB più comuni, e sarebbe conveniente testare le diverse PPD valutandone comparativamente il grado di positività (un certo grado di cross-reattività tra micobatteri è in genere presente); nella pratica comune le PPD per MNTB sono molto costose e di difficile reperimento.

In caso di forte positività della Mantoux, quindi, si propenderà per un'adenite tubercolare ed è indispensabile eseguire l' RX del torace.

Se la Mantoux è dubbia o debolmente positiva, bisogna sospettare una forma da MBNT. Se la Mantoux è negativa, può essere ancora un'adenite da MNTB (testare se possibile la PPD NTB), ma anche una malattia da graffio di gatto (dosare anticorpi anti-Bartonella) o una toxoplasmosi (sebbene questa non presenti segni flogistici; dosare anticorpi anti-Toxoplasma). Una diagnosi differenziale più sicura tra MTB e MNTB può essere fatta su materiale ottenuto per puntura del linfonodo sul DNA espanso mediante PCR e valutato con sonda DNA.

Nell'adenite da *Bartonella*, il trattamento d'elezione è l'attesa e il trattamento antibiotico (rifampicina, azitromicina, trimetoprim-sulfamide), mentre in quella da micobatteri l'intervento d'elezione è la rimozione chirurgica della ghiandola.

Nell'adenite da MNTB è conveniente asportare il linfonodo prima della colliquazione: l'intervento radicale è curativo nel 90% dei casi, mentre l'incisione e il drenaggio danno luogo a recidiva e a cicatrici disestetiche. La terapia antibiotica è da riservare ai casi in cui l'intervento chirurgico non è stato radicale, ovvero nei casi in cui l'essudato è uscito dalla capsula linfonodale prima o durante l'intervento. Di regola i MNTB sono resistenti all'isoniazide; il trattamento con farmaci - quando indicato - prevede diversi schemi terapeutici a seconda anche del tipo di MNTB isolato e va mantenuto per alcuni mesi. Solitamente lo schema terapeutico convenzionale, soprattutto se si tratta di un *M. avium complex*, è quello di associare la claritromicina o l'azitromicina con etambutolo e rifampicina o rifabutina.

#### Box 1. Linfoadenopatie asimmetriche con colliquazione

Al complesso *Mycobacterium tuberculosis* appartengono quattro specie:

- *M. tuberculosis* (o *M. hominis*)
- *M. bovis*
- *M. africanum*
- *M. microti*

Mentre le prime tre specie sono patogene per l'uomo (ma il *M. africanum* viene isolato soltanto in alcuni Paesi dell'Africa centrale), l'ultima è patogena esclusivamente per i roditori.

#### Tabella I. Complesso *Mycobacterium tuberculosis*

## 2. Come spiegare l'aumento delle tumefazioni e l'inefficacia della terapia?

L'aspetto più preoccupante della storia di Ines era la persistenza delle tumefazioni e addirittura il peggioramento (con comparsa in sede controlaterale ed aumento volumetrico delle tumefazioni) nonostante la terapia antitubercolare con 4 farmaci, regolarmente eseguita.

Il primo pensiero è stato quello di una possibile resistenza ai farmaci (si definisce multiresistente un MTB resistente sia all'isoniazide che alla rifampicina). Questa ipotesi (formalmente esclusa solo dopo molto tempo a causa dei tempi tecnici della coltura e dell'antibiogramma) ci era apparsa poco verosimile per diversi motivi:

- linfonodi residui e colliquazione persistono nel 40% circa dei casi e tuttavia non sono indice

- di inefficacia terapeutica<sup>6</sup>;
- a 3 settimane di distanza il laboratorio di microbiologia polmonare nel quale veniva condotta la coltura ci comunicava che il MTB non cresceva; una delle spiegazioni più plausibili era che la terapia condotta (già da quasi 2 mesi al tempo del prelievo del campione) fosse appunto efficace e che pertanto la crescita del MTB risultasse inibita;
- la piccola non aveva fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza ai farmaci<sup>6</sup> (*Tabella II*).

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Storia di precedente trattamento farmacologico per TBC; precedente fallimento della terapia anti-TBC;</li> <li>2. Contatto con un caso noto di farmacoresistenza per TBC;</li> <li>3. Nascita in un Paese straniero con un'incidenza particolarmente alta di farmacoresistenza (vedi sito <a href="http://www.hpa.org.uk">www.hpa.org.uk</a>, alla voce "WHO country data TB");</li> <li>4. Infezione da HIV;</li> <li>5. Età, con rischi maggiori nell'età compresa fra 25 e 44 anni;</li> <li>6. Sesso maschile.</li> </ol>
Da voce bibliografica 6
<b>Tabella II.</b> Fattori di rischio per la farmacoresistenza

La spiegazione unificante è stata ritrovata nella cosiddetta "reazione paradossa di aumento" (PUR, *Paradoxical Upgrading Reaction*)<sup>7</sup>, una reazione descritta nel 20-25% dei casi e che consiste in un peggioramento delle lesioni preesistenti o lo sviluppo di nuove lesioni in pazienti che hanno ricevuto terapia antitubercolare per almeno 10 giorni; questa reazione inizia spesso dopo circa 6-7 settimane di trattamento e dura per circa 2 mesi, sebbene esista un'ampia variabilità.

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 ad un antigene dopo l'inizio della terapia. Il MTB ha un numero elevato di antigeni ricchi di lipidi nella sua parete cellulare (lipoarabinomannano, LPS...) che stimolano la risposta dei monociti, responsabili di questa eccessiva risposta, di fatto infiammatoria.

Rispetto all'ipotesi di PUR si è deciso di avviare trattamento con prednisone per os. Le segnalazioni in letteratura dell'uso degli steroidi nella PUR sono limitate e quasi sempre aneddotiche<sup>8</sup>. La terapia corticosteroidica è formalmente raccomandata solo per la cura della TBC meningea e pericardica; ciò nonostante gli steroidi in alcune linfadeniti da MTB possono essere efficaci, inducendo una risposta così evidente da evitare l'intervento chirurgico che solitamente è obbligatorio in molti casi di scrofula.

Nella storia di Ines, l'unico periodo in cui vi era stata una riduzione delle tumefazioni era coinciso con i dieci giorni di trattamento corticosteroidico. Si era deciso di non proseguire la terapia con lo steroide per la concomitanza con gli interventi chirurgici e per la positività al CMV (fattore confondente), ma al terzo drenaggio chirurgico il prednisone è stato di nuovo riproposto con l'evidenza (non riteniamo casuale) di una pronta e definitiva riduzione delle tumefazioni. La risposta allo steroide, in 2 distinte occasioni, fa ipotizzare che la PUR possa essere in parte responsabile della persistenza e del peggioramento delle tumefazioni, nonostante la terapia medica e chirurgica.

### 3. È stata adeguata la terapia medica?

Secondo le più recenti linee guida (LG) per la cura della TBC<sup>6</sup> (*Tabella III*) anche il trattamento della linfadenite tubercolare va eseguito per un periodo complessivo di 6 mesi: con 4 farmaci (isoniazide + rifampicina + etambutolo + pirazinamide) per 2 mesi e 2 farmaci (isoniazide + rifampicina) per altri 4 mesi, con somministrazione quotidiana. Il trattamento deve comunque essere sospeso alla fine del regime indicato, senza considerare la presenza di nuove tumefazioni linfonodali, tumefazioni residue o tratti fistolosi. Il trattamento è inoltre richiesto anche in caso di rimozione chirurgica.

Un fattore importante da valutare attentamente per evitare la comparsa di farmacoresistenza è comunque la *compliance* al trattamento, che nel nostro caso sembrava adeguata.

L'utilizzo della Ciprofloxacina a un certo punto della storia di Ines (prima ancora di avere le conferme definitive dall'esame colturale e dai risultati sulla farmacoresistenza), per le ragioni dette è risultato di fatto inutile.

Alla terapia antibiotica è stata aggiunta anche la vitamina D (Calcifediolo 25 µg/die) la quale, pur non avendo azione antimicobatterica diretta, sembra, da evidenze più di laboratorio che cliniche, modulare la risposta immunitaria all'infezione da MTB e migliorare l'efficacia della terapia<sup>9</sup>.

Quanto all'utilizzo dell'interferon-γ<sup>10</sup>, le segnalazioni in letteratura sono ancora poche e non conclusive, e un suo utilizzo si sarebbe potuto prendere in considerazione soltanto nel caso di una multi-farmacoresistenza che, come abbiamo già sottolineato, appariva poco probabile e che è stata poi esclusa.

Per i pazienti con **tubercolosi attiva dei linfonodi periferici**, il trattamento di prima scelta dovrebbe:

- essere il regime standard (quadruplica terapia semestrale);
- 6 mesi di trattamento quotidiano con rifampicina (10-20 mg/kg/die, max 600 mg) + isoniazide (10-15 mg/kg/die, max 300 mg);

- nei primi 2 mesi aggiunta di pirazinamide (20-40 mg/kg/die, max 2 g) + etambutolo (15-25 mg/kg/die, max 2,5 g) o streptomina (20-40 mg/kg/die, max 1 g, i.m.);
- utilizzare la somministrazione quotidiana;
- utilizzare le formulazioni con la combinazione di più farmaci (es. Rifinah = Rifampicina 300 mg + Isoniazide 150 mg);
- I pazienti con tubercolosi attiva dei linfonodi periferici che sono stati sottoposti a rimozione chirurgica dei linfonodi affetti dovrebbero essere trattati comunque con il regime standard raccomandato;
- La terapia della tubercolosi attiva dei linfonodi periferici dovrebbe normalmente essere interrotta dopo 6 mesi, senza tener conto della comparsa di nuovi linfonodi, linfonodi residui o di fistolizzazione durante il trattamento

Da voce bibliografica 6.

**Tabella III.** Trattamento della linfadenite da MBT

#### 4. La chirurgia è necessaria?

La terapia chirurgica è sempre necessaria nei casi di linfadenite da MNTB (con asportazione completa dei linfonodi), mentre nei casi di linfadenite da MTB le indicazioni riportate nelle LG sono più controverse<sup>11</sup>. L'escissione precoce di tutti i linfonodi infatti può prevenire il drenaggio spontaneo e la formazione di fistole e cheloidi, e assicurerebbe un risultato estetico eccellente, mentre una resezione incompleta o l'incisione e il drenaggio spesso non hanno un buon esito e la formazione di tratti fistolosi nelle infezioni tubercolari deve essere attentamente considerata quando si vuole utilizzare la chirurgia per la diagnostica. Il trattamento chirurgico, nei casi "tardivi", sembra quindi 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<sup>12</sup>.

Nel nostro caso abbiamo fatto ricorso alla chirurgia sia per una definizione diagnostica definitiva e per la possibilità di eseguire un antibiogramma che verificasse la sensibilità al trattamento antitubercolare, sia per l'evoluitività delle tumefazioni con tendenza alla colliquazione, con possibile compressione e diffusione dell'infezione nei piani sottostanti. D'altra parte, la chirurgia totale non è stata possibile per il sovvertimento delle strutture anatomiche che era evidente nel nostro caso già nelle fasi iniziali della colliquazione.

#### 5. Da chi ha contratto l'infezione?

La sorgente dell'infezione viene identificata soltanto per la metà dei bambini con linfadenite tubercolare<sup>13</sup>. Non vi sarebbe nell'anamnesi l'assunzione di latte vaccino non pastorizzato.

I genitori di Ines sono rumeni e vivono da 4 anni in Italia. La loro famiglia è spesso in contatto con persone provenienti dalla Romania, dove la tubercolosi ha un'incidenza maggiore rispetto all'Italia.

La madre riferiva di essere stata vaccinata per la TBC. L'RX torace è risultato negativo, mentre la Mantoux ha evidenziato un infiltrato di 15 mm. Ha eseguito la coltura dell'espettorato per ricerca del bacillo di Koch con risultato negativo. Prima ancora di avere il risultato definitivo della coltura della figlia che avrebbe evidenziato l'isolamento di un *Mycobacterium bovis*, abbiamo ritenuto opportuno effettuare nella madre un test con QuantiFERON-TB che si basa sull'identificazione dell'interferon  $\gamma$  e prodotto solo dai linfociti di soggetti infetti e che può far fare diagnosi nell'infezione tubercolare latente<sup>14</sup>. Anche questo test è risultato negativo.

Il padre sarebbe Mantoux positivo, ma con una positività molto minore rispetto alla moglie, indicando una verosimile reazione da vaccinazione pregressa.

#### 6. Esiste una condizione di immunodeficienza di base?

La compresenza di infezione tubercolare e di positività all'antigenemia per CMV, e la presenza della stessa PUR<sup>15</sup> avevano fatto sospettare un deficit di immunità. Infatti la PUR e l'associazione di TBC e CMV sono state descritte soprattutto in soggetti immunodeficienti (con infezione da HIV in particolare). Tuttavia, come detto, gli esami condotti (formula leucocitaria, sottopopolazioni linfocitarie, anticorpi anti-HIV, HIV-RNA) sono risultati negativi. La bambina inoltre ha sempre goduto di ottima salute prima di questo episodio.

Peraltro risulta ipotizzabile (sebbene a fini puramente speculativi, perché non verificabile) che l'infezione citomegalica abbia potuto stabilire una situazione di relativo immunodeficit tale da rendere possibile l'infezione tubercolare, o viceversa che l'infezione tubercolare abbia riattivato quella citomegalica, a carica non infettante.

Abbiamo dosato l'IFN $\gamma$  e l'IL-12 in riferimento a un possibile quanto raro deficit dell'immunità IFN $\gamma$ -mediata (difetto di recettore B1 per l'interleukina 12, difetto totale o parziale del recettore 1 dell'IFN $\gamma$ ...) che potrebbe sottendere un'evoluzione così prolungata della malattia tubercolare, e potrebbe essere coinvolto nell'infezione da CMV, con risultati negativi.

### CONCLUSIONI

Un caso come quello di Ines ha posto delle difficoltà nella gestione di una malattia rara da noi, ma ancora molto frequente (quotidiana) nei PVS. La scrofolo di fatto è una malattia che sino a qualche decennio fa era ben conosciuta e di cui si conosceva bene l'evoluzione: lunga, con una risposta alla terapia medica non sempre soddisfacente, con tendenza alla fistolizzazione spontanea e con necessità di terapia chirurgica, non sempre risolutiva. La nostra perplessità iniziale era che si potesse trattare davvero di una forma da MBT e, quella ancora maggiore, era che non vi fosse una risposta clinica risolutiva con il trattamento antitubercolare correttamente iniziato prima ancora di avere una conferma dalla PCR (e poi dalla coltura). Ci si attendeva molto dalla terapia chirurgica che tuttavia, come spesso capita, non poteva essere risolutiva e che non sempre (a differenza delle linfadeniti da MBNT) viene consigliata come opzione terapeutica di prima istanza. La rarità nella rarità è stata l'evidenza che esistono casi di linfadenite da MBT che possono presentare un peggioramento clinico (aumento delle dimensioni della linfadenite con

eventuale comparsa in altre sedi) con l'inizio della terapia antitubercolare (circa ¼ dei casi). Si tratta di una reazione paradossa indicata con la sigla PUR che, se non conosciuta, può creare (come nel caso di Ines) preoccupazione e a volte una inutile intensificazione della terapia antitubercolare pensando a forme di MBT farmacoresistenti. La terapia cortisonica, anche se discussa, può essere, in questi casi, considerata come una possibile opzione. Nel caso di Ines la risposta al cortisone è stata in due occasioni molto positiva, portando, nel secondo caso (in associazione con il terzo drenaggio chirurgico) a una risoluzione completa della linfadenite.

## Bibliografia

1. Massei F, Nardi M, Baglioni C, Favre C, Massimeti M, Macchia P. Linfadeniti da micobatteri non tubercolari. *Medico e Bambino* 1999;18:95-101.
2. American Academy of Pediatrics, Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed., Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 2006:702-3.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Update on tuberculosis skin testing of children. *Pediatrics* 1996;97(2):282-4.
4. Pahwa R, Hedau S, Jain S, Jain N, Arora VM, Kumar N, Das BC. Assessment of possible tuberculous lymphadenopathy by PCR compared to non-molecular methods. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 9):873-8.
5. Centers of Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what a clinician should know. 4th ed- Atlanta. US Dept of Health and Human Services, 2000.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its preventions and control. Royal College of Physicians, London 2006.
7. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, Kon OM, Wall RA, Wilkinson RJ. Characterization and management of Paradoxical Upgrading Reactions in HIV-Uninfected Patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1368-71.
8. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodríguez Carballeira M, Garau J. Paradoxical response to antituberculous therapy in Infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:756-9.
9. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):793-8.
10. Reljic R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections. *J Interferon Cytokine Res.* 2007;27(5):353-64.
11. Spyridis P, Maltezou HC, Hantzakos A, Scondras C, Kafetzis DA. Mycobacterial cervical lymphadenitis in children: clinical and laboratory factors of importance for differential diagnosis. *Scand J Infect Dis* 2001;33(5):362-6.
12. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53(7):536-48.
13. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Gie RP, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):142-6.
14. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):322-8.
15. Orlovic D, Smego RA Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(4):370-5.

Vuoi citare questo contributo?

G. Tornese, A. Tedeschi, D. Codrich, C. Fabris, F. Marchetti. LINFOADENITE LATERO-CERVICALE TUBERCOLARE: TERAPIA MEDICA, CHIRURGICA ED EFFETTI PARADOSSI. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2008; 11(1)  
[http://www.medicoebambino.com/?id=CL0801\\_20.html](http://www.medicoebambino.com/?id=CL0801_20.html)