LINFOADENOPATIE NEOPLASTICHE

INQUADRAMENTO

e

APPROCCIO CLINICO

Uno dei “Maestri”

Sir Thomas Hodgkin

(17/08/1798 - 05/04/1866)

British physician, considered one of the most prominent **pathologists** of his time and a pioneer in **preventive medicine**. He is now best known for the first account of **Hodgkin's disease**, a form of **lymphoma** and **blood disease**, in 1832

Diagnosi Differenziale

La osservazione di una adenopatia localizzata o sistemica in un/una paziente costituisce uno dei più difficili banchi di prova della capacità di diagnosi differenziale

Il Timore del BIS

Viviana Vanin

Occhio Clinico

www.occhioclinico.it

**Proprietario ed Editore
Il Sole 24 ORE S.p.A.**

n°4, pag 04-10; aprile 2007

Nell'arco di un mese mi sono capitati due casi di **rigonfiamenti laterocervicali** e, come spesso accade, l'esito del primo ha influenzato il mio modo di muovermi nel secondo.

Dapprima è arrivata in ambulatorio Adele B. di **77 anni**, in discrete condizioni generali, a parte i dolori derivanti dagli esiti di una protesi alla spalla e le artralgie ricorrenti per un'artrite reumatoide sieronegativa: aveva notato la comparsa di **linfonodi sul collo a sinistra**. Alla palpazione mi sono sembrati grandi al massimo 2 centimetri, di consistenza duro elastica e non dolenti.

L'obiettività per il resto era negativa. Tutti gli esami di routine, compresi gli indici infiammatori, erano nei limiti di norma, mentre l'ecografia richiesta con urgenza parlava di un **pacchetto di linfonodi aumentati di dimensioni in sede retroangolomanibolare e numerosi altri lungo la catena laterocervicale posteriore fino allo sternocleidomastoideo**. La biopsia escissionale di uno dei linfonodi rivela un **linfoma diffuso a grandi cellule B**.

Quando, quindici giorni dopo, ho visitato Monica N, **quarantenne**, reduce da una vacanza in campeggio in Croazia, con una **grossa ghiandola laterocervicale destra seguita da una seconda in regione parotidea sinistra**, mi sono molto preoccupato per la consistenza duro elastica dei linfonodi, non dolenti e senza sintomatologia associata. Pur temendo il peggio, le ho chiesto, oltre agli indici infiammatori, anche gli anticorpi anti-Epstein Barr virus, citomegalovirus e **TOXOPLASMA**. Fortunatamente sono risultate **positive sia le IgM sia le IgG per quest'ultimo**. L'ecografia del collo ha rivelato linfonodi laterocervicali di 8-12 mm, bilaterali e posteriori allo sternocleidomastoideo destro di tipo reattivo (aspetto fusato, assenza di coalescenza, visibilità del centro germinativo) e due aree ipoecogene di 11-12 mm a margini netti nella parotide sinistra (possibili linfonodi infiammatori). **Dopo un paio di settimane i linfonodi si sono spontaneamente ridotti di dimensione e dopo un mese sono del tutto scomparsi.**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Primo fattore da tenere in considerazione:

ETA'

Età pediatrica: forte prevalenza delle forme reattive-infettive (iperplasia reattiva). In varie casistiche con effettuazione di biopsia, **eziologia neoplastica < 15% dei casi**

Attenzione alle localizzazioni sovracclavicolari !

Uno studio che ha valutato 239 bambini fino a 16 anni di età che hanno effettuato una biopsia linfonodale superficiale, ha invece evidenziato **un'eziologia maligna nel 60% circa dei linfonodi sopraclavicolari** valutati

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Andando nella età adulta:

ETA'

Al di sotto dei 30 anni: l'80% delle linfadenopatie è benigno

A di sopra ai 40 anni (specialmente nei fumatori): il 75% delle linfadenopatie sono neoplastiche: linfomi, metastasi di carcinomi.

Cerca

Google

Differential diagnosis of lymphadenopathy

Web

Risultati **1 - 10** su circa **770.000** per **differential diagnosis of lymphadenopathy**.
(**0,30** secondi)

[Home Page](#) > [News & Publications](#) > [Journals](#) > [American Family Physician®](#)

[Advanced Search](#)

Remember [SEARCH](#) [AAFP](#) [Help](#)

American Family Physician

PUBLISHED BY THE AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS

OCTOBER 15, 1998

Please

E

[ABOUT US](#)

[NEWS & PUBLICATIONS](#)

[MEMBERS](#)

[CME CENTER](#)

[CLINICAL & RESEARCH](#)

[PRACTICE MGMT](#)

[POLICY & ADVOCACY](#)

[CAREERS](#)

COVER STORY

Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation

ROBERT FERRER, M.D., M.P.H.,
University of Texas Health Sciences Center at San Antonio,
San Antonio, Texas

Although the finding of lymphadenopathy

DiagnosisPro[®] Free Online Differential Diagnosis Tool

For *multiple* symptoms, labs, X-ray, ECG, CT-Scan, MRI results & more

[Submit](#)

[Differential Diagnosis](#)
[Disease Information](#)
[Disease Comparison](#)

Search

Browse

[+] Search Tips

Clinical: [Sign & Symptoms](#),
[Diseases & Conditions](#), [Lab Results](#)

Imaging: [X-ray](#), [MRI](#), [CT-Scan](#),
[Ultrasound](#), [Nuclear Medicine](#)

Diagnostics: [EKG](#), [EEG](#),
[Pathology](#), [PFT](#)

Risk Factors: [Residence & Travel](#),
[Ethnicity](#), [Activities](#), [Occupation](#)

Did you mean [differential diagnosis of lymphadenopathy](#)?

Differential
Diagnosis for
Lymphadenopathy

Cenni di ANATOMIA

• 1mm <> 2cm

• linfonodi *cervicali, ascellari, inguinali* più frequentemente palpabili nel bambino.

• linfonodi *preauricolari, epitrocleari, sovraclaveari, poplitei, addominali, mediastinici* aumentati di volume sempre patologici.

• Stazioni linfonodali:

Testa-collo:

Preauricolari
Retronucali
Sottomandibolari
Laterocervicali

Torace:

Sovraclaveare
Ascellari
Mediastinici

Addome:

Addomio-pelvici
Iliaci
Inguinali

Arti:

Epitrocleari
Poplitei

Struttura del linfonodo

Drenaggio dei linfonodi regionali

Testa-collo

Linfonodi pre-auricolari: palpebre, congiuntive, guancia, cuoio capelluto temporale

Linfonodi nicali: cuoio capelluto posteriore

Linfonodi sottomascellari: denti, gengive, lingua, mucosa orale

Linfonodi latero-cervicali: lingua, orecchio esterno, parotide, tessuti superficiali testa-collo, laringe, trachea, tiroide

Drenaggio dei linfonodi regionali

Torace

Linfonodi sopraclaveari

Destra
torace superficiale,
polmoni,mediastino

Sinistra:
Addome !

Linfonodi ascellari: arto superiore, mammella

Linfonodi mediastinici: visceri toracici

Drenaggio dei linfonodi regionali

Addome

Linfonodi addominali e pelvici: arti inferiori, addome, organi pelvici

Linfonodi inguinali: cute addome inferiore, perineo, glutei, canale anale, arti inferiori, scroto e pene, vulva e vagina

Linfonodi iliaci: addome inferiore, parte dei genitali, uretra, vescica urinaria

Drenaggio dei linfonodi regionali

Arti

Linfonodi epitrocheali:
mano, avambraccio

Linfonodi poplitei: articolazione del
ginocchio, cute inferiore e laterale dell'arto,
piede

MECCANISMI PATOGENETICI DELLA LINFOADENOMEGALIA

INTRINSECO

**Proliferazione dei
linfociti o degli istiociti
normalmente presenti
nel linfonodo**

ESTRINSECO

**Infiltrazione di
cellule estrinseche
nel linfonodo**

MECCANISMO PATOGENETICO INTRINSECO DELLA LINFOADENOMEGALIA

- ▶ **Proliferazione dei linfociti e/o istiociti**
- ▶ **Ingorgo linfatico per aumentato flusso afferente e rallentamento del tempo di transito dei linfociti**
- ▶ **Attivazione e proliferazione antigene-dipendente dei linfociti: espansione aree B e T cellulari**
- ▶ **Iperplasia ed alterazione delle cellule istiocitarie**

**Sovvertimento più o meno monomorfo della normale
architettura linfonodale (LINFOMA)**

MECCANISMO INTRINSECO: ATTIVAZIONE E PROLIFERAZIONE ANTIGENE-DIPENDENTE LINFOCITI

Iperplasia linfoide zone T e B dipendenti:

toxoplasmosi
mononucleosi infettiva
linfadeniti dermatopatiche

Iperplasia follicolare e plasmocitosi (cellule B):

iperplasia follicolare artrite reumatoide
linfadenite luetica
AIDS stadio precoce

Iperplasia paracorticale (cellule T):

adeniti virali
adeniti postvacciniche
adeniti iatrogene (idantoina)

MECCANISMO PATOGENETICO ESTRINSECO DELLA LINFOADENOMEGALIA

Infiltrazione da parte di cellule estrinseche:

- ➡ **Polimorfonucleati:** in corso di linfoadeniti batteriche
- ➡ **cellule leucemiche** (leucosi acute e croniche) **o cellule di tumori solidi** (metastasi di tumori epiteliali)

Linfoadenomegalie

Cenni alla Classificazione

LINFOADENOMEGALIE

Classificazione eziologica

Reattive

- infettive
- autoimmunitarie
- metaboliche
- tossico-medicamentose
- aspecifiche

Neoplastiche

LINFOADENOMEGLALIE

inquadramento eziologico

Infettive

Cause virali

- mononucleosi infettiva (EBV)
- CMV
- adenovirus
- coxsachie
- HHV-6
- morbillo
- rosolia
- varicella
- infezioni vie respiratorie
- AIDS

LINFOADENOMEGALIE

inquadramento eziologico

Infettive

Cause batteriche

- Staphylococcus aureus
- Streptococco b-emolitico gr.A
- Haemophilus influenzae tipo B
- Micobatteri T e NT
- Bartonella henselae (M. graffio di gatto)
- Corynebacterium diphtherie (difterite)
- Brucella melitensis
- Treponema pallidum (lue secondaria)
- Leptospira interrogans (leptosirosi)
- Francisella tularensis (tularemia)

LINFOADENOMEGALIE

inquadramento eziologico

Infettive

Cause micotiche

- Histoplasma capsulatum
- Candida albicans
- Sporothrix schenckii

Cause parassitarie

- Toxoplasma gondii
- Leishmania
- Plasmodi malarici
- Trypanosoma

LINFOADENOMEGALIE

Inquadramento eziologico

Autoimmunitarie

- **Anemie emolitiche**
- **Artrite reumatoide giovanile**
- **Lupus eritematoso sistemico**
- **Malattia da siero**
- **Malattia da reazione contro l'ospite**

LINFOADENOMEALIE

inquadramento eziologico

Metaboliche

(età pediatrica)

- M. di Niemann-Pick
- M. di Gaucher
- M. di Tangier
- Cistinosi

LINFOADENOMEGALIE

inquadramento eziologico

Miscellanea

- **M. di Kawasaki**
- **Iperplasia linfonodale benigna**
- **Difetti della funzionalità leucocitaria**
- **Disgammaglobulinemia primaria con adenopatia**
- **Ipertiroidismo**
- **Berilliosi**
- **Sarcoidosi**
- **Linfoadenopatia angioimmunoblastica con disprotidemia**
- **M. di Castelman (iperplasia gigante linfonodale)**

LINFOADENOMEGALIE

inquadramento eziologico

Neoplastiche

- M. di Hodgkin
- Linfoma non Hodgkin
- Leucemie acute
- Istiocitosi
- Metastasi da tumori solidi

**Approccio Diagnostico:
ANAMNESI e RAPPORTO
con il/la paziente**

Quando è adenomegalia ? (adenopatia ?)

Criterio **dimensionale** (LN > 1 cm), ma deve essere rapportato alla sede:

- a livello inguinale normale anche 1,5 cm.
- a livello sovraclaveare o epitrocleare può considerarsi patologico anche se 0,5 cm o meno
- Occorre considerare il criterio dimensionale assieme alla consistenza e rapporto con altri LN e tessuti sottostanti e vicini.
- LN > 2 cm viene considerato unanimemente come patologico

Quale ADENOMEGALIA?

- Un'adenomegalia viene definita come **localizzata (o regionale)** quando è limitata a 1 o due regioni contigue.
- Adenomegalia **generalizzata**: ingrossamento di 2 o più regioni linfonodali non contigue, spesso accompagnata da **epato-splenomegalia**.

ANAMNESI

- **Epoca di insorgenza, durata ed evoluzione della adenopatia.** CUT-OFF di circa 4 settimane:

Studio su 457 pazienti (pediatrici e giovani adulti):

- il 45% delle adenopatie persistenti da oltre 4 settimane erano di natura neoplastica rispetto al 2% delle adenopatie insorte da meno di 4 settimane

La presenza di un linfonodo di dimensioni aumentate che non diminuiscono nell'arco di **4-6 settimane**, o non si normalizzano completamente nell'arco di 8-12 settimane, costituisce, secondo diversi autori, motivo per approfondire il percorso diagnostico.

ANAMNESI

evoluzione della adenopatia:

- Andamento dimensionalmente “fluttuante” nei mesi precedenti, come nei linfomi indolenti: linfocitico e follicolare, B-LLC, e a volte nel L. di Hodgkin
- Andamento in **progressiva crescita** (metastasi di tumore solido)

ANAMNESI

Presenza di altri sintomi e segni associati, locali o generalizzati:

- **febbre, sudorazione notturna e perdita di peso,(prurito):** linfomi, TBC
- **febbre, stanchezza ed artralgia:** patologia autoimmune
- **Calo ponderale, anoressia, astenia, sintomi loco-regionali o a distanza:** metastasi di tumore solido

ANAMNESI

Presenza di infezioni o possibile esposizione ad infezioni.

Valutare:

- presenza di sintomi legati a infezioni delle prime vie respiratorie, problemi dentari, infezioni della cute, punture di insetto, graffi o morsi di animali (convivenza con animali), lesioni cutanee, dermatiti in atto o pregresse
- Precedente contatto con pazienti con malattie infettive, casi di tubercolosi accertata o sospetta

ANAMNESI

- Farmaci: terapia in corso con **FENITOINA** (quadro simile al L. di Hodgkin, postulato addirittura un ruolo nella patogenesi), **ISONIAZIDE** (**pseudo-linfomi**)

ESAME OBIETTIVO

Accurata valutazione locale e loco-regionale:

- Valutazione dei tessuti sovrastanti e circostanti (delle zone di drenaggio linfatico)
- Consistenza, elasticità, fissità a tessuti circostanti, segni di eventuale flogosi
- Tendenza alla **conglomerazione** (metastasi-
linfomi di alto grado, LH)
- **Dolorabilità**

ESAME OBIETTIVO

- Accurata valutazione di tutte le sedi linfonodali superficiali, del **fegato** e della **milza**.
- in caso di interessamento dei linfonodi cervicali vanno esaminati tiroide, occhi, orecchie, cavità orale e faringe.
- Attenzione alla cute (esclusione di melanoma)

ESAME OBIETTIVO

SEDI LINFONODALI a peggiore prognosi di altre:

- **Sovraclaveare sx:** neoplasie addominali (stomaco, pancreas, colon), polmone, esofago, mammella
- **Sovraclaveare dx:** polmone, esofago, mammella
- Epitrocleare
- Inguinale (retto, ano, ginecologici, linfomi)

Linfoadenomegalie Neoplastiche

Malattia di Hodgkin

Stazioni linfonodali (208 pz):

	n° pz	
• cervicali	139	67%
• mediastiniche	140	67%
• ilo polmonare	58	28%
• paraortici	37	18%
• ascellari	25	12%
• ilo epatico	19	9%
• mesenterici	19	9%
• ilo splenico	15	7%

Diagnostica di Laboratorio

- Secondo diversi autori, il ricorso ad esami di laboratorio è indicato qualora esame obiettivo ed anamnesi non orientino chiaramente la diagnosi, come avviene ad esempio in caso di linfadenopatia cervicale bilaterale acuta in presenza di un'infezione delle alte vie respiratorie, oppure se le dimensioni dei linfonodi non diminuiscono nell'arco di 4-6 settimane di osservazione.

Diagnostica di Laboratorio

- Es. emocromocitometrico, VES, PCR, LDH, β 2M, elettroforesi proteica, Ig sieriche, GOT/GPT
- Anticorpi anti-CMV, Mono-test e/o sierologia per EBV, rosolia, toxoplasma, anti-HIV, anti-HCV
- **Markers oncologici** orientativi per neoplasie epiteliali in casi selezionati (CA15.3 e CEA per LN con caratteristiche metastatiche dell'**ascella**; CEA, CA19.9 per metastasi LN **sovraclavari**, specie se a sx)

Altre indagini (strumentali)

- **ECOGRAFIA locale:** secondo alcuni studi sensibilità e specificità maggiore della palpazione. Permette la valutazione dei tessuti perinodali e vede LN < 1 cm. A volte può causare allarmismo ed ansia ingiustificata

Esistono in letteratura opinioni contrastanti sull'utilità dell'ecografia come esame diagnostico delle linfadenopatie. Non vi sono, d'altra parte, trial clinici che supportino il processo decisionale, basato quindi sostanzialmente sull'opinione di esperti.

- Alcuni autori indicano l'ecografia come primo esame strumentale da eseguire in caso di adenomegalia. Tale indicazione è sostenuta dalla possibilità di ottenere misure millimetriche sulle dimensioni dei linfonodi ed un preciso controllo nel tempo del loro diametro, e informazioni sulla natura suppurativa o non suppurativa dell'adenopatia. **L'esame ecografico, tuttavia, non permette di differenziare un'adenopatia benigna da una maligna;** ha un valore predittivo di malignità solo del 20%

Altre indagini (strumentali)

- **ECO-Doppler ed ECOGRAFIA MDC:** informazioni sulla vascolarizzazione del LN, possibilità di visualizzare aree di necrosi, irregolarità della vascolarizzazione, più anarchica sia al centro che alla periferia del LN con aspetto iperperfuso nelle metastasi linfonodali
- **Rx torace:** studio del mediastino, esclusione di T. polmonari

Altre indagini (strumentali)

Indagini di secondo livello, che deve chiedere lo specialista, quindi in una seconda fase del percorso diagnostico

- **AGOASPIRATO eco-guidato**: indicazione dubbia e discutibile, salvo eccezioni (agoaspirato LN ascellari per confermare mammella N+)
- ➡ Ad oggi non esistono studi che confrontino i risultati ottenuti con la biopsia con quelli ottenuti con l'agoaspirato. Esistono tuttavia pareri controversi circa l'esecuzione di quest'ultima procedura. L'agoaspirato ha, infatti, un'elevata percentuale di falsi-positivi (falsi negativi nei LNH di basso grado) e spesso la quantità di tessuto prelevata non è sufficiente per una diagnosi di patologia maligna; inoltre, non consente di ottenere dettagli sulla struttura del linfonodo, essenziali per la diagnosi di linfoma. Secondo numerosi autori, quindi, l'agoaspirato non è indicato ai fini diagnostici 19, mentre **la biopsia rappresenta il gold standard per la diagnosi eziologica di linfadenopatia**

Altre indagini (strumentali)

Indagini di secondo livello, che deve chiedere lo specialista, quindi in una seconda fase del percorso diagnostico

- **TAC** ed **RM** (la TAC andrebbe fatta dopo la conferma istologica per completare la stadiazione nel sospetto di **linfoma**). Nel caso ci siano elementi per pensare ad un **tumore solido** è invece logico fare una TAC estesa per cercare il primitivo
- **TC-PET**: indicazione nei linfomi (consolidata per il L. di Hodgkin, dove ha valore prognostico il suo controllo precoce dopo 2 cicli di CT)

BIOPSIA chirurgica di un LN

In letteratura, la biopsia è raccomandata come procedura diagnostica in presenza di:

- mancata diminuzione delle dimensioni linfonodali **entro 4-6 settimane**, o mancata normalizzazione delle sue dimensioni nell'arco di 8-12 settimane
- mancata diminuzione delle dimensioni linfonodali dopo un ciclo di terapia antibiotica **(non dare mai cortisonici !!!)**
- ingrossamento dei linfonodi sovraclaveari
- linfonodi duri, fissi o non doloranti
- presenza di segni e sintomi generalizzati, che non suggeriscono un'infezione (sospetti per neoplasia o linfoma)
- febbre da più di 1 settimana, sudorazione notturna, perdita di peso maggiore del 10%

per riassumere

COMPORAMENTO DI FRONTE AD UNA LINFOADENOPATIA DI NATURA IMPRECISATA

I

Linfonodo/i > 2 cm.
indipendentemente dalle
caratteristiche
semeiologiche
o dalla sede

Linfonodo/i < 2 cm.
con caratteristiche
semeiologiche patologiche
o sede sospetta

ITER DIAGNOSTICO

per linfoadenopatia
localizzata o generalizzata

**COMPORTAMENTO DI FRONTE AD UNA
LINFOADENOPATIA DI NATURA
IMPRECISATA**

II

**Linfonodo/i < 2 cm. senza
caratteristiche semeiologiche
patologiche o sede sospetta**

SORVEGLIANZA

ITER DIAGNOSTICO NELLE LINFOADENOPATIE PERSISTENTI

LINFOADENOPATIE LOCALIZZATE: I livello

- Es. emocromocitometrico, VES, PCR, LDH, β 2M, elettroforesi proteica, Ig sieriche, GOT/GPT
- Anticorpi anti-toxoplasma, CMV, EBV, anti-Bartonella Coxsachie, Adenovirus
- Mantoux
- Rx torace
- Ecografia loco-regionale

SOLO PER LOCALIZZAZIONI CERVICALI

- TAS, Streptozyne
- Tampone faringeo e/o nasale
- Consulenza ORL

ITER DIAGNOSTICO NELLE LINFOADENOPATIE PERSISTENTI

LINFOADENOPATIE GENERALIZZATE: I livello

- Es. emocromocitometrico, VES, PCR, LDH, β 2M, elettroforesi proteica, Ig sieriche, GOT/GPT
- Anticorpi anti CMV, EBV, rosolia, toxoplasma, HIV, HCV

- Sierologia per lue, VDRL
- Emocolture
- Anticorpi anti-organo e non organo specifici
- Fattore reumatoide
- Cellule LE
- Aspirato midollare/Biopsia osteomidollare
- **Agoaspirato-BIOPSIA linfonodo**

II livello
LINFOADENOPATIE
LOCALIZZATE

Ulteriori Diagrammi Diagnostici

Linfadenomegalia localizzata

Anamnesi: febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, prurito, recenti ferite o interventi, affezioni dentali, contatti con animali e viaggi recenti

Obiettività: sede, dimensioni, consistenza, fluttuazioni, eritemi, lesioni cutanee

Sede

Valutare tutti i dati clinici, probabile infezione, infiammazione

FINE

Grazie per l'attenzione