

TUBERCULOZA GANGLIONARĂ LA ADULT – DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

MILENA ADINA MAN¹, LĂCRĂMIOARA DOBIE²,
DANA ALEXANDRESCU³, DACIANA COROIU⁴,
MONICA POP¹, RUXANDRA RÂJNOVEANU¹

¹UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic de Pneumologie Leon Daniello Cluj-Napoca

³Universitatea Transilvania Brașov – Facultatea de Medicină

⁴Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

Rezumat

Limfadenita tuberculoasă este cea mai comună formă de TBC extrapulmonară, după pleurezie. Afectarea ganglionară în absența tuberculozei pulmonare face ca diagnosticul bolii să se stabilească târziu, ceea ce duce la aplicarea tardivă a tratamentului. Autorii doresc să prezinte o serie de cazuri clinice de adenopatii care au pus probleme de diagnostic și tratament, precum și particularitățile acestora, deoarece diagnosticul și tratamentul tuberculozelor ganglionare, fie ca manifestare unică, fie sistemică, continuă să fie încă și astăzi o provocare pentru clinician, căci diagnosticul tardiv poate duce la complicații, cronicizare și uneori chiar la deces.

Cuvinte cheie: tuberculoză, afectare ganglionară, diagnostic tardiv, tratament.

TUBERCULOUS LYMPHADENITIS IN ADULT – DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Abstract

Tuberculous lymphadenitis is the most common form of extrapulmonary tuberculosis. Lymph node involvement in the absence of pulmonary tuberculosis makes a difficult and late diagnosis and a late treatment. Authors wish to present a series of clinical cases of lymph node involvement which have been particularly challenging through diagnosis and treatment because diagnosis and treatment of lymph node tuberculosis if is a single involvement or systemic involvement it still is very challenging even nowadays because a late diagnosis can lead to complications, a long-term disease and even death.

Keywords: tuberculosis, lymph node involvement, late diagnosis, treatment.

Introducere

Tuberculoza este cea mai răspândită boală infecțioasă. Organizația Mondială a Sănătății estimează că 1/3 din populația globului este infectată cu bacili tuberculoși, cu 8 milioane de cazuri noi în fiecare an și peste 3 milioane de decese. În 85% din cazuri, localizarea bolii este pulmonară, în rest fiind extrapulmonară. Limfadenita tuberculoasă este cea mai comună formă de TBC extrapulmonară, după pleurezie, iar în țările în curs

de dezvoltare (cu incidență ridicată), tuberculoza este cea mai frecventă cauză de limfadenită 30-52% [1]. 50% din localizările extrapulmonare (dacă excludem pleurezia) sunt reprezentate de TBC ganglionară. Afectarea ganglionară în absența tuberculozei pulmonare face ca diagnosticul bolii să se stabilească târziu, ceea ce duce la aplicarea tardivă a tratamentului [2,3]. Diagnosticul diferențial se face cu sarcoidoza, carcinoame, sarcoame, limfoame, adenite infecțioase (virale, bacteriene, fungice, toxoplasma) tularemie, bruceloza, malformații limfatice infectate, boli de collagen, boli de sistem deoarece pot prezenta aceeași citologie sau histopatologie [1,2].

Înainte de 1950, limfadenitele cervicale erau o boală

Articol intrat la redacție în data de: 09.07.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 22.11.2009

Acceptat în data de: 25.11.2009

Adresa pentru corespondență: manmilenaadina@yahoo.com

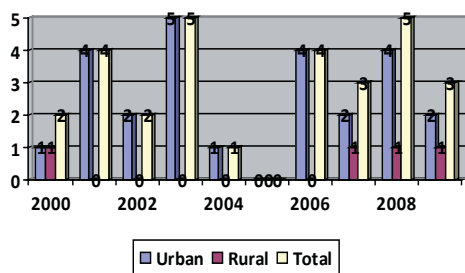
frecvență a copilăriei (aproape exclusiv tuberculoasă). [4]. În ciuda reducerii incidenței tuberculozei pulmonare, incidența TBC ganglionare rămâne aceeași, 800 de cazuri noi pe an, 7,5% din totalitatea tuturor pacienților infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* [5]. Infecțiile ganglionilor submandibulari, submaxilari, cervicali, preauriculari sunt mai frecvente mai ales la copiii 1-5 ani, în 95% din cazuri unilateral [6], dar tuberculoza poate produce adenite nedureroase bilaterale, asociate uneori cu manifestări pulmonare [2].

În țările cu prevalență crescută a tuberculozei, populația este expusă mai mult, în majoritatea cazurilor la o vârstă mică. Localizarea ganglionară este mai frecventă la sexul feminin, în contrast cu TBC pulmonară, care predomină la bărbați. Identificarea *Mycobact. tuberculosis* se face în 43,3 % din cazuri prin microscopie. Ganglionii pot crește în dimensiuni în timpul terapiei antituberculoase [7].

Prezentări de caz

În perioada ianuarie 2000 - martie 2009 au fost internate la Spitalul de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj 35 cazuri de tuberculoză ganglionară. Repartiția pe ani nu evidențiază modificări semnificative ale numărului de cazuri pe fiecare an (vezi tabelul 1), cu predominanță în mediul urban.

Tabel 1. Repartiția pe ani a cazurilor de TBC ganglionar.



Primul caz prezentat este al unei tinere în vârstă de 24 de ani, care s-a adresat inițial Clinicii de ORL pentru apariția unei tumefieri în zona cervicală, cu tegumente supraiacente roșii, elevate, simptome apărute în urmă cu două luni și ignorate de pacientă. Din antecedentele personale reținem o pleurezie interpretată ca fiind de etiologie tuberculoasă în urmă cu doi ani (neconfirmată) pentru care a urmat șase luni de tratament antituberculos în schema I (izoniazida HIN, rifampicina RMP, pirazinamida PZM, etambutol EMB) și o tuberculoză ganglionară în urmă cu 1 an, pentru care a efectuat 6 luni regim I de tratament. Tumefierea din regiunea cervicală este fluctuantă, dureroasă și în creștere, cu distensia tegumentelor. Imaginea radiologică nu evidențiază leziuni active TBC pleuropulmonare. Având în vedere riscul de fistulizare, se decide punționarea zonei. Se extrage lichid serocitrin din care se pun în evidență bacili

tuberculoși la cultura pe mediul lichid. Se decide instituirea regimului II de tratament cu HIN, RPM, PZM, EMB și streptomycină SM, cu toleranță bună și evoluție clinică favorabilă. Datorită recidivei locale, dimensiunii mari a ganglionului, se efectuează asociat punții aspirative cu ac fin pentru prevenirea fistulizării. Nu s-a preferat drenaj local datorită ratei scăzute de vindecare descrise de studiile publicate în literatură (73-100%) [4] (Fig. 1,2). Recidiva infecției tuberculoase ganglionare pune în discuție eficiența tratamentului antituberculos, precum și oportunitatea tratamentului chirurgical în anumite cazuri.



Fig. 1.



Fig. 2.

Al doilea caz este al unui pacient în vârstă de 64 de ani, nefumător, fost miner (extracția de metale neferoase), actualmente pensionar, cu antecedente de silicoză gradul III B, TBC fibronodular apical bilateral, pentru care a urmat tratament antituberculos (alergic la Hidrazidă, Etambutol, Streptomycină), BPCO, hepatopatie cronică, care la prima internare în serviciul nostru prezintă sindrom febril prelungit, tuse predominant seacă, anorexie, adinamie, scădere ponderală și apariția de adenopatii laterocervicale fistulizante. Examenul obiectiv evidențiază tegumente și mucoase palide, ganglion laterocervical anterior palpabil, fluctuent, nedureros, de 3/3 cm, cicatrici postfistulizare ganglionară la nivel laterocervical, cicatrice post-excizie

ganglionară la acest nivel (rezultat afirmativ neconcludent), sensibilitate la palparea apofizelor spinoase la nivelul vertebrelor dorsale. Ascultatoric pulmonar pacientul prezintă MV diminuat, raluri sibilante diseminate bilateral. Biologic se decelează sindrom inflamator accentuat, cu un VSH de 140 mm la 1 h și 150 mm la 2 h, ușoară neutrofilie și minimă limfocitopenie, anemie hipocromă microcitară hiposideremică moderată/severă ($Hb=7,1$ g/dl, $<3,07$ mil. hematii/mm³, $Htc=23,2\%$, $MCV=75,7$ fL, $MCH=23,1$ pg, $MCHC=30,6$ g/dl, $RDW-CV=16,2\%$, $RDW-SD=44,9$ fl, tablou sangvin cu $PMN=78\%$, $Eo=2\%$, $Ba=0$, $Ly=18\%$, $Mo=2\%$, descriere: anizocitoză normomicrocitară, hipocromie până la stadiul de anulocit, poikilocitoză, dacriocite, rare schizocite, hematii în fișicuri), colestază. Radiografia toracică evidențiază multiple opacități micronodulare, infiltrative, unele din ele de intensitate calcară, diseminate în ambele câmpuri pulmonare, predominant apical, iar aspectul (Fig. 3). CT este de focar de condensare pulmonară dreaptă, cu infiltrații în parenchimul pulmonar adiacent, limfoganglioni multipli mediastinali, lomboaortici și celiacomezenterici, ridicând suspiciunea unui proces neoplazic pulmonar cu determinări secundare ganglionare multiple. Probele funcționale respiratorii relevă o disfuncție mixtă ușoară, restricție ușoară, cu obstrucție medie în periferie, reducerea ventilației maxime cu 62%. Bronhoscopia efectuată evidențiază tulburări de statică traheobronșică, cicatrici antracotice multiple, stenoză parțială a bronhiei lobare superioare drepte BLSD, posibil prin proces cicatriceal, deformarea pintenului lob superior drept LSD. Rezultatul anatomopatologic infirmă ipoteza unui proces neoplazic la nivelul recoltării biopsiei. Se decide excizia limfoganglionului laterocervical, cu biopsiere și însămânțare pe medii de cultură a produsului biologic excizat, ulterior confirmate microscopic cu Bacil AcidoAlcholo Rezistență BAAR pozitive. Examinările repetate din spută sunt negative pentru BAAR și Aspergillus. Consultul hematologic solicitat evidențiază doar anemie cronică simplă, mai probabil în context infecțios, iar consultul la Clinica de Boli Infecțioase opinează pentru sindrom ganglionar multisistemic în contextul TBC în antecedente și recomandă determinare HIV și determinarea anticorpilor specifici toxoplasmozei și infecției cu citomegalovirusuri (CMV), serologia fiind pozitivă pentru Ig antitoxoplasmă și negativă pentru CMV.

Având în vedere datele anamnestice, examenul obiectiv, rezultatul pozitiv pentru BK în culturile efectuate din probe rezultate din ganglionul excizat, aspectul radiologic, CT toracic și bronhoscopic, se stabilește diagnosticul de **TBC ganglionar, confirmat prin cultură din punctat ganglionar, recidivă, sub tratament individualizat, schema de reluare, Silicoză grad III B, BPCO formă moderată, acutizat, Disfuncție ventilatorie mixtă, restrictivă ușoară, obstructivă medie, Cord pulmonar cronic compensat, Cardiopatie ischemică**

și în cursul unei internări ulterioare se inițiază testarea la tuberculostatice, dar având în vedere antecedentele de reacție alergică la Hidrazidă, Etambutol, Streptomycină, se efectuează testare la Protionamidă - intolerantă, Ciprionol, Cicloserină și Kanamicină - tolerate. Se decide instituirea tratamentului TSS individualizat în schema Rifampicină 600 mg, Pirazinamidă 2 g, Kanamicină 1g, Ciprofloxacina 1g, Cicloserină 750 mg, ritm 7/7 și tratament asociat cu Spiriva 1 cps/zi, ISDN 20 mg 2x1 tb/zi, Teotard 2x1 cps/zi, Pentoxifilin 100 mg 3x1 tb/zi. Efectuează tratament antituberculos timp de 8 luni. Controlul la 1 an de la încheierea terapiei nu evidențiază recidive locale.



Fig. 3.

Pacient în vârstă de 36 de ani se prezintă cu sindrom ganglionar, subfebrilități, astenie, fatigabilitate, scădere ponderală. S-a suspiciat un limfom, dar biopsierea ganglionilor evidențiază prezența granuloamelor epitelioide, interpretate a fi de natură tuberculoasă. Radiografia toracopulmonară nu evidențiază leziuni sugestive de tuberculoză secundară pulmonară. Se stabilește diagnosticul de TBC ganglionar confirmat histopatologic, caz nou, activ evolutiv, HIV negativ. Se instituie tratamentul antituberculos regim I. Deși toleranța la medicamente a fost inițial favorabilă, starea generală se alterează progresiv, cu deteriorarea funcției hepatice, grețuri, vărsături, interpretate inițial ca hepatită medicamentoasă, urmată de apariția ascitei. Se transferă pe terapie intensivă secția medicală. Ecografia evidențiază adenopatii mezenterice și în epiplon cu dimensiuni 19/9cm, ganglioni retroperitoneali, adenopatii în hilul hepatic, mică ascită. Laparoscopia efectuată evidențiază ficat cu leziuni diseminate, aspect de microabcese. Biopsia hepatică descrie hepatită granulomatoasă cu numeroase focare granulomatoase, unele largi, cu centru necrotic granular, înconjurat de celule epitelioide și frecvente celule gigante multinucleate, unele de tip Langhans în contextul tuberculozei. Radiografia toracopulmonară nu evidențiază leziuni de TBC pulmonară. Se individualizează schema terapeutică, având în vedere insuficiența hepatică, dar evoluția este nefavorabilă și, în ciuda tratamentului corect instituit și efectuat,

pacientul decedează. La anatomie patologică se evidențiază leziuni granulomatoase epitelioid în toate organele (TBC generalizat), inclusiv la nivel pulmonar, deși radiologic și macroscopic nu s-a evidențiat miliară.

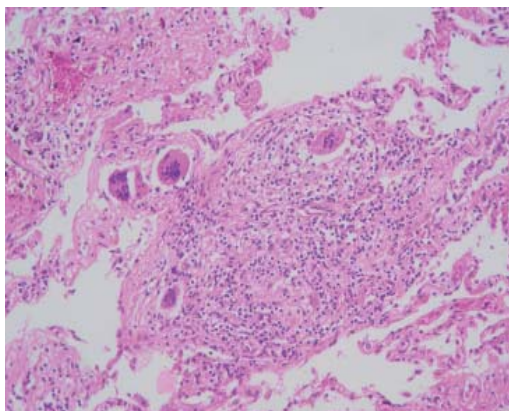


Fig. 4. Plămân cu numeroase granuloame epitelioid cu celule gigante de tip Langhans.

Particularitatea cazului constă în evoluția nefavorabilă a cazului la un pacient tânăr, HIV negativ, fără cauze decelate de imunosupresie. Evoluția nefavorabilă în tuberculoză a fost descrisă în dezvoltarea tuberculoamelor intracraniene, creșterea ganglionilor sau evoluția și accentuarea imaginilor radiologice [8].

Cel de al patrulea caz este al unei femei de 54 de ani din mediul rural, fără antecedente personale și heredocolaterale semnificative, care prezintă abces trenant la nivelul cotului și tumefiere a ganglionilor axilari, dureroși, care nu cedează la medicația antiinflamatoare și antibiotică. Biopsierea ganglionului evidențiază granuloame epitelioid cu necroză de caseificare, mai probabil în contextul unei tuberculoze. Se instituie tratament antituberculos aparent cu evoluție clinică favorabilă, dar la 6 luni de tratament regim I reappare tumefiere la nivelul cotului. Reevaluarea blocului de parafină la Clinica de Boli Infecțioase Cluj stabilește diagnosticul de granuloame în cadrul unei infecții fungice, nu tuberculoase (fig. 5, fig. 6). Reluarea anamnezei evidențiază în urmă cu 7 luni o pneumonie tratată cu antibiotice intravenoase la care s-a uitat timp îndelungat branula. Aplicarea tratamentului antifungic va duce la resorbția abcesului și dispariția adenopatiei cu evoluție clinică favorabilă, ridicând astfel problema dificultăților de diagnostic în cazul evidențierii granuloamelor epitelioid.

Discuții

Descrisă de Shakespeare în *Macbeth*, scrofuloza sau "King's Evil" este una din cele mai fascinante boli, definind tuberculoza cu localizare ganglionară de la nivelul gâtului.

Originea termenului scrofuloză este necunoscută. Se pare că provine din latinescul "scrofa", o scroafă de rasă, deși motivul acestei origini rămâne un mister.

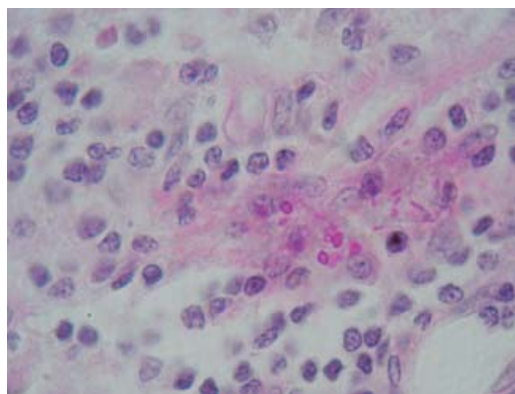


Fig. 5. Leziuni granulomatoase epitelioid din abces, cu rare celule gigante, cu evidențierea la colorație PAS a celulelor fungice și bacili.

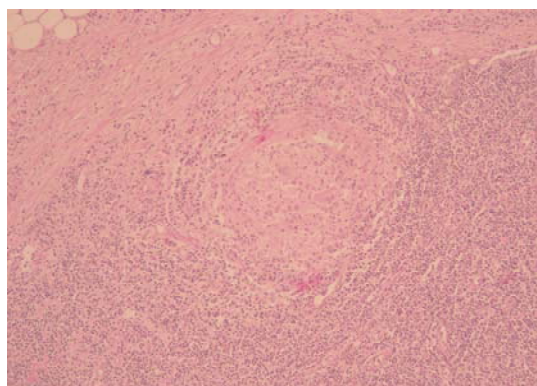


Fig. 6. Leziuni granulomatoase epitelioid din abces.

Deși unii autori susțin implicarea *Mycobacterium bovis*, acest germen este totuși rar detectat. Există trei variante care explică patogeniza tuberculozei ganglionare:

1. invazia ganglionului tonsilar la copiii mici ce beau lapte nefiert;
2. invazia ganglionilor cervicali la copiii mici infectați cu specii oportuniste de *Mycobacterium*;
3. invazia oricărui grup ganglionar la copii sau adulți cu TBC primară sau secundară [9].

Regiunea cervicală reprezintă localizarea de elecție a TBC ganglionare (9 cazuri din 10). Frecvența mare a adenopatiilor cervicale nu se poate explica decât prin vecinătatea ganglionilor gâtului cu poarta de intrare a germenilor în organism.

În formele secundare, infecția se face fie pe cale sangvină, în cursul unui puseu de diseminare, fie pe cale limfatică retrogradă, plecând de la o adenopatie hilară sau de la leziuni pulmonare de vecinătate, fie pe cale limfatică directă, de la o leziune tuberculoasă de vecinătate (TBC a limbii, a buzelor, a feței sau a amigdalelor).

După aspectul macro și microscopic al adenopatiilor, se disting următoarele forme:

1. adenită hipertrofică simplă sau forma limfoidă;
2. adenită granuloasă, ce evoluează spre forma

cazeoasă;

3. adenită cazeoasă;

4. adenită cazeo-fibroasă, ce evoluează spre abces rece;

5. adenită fibroasă, care este forma finală de cicatrizare [9].

Adenita cazeoasă

Adenopatiile cervicale sunt cea mai comună formă de tuberculoză întâlnită în practica ORL. Incidența lor a crescut odată cu creșterea incidenței tuberculozei. Adenita cazeoasă apare în cadrul unei tuberculoze diseminate sau ca unică manifestare a tuberculozei, localizată doar la nivelul gâtului și poate fi monoganglionară (doar în aparență) sau pluriganglionară. Tegumentele de la nivelul ganglionilor afectați sunt prinse în procesul inflamator, se înroșesc, devin violacee și se ulcerază, dând naștere la una sau mai multe fistule, ce elimină masă cazeoasă. Oricât de mari ar fi ganglionii, această formă nu este foarte dureroasă și nu determină decât rareori compresii pe organele gâtului. În lipsa tratamentului, supurația poate dura ani, cu perioade de vindecare aparentă, ce alternează cu cele de reluare a procesului evolutiv supurativ.

Diagnosticul diferențial se face cu adenopatii neoplazice, adenite bacteriene cu poartă de intrare reprezentată de mucoasa bucală sau gingivală la copii sau cu adenopatii reactive din cadrul unor boli: sifilis, limfogranulomatoză malignă, leucemii, limfoame [10]. Tradițional diagnosticul se pune pe examenul histopatologic și însămânțare pe medii de cultură. Examenul microscopic este rar pozitiv [1].

Examenul histopatologic evidențiază celule gigante Langerhans, cu zone de necroză de cazeificare, granuloame inflamatorii și calcifieri. Răspunsul imunologic la *Mycobacterium tuberculosis* determină spectrul citologic și histopatologic cu formarea granuloamelor caracteristice. S-a observat și o relație inversă între prezența granuloamelor și prezența BAAR [9].

Tehnicile de amplificare ale acidului nucleic prin PCR (polimerase chain reaction) au fost utilizate datorită creșterii sensibilității, dar cu impact și asupra vitezei de stabilire a diagnosticului, dar și asupra specificității [1]. Din păcate accesul la astfel de investigații, precum și costurile limitează utilizarea metodei.

Unele studii efectuate recomandă o durată a tratamentului de 6-9 luni, cu o rată de recădere de 2,7-3,3%, iar în alte studii, tratamentul s-a administrat pe o

perioadă de 12-18 luni [10]. Hipertrofia paradoxală este o complicație frecventă. Aspirarea cu ac fin constituie o alternativă la tratament [8,11], iar biopsia excizională poate fi și ea o oportunitate de tratament. Drenajul local la 1-6 luni de la excizie a fost raportat la 3-50% din cazuri [4]. La copil excizia poate avea rata de succes de 95%. Biopsia incizională sau DOTS singur pot fi utile în caz de boală persistentă, uneori chiar asociat cu drenajul cronic [6].

Diagnosticul și tratamentul tuberculozelor ganglionare, fie ca manifestare unică, fie sistemică continuă să fie încă și astăzi o provocare pentru clinician, căci diagnosticul tardiv poate duce la complicații, cronicizare și uneori chiar la deces.

Bibliografie

1. Krishna S., Muralidhar M., Arvind K., Chattopadhyaya T. K., Kapila K.: Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in granulomatous lymphadenopathy, *Journal of Clinical Pathology* 2000, 53: 355-361
2. Robson C., Hazva R., Barnes P., Robertson R., Jones D., Husson R.: Nontuberculous *Mycobacterial* infection of the head and neck in immunocompetent children CT and MR finding. *American Journal of Neuroradiology* 1999
3. Geldmacher H., Taube C., Kroeger C.: Assessment of Lymph Node Tuberculosis in Northern Germany. A Clinical Review, *Chest* 2002, 121: 1177-1182
4. Mandell D., Wald E., Michaels M., Dohar J.: Management of Nontuberculous *Mycobacterial* Cervical Lymphadenitis, *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2003, vol 3.
5. Grange J., Collins C.: Bacteriological Survey of Tuberculous Lymphadenitis, South-East England *Journal of Epidemiology and Community Health* 1982, nr.36, pag.157-161
6. Castro D., Hoover L., Castro D.: Cervical *Mycobacterial* Lymphadenitis *Arch Otolaryngology* 1985, vol 3.
7. Forssbohm M., Zwahlen M., Loddentiempe R., Rieder H. L.: Characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany, *ERJ* 2008, nr.315, pag. 99-105
8. Hawawkey C., Yap T., Perira J., Moore D., Davidson R., Pasvol G.: Characterization and Management of paradoxical upgrating reaction in HIV –uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clinical Infectious diseases* 2005, vol 2.
9. Nasta M.: Tuberculoza, vol. II, 1958
10. Bayazit Y.A., Bayazit N.: *Mycobacterial* Cervical Lymphadenitis, *ORL Review* 2004, nr.66, pag. 275-280
11. Meybeck A., Just N., Nyunga M., Baurahla W. B: Needle aspiration in paradoxical hypertrophy of tuberculous lymphadenitis” *Rev Mal Resp* 2003, dec.