



## **Linfoadenopatia cervicale in età pediatrica: inquadramento diagnostico**

Leoni M.C., Pizzo D., Rundo B., Tasso G., Marchi A.

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

### **INTRODUZIONE**

In età pediatrica la presenza di linfonodi palpabili in sede laterocervicale è un reperto estremamente comune, che esprime il fisiologico interessamento del tessuto linfatico e immunitario in seguito a comuni episodi flogistici a carico del rinofaringe.

Si rende, pertanto, opportuno un accurato inquadramento diagnostico differenziale delle linfoadenopatie laterocervicali: una tumefazione in tale sede, infatti, potrà essere di natura parotidea (igroma cistico, emangioma, linfoadenite, parotite, sindrome di Sjogren, linfofoma), retro-auricolare (linfoadenite, cisti del primo solco brachiale, cisti squamosa epiteliale), sottomentale (linfoadenite, igroma cistico, cisti del dotto tireoglossa, cisti dermoide, scialoadenite), sottomandibolare (linfoadenite, igroma cistico, scialoadenite), giugulo-digastrica (linfoadenite, cisti squamosa epiteliale, cisti

del primo solco brachiale, tumore parotideo), della linea mediana (linfadenite, cisti del dotto tireoglosso, laringocele), dell'area mastoidea anteriore (linfadenite, cisti del secondo e terzo arco brachiale, pilomatrixoma, tumori rari), dell'accessorio spinale (linfadenite, linfoma, metastasi dal rinofaringe), paratracheale (tiroide, paratiroidi, diverticolo esofageo), sopraclavicolare (igroma cistico, lipoma, linfoma, metastasi, pneumatocele del lobo superiore) e soprasternale (tiroide, lipoma, cisti dermoide, timo, massa mediastinica). Si tratta di una sede solitamente benigna, ma è importante ricordare che la maggior parte dei tumori primitivi o secondari si manifesta proprio a livello cervicale.

### **CASO CLINICO**

A. W., 2 anni

W. è nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa (peso alla nascita =3080 gr). Periodo perinatale riferito nella norma.

Il piccolo ha sempre sostanzialmente goduto di buona salute, con accrescimento staturo-ponderale riferito regolare e acquisizione delle tappe psicomotorie nella norma.

In data 2 Marzo 2009 il bambino ha iniziato a presentare febbre associata a comparsa di linfadenomegalia laterocervicale destra, per cui è stato valutato dal Curante che ha prescritto terapia antibiotica con amoxicillina e acido clavulanico. La sera stessa, per persistenza della sintomatologia, il piccolo è stato condotto dai genitori presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale di Vigevano dove è stata confermata la terapia in atto.

In data 03/03/09, W. ha presentato un brusco rialzo febbrile (TC 40.9°C) seguito da episodio caratterizzato da perdita di coscienza, scialorrea e scosse

tonico cloniche agli arti superiori, di durata non meglio precisata. Per tale motivo è stato contattato il Servizio 118 che ha condotto il piccolo presso il Pronto Soccorso Pediatrico di questa Clinica.

All'arrivo in Pronto Soccorso il piccolo si presentava cosciente e in buone condizioni generali. In tale sede, in considerazione dell'accaduto e della tenera età del bambino, si è deciso per il ricovero per effettuare gli accertamenti e le cure del caso.

All'ingresso W. si presentava in condizioni generali complessivamente buone, cosciente. All'esame obiettivo, peso corporeo =10.800 Kg., saturazione d'ossigeno pari a 97% in aria ambiente, cute secondo etnia, mucose rosee e normoidratate, cavo orale deterso e faringe roseo. All'obiettività toracica apprezzabili ronchi su tutto l'ambito, all'obiettività cardiaca toni cardiaci validi, ritmici, pause apparentemente libere da soffi, all'obiettività addominale addome non valutabile per pianto, ernia ombelicale. Apparato scheletrico: normale all'apparenza. Genitali esterni: di tipo maschile, impuberi, normoconformati. Sistema nervoso normale, sensorio integro, motilità attiva, tono muscolare e coordinazione normale.

L'esame obiettivo delle stazioni linfonodali mostrava marcata linfadenomegalia laterocervicale interessante tutti i linfonodi della catena. Nel corso della degenza, ad una più accurata valutazione clinica, sono state inoltre riscontrate microadenia in sede sovraclaveare sinistra e in sede ascellare e inguinale bilateralmente.

All'ingresso in reparto W. ha presentato alcune puntate febbrili e in data 3/3/09 un episodio, in corso di rialzo febbrile (TC 40.2°C), di difficoltà respiratoria e *morsus* della lingua, di durata di pochi secondi e di risoluzione spontanea. Per tale motivo il piccolo è stato posto inizialmente in terapia

con paracetamolo endovena, con beneficio e senza presentare ulteriori episodi critici. A completamento diagnostico, il piccolo ha eseguito EEG in apiressia. Dal 7/3/09 W. si è sempre mantenuto apiretico.

In considerazione del riscontro di ronchi diffusi all'ascultazione del torace, in data 3/3/09 è stata richiesta radiografia del torace che ha evidenziato flogosi bronchiale, per cui il piccolo è stato posto in terapia antibiotica e mucolitica per via parenterale, con progressivo miglioramento fino alla normalizzazione, dell'obiettività clinica. In data 3/03/09 W. è stato sottoposto ad esame radiologico del torace, che ha mostrato "gabbia toracica con coste simmetriche e restanti elementi scheletrici nei limiti ove correttamente riprodotti. Campi polmonari normoespansi, indenni allo stato attuale da lesioni di tipo addensante in atto, dal disegno però accentuato e congesto in sede centrale come per iperemia da flogosi bronchiale. Aia cardiaca dai contorni netti (destra in parte nascosta dal timo) e volume nei limiti. Emidiaframmi regolari. Media distensione gassosa gastrica".

In data 5/03/09 W. è stato sottoposto ad ecografia dei tessuti molli: "le scansioni eseguite con sonda da 6-18 MHz in corrispondenza delle tumefazioni retro e sotto-mandibolari, bilateralmente, mostrano numerosi linfonodi aumentati di volume (il maggiore ha diametri di 38x13 mm), ovalari e tondeggianti, a contorni ben definiti, senza ilo esogeno visibile, senza segni di col liquazione e con vascolarizzazione piuttosto regolare al Doppler colore. Il linfonodo di maggiori dimensioni apprezzabile a destra mostra anche numerose immagini ipoecogene con centro esogeno diffuse a tutto il parenchima. L'aspetto dei linfonodi sembra suggerire una patologia non batterica; sarebbe opportuna prosecuzione delle indagini mediante agoaspirato, anche per

escludere eventuale linfoma di Burkitt, data l'anamnesi epidemiologica. Linfadenomegalia bilaterale con caratteristiche che tenderebbero ad orientare per una patologia non batterica”.

In data 4 e 5/3/09 sono state quindi eseguite sierologie virali (CMV (IgG pos, IgM neg); HSV 1 e 2 (negativo); EBV (IgG e IgM pos, EBNA neg); parotite (IgG pos); parvovirus B19 (IgG neg, IgM pos); poliovirus (pos), CMV DNA (neg); EBV DNA (pos); parvovirus B19 e adenovirus DNA (neg)) e in data 12/03/09 sierologia per Leishmania, risultata negativa. Sono inoltre state eseguite sierologie batteriche, risultate negative per Bartonella, Brucella, Borrelia e Yersinia.

Per il riscontro, all'esame obiettivo dell'addome, di modesta epatosplenomegalia e linfadenomegalia diffusa, sono stati eseguiti ecografia addominale che ha confermato presenza di splenomegalia ed ecografia dei tessuti molli suggestiva per patologia non batterica, meritevole, quindi, di ulteriori accertamenti.

Il piccolo è stato quindi sottoposto a biopsia della tumefazione linfonodale in sede laterocervicale destra: il referto anatomopatologico (18/03/09) ha mostrato “linfonodo con fibrosi capsulare, come da esiti infiammatori, talora a estensione intraparenchimale in bande e sottili tralci. Parziale rimaneggiamento quantitativo della popolazione linfoide, che presenta sparsi follicoli B, alcuni con modificazioni qualitative (centri inizialmente regrediti, “Castleman-like”); espansione paracorticale, ove è presente una abbondante popolazione di cellule tipo “antigen presenting” S1000+, frammiste ad istiociti epitelioidi, sparsi e in piccoli aggregati. Negative le immunocolorazioni con gli anticorpi anti CD15 e anti CD30, per la ricerca di cellularità hodgkiniana.

Conclusioni relativamente al linfonodo in esame: reperti non specifici, prevalente attivazione paracorticale e modificazioni in parte regressive”.

## **DISCUSSIONE**

L'inquadramento diagnostico delle linfadenomegalie rappresenta una delle problematiche con le quali il pediatra si confronta più frequentemente. Pur trattandosi, nella maggior parte dei casi, di iperplasia linfatica reattiva, ovvero di una risposta transitoria ad un'infezione locale o generalizzata benigna, l'aumento di dimensioni, i cambiamenti di consistenza e la presenza di una linfoghiandola apprezzabile in una sede non abituale (sovraclavare, epitrocleare, poplitea) possono essere l'espressione di una malattia a prognosi severa.

Al pediatra possono presentarsi 4 entità cliniche, distinguibili in base alle caratteristiche cliniche del linfonodo interessato (presenza o assenza di segni di flogosi) ed alla sua distribuzione.

*Poliadenopatie sistemiche*: si presentano generalmente senza dolore né segni di suppurazione e, nella maggior parte dei casi, con una sintomatologia generale associata che spesso prevale sull'adenopatia (febbre, esantema, calo ponderale). Può concomitare splenomegalia. In queste forme il sistema linfatico è globalmente interessato da un processo che può essere:

- infettivo (mononucleosi, sindrome mononucleosica, toxoplasmosi, infezione da HIV)
- immunologico (Kawasaki, sindrome mononucleosica da farmaci, sarcoidosi)

- tumorale (leucemia-linfoma, istiocitosi in tutte le tre forme maligna, virus-associata, di langerhans)
- da difetto di difese (ipogammaglobulinemia comune variabile, cgd, malattia di chediak-higashi)
- da malattia da accumulo (morbo di Gaucher, malattia di Niemann-Pick B e C, morbo di Tangier).

Le prime tre categorie raggruppano la stragrande maggioranza dei casi.

Linfoadenopatie simmetriche: sono prevalentemente latero-cervicali:

- la linfoadenopatia si associa a febbre e faringo tonsillite.
- l'adenopatia (che può essere simmetrica, ma più spesso è asimmetrica) si associa a febbre >5 giorni, cheilite, eritema palmo-plantare, congiuntivite e *rash* cutaneo polimorfo. La prima diagnosi è quella di malattia di Kawasaki.
- la linfoadenopatia è associata a calo ponderale, dolori ossei, astenia, pallore. La diagnosi di malignità (linfoma, istiocitosi) è da prendere in considerazione in prima battuta (emocromo, indici di flogosi, isoenzimi LDH, biopsia linfonodale e/o puntato midollare da inviare a centro di riferimento).

Linfoadenopatia asimmetrica con segni di flogosi: frequentemente localizzata in sede laterocervicale, ma anche in altre sedi:

- ad insorgenza acuta (pochi giorni); linfonodo dolente, con cute arrossata, con precoce tendenza alla colliquazione. il paziente è per lo più di età <2 anni. Si tratta di una linfoadenite da piogeni (stafilococco aureo, streptococco piogene). Trattamento antibiotico empirico (amoxicillina+acido clavulamico *per os*; ceftriaxone per via intra-muscolo). Gli esami generali non sono necessari.

- ad insorgenza subacuta (giorni-settimane): la flogosi è comunque discreta, può non essere riconoscibile clinicamente (dolorabilità lieve, rammollimento tardivo). Se il colorito della cute è roseo-lilla, la diagnosi di infezione da micobatterio (non tubercolare) è molto probabile; se la cute è perfettamente rosea, se c'è storia recente di contatto con felini (specie se cuccioli); se concomita febbre, se si riviene il granuloma di inoculo, la diagnosi di linforeticulosi benigna (bartonellosi) è più probabile. Tre altre diagnosi sono da prendere in considerazione alternativamente, qualora non si riesca a porre la diagnosi eziologica certa e/o qualora l'evoluzione fosse diversa dall'attesa:

- *adenite da mycobacterium bovis* (storia di assunzione di latte da bovini non vaccinati, *mantoux* francamente positiva, isolamento, lunga persistenza della malattia, calcificazioni, ricadute dopo intervento apparentemente radicale): in questo caso una terapia antibiotica protratta (streptomina, isoniazide, rifampicina) deve completare la terapia chirurgica, comunque indicata;
- *tularemia* (morso di selvatico, abitudine alle passeggiate in campagna, febbre alta, resistenza al trattamento): la diagnosi è sierologica;
- *linfadenite eosinofila* (storia di puntura di insetto).

Adenopatia asimmetrica senza segni di flogosi: in questa categoria la diagnosi da escludere in prima battuta è una patologia maligna:

- nelle adenopatie ascellari, inguinali o epitrocleari ricercare comunque una lesione delle estremità rispettive che possa indicare una possibile porta di ingresso per una infezione con adenopatia reattiva non suppurativa;

- in questi casi, e nelle adenopatie laterocervicali ad evoluzione discreta, con diametro massimo  $>2$  cm consideriamo comunque le possibilità infettive, immunologiche, da difetto di difese, da accumulo, da patologia maligna. Esami di esami di *routine* (emocromo, VES, PCR, LDH, anticorpi anti-borrelia e anti-toxoplasma, *mantoux*) Se gli esami sono negativi, un'attesa di qualche settimana e il controllo, eventualmente ecografico, delle dimensioni del linfonodo costituiscono una scelta corretta;
- se il linfonodo, invece, è in sede sopraclaveare (o in altra sede atipica), e/o se la sua crescita è stata rapida e/o se sono già stati acquisiti esami che giustifichino un sospetto, l'approccio deve essere più diretto e senza attese (rx torace, biopsia).

L'*iter* diagnostico prevedrà, quindi:

- un'accurata indagine anamnestica, volta a stabilire la durata e l'evoluzione temporale della tumefazione;
- un esame obiettivo attento e sistematico: sede, dimensioni, consistenza, superficie, mobilità sui piani superficiali e profondi.
- Valutazione del rischio: una linfadenomegalia deve essere considerata ad alto rischio, meritevole di approfondimento diagnostico se compare in sede sovraclaveare, se ha una localizzazione monolaterale, diametro superiore a 2-3 cm e duri più di tre settimane, se mostra un aspetto confluyente o interessa diversi linfonodi di una stessa stazione da più di tre settimane.
- diagnosi eziologica: emocromo completo con formula, indici di flogosi, intradermoreazione secondo Mantoux, sierologie virali, batteriche e per micobatteri atipici, radiografia del torace, ecografia,

ago aspirato/ago biopsia, eventualmente seguite da scintigrafia con gallio nel sospetto di una neoplasia, oppure con MIBG nell'ipotesi di un neuroblastoma, suggerita da un aumento del VMA urinario, oppure con neutrofili o anticorpi marcati nel dubbio di un focolaio flogistico. Livelli elevati di LDH sono tipicamente associati ai linfomi non Hodgkin, mentre sono spesso normali nella malattia di Hodgkin.

È importante ricordare che la maggioranza dei bambini con la localizzazione cervicale rientra nella categoria a basso rischio, anche se non si può non ricordare come circa 1/3 dei linfomi non Hodgkin interessi inizialmente i linfonodi periferici, che nella metà dei casi sono in sede laterocervicale.

## **CONCLUSIONI**

In età pediatrica il riscontro di una tumefazione linfonodale rappresenta un'evenienza estremamente frequente: tale fatto può essere l'espressione di una patologia a prognosi severa, per cui si rende necessario un rapido e corretto inquadramento diagnostico.

Un'accurata indagine anamnestica (che riveli ripetuti contatti con animali, quali i gatti, viaggi, lesioni cutanee), in concomitanza di sintomatologia clinica spesso aspecifica (febbre, malessere, accompagnati dai segni tipici di infiammazione, in assenza di alterazioni caratteristiche della conta leucocitaria o di sintomi sospetti, quali il prurito) e un esame obiettivo (volto alla ricerca di eventuali segni di infezione a livello degli arti inferiori) completato da un esame fisico accurato (con riscontro di linfonodo/i tumefatti, di consistenza molle, dolenti sia spontaneamente che alla palpazione, con cute sovrastante arrossata e calda), possono indirizzare correttamente il processo diagnostico.

Il riscontro di linfadenopatia regionale colliquativa torpida, in genere monofocale, accompagnata da febbre, ci deve portare a sospettare infezioni dell'area drenata, mentre sintomi sistemici, quali febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne, cambiamenti dell'umore, dolori ossei, tosse ci orienteranno verso una malattia sistemica.

Tali indagini devono, poi, essere completate da opportune analisi laboratoristiche. Le indicazioni all'esecuzione della biopsia, al massimo entro 3-4 settimane dall'insorgenza dei sintomi, sono rappresentate, oltreché da indizi di malignità o dal riscontro di sede atipica, anche dalla mancata diagnosi, dalla persistenza della tumefazione o da un suo aumento di dimensioni.

### **RIASSUNTO**

In età pediatrica la presenza di linfonodi palpabili in sede laterocervicale è un reperto estremamente comune: si rende, pertanto, opportuno un accurato inquadramento diagnostico differenziale. Una tumefazione in sede laterocervicale potrà essere di natura malformativa, parotidea, tiroidea, timica, metastatica o linfonodale (linfadenite o linfoma). Si tratta nella maggior parte dei casi, di iperplasia linfatica reattiva, ma è importante ricordare che la maggior parte dei tumori primitivi o secondari si manifesta proprio a livello cervicale.

L'iter diagnostico prevedrà un'accurata indagine anamnestica, un attento esame obiettivo, con valutazione del rischio (una tumefazione in sede laterocervicale può essere, infatti, l'espressione di una patologia a prognosi severa), al fine di giungere, mediante criteri clinici, laboratoristici e strumentali, a una diagnosi eziologica.

## SUMMARY

The diagnosis of cervical lymphadenitis relies classically on the association of epidemiological, clinical and bacteriological criteria. Regional lymphadenopathy commonly involves only a single node of cervical localization. The diagnosis should exclude malformations (the most common malformations of the laterocervical region are cysts and fistulas of the second cleft followed by those of the first cleft, those of the fourth pouch and thymic cysts) but it is also important to exclude a malignant disease. However, diagnosis of lymphadenitis of the laterocervical region can be problematic and viral, bacterial and mycobacterial pathogen which might be overlooked or misidentified in routine laboratory testing. Diagnosis of cervical lymphadenitis is usually straightforward: it includes anamnesis, physical examination, laboratory results and eventually cervical CT scan.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benesch M, Kerbl R, Wirnsberger A et al, Peripheral lymphadenopathy in childhood--recommendations for diagnostic evaluation. *Klin Pediatr* 2000;212(5):277-282
2. Burgio GR, Perinotto G, Ugazio AG. *Pediatria Essenziale*. UTET, Torino 1997 (IV Ed.)
3. Burgio GR, Pession A. *Ematologia e Oncoematologia Pediatrica*, UTET, Torino.
4. Gessain A. Human herpesvirus 8 (HHV-8): clinical and epidemiological aspects and clonality of associated tumors. *Bull Acad Natl Med* 2008;192(6):1189-1204
5. Hyland KA, Brennan R, Olmsted SB et al. The early interferon response of nasal-associated lymphoid tissue to *Streptococcus pyogenes* infection. *Immunol Med Microbiol* 2009;55(3):422-431
6. Messina M, Carfagna L, Meucci D et al. Cervical lymphadenitis caused by mycobacteria. Our experience. *Minerva Chir* 2000;55(12):847-853

7. Messineo A, Codrich D, Franchi A et al. Congenital laterocervical complex masses: Are they all lymphangiomas?. *J Pediatr* 2005;147(1):121
8. Nicollas R, Guelfucci B, Roman S et al. Congenital cysts and fistulas of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;55(2):117-124
9. Oguz A. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):549-561
10. Rose M, Kits R, Mischke A et al. Lymphadenitis cervicalis due to *Mycobacterium interjectum* in immunocompetent children. *Acta Paediatrica* 2007;93(3):424-426

