

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Novembre 2011

numero 9

CASO CONTRIBUTIVO

Linfadenite atipica con Mantoux e Quantiferon positivi: descrizione di un caso

Sara Ciccone¹, Doriana Lacorte¹, Michela Cappella¹,
Carlotta Farneti¹, Cristina Malaventura¹, Domenico
Saggese², Irene Pelligrà², Roberta Burnelli¹

¹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna,
Ferrara ²Dipartimento di Chirurgie Specialistiche e
Anestesiologia - U.O. di Otorinolaringoiatria - Azienda
Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: dorianalacorte@libero.it

*Atypical lymphadenitis presenting with positive Mantoux and
Quantiferon: description of a case.*

Key words: Lymphadenitis, Mantoux, Quantiferon, Atypical
Mycobacterial Adenitis

Abstract Atypical mycobacterial infections are a common cause of chronic cervicofacial lymphadenitis especially in 1-5 year-old children. Although tuberculous mycobacterial adenitis are less frequent among this age group, it is important to consider them in the differential diagnosis, because of the increasing incidence of tuberculosis even in Developed Countries. Considering the high sensitivity and specificity of Tuberculin skin test and Quantiferon, these tests are normally performed to exclude Tuberculosis. The authors report and discuss the case of a patient with Atypical Mycobacterial Adenitis of parotid gland, positive Tuberculin skin test and Quantiferon but with definitive diagnosis of *Mycobacterium avium* lymphadenitis.

RIASSUNTO

Le infezioni da micobatteri atipici sono una causa frequente di linfadeniti croniche cervicofacciali nei bambini, soprattutto di età compresa tra 1 e 5 anni. Sebbene le linfadeniti da micobatterio tubercolare siano meno frequenti in questo range d'età, è importante prenderle in considerazione nella diagnosi differenziale per la crescente incidenza della tubercolosi, specie d'importazione, anche nei Paesi sviluppati. Il test cutaneo con tubercolina (intradermoreazione di Mantoux) e il Quantiferon test, considerati esami altamente sensibili e specifici, vengono normalmente eseguiti per escluderla. Riportiamo e discutiamo il caso di un paziente con linfadenite intra-parotidea, test di Mantoux e Quantiferon test positivi per infezione tubercolare ma con diagnosi definitiva di linfadenite da *Mycobacterium avium*.

CASO CLINICO

Francesco, 2 anni, italiano, venti giorni prima del ricovero manifesta la comparsa di una tumefazione in sede parotidea destra. Dopo un'iniziale terapia con ibuprofene, per il progressivo aumento della tumefazione con iperemia della cute sovrastante, viene somministrata amoxicillina-acido clavulanico per 10 giorni, senza beneficio.

Per la persistenza del quadro e la comparsa di dolore intenso, il piccolo giunge alla nostra osservazione. L'anamnesi risulta negativa per episodi infettivi recenti; sempre apiretico, senza tosse, nè sudorazioni notturne, nè calo ponderale.

All'esame obiettivo il bambino appare in buone condizioni generali, con una vistosa tumefazione in regione parotidea destra di circa 3 x 2,5 cm scarsamente dolente, di consistenza teso-elastica, mobile rispetto ai piani sottostanti, con cute sovrastante iperemica e calda (*Figura 1*). Si rileva inoltre una poliadenopatia laterocervicale (destra > sinistra) e angolomandibolare bilaterale satellite con una restante obiettività negativa.

Le indagini sierologiche per TORCH, EBV, Bartonella, VZV e Treponema risultano negative, così come nella norma appaiono l'esame emocromocitometrico e gli indici di flogosi. L'ecografia della regione parotidea evidenzia una formazione ovalare, disomogeneamente ipo-aneogena per fenomeni colliquativi, delle dimensioni di 2,5 x 1,6 cm, indissociabile dal tessuto ghiandolare. La radiografia del torace e l'ecografia addominale non evidenziano nulla di patologico.

Viene infine eseguita intradermoreazione alla tubercolina e nel frattempo intrapresa una terapia antibiotica empirica endovenosa ad ampio spettro con ampicillina-sulbactam, teicoplanina e claritromicina.

Per la positività della Mantoux (infiltrato >15 mm), nonostante l'età, l'anamnesi e la clinica non siano suggestive di infezione tubercolare, viene eseguito anche il dosaggio del Quantiferon TB (QFT-Gold, che abbrevieremo nel testo seguente in QFT). I dati del referto sono riportati nel riquadro seguente.

quantiferON NIL: siero Negativo TB Ag: siero Positivo MITOGENO: siero Positivo Interpretazione: Probabile infezione latente da *M. tuberculosis*

Il risultato sorprendentemente positivo del QFT ci impone l'interruzione della terapia antibiotica in atto, che viene sostituita da terapia antitubercolare con isoniazide, rifampicina e pirazinamide, che tuttavia non produce alcun miglioramento. La positività del QFT permette inoltre di scartare l'opzione chirurgica inizialmente considerata.

Viene inoltre effettuato un agospirato per la ricerca di micobatteri mediante esame microscopico diretto, PCR ed esame

culturale. L'esame microscopico risulta negativo per bacilli alcol-acido resistenti, analogamente negativa è la ricerca di *M. tuberculosis* complex mediante PCR, mentre l'esame colturale dimostra la presenza di *M. avium* resistente a etambutolo, isoniazide, streptomina e rifampicina. Pertanto viene intrapresa terapia antibiotica con claritromicina associata ad amoxicillina-acido clavulanico. Alla luce dell'esame colturale il caso viene riconsiderato dai colleghi otorinolaringoiatri e viene posta indicazione a intervento di parotidectomia nonostante i rischi legati a una possibile iatrogenia per il nervo facciale. Nel periodo immediatamente precedente l'intervento chirurgico e nonostante la terapia antibiotica l'ascesso fistolizza spontaneamente. L'intervento chirurgico è consistito in una parotidectomia superficiale con asportazione della ghiandola parotide e dei linfonodi limitrofi interessati dall'infezione con preservazione del nervo facciale (Figura 2 e Figura 3). L'esame colturale del materiale asportato risulta negativo per micobatteri, mentre l'esame istologico è stato di linfadenite granulomatosa ascessualizzante.

DISCUSSIONE

LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le infezioni da micobatteri non tubercolari o atipiche si presentano comunemente come linfadeniti latero-cervicali o sottomandibolari croniche in bambini di età compresa tra 1 e 5

anni (con picco a 3 anni). Le tumefazioni sono tipicamente unilaterali, non dolenti, di consistenza teso-elastica e mobili. La cute sovrastante diviene intensamente calda, eritematosa (rosso-lilla), sottile e aderente ai piani sottostanti¹. Se non trattate, le lesioni hanno un andamento di tipo subacuto-cronico con tendenza alla fistolizzazione cutanea nel 10% dei casi. La guarigione spontanea, rara, potrebbe avvenire dopo mesi o addirittura anni².

Nonostante solo il 10% delle linfadeniti micobatteriche nei bambini sia tubercolare, è necessario comunque considerarle nella diagnosi differenziale². Entrambe le condizioni possono associarsi a una radiografia toracica negativa e a una Mantoux positiva. Un'importante indicazione nella diagnosi è fornita dal legame epidemiologico con un adulto con tubercolosi (TBC) attiva. La diagnosi corretta tra le due forme di linfadenite, tubercolare e da micobatteri atipici, ha importanti implicazioni, in particolare per quanto attiene alla terapia: se l'opzione chirurgica è in entrambi i casi dibattuta, la terapia medica è antitubercolare in un caso, mentre antibiotica con macrolide nell'altro^{3,4} (vedi più estesamente nel paragrafo Terapia).

Nel nostro caso l'età (2 anni), la provenienza (Italia), la clinica (assenza di sintomi come tosse, febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale, astenia), l'anamnesi (negativa per TBC tra i contatti), l'Rx del torace (negativo) e l'esclusione delle più comuni cause di linfadeniti nel bambino ci hanno orientato verso un'eziologia da micobatterio atipico (Tabella I).

Tabella I. Linfadeniti tubercolari e non tubercolari: elementi di diagnostica differenziale

	Micobatteri non tubercolari	<i>Micobacterium tuberculosis</i>
Età	1-4	5-15
Anamnesi	-	Contatto stretto con pazienti affetti da TBC bacillifera
Sintomi generali	assenti	Talora febbricola

Da voce bibliografica 5 modificata.

D'altra parte, la positività prima della Mantoux (in paziente non vaccinato con BCG) e successivamente del QFT, è stata fuorviante, provocando un ritardo della diagnosi.

I TEST

L'intradermoreazione di Mantoux, ovvero il test cutaneo della tubercolina, consiste in un'iniezione intradermica di 0,1 ml contenente 5 unità tubercoliniche di derivato proteico purificato (PPD). L'entità dell'indurimento viene valutata 48-72 ore dopo la somministrazione. La definizione della positività della reazione è riassunta in Tabella II. I falsi positivi e i falsi negativi del test sono invece riportati in Tabella III.

Tabella II. Definizione di reazione positiva alla Mantoux in età pediatrica

≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Contatti recenti stretti con TBC nota o sospetta	Bambini ad alto rischio di TBC disseminata • < 4 anni • portatori di altre patologie, inclusi linfomi, diabete, insufficienza renale cronica, malnutrizione	≥ 4 anni, senza altri fattori di rischio
Sospetto di TBC per: • alterazioni radiologiche compatibili con TBC attiva o pregressa • evidenza clinica di TBC	Bambini con aumentata esposizione a TBC per: • nati in regione ad alta prevalenza • esposizione frequente ad adulti HIV, senza casa, tossicodipendenti, residenti in comunità, carceri ecc	
Soggetti immunocompromessi		

Da voce bibliografica 6 modificata.

Tabella III. Intradermoreazione di Mantoux: cause di falsa positività e negatività.

Falsi positivi	Falsi negativi
• Recente trasfusione • Vaccinati • Micobatteri atipici	• Errori tecnici • Infezione in atto o recente • Vaccinazioni con virus negli ultimi 30-60 giorni • Alterazioni metaboliche • Fattori nutrizionali • Malattie sistemiche • Farmaci (corticosteroidi, immunodepressori) • Età (neonati, anziani) • Stress • Cute atrofica anelastica

I micobatteri non tubercolari possono dare una reazione debolmente positiva¹.

Il QFT è un test diagnostico che rileva e quantifica il rilascio della citochina interferon- γ prodotta dai linfociti T stimolati con PPD nei soggetti infetti. Poiché questo test riesce

a quantificare la diversa risposta ai PPD, ha la potenzialità di distinguere le infezioni tubercolari da quelle atipiche.

Un recente articolo di revisione analizza sensibilità e specificità del QFT⁷. I risultati sono riportati in *Tabella IV*.

Tabella IV. Sensibilità e specificità del Quantiferon (da voce bibliografica 7).

	Range	Valore complessivo	Intervallo di confidenza al 95%
Sensibilità	62-95%	80%	78-82%
Specificità	92-100%	98%	97-99%

La sensibilità e la specificità del QFT nell'adulto con coltura positiva, prima dell'inizio del trattamento, sono superiori a quelle della Mantoux.

Tuttavia, l'utilizzo del QFT in pediatria, soprattutto nei primi 5 anni di vita, è ancora controverso per le seguenti evidenze⁷:

- a differenza della Mantoux, che è in grado di mobilitare le cellule della memoria, il QFT agisce solo sulle cellule effettrici presenti nel sangue periferico;
- mentre la Mantoux indaga il sistema Th-2, già attivo

nel bambino, il QFT si basa sul sistema di linfociti Th-1 produttori di IFN- γ , sistema ancora immaturo nel bambino.

Nel nostro caso, la falsa positività del QFT potrebbe essere stata causata dalla presenza del *M. avium* o da un'esecuzione scorretta del test. Al momento attuale non è ancora indicata la sostituzione dell'una con l'altra prova ma, in alcuni casi selezionati, può essere utile condurre le due prove parallelamente (8).

Nel nostro caso entrambi gli esami sono risultati falsamente positivi:

- la Mantoux é risultata positiva (infiltrato >15 mm);
- il QFT è risultato positivo sebbene sia poco sensibile al di sotto dei 5 anni.

La coltura ha smentito il risultato di entrambi gli esami, che hanno condotto a un ritardo diagnostico e a una terapia antitubercolare non necessaria.

LA TERAPIA

DELLE LINFADENITI TUBERCOLARI

Nel sospetto di una malattia tubercolare, avevamo impostato una terapia antitubercolare con 3 farmaci: isoniazide, rifampicina, pirazinamide. Come ricorda il Nelson, la scelta del regime dipende dalla diffusione della malattia tubercolare, dall'ospite e dalla probabilità dell'antibiotico-resistenza. La terapia standard della TBC intratoracica nel bambino raccomandata dall'*American Academy of Pediatrics* e dal *Centers for disease Control and Prevention*, consiste in un trattamento semestrale di isoniazide e rifampicina, integrate nei primi due mesi dalla pirazinamide. Diversi trial hanno mostrato che questo regime ha un tasso di successo vicino al 100% con un'incidenza di reazioni avverse inferiore al 2%. Nei Paesi in cui la resistenza all'isoniazide supera il 5-10% o se il caso-sorgente adulto è ad aumentato rischio per TBC farmaco-resistente, molti esperti raccomandano di aggiungere un quarto farmaco al regime iniziale. L'etambutolo quindi può essere omesso se il rischio di resistenza all'isoniazide è basso. Il trattamento della maggior parte delle TBC extrapulmonari nel bambino, inclusa la linfadenopatia laterocervicale, é la stessa della TBC polmonare. La terapia dovrebbe essere considerata quando la TBC non può essere esclusa⁹.

DELLE LINFADENITI DA MICOBATTERI ATIPICI

Riguardo alla terapia adeguata delle linfadeniti atipiche, sono diversi i punti da chiarire: quanto è efficace la terapia medica e quando si impone il ricorso all'intervento chirurgico? Quali sono i rischi che si corrono nell'uno e nell'altro approccio? Diversi Autori hanno cercato di dare una risposta a questi interrogativi, ma non c'è ancora un accordo unanime¹⁰. L'intervento chirurgico di asportazione del linfonodo interessato é stato per anni considerato il gold standard nella terapia delle linfadeniti atipiche in quanto previene la fistolizzazione ed é associato a una bassa incidenza di recidiva¹¹⁻¹³. A favore della terapia antibiotica con claritromicina vi sono la considerazione del rischio chirurgico, spesso connesso a una localizzazione troppo profonda o rischiosa, la riduzione dei giorni di ospedalizzazione e la dimostrazione che, in molti casi, la sola terapia medica può essere efficace^{14,15}.

Nel nostro caso, per l'elevato rischio chirurgico connesso alla localizzazione intraparatideale siamo stati costretti a optare per un tentativo di terapia medica prima di ricorrere al trattamento chirurgico.

CONCLUSIONI

Le linfadeniti nel bambino rappresentano un comune riscontro nella pratica quotidiana; nella maggior parte dei casi sono in relazione a malattie di origine infettiva. Le linfadeniti da micobatteri atipici sono più frequenti di quelle tubercolari; tuttavia la diagnosi differenziale è d'obbligo per le diverse implicazioni sulla prognosi e sulla terapia. Nel nostro caso avremmo dovuto forse tenere in maggiore considerazione la clinica, fortemente suggestiva per la diagnosi corretta. Le indagini, che spesso rappresentano un valido aiuto, nel nostro caso erano invece curiosamente concordanti nell'indurci all'errore.

Il QFT possiede una specificità superiore alla Mantoux, ma rimane certamente un esame con sensibilità e specificità non assolute e un test da... testare approfonditamente nel bambino, in particolare nel bambino piccolo (come nel nostro caso), che ha un'immunità per certi aspetti differente da quella dell'adulto, immunità su cui si basa lo stesso test.



Figura 1. Vistosa tumefazione in regione parotidea destra.

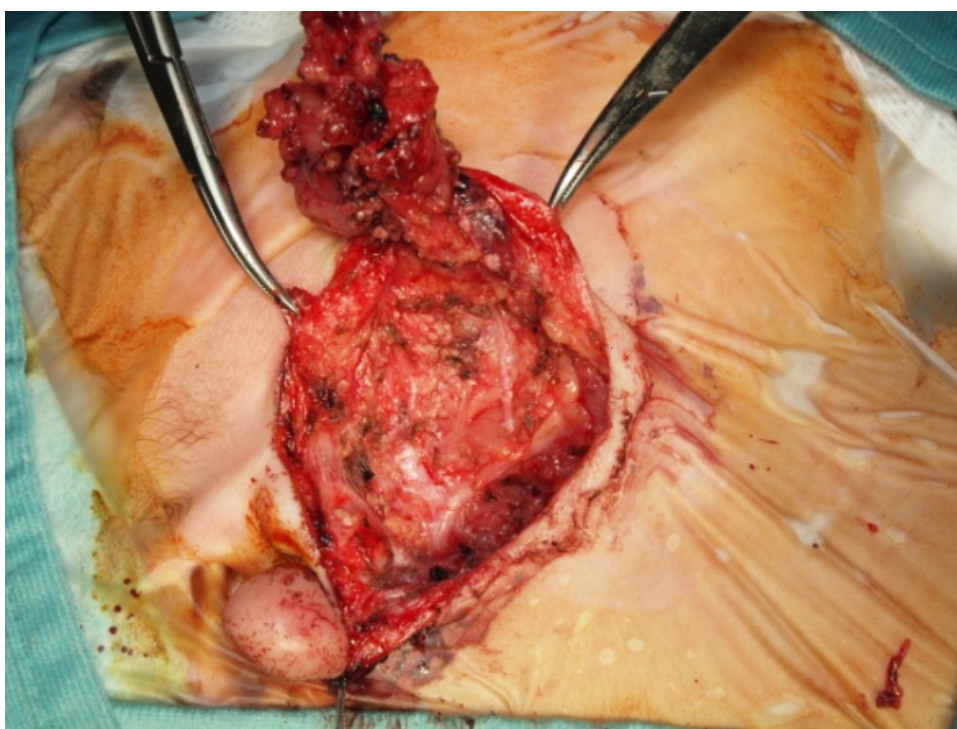


Figura 2. Isolamento del nervo facciale e parotidectomia superficiale.



Figura 3. Aspetto della cute venti giorni dopo l'intervento di parotidectomia superficiale.

Bibliografia

- Tunkel DE. Atypical mycobacterial adenitis presenting as a parotid abscess. *Am J Otolaryngol.* 1995;16:428-32.
- Blyth CC, Best EJ, Jones CA, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:801-5.
- 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;33:362-6.
- Polesky A, Grove W, Bhatia G: Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment and outcome. *Medicine* 2005;84:350-62.
- Massei F, Nardi M, Baglioni C, Favre C, Massimetti M, Macchia P. Linfadeniti da micobatteri non tubercolari. *Medico e Bambino* 1999;18:95-101.
- 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, p 680.
- Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosis TB infection and with these assays. *J Infect Chemother* 2009;15:143-55.
- Bartolozzi G. La prova con il Quantiferon TB-2G nella diagnosi differenziale fra tubercolosi attiva e malattie da micobatteri non tubercolari. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007;10(2).
- Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition pag. 1250.
- Tornese G, Tedeschi A, Codrich D, Fabris C, Marchetti F. Linfadenite laterocervicale tubercolare: terapia medica, chirurgica ed effetti paradossi. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2008;11(1).
- Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:1057-64.
- Saggese D, Compadretti GC, Burnelli R. Nontuberculous mycobacterial adenitis in children: diagnostic and therapeutic management. *Am J Otolaryngol* 2003;24:79-84.
- Luong A, McClay JE, Jafri HS, Brown O. Antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. *Laryngoscope* 2005;115:1746-51.
- Harris RL, Modayil P, Adam J, Sharland M, Heath P, Planche T, Daya H. Cervicofacial nontuberculous mycobacterium lymphadenitis in children: is surgery always necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1297-301.