

LIMFADENOPATIA ȘI SPLENOMEGALIA

LIMFADENOPATIA

Limfadenopatia poate fi o constatare incidentală la pacienții examinați din diferite motive, sau un semn sau simptom în legătură cu boala pacientului.

Medicul decide dacă limfadenopatia este o constatare normală sau dacă necesită analize suplimentare, inclusiv biopsie.

Evaluarea clinică

Medicul se va baza pe:

- istoric medical riguros
- examen fizic
- teste de laborator selectate și posibil
- biopsie excizională a limfadenopatiei.

***Istoricul medical* arata circumstanțele de apariție a limfadenopatiei.**

Simptomele întâlnite:

- durere la nivel orofaringian
- tuse
- febră
- transpirații nocturne
- oboseală
- scădere în greutate
- ganglioni dureroși.

Sunt importante:

- vârsta pacientului
- ocupația
- expunerea la animale de companie
- comportamentul sexual
- consumul de droguri.

Anamneza poate releva:

La copiii și adulții tineri, tulburările benigne întâlnite pot fi:

- infecții virale sau bacteriene ale tractului respirator superior
- mononucleoza infecțioasă
- toxoplasmoza
- tuberculoza.
- după vârsta de 50 ani, incidența tulburărilor maligne crește

***Examen fizic* poate furniza indicii despre:**

- extinderea limfadenopatiei (localizată sau generalizată)
- dimensiunea ganglionilor
- structura ganglionilor
- prezența sau absența sensibilității ganglionare
- semne de inflamație a ganglionilor
- leziuni la nivelul pielii
- modificări ale organelor și țesuturilor din vecinătate
- splenomegalie.

Examinarea în sfera ORL este indicată la pacienții adulți cu adenopatie cervicală și la fumători.

Limfadenopatia generalizată întâlnită în tulburări nemaligne:

- mononucleoza infecțioasă cu VEB sau CMV
- toxoplasmoza
- infecția cu HIV
- alte infecții virale
- lupusul eritematos sistemic (LES)
- boală mixtă de țesut conjunctiv.

Limfadenopatia generalizată asociată tulburărilor maligne:

- leucemie acută limfoblastică (LAL)
- leucemie limfatică cronică (LLC)
- limfoame maligne (LM)

Adenopatia localizată sau regională ofera indicii despre cauza declanșatoare:

- Adenopatia occipitala-infecție a scalpului
- Adenopatia preauriculară-infecțiile conjunctivale și boala ghearelor de pisică.
- Adenopatia regională a gâtului:
 - infecții benigne a căilor respiratorii superioare
 - leziuni orale și dentare
 - mononucleoza infecțioasă
 - alte boli virale.
- Cauze maligne primare:
 - cancerul metastatic al capului și gâtului
 - cancerul mamar
 - cancerul pulmonar
 - cancerul primar tiroidian.

Afectarea ganglionilor supraclaviculari și scaleni este întotdeauna patologică, drenează regiuni ale plămânilor și spațiului retroperitoneal, apare în :

- limfoame
- alte tipuri de cancer
- processe infecțioase din aceste zone.

- Ganglionul Virchow este un ggl supraclavicular stâng, o metastază de la un cancer primar gastro-intestinal.

- Metastaze ale ggl supraclaviculari apar în cancerul pulmonar, mamar, testicular, sau ovarian.

- Tuberculoza, sarcoidoza și toxoplasmoza sunt cauze nonneoplastice de adenopatie supraclaviculară.

Adenopatia axilară apare în cazul leziunilor sau infecțiilor localizate în extremitatea superioară.

Cauzele maligne includ melanom sau limfom, iar la femei cancerul de sân.

Adenopatia inghinală apare:

- secundar infecțiilor, traumatismelor membrelor inferioare, în boli cu transmitere sexuală, precum: limfogranulomul venerian, sifilis primar, herpes genital, sau sancroid.
- prin invadare în limfoame, cancer metastatic, de la cancer al rectului, organelor genitale, sau extremităților inferioare (melanom).

Tabelul 1. Boli asociate cu limfadenopatie

1. Boli infecțioase

Virale-mononucleoza infecțioasă (EBV, CMV), hepatită infecțioasă, herpes simplex, virusul varicelo-zosterian, rubeolă, rujeolă, adenovirus, HIV, keratoconjunctivita epidemică, vaccina, virusul herpetic-6 și 8

Bacteriene-streptococi, stafilococi, boala „ghearelor de pisică”, bruceloză, tularemia, ciurma, șancrul, tuberculoză, infecții micobacteriene atipice, sifilis primar și secundar, difterie, lepra

Fungice-histoplasmoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză

Clamidiale- limfogranulomul venerian, trachoma

Parazitare-toxoplasmoza, leishmanioza, filarioza

Rickettsiale-tifos, febra Q

2. Boli imunologice

- Artrită reumatoidă
- Artrită reumatoidă juvenilă
- Boală mixtă de țesut conjunctiv
- Lupus eritematos systemic (LES)
- Dermatomiozita
- Sindromul Sjögren
- Boală serologică
- Hipersensibilitate la medicamente
- Limfadenopatie angioimunoblastică
- Ciroză biliară primitivă
- Boala „grefă contra gazdă”
- Asociat cu implant silicon
- Sindrom limfoproliferativ autoimun

3. Boli maligne

Hematologice

- Limfom Hodgkin (LH)
- Limfoame non-Hodgkin (LNH)
- Leucemie limfatică acută (LAL) sau cronică (LLC)
- Leucemie cu celule păroase(HCL)
- Histiocitoza malignă
- Amiloidoza

Metastazice - secundare determinărilor primare

4. Boli cu depozit lipidic - Gaucher, Niemann Pick, Fabry, Tangier

5. Boli endocrine - hipertiroidism

***Coexistența splenomegaliei cu limfadenopatia implică o boală sistemică:**

- mononucleoza infecțioasă
- limfom malign
- leucemie acută sau cronică
- LES
- sarcoidoza
- toxoplasmoza
- boala “ghearelor de pisică”
- alte tulburări hematologice mai puțin frecvente.

Istoricul pacientului poate să ofere indicii despre boala sistemică subiacentă.

Adenopatiile profunde (toracice sau abdominale) sunt detectate ca urmare a unei explorări diagnostice direcționată pe simptom.

****Adenopatia toracică*** poate fi detectată prin Rdg toracică sau în timpul investigării pentru adenopatia superficială.

Pacientul prezinta:

- tuse sau respirație șuierătoare din cauza comprimării căilor respiratorii.
- răgușeală prin invadarea nervului recurent laringian.
- disfagie prin comprimarea esofagiană.
- edematierea gâtului, feței sau brațelor, secundară comprimării VCS sau a V subclaviculare.

Dg. diferențial al adenopatiei mediastinale și hilare include:

- boli pulmonare primare și boli sistemice care invadează ggl mediastinali sau hilari.
- la tineri, adenopatia mediastinală este asociată cu mononucleoza infecțioasă și sarcoidoza.
- în regiunile endemice, histoplasmoza provoacă afectarea unilaterală paratraheală a ggl limfatici care imită limfomul;
- tuberculoza poate să se manifeste cu adenopatie unilaterală;
- la pacienții în vârstă, dg. diferențial include cancerul pulmonar primar (fumători), limfoame, carcinom metastatic (pulmonar), tuberculoză, infecții fungice și sarcoidoza.

Ganglionii intra-abdominali sau retroperitoneali sunt, de obicei maligni; limfoame sau în cazul bărbaților tineri, tumori cu celule germinale.

Investigația de laborator. Se adapteaza etiologiei suspectată .

Hemograma ofera date utile pentru:

- dg. de LAL sau LLC
- mononucleoza cu EBV sau CMV
- limfom cu o componentă leucemică
- infecții piogenice

Studii serologice pot arăta Atc specifici EBV, CMV, HIV și alte virusuri, precum și Toxoplasma gondii, Brucella, etc.

Dacă se suspectează LES, se determina Atc antinucleari și Atc anti-ADN.

Tehnicile imagistice :

Rdg toracică este de obicei negativă, prezența unui infiltrat pulmonar sau a limfadenopatiei mediastinale sugerează:

- tuberculoză
- histoplasmoză
- sarcoidoză
- limfom
- cancer pulmonar primar
- cancer metastatic și necesită o investigație ulterioară.

Biopsia ganglionară

Indicațiile pentru biopsia ggl nu sunt precis conturate, dar este un instrument valoros de dg.

Biopsia promptă se execută dacă istoricul pacientului sau ex. fizic sugerează o boală malignă:

- ganglionul cervical solitar, dur, nedureros la un pacient în vârstă, fumător;
- adenopatie supraclaviculară, și adenopatie solitară sau generalizată care este fermă, mobilă , sugestivă pentru limfom.
- dacă se suspiciunează cancer primar la nivelul capului și gâtului se impune un ex. ORL minuțios.
- orice leziune a mucoasei suspectă pentru un proces neoplazic primar trebuie biopsiată.
- daca nu este detectată nici o leziune a mucoasei, trebuie efectuată o biopsie a celui mai mare ganglion.

- **Antibioticele** nu sunt indicate decat cand s-a dovedit o infecție bacteriană
- **Glucocorticoizii** nu se utilizează în tratamentul limfadenopatiei, efectul lor limfocitolitic maschează unele diagnostice (limfom, leucemie, boala Castleman).
- O excepție de la această regulă este **obstrucție faringiană** amenințatoare de viață prin țesut limfoid extins la nivelul inelului Waldeyer (mononucleoza infecțioasă).

SPLENOMEGALIA

Structura și funcțiile splinei

Splina, cel mai mare organ limfoid din organism, are rol major în răspunsul imun celular și umoral față de infecție și inflamație.

Splina este un filtru important pentru celulele senescente circulante, antigeni și microorganisme din sânge.

Splina are următoarele roluri fiziologice:

- Întreținerea controlului calității asupra eritrocitelor din pulpa roșie prin sechestrarea și eliminarea eritrocitelor senescente și defecte.
- Sinteza de Atc din pulpa albă.
- Îndepărtarea de bacterii vehiculate sangvin și celule sanguine încărcate cu Atc din circulație.

O exagerare în aceste funcții normale poate duce la splenomegalie.

- Eritrocitele vechi și deteriorate sunt mai puțin deformabile și sunt reținute în cordoane unde sunt distruse.

- Incluziunile din eritrocite: paraziți, resturi nucleare (corpusculi Howell-Jolly), sau Hb denaturată (corpusculi Heinz) sînt oprite din trecerea prin fante printr-un proces numit „pitting”(scoatere).

- ”Reținerea” de celule moarte și deteriorate și cu incluziuni se desfășoară fără întârziere semnificativă, deoarece timpul de tranzit a sîngelui prin splină este doar puțin mai lent decât în alte organe.

Splina este capabilă de a asista gazda în adaptarea la mediul înconjurător prin:

- degajarea de bacterii și de particule din sânge
- generarea de raspunsuri imune la anumiți agenți patogeni
- generarea de componente celulare în sânge, cînd MO este în imposibilitatea de a satisface nevoile (hematopoieza extramedulară).

Evaluarea clinică

Cele mai cunoscute semne și simptome produse de afecțiunile care implică splina sunt:

- durerea și senzație de greutate în hipocondrul stâng.
- splenomegalia masivă poate provoca satietate precoce.
- durerea poate rezulta din inflamarea acută a splinei cu distensia capsulei, infarct splenic, sau inflamarea capsulei.
- ocluzia vasculară, cu infarct splenic și durere
- ruptura splenică, prin traumatisme sau boli infiltrative care invadează capsula, poate duce la hemoragie intraperitoneală, șoc și deces.

Diagnosticul diferențial

Bolile asociate cu splenomegalie sunt prezentate în tabelul 2, în funcție de mecanismele responsabile de extinderea splinei:

- Hiperplazia reticuloendotelială în boli precum sferocitoza ereditară sau sindroame talasemice care necesită îndepărtarea unui număr mare de eritrocite defecte;
- Hiperplazie imunitară, ca răspuns la infecții sistemice (mononucleoza infecțioasă, endocardită bacteriană subacută) sau boli imunologice (trombocitopenie imună, LES, sindrom Felty).
- Congestionare pasivă din cauza scăderii fluxului de sânge al splinei în condiții care produc hipertensiune portală (ciroza, sindrom Budd-Chiari, insuficiență cardiacă congestivă).
- Boli infiltrative ale splinei (limfoame, cancer metastatic, amiloidoză, boala Gaucher, boli mieloproliferative cu hematopoieză extramedulară).

Tabel 2.Boli asociate cu splenomegalie

Splenomegalie datorită hiperfuncției splenice
Hiperplazia sistemului reticuloendotelial (pentru îndepărtarea defectelor eritrocitare)
Sferocitoza, siclemie, ovalocitoza
Talasemie majoră
Hemoglobinopatii
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Anemia pernicioasă

in functie de mecanismul patogenetic

Splenomegalie datorată fluxului de sânge splenic sau portal
Ciroză
Obstrucția venei hepatice
Obstrucția venei porte (VP), intrahepatic sau extrahepatic
Transformarea cavernoasă a VP
Obstrucția venei splenice
Anevrism arterial splenic
Insuficiență cardiacă congestivă
Echinococoză hepatică
Hipertensiune portală

Hiperplazie imună

Răspuns la infecții (virale, bacteriene, fungice, parazitare)

Mononucleoza infecțioasă (EVB, CMV)

SIDA

Hepatita virală

Endocardită bacteriană subacută

Septicemie bacteriană

Sifilis congenital

Abces splenic

Tuberculoză

Histoplasmoză

Malarie

Leishmaniază

Infiltrarea splinei

Depozite intracelulare sau extracelulare

Amiloidoza

Boala Gaucher, Niemann-Pick

Mucopolysaccharidose

Hiperlipidemii

Tulburări de imunoreglare

Poliartrita reumatoidă
(sindrom Felty)
Lupus eritematos sistemic
Boala vasculară de collagen
Boală serului
Anemiile hemolitice imune
Trombocitopeniile imune
Neutropeniile imunitare
Reacții la droguri
Linfadenopatie
angioimunoblastică
Sarcoidoza

Infiltrări celulare benigne și maligne

Leucemii (acute, cronice, limfoide,
mieloide, monocitice)
Limfoame, LH
Sindroame mieloproliferative
(PV,TE)
Angiosarcom
Tumori metastatice (melanom)
Granulom eozinofilic
Histiocitoza X
Hemangioame, fibrome,
limfangioame
Chisturi splenice

Hematopoieza extramedulară

Mielofibroză

Daune medulare (toxine,
radiații, stronțiu)

Infiltrații medulare; tumori,
leucemii, boala Gaucher

Etiologia necunoscută

Splenomegalie idiopatică

Anemie prin deficit de fier.

Posibilitățile de Dg. diferențial sunt mai puține în cazul în care splenomegalia este "masivă", palpabilă >8 cm sub rebordul costal stâng sau greutatea sa drenată este >1000 g (Tabelul 3).

Se suspicionează: LNH, LLC, HCL, LMC, metaplazie mieloidă cu mielofibroză (MMM), PV.

Tabelul 3. Boli asociate cu splenomegalie masivă*

Leucemie mieloidă cronică (LMC)	Boala Gaucher
Limfoame maligne	Leucemie limfocitară cronică (LLC)
Leucemie cu celule păroase HCL)	Sarcoidoză
Mielofibroză cu metaplazie mieloidă (MMM)	Anemie hemolitică autoimună
Policitemia vera (PV)	Hemangiomatoză splenică difuză

Explorarea de laborator

Anomaliile majore de laborator care însoțesc splenomegalia sunt determinate de boli sistemice subiacente.

- Nr. eritrocitelor poate fi normal, scăzut (sindroame talasemice majore, LES, ciroză hepatică cu hipertensiune portală), sau crescut (PV).
- Nr. de granulocite poate fi normal, scăzut (sindromul Felty, splenomegalie congestivă, leucemii), sau crescut (infecții sau boli inflamatorii, boli mieloproliferative).
- Nr. de trombocite poate fi normal, scăzut atunci când există sechestrare sporită sau distrugerea de trombocite într-o splină mărită (splenomegalie congestivă, boala Gaucher, trombocitopenie imună), sau crescut în boli mieloproliferative (PV).

Hemograma poate prezenta citopenie a uneia sau mai multor linii celulare și poate sugera **hipersplenism**.

Aceasta se caracterizează prin:

- splenomegalie
- citopenie a uneia sau mai multor linii celulare
- MO normală sau hiperplazică
- răspuns bun la splenectomie.

În hipersplenism, celulele au de obicei morfologie normală pe frotiu de sânge periferic, însă pot fi sferocite ca urmare a pierderii de suprafață în timpul tranzitului lor prin splina mărită.

Producția crescută a MO de eritrocite este reflectată prin creșterea producției de Rt.

SPLENECTOMIA

Splenectomia este frecvent efectuată în scop dg, în lipsa altor elemente care sugerează boală subiacentă.

Splenectomia poate fi necesară pentru stadializarea pacienților cu LH numai la cei cu stadiul clinic de boală I sau II, la care terapia cu radiații este singura modalitate de tratament.

Managementul actual în LH prin utilizarea investigațiilor PET-CT a redus foarte mult această procedură.

Splenectomia poate fi un tratament secundar sau terțiar pentru HCL, leucemia prolimfocitică, limfomul de manta sau limfom de zonă marginală.

- Absența splinei are efecte minime pe termen lung asupra profilului hematologic.
- În perioada imediată postsplenectomie pot să apară leucocitoza (până la 25.000/ μ L) și trombocitoza (până la 5-600.000/ μ L) dar în termen de 2-3 săptămâni numărul și funcția celulelor hematopoietice se normalizează.

Evidențele cronice ale splenectomiei sunt:

- variații în mărimea și forma eritrocitelor (anizocitoză, poichilocitoză)
- prezența organismelor Howell-Jolly (resturi nucleare)
- prezența corpurilor Heinz (hemoglobină denaturată)
- punctații bazofile
- eritrocite nucleate ocazional în sângele periferic.

Consecința cea mai gravă a splenectomiei este dată de susceptibilitatea crescută la infecții bacteriene (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, și unele organisme enterice gram-negative).

Pacienții splenectomizați trebuie să ia în considerare orice febră inexplicabilă ca o urgență medicală.

Evaluarea și tratamentul bacteriemiei suspectată poate fi salvatoare de viață. Îndepartarea chirurgicală a splinei este o cauză evidentă de **hiposplenism**.

Termenul de hiposplenism este de preferat față de asplenism, referindu-se la consecințele fiziologice ale splenectomiei, deoarece asplenia este o anomalie congenitală rară, specifică și fatală.