

Adenopatie tuberculoasă mediastinală – dificultăți de diagnostic

Alexandru Crișan¹, Voicu Tudorache², Ruxandra Laza¹, Alexandru Nicodin³

¹Clinica II Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Clinica II de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

³Clinica de Chirurgie Toracică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Tuberculoza reprezintă o cauză frecventă a sindromului febril prelungit. Adenopatia mediastinală este o formă de manifestare a tuberculozei intratoracice rar întâlnită la adult.

Autorii prezintă cazul unui bărbat de 64 de ani care a dezvoltat un sindrom febril prelungit pentru care a fost spitalizat în Clinica II Boli Infecțioase din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie Dr. Victor Babeș în perioada 06.04-15.04.2009.

Diagnosticul de tuberculoză ganglionară mediastinală a fost stabilit numai după toracotomie axilară și biopsia masei tumorale, deși primul rezultat obținut după mediastinoscopie a fost negativ. Sunt prezentate dinamica probelor biologice, capcanele diagnostice, dificultățile diagnosticului diferențial și aspectele particulare evolutive.

Adenopatia tuberculoasă mediastinală, fără afectare pulmonară asociată este o formă de prezentare rară la adult, evoluând în general ca febră prelungită. Diagnosticul de tuberculoză mediastinală este dificil datorită manifestărilor clinice nespecifice și a lipsei trăsăturilor radiologice caracteristice, astfel că procedeele diagnostice invazive câștigă importanță (mediastinoscopia și biopsia).

Cuvinte cheie: febră prelungită, adenopatie tuberculoasă mediastinală, toracotomie

ABSTRACT

Mycobacterial mediastinal adenopathy

Tuberculosis is a frequent cause of prolonged fever. Mediastinal lymph node enlargement is an uncommon feature of intrathoracic tuberculosis in adults.

The authors present the case of a 64 year old man who developed prolonged fever and was admitted to Clinical Hospital of Infectious Diseases and Pneumophthysiology Dr. Victor Babeș Timișoara during 06.04-15.04.2009.

Diagnosis of mediastinal lymph node tuberculosis was established only after axillary thoracotomy and biopsy of tumoral mass, although the first results obtained after mediastinoscopy were negative. Dynamics of biological features, diagnostic pitfalls, differential diagnosis difficulties and peculiar aspects of evolution are presented.

Mediastinal tuberculous adenopathy, without associated pulmonary involvement is a rare form of presentation among adults, generally evolving with sustained fever. Diagnosis of mediastinal tuberculosis is difficult due to non-specific clinical aspects and lack of characteristic radiographic features and so invasive diagnostic procedures gain importance (mediastinoscopy and biopsy).

Key words: prolonged fever, mycobacterial mediastinal adenopathy, thoracotomy

Introducere

Tuberculoza este cea mai frecventă cauză de mortalitate generată de o boală infecțioasă în lume. Organizația Mondială a Sănătății apreciază că aproximativ 2 miliarde de oameni prezintă tuberculoză latentă și aproximativ 3 milioane de persoane decedază anual datorită tuberculozei pe glob.

Frecvent tuberculoza ganglionară este o manifestare a infecției primare și este cea mai comună formă de prezentare a tuberculozei extrapulmonare. Sunt afectate mai ales gru-

pele ganglionare cervicale. Ganglionii limfatici intratoracici, locul principal de drenaj după infecția primară, sunt implicați numai în 5% din totalul cazurilor de limfadenită tuberculoasă raportate^{1,2}.

Tuberculoza mediastinală și a ganglionilor hilari fără afectare pulmonară se manifestă rareori la adult (evoluează ca sindrom febril prelungit de etiologie neprecizată), fiind mai frecvent depistată la copilul cu tuberculoză pulmonară primară^{3,4}.

Investigațiile imagistice corelate cu testul quantiferon TB gold, cu mediastinoscopia și metodele moderne de recoltare a fragmentelor tisulare (biopsie transbronșică, biopsie cu ac fin ghidată tomografic, ecografic, etc.) ameliorează indicele diagnostic al tuberculozei mediastinale^{5,7,8}.

Diagnosticul de tuberculoză mediastinală rămâne însă laborios deoarece semnele clinice sunt nespecifice și modificările radiologice sunt necaracteristice^{10,11}. Autorii prezintă dificultățile de diagnostic întâmpinate la un pacient cu sindrom febril prelungit, care ulterior s-a dovedit a fi tuberculoză ganglionară viscerală.

Prezentarea cazului

Autorii prezintă cazul pacientului BN, de sex masculin, în vârstă de 64 de ani, din mediu urban, fără antecedente personale patologice semnificative, nefumător, la care boala a debutat la începutul lunii martie 2009, cu epigastralgi și dureri retrosternale. Investigația paraclinică efectuată a evidențiat anticorpi anti *Helicobacter pylori* în titru semnificativ, motiv pentru care a urmat tratament cu azitromicină și metronidazol. Din 9.03.2009 s-a instalat febra cu valori de 38-38,6°C, fără alte acuze. A efectuat tratament cu amoxicilină, apoi cefalexin plus gentamicină, pe diverse perioade de timp, fără modificări notabile.

A fost internat la Lugoj în secția Boli Infecțioase în perioada 27.03-6.04.2009. La examenul fizic nu s-au notat modificări obiective. Investigația de laborator, care a pus în evidență un sindrom inflamator bine exprimat (tabel I) a fost completată cu examinările radiologice – Rx.torace (transparentă pulmonară crescută; cord orizontalizat; aortă derulată), bariu pasaj (esofagită de reflux; bulbită) și cu ecografia abdominală (ficat cu structură omogenă, intens hiperecogenă; în rest fără modificări). A urmat tratament cu ciprofloxacina 2 x 400 mg/zi.

Persistența sindromului febril a determinat transferul în Clinica de Boli Infecțioase II din Timișoara (perioada 06.04-15.04.2009). La internare: febră 38,6°C, candidoză orală, hiperemie conjunctivală intensă la nivelul ochiului stâng. Biologic: sindrom inflamator (tabel I), creșterea enzimelor de citoliză (ALAT 108 u/l, ASAT 45 u/l), a fosfatazei alcaline (378 u/l), a gama-glutamil transpeptidazei (173 u/l), a acidului uric (9,11 mg%) și a colesterolului (270 mg%). Culturile efectuate (hemocultură, urocultură, exudat faringian) au fost sterile.

Tabelul I.
Evoluția probelor biologice

	27.03	06.04	22.04	19.06
Hb g%	12,8	11,9	10,3	9
HT %	37	35,7	30,9	26,8
Leucocite /mm ³	12.800	12.700	12.500	11.600
Formula leucocitară %	N 75%	N 82,9%	N 77%	N 76%
VSH mm	73	95/110	112	100
Fibrinogen g%	11,2	10,2		
Proteina C reactivă	24 mg/l	pozitiv		pozitiv
ALAT u/l		108	58	22
ASAT u/l		45	29	13
GGT u/l		173		
Fosfataza alcalină u/l		378		
Acid uric mg%		9,11		7,87

Radiografia toracică din 08.04 a decelat o masă pseudotumorală paratraheală inferior dreapta. Radiografia de coloană cervicală a certificat modificările din cadrul spondilozei cervicale. Ecografia abdominală nu a adus date noi.

A urmat tratament cu perfalgan, metoclopramid, dicarbocalm și glucoză 10%.

În data de 14.04.2009 s-a efectuat CT torace și abdomen cu substanță de contrast. Au fost descrise următoarele: masă cu densitate de țesut moale, cu structură neomogenă, contur neregulat, imprecis delimitat, cu dimensiuni de 43/28 mm, localizată mediastinal anterior, paratraheală dreapta, cu plan de clivaj aparent cu elementele vasculare paramediastinale dreapta, cu efect de masă asupra peretelui lateral drept al traheei. Masă cu același pattern localizată subclavicular dreapta cu dimensiuni de 35/28 mm. Blocuri adenopatică rotunde localizate hilar dreapta, infracarinar, cu dimensiuni maxime de 20 mm. Adenopatii abdominale peritrunchi celiac numeroase, cea mai mare localizare peritrunchi celiac drept, cu dimensiuni de 34/23 mm (fig.1, 2 și 3).

Examinarea fibro-bronhosopică nu a relevat elemente patologice.

În urma consultului pneumologic se decide internarea la chirurgie toracică în vederea efectuării biopsiei. Diagnosticile la externare din clinica de boli infecțioase au fost: *Masă tumorală mediastinală anterioară paratraheală dreapta; Poliadenopatii mediastinale, subclavicular dreapta și abdominale; Sindrom febril prelungit de etiologie neprecizată; Candidoză orofaringiană.*

Pacientul a fost internat în Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara secția Chirurgie Toracică în perioada 22.04-07.05.2009. S-au practicat mediastinoscopie și biopsie a tumorii mediastinale. Examenul histopatologic a plecat pentru un proces inflamator necrotizant nespecific, diagnosticul la externare fiind: *Adenopatie paratraheală secundară unei inflamații cronice nespecifice.*

Pacientul a continuat să fie febril, fără alte acuze subiective. În urma consulturilor efectuate (boli infecțioase, pneumologie) se decide reinternarea pacientului la chirurgie toracică în vederea reevaluării (09.06-19.06.2009). S-a practicat mini-toracotomie axilară spațiul III intercostal stânga videoasistată, biopsie ganglionară axilară, biopsia tumorii mediastinale. Examenul histopatologic al ganglionului a relevat limfadenită reactivă nespecifică, dar în fragmentul tumoral s-au pus în evidență arii extinse de necroză astructurată, cu contur serpiginos, bordurate de histiocite epitelioidale în aranjament palisadat și histiocite gigante multinucleate de tip Langhans (fig. 4 și 5). Diagnosticul la externare: *Tuberculoză ganglionară mediastinală.* Bacterioscopia directă efectuată din cazeumul ganglionar a fost negativă, dar cultura a fost pozitivă pentru bacilul Koch.

Din data de 22.06.2009 s-a instituit tratament antituberculos cu rifampicină 600 mg/zi, hidrazidă 300 mg/zi, etambutol 1,6 g/zi, pirazinamidă 2 g/zi în regim de 7/7 după care pacientul a devenit afebril și a evoluat favorabil până în prezent. Din data de 01.09.2009 a continuat tratament cu rifampicină plus hidrazidă.

Discuții

Sindromul febril prelungit de etiologie neprecizată este o entitate clinică ce reprezintă o provocare pentru clinician, infecția tuberculoasă fiind o cauză frecventă a febrei prelungite.

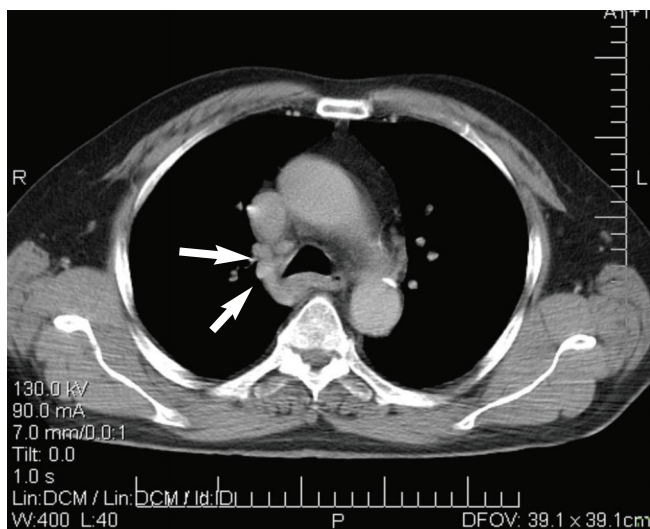
Figura 1.
B.N. CT torace. Tumoră paratraheală



Figura 2.
B.N. CT torace. Tumoră paratraheală



Figura 3.
B.N. Adenopatii mediastinale



gite. Limfadenita tuberculoasă este una din cele mai des întâlnite forme de manifestare a tuberculozei extrapulmonare^{12,13}.

Mediastinul este o „cutie a Pandorei“ atât prin dificultatea abordării directe, cât și prin faptul că în el coexistă o mulțime de sisteme: respirator (trahee, bronhii, pleură), cardiovascular (cord, artere, vene), digestiv (esofag), limfatic (ganglioni), nervos – susceptibile de a genera o patologie complexă și adesea asociată din cauza raporturilor de contiguitate. Doar în rare situații localizarea într-un anumit etaj al mediastinului poate sugera cu probabilitate mare un anumit diagnostic: timomul (în etajul supero-anterior), tumori neuroase (în șanțul costo-vertebral), chist pleuro-pericardic (în sinusul cardiofrenic drept). În majoritatea cazurilor se impune explorarea neinvazivă CT/angioCT/PET sau/și invazivă: mediastinoscopie, toracoscopie, toracotomie minimă, puncție transtoracică cu ac fin, însoțite de recoltarea de biopsii^{6,9}. În țara noastră patologia mediastinală este dominată de proce-

se infecțioase, până la vârsta de 35-40 de ani și de cele tumorale peste această vârstă.

Diagnosticul de tuberculoză mediastinală este dificil datorită faptului că semnele clinice sunt nespecifice, modificările parenchimatose nu sunt caracteristice, indicele diagnostic al metodelor de laborator de rutină este scăzut și trăsăturile radiologice specifice sunt absente. În ordinea frecvenței sunt afectate următoarele stații ganglionare: grupul paratraheal, interbronhial și inter-traheo-bronșic.

Mediastinul este una dintre cele mai importante intersecții a căilor limfatice profunde din organism și poate cumula o patologie ganglionară deosebit de bogată. Adenopatiile mediastinale pot fi:

- *benigne*, cu caracter inflamator sau reaccional: în tuberculoză, sarcoidoză, histoplasmoză, bronhopneumonii acute sau cronice, microbiene (stafilococice) sau virale (gripa, varicela), micotice (histoplasmoza, moniliaza),

Figura 4.

B.N. Biopsie – fragmente tumoră mediastinală. Colorație HE: celule gigante Langhans (1), macrofage epitelioidoide (2), necroza astructurată (3,4).

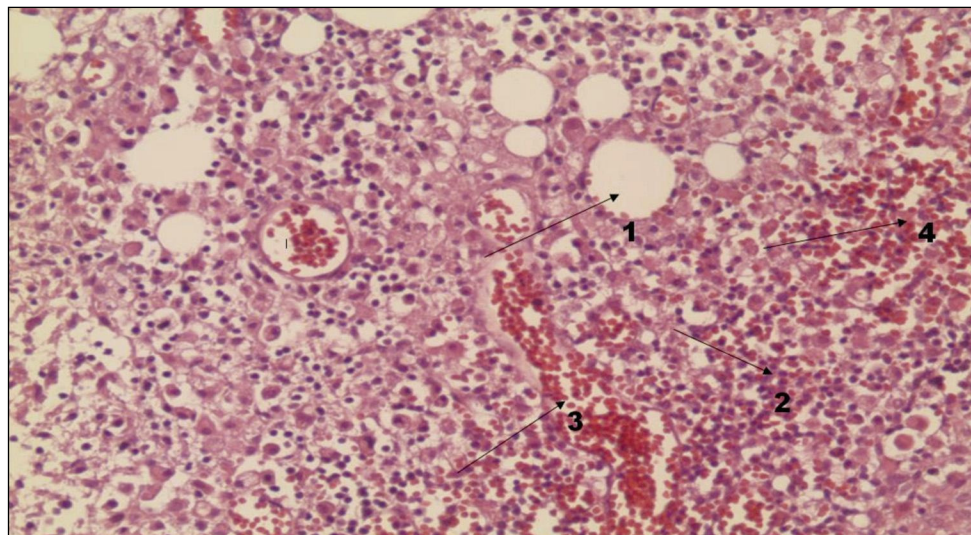
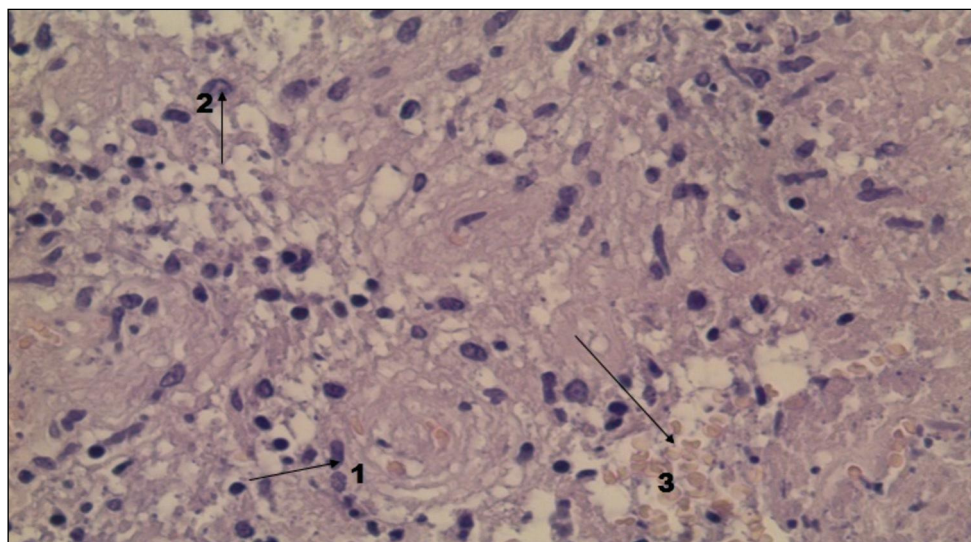


Figura 5.

B.N. Biopsie – fragmente tumoră mediastinală – colorație tricrom Masson. Celulă gigantă Langhans (1), macrofag (2), zonă de necroză (3).



pneumoconioze (silicoze), parazitoze (filarioza), colagenoze (periarterita nodoasă).

- *maligne*: în hemopatii maligne (leucemii, limfoame Hodgkiniene și non-Hodgkiniene), neoplasme bronhopulmonare proximale, distale (bronșiolo-alveolare) sau cu diverse alte localizări (epitelioame esofagiene, amigdaline, de tiroidă, sân, glande suprarenale, rinichi, testicul).

Imagina bosoletă, paratraheală evidențiată pe radiografia toracică și CT a orientat (prin aspect, vârsta, sexul pacientului) spre o tumoră, dar prin febra persistentă (valori ce depășeau 38°C) și sindromul inflamator nespecific și anemic (tabel I), spre o cauză infecțioasă (adenopatie tuberculoasă) sau chiar o tumoră necrozată și suprainfectată. Prima biopsie a tumorii mediastinale nu a fost edificatoare, ceea ce ne-a obligat la axarea cercetărilor ulterioare pe diagnosticul diferențial al adenopatiilor mediastinale și abdominale.

Adenopatia paratraheală secundară unei inflamații cronice nespecifice a fost exclusă prin absența unui focar primar și prin lipsa de răspuns la tratamentele antibiotice repetate, cu spectru larg pe care le-a efectuat pacientul.

Persistența sindromului febril, absența unor cauze evidente ale masei tumorale mediastinale ne-au obligat să păstrăm în atenție etiologia tuberculoasă și să recomandăm efectuarea toracotomiei și repetarea examinărilor morfopatologice din fragmentele recoltate.

La pacientul prezentat diagnosticul etiologic al maselor ganglionare a fost stabilit cu întârziere datorită particularităților cazului (lipsa adenopatiilor periferice echivalente, absența semnelor de impregnare caracteristice infecției tuberculoase, a deficitului ponderal etc.), precum și imposibilității evidențierii leziunilor histopatologice caracteristice din fragmentul recoltat inițial prin mediastinoscopie și a neefectuării testului

Quantiferon TB-gold din motive tehnice în acel moment. Cu toate acestea, mediastinoscopia a fost utilă pentru excluderea unui proces malign posibil.

Tabloul clinic a fost dominat de acuzele legate de esofagiata de reflux, semnele respiratorii au lipsit cu desăvârșire. Nu am putut evidenția un deficit de apărare imună umorală sau celulară (ELFO, CD4) sau o patologie asociată cu imunodepresie (serologie ELISA HIV1-HIV2 negativă, PSA și CA19-9 normale). De remarcat leucocitoza ($11760/\text{mm}^3$) cu neutrofilie (82,9%) la determinări repetate, care nu sunt caracteristice infecției tuberculoase.

Concluzii

Baciloscopia directă, culturile negative, chiar și lipsa evidențierii histopatologice a granuloamelor specifice nu exclud diagnosticul de tuberculoză.

În caz de suspiciune clinică documentată, utilizarea judicioasă a metodelor de diagnostic invazive de confirmare a diagnosticului, precum și instituirea precoce a tratamentului antituberculos și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse la terapie reprezintă managementul de succes al cazurilor de tuberculoză extrapulmonară. Munca în echipă formată din infecționist (diagnostic de etapă), chirurg toracic, morfopatolog (diagnostic etiologic) și pneumoftiziolog (tratament) ameliorează prognosticul acestei categorii de pacienți.

Utilizarea pe scară mai largă a metodelor moderne (Quantiferon TB gold, evidențierea ADN prin PCR etc.) vor facilita diagnosticul tuberculozei ganglionare.

Având în vedere creșterea numărului persoanelor infectate cu virusul HIV, vom întâlni mai frecvent pacienți cu adenopatii mediastinale tuberculoase asemănătoare cazului prezentat.

Bibliografie

1. Talavera W, Miranda R, Lessnau KL, Klapholz A. Extrapulmonary tuberculosis. Tuberculosis: current concepts and treatment CRC Press 2001: 143-146.
2. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam PH* 2005; 9(72):1761-1763.
3. Demirkaya E, Atay A, Kysmet E, Kocaoğlu M, Taşlar E, Köseoğlu V. Primary pulmonary tuberculosis presenting with mediastinal mass. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 132-134.
4. SardaDK, Kothari P, Adivarekar P, Dipali R and Bharati K. Atypical presentation of tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2006; 53:223-226.
5. Hajjar W, Elmedany Y, Bamousa A, Saladein M, Ashour M, Fouda M, Al-Kattan K. Diagnostic Yield of Mediastinal Exploration. *Med Principles Pract* 2002;11:210-213.
6. Sayar A, Ölçmen A, Metin M, Güleç H, Demir A, Ölçmen M. Role of Mediastinoscopy in Intrathoracic Tuberculous Lymphadenitis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2000;8:253-255.
7. Bilaceroglu S, Gunel O, Eris N, Cagirici U, Mehta AC. Transbronchial Needle Aspiration in Diagnosing Intrathoracic Tuberculous Lymphadenitis. *Chest* July 1, 2004 126:259-267.
8. Khan BM, Akhtar M, von Sinner W, Abderrezak M. CT-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis of Mediastinal Tuberculosis. *Chest* 1994;106:1329-1332
9. Gulati M, Venkataramu NK, Gupta S, Sood BP, Sheena D, Gupta SK, Suri S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in mediastinal tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12):1164-1168.
10. Naeini AM, Foroozmehr A, Tabatabae A. Mediastinal lymph node tuberculosis in an adult: a case report. *JRMS* 2006; 11(6): 415-417.
11. Humphries M.J, Lam W.K. Non-respiratory tuberculosis. Clinical Tuberculosis Chapman and Hall London 1998;175-204.
12. Justo E, Lado F, San Miguel A, Tellechea JI, Juega Puig J, Castro MA. Mediastinal tuberculosis as a cause of fever of unknown origin. *An Med Interna*. 1992; 9(8):386-8.
13. Meral M, Akgun M, Kaynar H, Mirici A, Gorguner M, Saglan L, Erdogan F. Mediastinal lymphadenopathy due to mycobacterial infection. *Jpn J Inf Dis* 2004;57:124-126.