

Κλινική Αξιολόγηση Διογκωμένων Λεμφαδένων

Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος
Επίκ. Καθ. Αιματολογίας

Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ
Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο



Γενική Θεώρηση

- Συχνότατο ιατρικό πρόβλημα (0.5%/έτος)
- Αφορά σχεδόν όλες τις ειδικότητες
- Συχνά υπάρχει δυσκολία λήψης αποφάσεων, αφού πολλά φυσιολογικά άτομα έχουν ψηλαφητούς λεμφαδένες
 - Κλινική σημασία
 - Καθορισμός έντασης

Αίτια Λεμφαδενοπάθειας I

Λοιμώδη νοσήματα:

- **Ιοί:** Λοιμώδης μονοπυρήνωση, CMV, HSV 1-2, ιλαρά, ερυθρά, έρπης ζωστήρ, HIV, ερπητοϊός-6 (HHV-6), παρβοϊός B19, ιοί ηπατίτιδος, φαρυγγοεπιπεφυκικός πυρετός, επιδημική κερατοεπιφουκίτις
- **Βακτήρια:** Φυματίωση, άτυπα μυκοβακτηρίδια, νόσος εζ' ονύχων γαλής, στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, βρουκέλλωση, σαλμονέλλωση, νόσος εκ δήγματος ποντικού, λεπτοσπείρωση, άνθρακας
- **Χλαμύδια:** Βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα, τράχωμα
- **Πρωτόζωα:** Τοξοπλάσωση, λείσμανίαση, αφρικανική τρυπανοσωμίαση, νόσος Chagas
- **Μύκητες:** Ιστοπλάσωση, κοκκιδιοειδομύκωση, παρακοκκιδιοειδομύκωση, κάθε μυκητίαση σε ανοσοκατασταλμένους
- **Ριζέτιες:** Εξάνθηματικός τύφος
- **Έλμινθες:** Φίλαρσιαση, Λοΐαση

Αυτοάνοσα νοσήματα:

- Ρευματοειδής αρθρίτις, νεανική ρευματοειδής αρθρίτις, ΣΕΛ, σύνδρομο Sjogren, μικτή νόσος συνδετικού ιστού, δερματομυοσίτις, αγκυλοποιητική σπονδυλίτις

ΙΑτρογενή αίτια – υπερρευκισθησία:

- Ορονοσία, εμβολιασμός, επιχώριος λεμφαδενοπάθεια σε εμφυτεύματα σιλικόνης και αρθρικές προσθέσεις, GVHD, φάρμακα (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, πριμιδόνη, άλατα χρυσού, σουλφασαλαζίνη, καπτοπρίλη, ατενολόλη, κινιδίνη, αλλοπουρινόλη, κεφαλοσπορίνες, πυριμεθαμίνη)

Αίτια Λεμφαδενοπάθειας II

Δυνητικώς κακοήθης:

- Νόσος Castleman, HIV-λοίμωξη

Κακοήθης:

- *Αιματολογικά:* Λέμφωμα Hodgkin, μη- Hodgkin λεμφώματα, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, οξείες λευχαιμίες, κακοήθης ιστιοκυττάρωση, μυελοσιλήρυνση, χρόνια μυελογενής λευχαιμία (βλαστική κρίση)
- *Μεταστατικά:* Οποιοδήποτε νεόπλασμα, σπανίως τα σαριώματα
Συχνά αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας

Διάφορα νοσήματα:

- Σαριοείδωση, λεμφαδενίτις Kikuchi, δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια, ιστιοκυττάρωση λεμφοϊόλων με ογιώδη λεμφαδενοπάθεια (Rosai-Dorfman)
- Ιστιοκυττάρωση X, σύνδρομο Kawasaki, λεμφαδενίτις Kimura, θησαυρισμώσεις (Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier), IgG4-σχετιζόμενη λεμφαδενοπάθεια
- Υπερτριγλυκεριδαιμία (σοβαρή), αμυλοείδωση, υπερθυρεοειδισμός, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος, ανοσοανεπάρκειες

Αιτιολογία λεμφαδενικών διογκώσεων

	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία (%)
Μη Ειδικές Λεμφαδενοπάθειες	295	57
Τοξοπλάσωση	41	7.9
Μη Hodgkin λέμφωμα	32	6.2
Λοιμώδης μονοκυρήνωση	31	6.0
Λέμφωμα Hodgkin	29	5.6
Φυματίωση	27	5.2
Μεταστατικός καρκίνος	27	5.2
Ερυθρά	13	2.5
Λεμφαδενίτις Kikuchi	4	0.8
Σαρκοειδωση	3	0.6
Δερματοπαθητική Λεμφαδενίτις	3	0.6
Νόσος εξ ονύχων γαλής	2	0.4
HIV-λοίμωξη	2	0.4
ΣΕΛ	2	0.4
Κοκκιοματώδης Λεμφ. Αγνώστου Αιτιολογίας	2	0.4
Βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα	1	0.2
Λεμφαδενίτις Kimura	1	0.2
	515	100%

Διερεύνηση Λεμφαδενοπάθειας

Γενικές Αρχές

- Απουσία άλλου συμπτώματος, όλοι οι ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια διαμέτρου μεγαλύτερης του 1cm για περισσότερο από 6 εβδομάδες πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω διερεύνηση.
- Απουσία ευρέως αποδεκτού αλγόριθμου διερεύνησης λεμφαδενοπάθειας

Διερεύνηση Λεμφαδενοπάθειας

Σύνοψη

1. Ιστοριό

- Δημογραφικά στοιχεία
- Συμπτώματα

2. Αντικειμενική Εξέταση

- Έκταση λεμφαδενοπάθειας (ΛΠ)
- Χαρακτηριστικά λεμφαδένων (λ)
- Σπλήνας, Εξανθήματα και άλλα ευρήματα

3. Εργαστηριακή Διερεύνηση

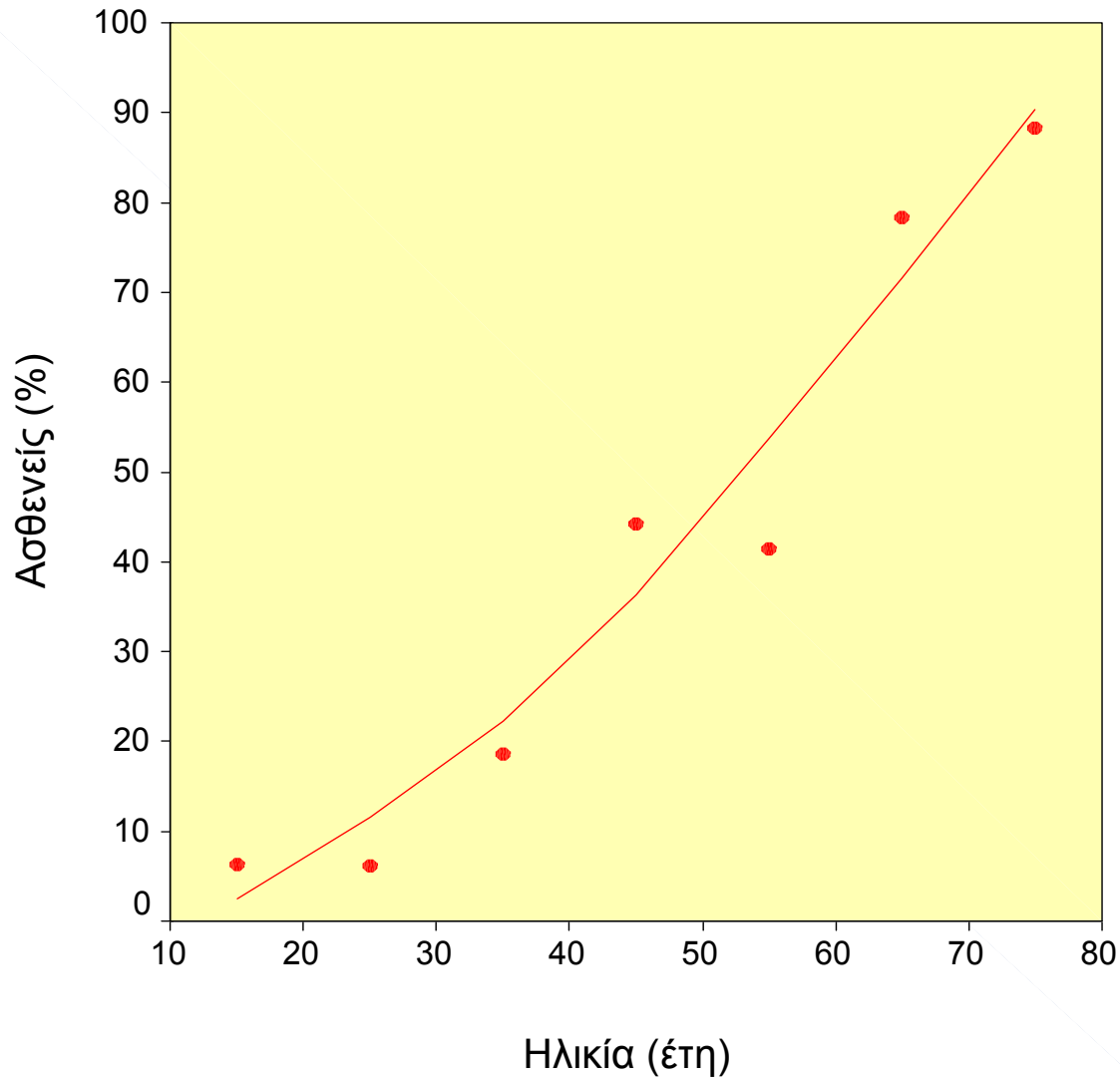
- Εξετάσεις περιφερικού αίματος
- Απεικονιστικές εξετάσεις
- Εξειδικευμένες παρακλινικές εξετάσεις
- Παρακέντηση – βιοψία λεμφαδένος

Διερεύνηση Λεμφαδενοπάθειας

Ιστορικό

- Πλήρες ιατρικό ιστορικό
- Ειδικά
 - Φύλο
 - Ηλικία
 - Διάρκεια ιστορικού
 - Συμπτώματα
 - Επάγγελμα
 - Γενετήσια συμπεριφορά
 - Λήψη φαρμάκων
 - Δερματικές βλάβες
 - Συνήθειες

Πληροφορίες από το Ιστορικό Ηλικία II



Πληροφορίες από το Ιστορικό Διάρκεια

- Η μεγάλη διάρκεια του ιστορικού (>1έτος) απομακρύνει από το ενδεχόμενο κακοήθειας και γενικότερα σοβαρής νόσου
 - Εξαιρέση αποτελούν τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα, η ΧΛΛ, το λέμφωμα Hodgkin αλλά και η φυματίωση που μπορεί κάποτε να παρουσιάζουν μακρύ ιστορικό
- Η οξεία έναρξη μιας ΛΠ (<15μέρες) όταν είναι σαφώς τεκμηριωμένη προσανατολίζει μάλλον σε καλόηθες αίτιο

Πληροφορίες από το ιστορικό συμπτώματα

Σύμπτωμα	Συχνότητα	Συχνότερα ειδικά αίτια
Πυρετός	20%	Λοιμώδης Μονοπυρήνωση (20%)
Κυνάγχη	10%	Λοιμώδης Μονοπυρήνωση (25%)
Απώλεια Βάρους	5%	Κακοήθειες (35%), TBC (15%), HD & NHL (25%)
Νυκτερινές εφιδρώσεις	6%	HD & NHL (25%)
Κνησμός	4%	HD & NHL (60%)
Εξάνθημα	4%	Ερυθρά, HD & NHL, λοιμώδης μονοπυρήνωση, ΣΕΛ

Η πλειονότητα των ασθενών δεν εμφανίζει συμπτώματα

Συχνά αναφέρονται μη-ειδικά συμπτώματα

Πληροφορίες από το ιστορικό σπανιότερα συμπτώματα

- Οδονταλγία
- Ωταλγία
- Πρόσφατη επιπεφυκίτις
- Πρόσφατα τραύματα ή δερματικές βλάβες
- Πόνος λεμφαδένων με λήψη αλκοόλ
- Βήχας
- Δυσφαγία
- Αιμόπτυση
- Επίμονη ρινική συμφόρηση
- Αιματουρία
- Δυσουρία
- Αιμορραγία ει του πεπτικού
- Μηνορραγίες-λευκόρροια

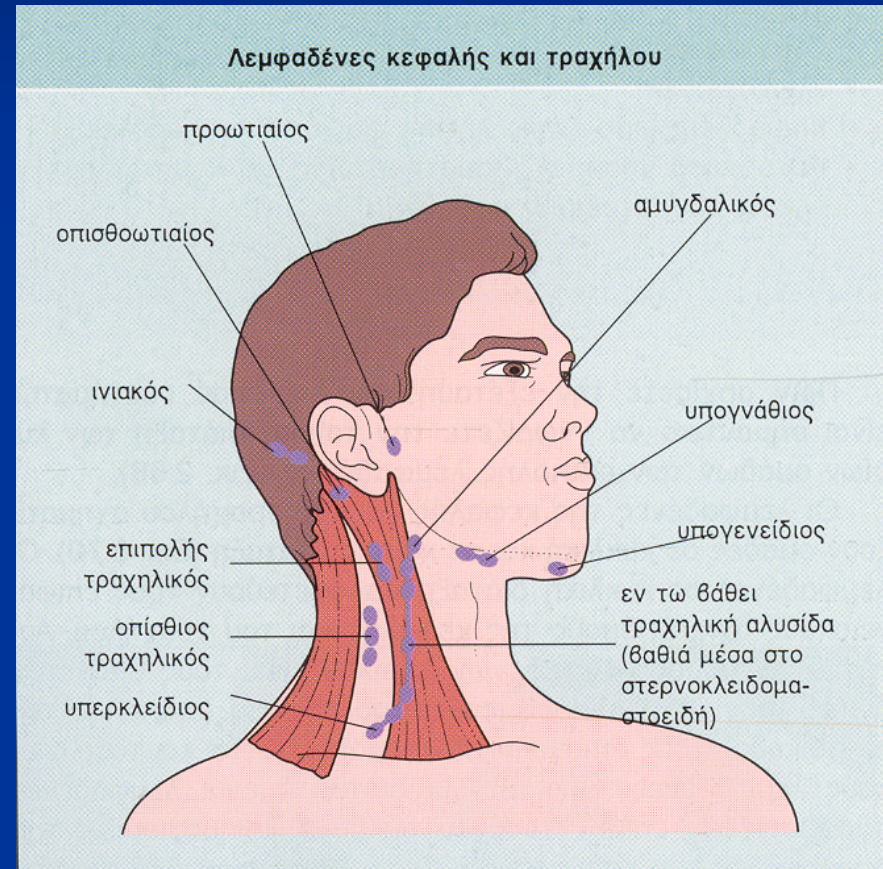
Διερεύνηση Λεμφαδενοπάθειας

Αντικειμενική Εξέταση

- Εικταση
- Εντόπιση
- Μέγεθος
- Σύσταση
- Ευαισθησία
- Σπληνομεγαλία ή/και ηπατομεγαλία
- Εξέταση δέρματος και επιχωρίων περιοχών
- ΩΡΛ εξέταση

Αντικειμενική Εξέταση τραχηλική λεμφαδενοπάθεια

- Τα περισσότερα νοσήματα που έχουν αναφερθεί μπορούν να προικαλέσουν τραχηλική ΛΠ
- Συχνότερα μη ειδικής αιτιολογίας
- ΤΒC, Kikuchi, τοξοπλάσμωση, λοιμώδης μονοπυρήνωση κατεξοχήν προσβάλλουν τους τραχηλικούς λεμφαδένες
- Όγκοι κεφαλής-τραχήλου μεθίστανται στον τράχηλο



Αντικειμενική εξέταση υπερκλείδιος λεμφαδενοπάθεια

Νόσημα	Αναλογία επί 42 ασθενών
Λέμφωμα Hodgkin	29%
Μη Hodgkin λεμφώματα	21%
Μη ειδικές λεμφαδενοπάθειες	17%
Φυματίωση	12%
Μεταστατικός καρκίνος	7%
Τοξοπλάσμωση	7%
Σαρκοείδωση	2%
Ερυθρά	2%
Δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια	2%

Αντικειμενική εξέταση υπινιακή και ωπισθωτιαία λεμφαδενοπάθεια

Νόσημα	Υπινιακή* (61 ασθενείς)	Οπισθωτιαία (37 ασθενείς)
Μη ειδική λεμφαδενοπάθεια	43%	57%
Τοξοπλάσμωση	26%	11%
Ερυθρά	16%	22%
Λοιμώδης μονοπυρήνωση	7%	8%
HIV	3%	3%
ΣΕΛ	2%	
Δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια	2%	
Μη Hodgkin λεμφώματα	2%	

*απαραίτητος ο έλεγχος του τριχωτού της κεφαλής

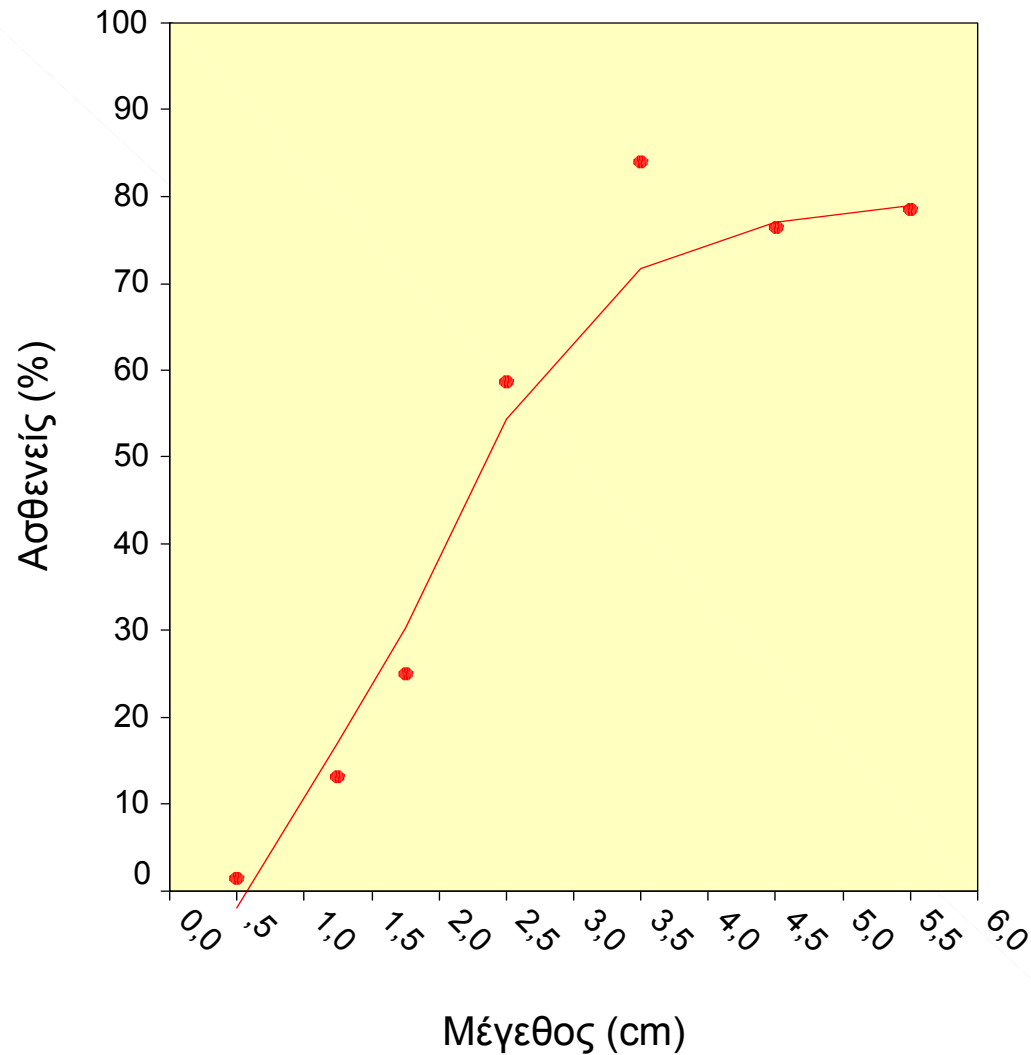
Αντικειμενική εξέταση λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία

Νόσημα	Αναλογία επί 29 ασθενών
Λοιμώδης μονοπυρήνωση	36%
Μη ειδικές λεμφαδενοπάθειες	24%
Μη Hodgkin Λεμφώματα	10%
Λέμφωμα Hodgkin	7%
Τοξοπλάσμωση	7%
Ερυθρά	7%
Φυματίωση	3%
Λεμφαδενίτις Kikuchi	3%
ΣΕΛ	3%

Αντικειμενική εξέταση Μέγεθος λεμφαδένα I

- Αποτελεί την **σημαντικότερη κλινική παράμετρο** για την αξιολόγηση ασθενούς με λεμφαδενοπάθεια
- Παραδοσιακά λεμφαδένες $>1 \times 1 \text{ cm}$ χρήζουν διερεύνησης
- Η πιθανότητα σοβαρού νοσήματος σε ασθενείς με λεμφαδένες $<1 \times 1 \text{ cm}$ είναι της τάξης του 1%
- **Καλύτερο διαχωριστικό όριο** μεταξύ ασθενών με σοβαρά νοσήματα και των λοιπών, φαίνεται να είναι τα **2.25 cm^2** (**$1.5 \times 1.5 \text{ cm}$**) με συνέπεια λεμφαδένες μεγαλύτερου μεγέθους να απαιτούν λεπτομερή διερεύνηση

Αντικειμενική εξέταση Μέγεθος λεμφαδένα II



Αντικειμενική εξέταση Σύσταση λεμφαδένων

- Σιληροί λεμφαδένες είναι τυπικοί μεταστατικού καρκίνου (σοβαρό νόσημα στο 40%)
 - Μπορεί επίσης να οφείλονται σε λέμφωμα Hodgkin του τύπου της οζώδους σιλήρυνσης ή και σε TBC
 - Μη ειδικές λεμφαδενοπάθειες που έχουν χρονίσει με συνέπεια την ανάπτυξη ίνωσης
- Μαλθακή ή υπόσιληρη σύσταση δεν αποκλείει την κακοήθεια (σοβαρό νόσημα στο 15%)

Αντικειμενική εξέταση Ευαισθησία λεμφαδένων

- Η παρουσία ευαισθησίας κατευθύνει σε φλεγμονώδη αιτιολογία, συνήθως μη ειδική
 - Η λοιμώδης μονοπυρήνωση συχνά συνοδεύεται από ευαισθησία
- Η έντονη ευαισθησία ή το αυτόματο άλγος των λεμφαδένων είναι συμβατά με λοιμώξεις από πυογόνους κόκκους που απαιτούν αντιμικροβιακή αγωγή
- Η φυματίωση και τα κακοήθη νοσήματα, ειτός σπανίων περιπτώσεων, προκαλούν ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια
 - Αιμορραγία στο νεκρωτικό κέντρο λεμφαδένα διηθημένου από μεταστατικό καρκίνο μπορεί να προκαλέσει ταχεία αύξηση μεγέθους και ευαισθησία

Απαραίτητος Εργαστηριακός Έλεγχος

- Γενική αίματος με έμφαση στη μορφολογία των λεμφοκυττάρων
- ΤΚΕ
- Πλήρης βιοχημικός έλεγχος
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων
- Αντισώματα VCA-EBV (κυρίως <40 ετών)
- Τοχο-test
- Αιτινογραφία θώρακος
- Δερμοαντίδραση Mantoux

Παρακέντηση λεμφαδένος

- Διαφορική διάγνωση από κυστινά μορφώματα (κυρίως βραγχιαίες κύστεις)
- Ιδιαίτερη βοήθεια σε μεταστατικά νεοπλάσματα και πυώδεις λεμφαδενίτιδες
- Μεγάλη σημασία σε τραχηλική μεταστατική λεμφαδενοπάθεια
- Ποτέ δεν υποκαθιστά τη βιοψία σε όγκους του λεμφικού ιστού

Ενδείξεις Αξονικής τομογραφίας

- Διαφορική διάγνωση από διογκώσεις μη λεμφαδενικής προέλευσης (εναλλακτικά U/S)
- Ακριβής ανατομική εντόπιση προ της βιοψίας λεμφαδένος
- Ενδοθωρακική και ενδοκοιλιακή ΛΠ
 - Συνθήκες αποκάλυψης:
 - Ακτινογραφία θώρακος
 - Σημεία πίεσης μεσοθωρακίου ή ενδοκοιλιακών οργάνων
 - Ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα

Προσέγγιση Ασθενούς με Λεμφαδενοπάθεια

Αποφάσεις προ της οριστικής διάγνωσης

Αντιβίωση

Όχι, εκτός εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις τοπικής φλεγμονής

Κορτικοειδή

Όχι, παρά μόνον εάν τίθεται σε κίνδυνο η ζωή του ασθενούς

Απλή παρακολούθηση

Ναι, μόνον όταν εξ αποκλεισμού καταλήξουμε ότι πρόκειται για μη ειδική λεμφαδενοπάθεια και δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις βιοψίας

Γνώμη ειδικού

Ναι, εάν δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε διάγνωση και πρέπει να προχωρήσουμε σε βιοψία λεμφαδένος

Βιοψία Λεμφαδένος

- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία ιογενή λοίμωξη (πχ. ΛΜ, ερυθρά κτλ)
- Πρέπει να γίνεται από έμπειρο χειρουργό
- Βασικές αρχές
 - Αφαίρεση του πλέον παθολογικού και όχι του πλέον βολικού λεμφαδένα
 - Αφαίρεση αιεραίου λεμφαδένος
 - Όχι τεμαχισμός και αποστολή σε διαφορετικά εργαστήρια
 - Αποφυγή βίαιων χειρουργικών χειρισμών
 - Άμεση παραλαβή του υλικού από τον αιματολόγο ή τον παθολογοανατόμο
 - Παραλαβή νωπού υλικού
- Αναγκαία η αξιολόγηση από έμπειρο παθολογοανατόμο

Προγνωστικός Κανόνας για την Ένδειξη Βιοψίας Λεμφαδένος

Παράμετροι – Σύστημα Βαθμολόγησης

Παράμετροι	Βαθμολόγηση				p
	0	1	2	3	
x ₁ Ηλικία	≤40έτη	>40έτη	-	-	<0.0001
x ₂ Ευαισθησία	Όχι	Ναι	-	-	<0.0001
x ₃ Μέγεθος (cm ²)	<1	1-3.99	4-8.99	≥9	<0.0001
x ₄ Γενικευμένος Κνησμός	Όχι	Ναι	-	-	0.035
x ₅ Υπερκλείδιος Εντόπιση	Όχι	Ναι	-	-	0.028
x ₆ Σύσταση	Μαλακή/ Υπόσκληρη	Σκληρή	-	-	0.049

Από: Vassilakopoulos TP and Pangalis GA, *Medicine*, 79: 338-347, 2000

Προγνωστικός Κανόνας για την Ένδειξη Βιοψίας Λεμφαδένου

Εξίσωση του Προγνωστικού Κανόνα

$$Z^* = 5x_1 - 5x_2 + 4x_3 + 4x_4 + 3x_5 + 2x_6 - 6$$

$$Z \geq 1$$

Βιοψία Λεμφαδένου

$$Z < 1$$

Εργαστηριακή Διερεύνηση
και
Τακτική Παρακολούθηση

*Εύρος Τιμών Z
από -11 έως +20

Προγνωστικός Κανόνας για την Ένδειξη Βιοψίας Λεμφαδένος

Παράμετροι Διαγνωστικής Αξίας του Προγνωστικού Κανόνα
(Διαχωριστικό Όριο $Z=1$)

Παράμετρος	Ομάδα "Παραγωγής"	Ομάδα "Επαλήθευσης"
Ευαισθησία (%)	95	97
Ειδικότητα (%)	81 → 86*	91 → 95*
Θετική Προγνωστική Αξία (%)	64	74
Αρνητική Προγνωστική Αξία (%)	98	99

Ο προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων έναντι του VCA-EBV και του toxoplasma Gondii επέτρεψε τη βελτίωση της ειδικότητας με σταθερή την ευαισθησία

Από: Vassilakopoulos TP and Pangalis GA, Medicine, 79: 338-347, 2000