



**Linfadenopatie
e
Splenomegalia**

Linfadenopati e e Splénomegali a



Definizioni:

Linfadenopatie = alterazione delle dimensioni (>1 cm) e/o delle caratteristiche dei linfonodi

Splenomegalia = incremento delle dimensioni della milza



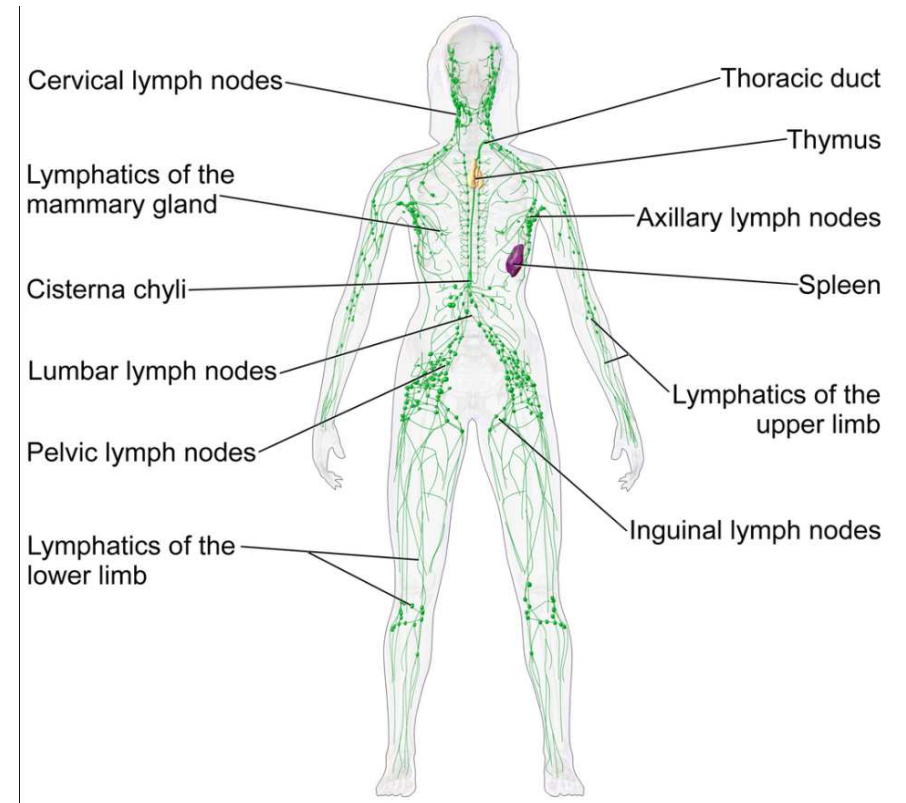
Importanza clinica: possono essere indicative di condizioni benigne o maligne



Obiettivo: fornire un approccio diagnostico sistematico

Linfonodi

- Caratteristiche
 - Sono più di 500
 - forma di fagiolo
 - dimensioni 1-25 mm
 - Sono superficiali e profondi
- Funzioni fisiologiche
 - Funzione “filtro” da parte delle cellule fagocitiche verso microorganismi
 - presentazione antigenica e innesco della immunità cellulo mediata



Linfadenopatie

= alterazione delle dimensioni (>1 cm) e/o delle caratteristiche dei linfonodi

Cause di
linfadenopatie
nell'adulto:

Infettive 75%

Autoimmuni / Autoinfiammatorie 15%

Neoplastiche 10%

Linfadenopatie

principali cause infettive

Batteri	
• Localizzate	Faringite streptococcica, infezioni cutanee (stafilococciche o streptococciche), malattia di Lyme, sifilide primaria
• Generalizzate	Brucellosi, bartonellosi, leptospirosi, linfogranuloma venereo, tifo, sifilide secondaria
Virus	EBV, CVM, HIV, HSV, HBV, morbillo, parotite, rosolia, dengue
Micobatteri	TBC, micobatteriosi atipica
Funghi	Istoplasmosi, criptococcosi, coccidioidomicosi
Protozoi	Leishmaniosi, toxoplasmosi

Linfadenopatie

principali cause autoimmuni/autoinfiammatorie

Lupus eritematoso sistemico
Sarcoidosi
Artrite reumatoide
Malattia di Still
Malattia granulomatosa cronica
Sindrome di Sjogren
Istiocitosi
Malattia di Castleman
Malattia di Kikuchi
Malattia di Kawasaki
Dermatomiosite
Sindrome di Churg-Strauss
Malattia da IgG4

Linfadenopatie

altre cause

Iatrogene

- Farmaci (allopurinolo, atenololo, captopril, carbamazepina, cefalosporine, Sali d'oro, idralazina, lamotrigine, fenitoina, penicillina, primidone, primetiamina, chinidina, sulfonamidi...)
- Malattia da siero

Malattie da accumulo

- Malattie da accumulo di lipidi
- Amiloidosi

Linfadenopatie

principali cause neoplastiche

Neoplasie solide	Neoplasie ematologiche
Testa-collo	Linfomi
Mammella	Leucemia Linfatica Cronica
Polmone	Leucemia Linfoblastica Acuta
Tratto gastro-enterico	
Tratto genito-urinario	
Melanoma e altri tumori cutanei	
Sarcoma di Kaposi	
Metastasi di altri tumori...	

Linfadenopatie

approccio diagnostico



Storia clinica, fattori
ambientali e
comportamentali



Esame obiettivo



Esami laboratoristici



Esami di imaging



Storia clinica, fattori ambientali e comportamentali

<i>Historical clues</i>	<i>Suggested diagnoses</i>	<i>Initial testing</i>
Fever, night sweats, weight loss, or node located in supraclavicular, popliteal, or iliac region, bruising, splenomegaly	Leukemia, lymphoma, solid tumor metastasis	CBC, nodal biopsy or bone marrow biopsy; imaging with ultrasonography or computed tomography may be considered but should not delay referral for biopsy
Fever, chills, malaise, sore throat, nausea, vomiting, diarrhea; no other red flag symptoms	Bacterial or viral pharyngitis, hepatitis, influenza, mononucleosis, tuberculosis (if exposed), rubella	Limited illnesses may not require any additional testing; depending on clinical assessment, consider CBC, monospot test, liver function tests, cultures, and disease-specific serologies as needed
High-risk sexual behavior	Chancroid, HIV infection, lymphogranuloma venereum, syphilis	HIV-1/HIV-2 immunoassay, rapid plasma reagin, culture of lesions, nucleic acid amplification for chlamydia, migration inhibitory factor test
Animal or food contact		
Cats	Cat-scratch disease (<i>Bartonella</i>) Toxoplasmosis	Serology and polymerase chain reaction Serology
Rabbits, or sheep or cattle wool, hair, or hides	Anthrax Brucellosis Tularemia	Per CDC guidelines Serology and polymerase chain reaction Blood culture and serology
Undercooked meat	Anthrax Brucellosis Toxoplasmosis	Per CDC guidelines Serology and polymerase chain reaction Serology
Recent travel, insect bites	Diagnoses based on endemic region	Serology and testing as indicated by suspected exposure
Arthralgias, rash, joint stiffness, fever, chills, muscle weakness	Rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus	Antinuclear antibody, anti-doubled-stranded DNA, erythrocyte sedimentation rate, CBC, rheumatoid factor, creatine kinase, electromyography, or



Storia clinica, fattori
ambientali e
comportamentali

Sintomi:

- Febbre, brivido, astenia, faringodinia, vomito, diarrea sono suggestivi di una causa **infettiva**
- Artralgie, debolezza muscolare, rigidità articolare, rash cutaneo sono suggestive di una patologia **autoimmune**
- Sudorazioni notturne, febbre, calo di peso (>10% in 6 mesi senza altre cause) sono suggestivi di **linfoma**

Durata:

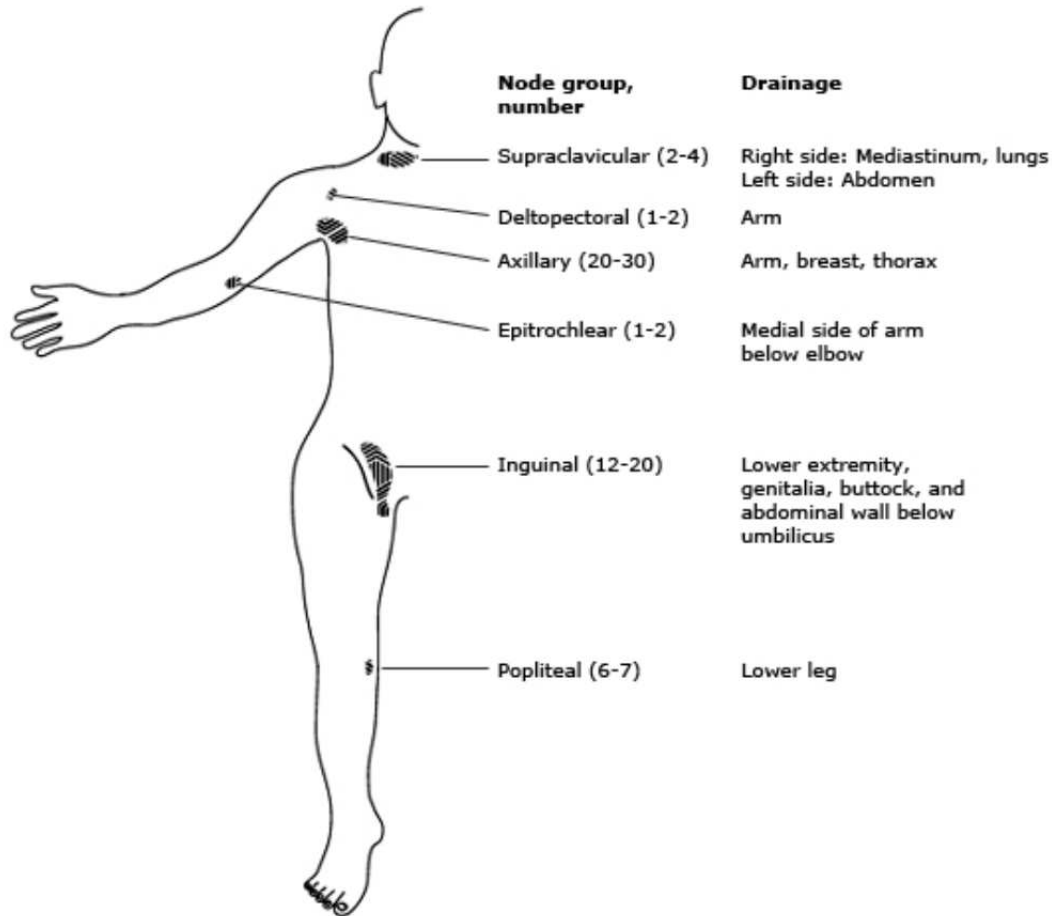
- una linfadenopatia che persiste per < 2 settimane oppure per > 12 mesi senza cambiare di dimensioni, è poco probabile che sia di natura neoplastica

Fattori ambientali e comportamentali:

- Viaggi
- Contatto con animali
- Punture di insetto
- Abitudini sessuali

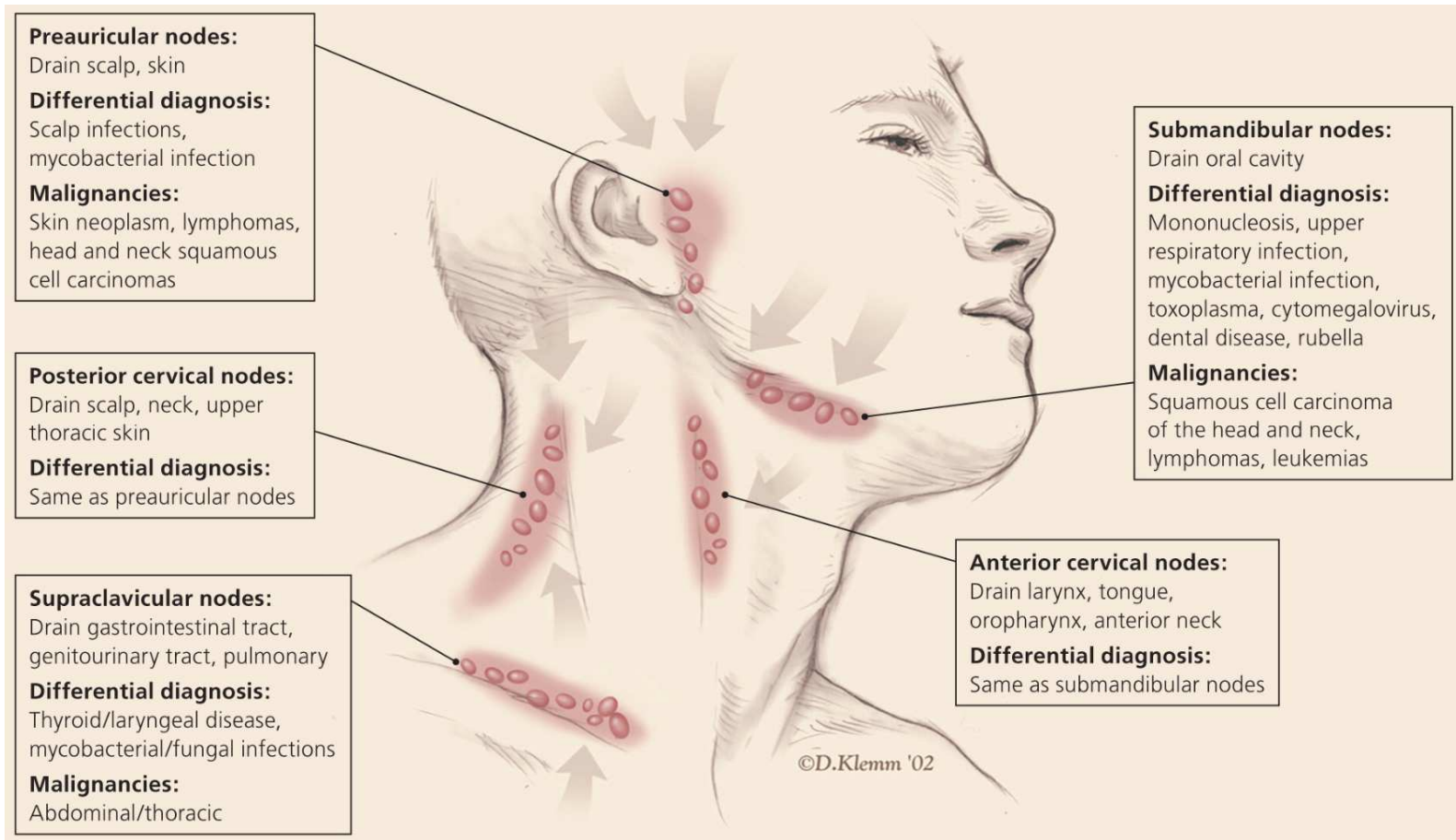


Esame obiettivo



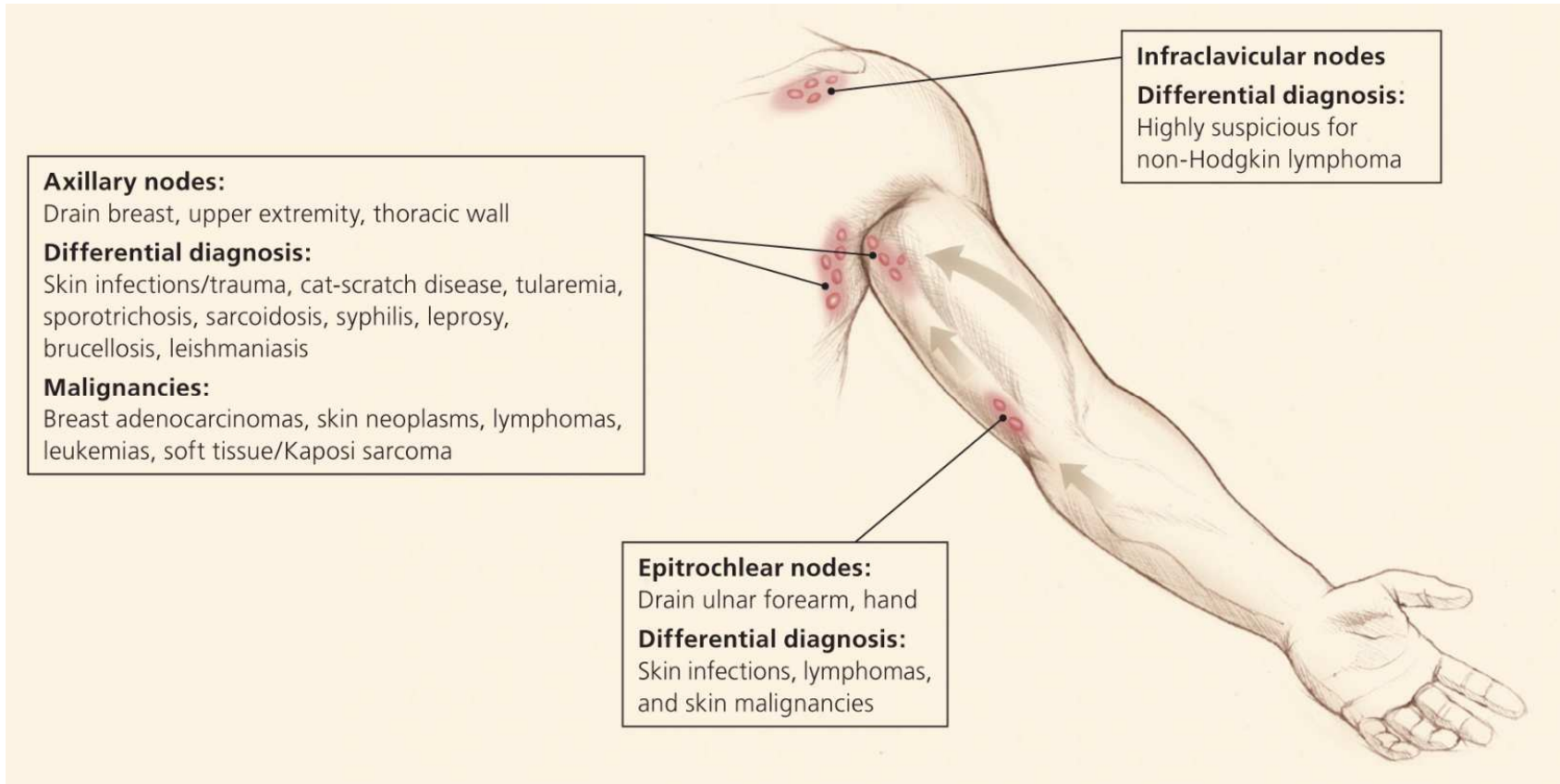


Esame obiettivo



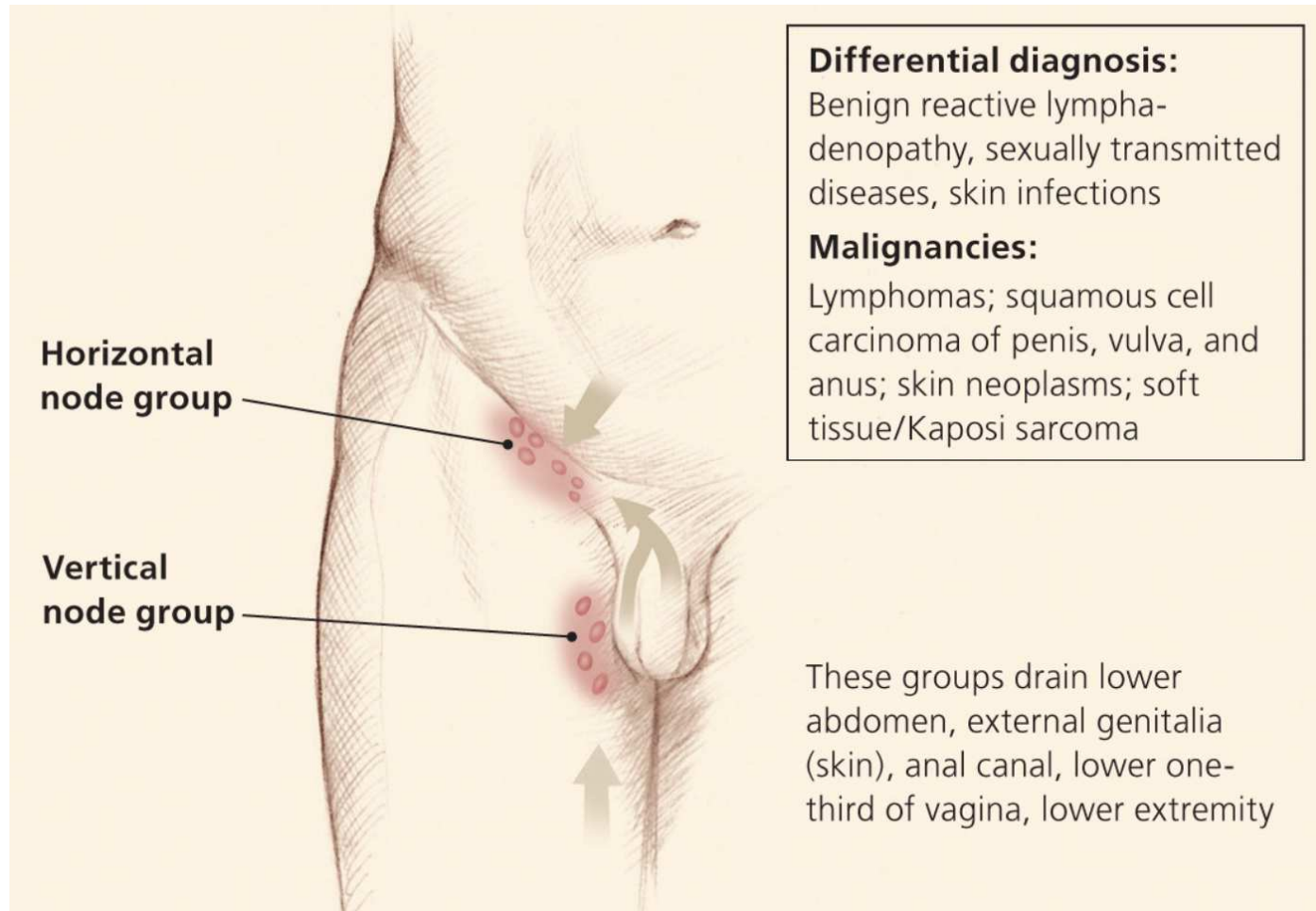


Esame obiettivo





Esame obiettivo



**Horizontal
node group**

**Vertical
node group**

Differential diagnosis:

Benign reactive lymphadenopathy, sexually transmitted diseases, skin infections

Malignancies:

Lymphomas; squamous cell carcinoma of penis, vulva, and anus; skin neoplasms; soft tissue/Kaposi sarcoma

These groups drain lower abdomen, external genitalia (skin), anal canal, lower one-third of vagina, lower extremity



Esame obiettivo

Cause Infettive-Infiammatorie

- Dimensioni < 2cm
- Consistenza teso-elastica
- Senza tendenza alla coesione
- non adesa ai piani superficiali né profondi
- Dolente e dolorabile
- Con carattere suppurativo

Cause neoplastiche

- Dimensioni >2cm
- Consistenza "lignea"
- Tendenza alla conglomerazione
- Adesa ai piani superficiali e profondi
- Non dolenti né dolorabili
- Non regrediscono ma crescono progressivamente



Esami laboratoristici

Emocromo con formula leucocitaria

VES, PCR

Elettroforesi sierica

Titolo anti streptolisinico

HIV, EBV, CMV

Quantiferon

Toxoplasma, Sifilide, Bartonella

ANA-reflex, ENA, Fattore reumatoide

altri esami sulla base del sospetto clinico (...)



Esami di imaging

- **Ecografia**

è l'esame strumentale iniziale, in grado in molti casi di distinguere, dalle dimensioni e dalle caratteristiche, tra una sospetta patologia infiammatoria/infettiva o maligna

- **TAC o RMN**

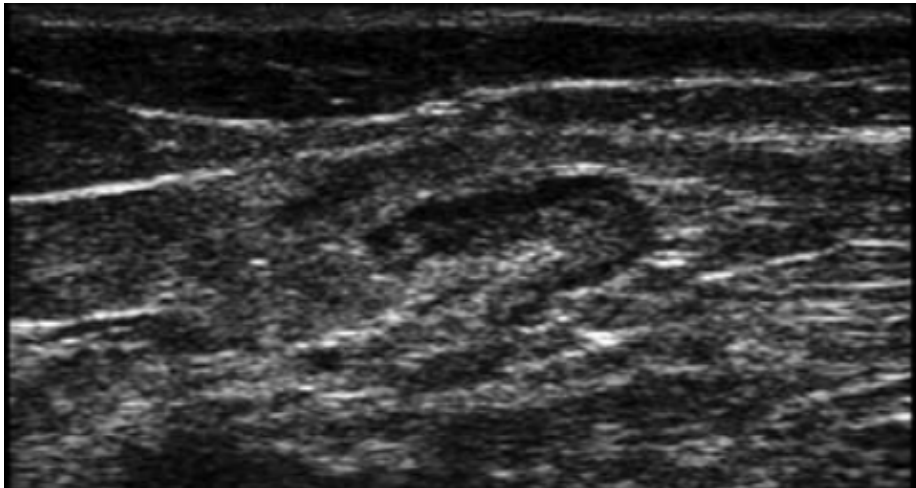
possono essere considerate in caso di localizzazioni profonde o sulla base del giudizio clinico

CRITERIO ECOGRAFICO	BENIGNO	MALIGNO
Criteria in modalità B (B-scan)		
Dimensioni	Piccole	Grandi
Forma	Ovale	Arrotondata
Ilo	Presente	Assente
Ecogenicità	Moderata o bassa	Marcatamente ipoecogena
Margini	Nitidi	Irregolari, sfumati, angolari, invasivi
Alterazioni strutturali (noduli corticali focali, necrosi intranodale, reticolazione, calcificazione, matting)	Assenti	Presenti
Edema dei tessuti molli	Può essere presente	Assente
Criteria Doppler		
Flusso	Assente	Presente
Localizzazione dei vasi	Centrale	Periferica
Peduncoli vascolari	Singolo	Multipli
Pattern vascolare	Regolare	Caotico
Valori di impedenza	Bassi	Alti



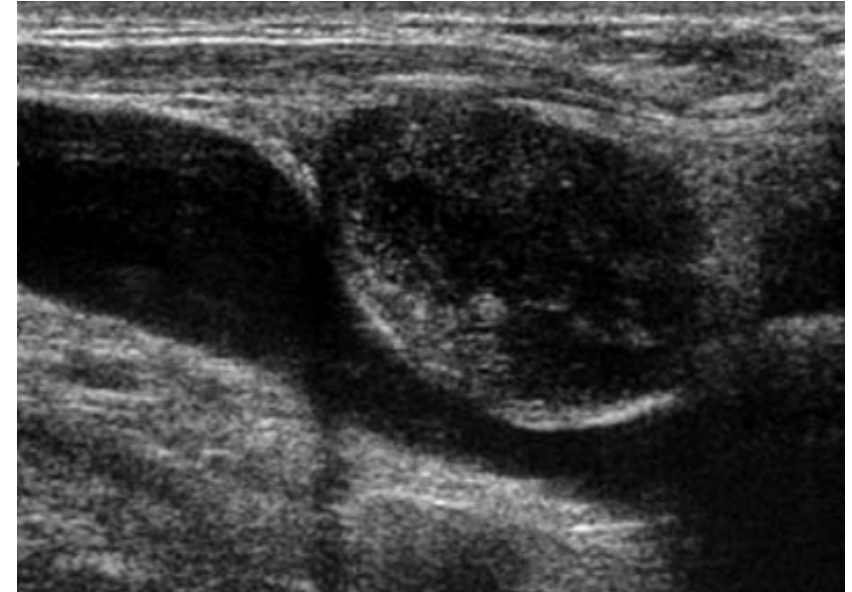
Esami di imaging

BENIGNO



linfonodo allungato, ovalare, con una corteccia ipoecogena periferica (nera), la paracorteccia sottostante (grigio scuro) e un ilo ecogeno che comprende la midollare al centro (grigio chiaro)

MALIGNO



linfonodo rotondeggiante, ipoecogeno e disomogeneo, senza ilo visibile e con compressione della vena adiacente

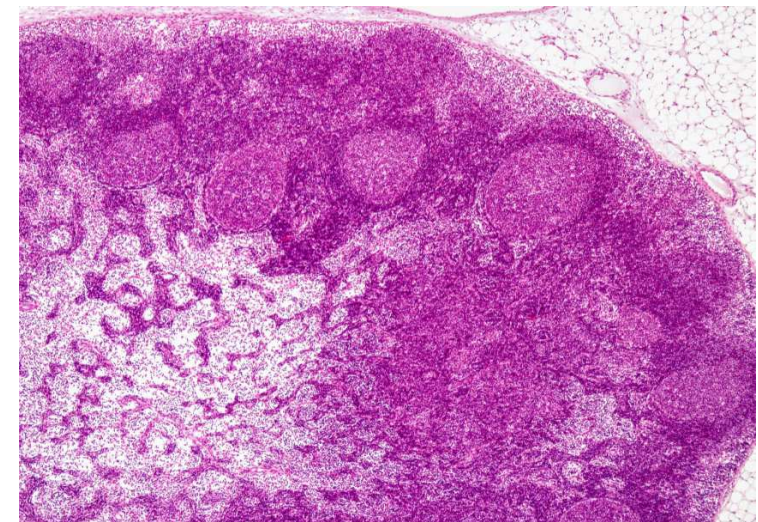
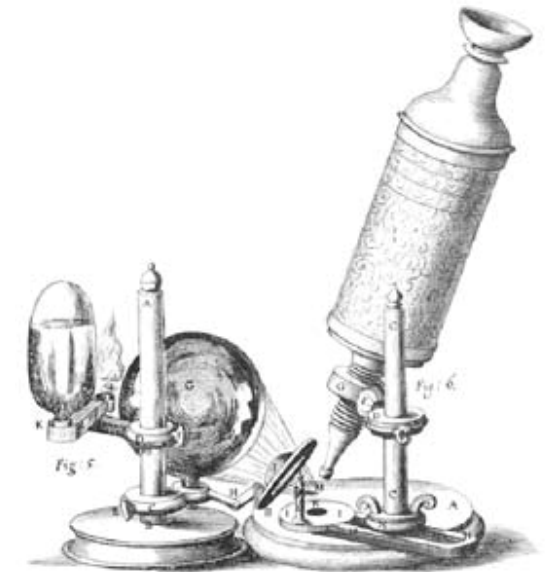
Linfadenopatie

diagnosi

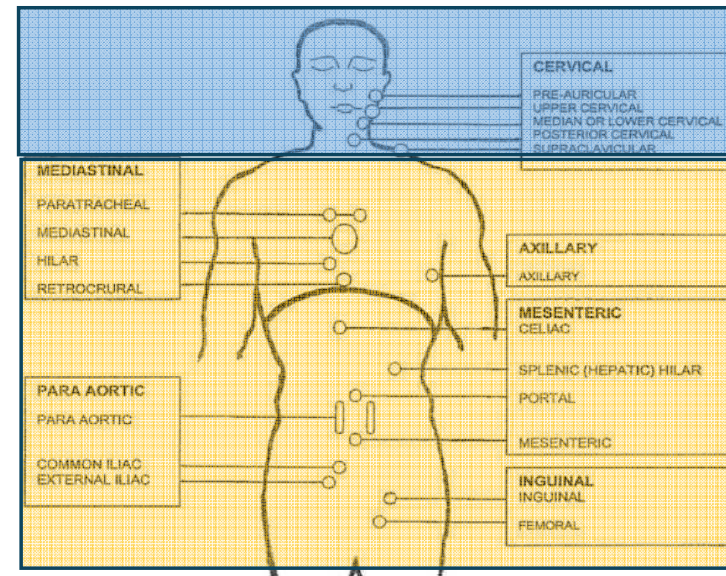
**LA DIAGNOSI DI LINFOMA DEVE
ESSERE SEMPRE ISTOLOGICAMENTE
DOCUMENTATA**

**a livello di morfologia, immunoistochimica,
citogenetica e biologia molecolare**

Per rispettare questi requisiti è necessario
asportare chirurgicamente l'intero linfonodo



La **biopsia chirurgica escissionale** è la metodica di scelta per una corretta diagnosi istologica di linfoma secondo le principali Linee Guida internazionali



Otorino

Chirurgo

ECCEZIONI..

L'agobiopsia ecoguidata o TC guidata può essere un'alternativa principalmente in caso di:

- Linfonodi profondi non facilmente accessibili
- Pazienti anziani o compromessi con controindicazioni ad approccio chirurgico
- Sospetto di malattia non ematologica
- Sospetto di ricaduta di malattia già nota

Riscontro di linfadenopatia

Anamnesi

(sintomi associati, storia personale e familiare, contatti infettivi, viaggi, farmaci, esposizione occupazionale, abitudini sessuali)

Esame obiettivo

(valutazione linfonodi superficiali ed epatosplenomegalia, valutazione locale della sede di drenaggio del linfonodo)

Esami di laboratorio

(emocromo, elettroforesi, PCR, VES, EBV, CMV, HIV, quantiferon, toxoplasma, sifilide, brucella, ANA-reflex)

Suggestivi per causa infettiva o autoimmune

Suggestivi per causa neoplastica / Non spiegabile

Terapi

Ecografia

Risoluzione

Persistenza

Suggestiva per linfadenopatia reattiva

Suggestiva per linfadenopatia maligna

Ecografia

Osservazione

suggestiva per linfadenopatia reattiva

suggestiva per linfadenopatia maligna

Persistenza

Risoluzione

Osservazione (+ eventuale altra linea di terapia)

Risoluzione

Persistenza

Visita specialistica → biopsia

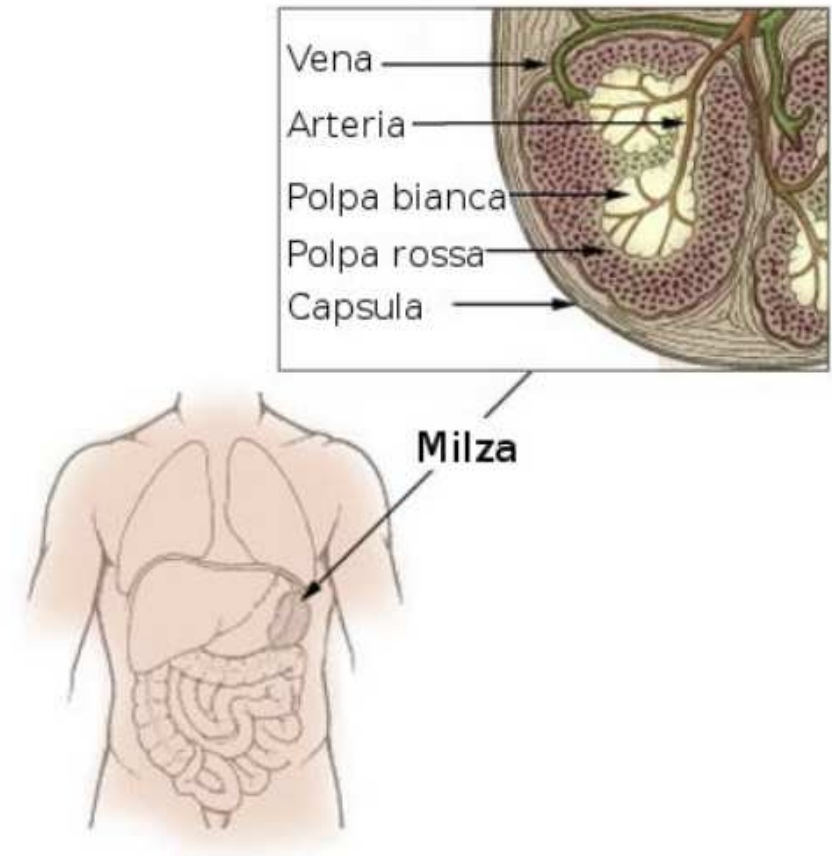
Linfadenopatie

diagnosi

- ✓ La clinica e l' 'esame obiettivo ci guidano spesso nella diagnosi differenziale (malattia infettiva, autoimmune e neoplastica)
- ✓ Valutiamo le cause infettivo-infiammatorie e percorriamo l' iter terapeutico (esami, ecografia ecc)
- ✓ **MONITORIAMO** attentamente il paziente e la malattia nel breve periodo (1 -2 settimane)
- ✓ Se non migliora visita specialistica ed esami più approfonditi

Milza

- **Caratteristiche**
 - nel quadrante superiore sinistro, adiacente alle coste da 9 a 12, confina con stomaco, colon e rene sinistro
 - le dimensioni e il peso variano un base a peso, altezza e sesso
- **Funzioni fisiologiche**
 - clearance degli eritrociti senescenti o anomali e di eritrociti, piastrine o globuli bianchi opsonizzati
 - rimozione di microrganismi e antigeni circolanti
 - i linfociti B, i linfociti T e le plasmacellule maturano e risiedono nella polpa bianca
 - Interazione antigene-dipendente tra linfociti B maturi e linfociti T, che porta alla produzione di anticorpi

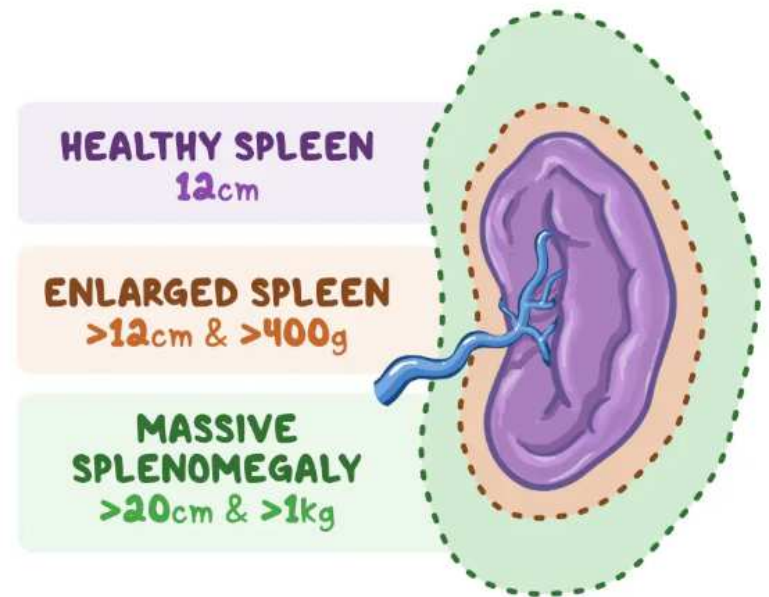


Splenomegalia

= incremento delle dimensioni della milza

Si definisce se diametro cranio-caudale **superiore a 12 cm**

Tuttavia le dimensioni della milza variano in base a peso, altezza e sesso, per cui una milza fino a 14 cm può essere normale in soggetti più alti e pesanti



La prima cosa da valutare è se il paziente ha veramente un disturbo che coinvolge la milza e non semplicemente una milza leggermente più grande

→ Valuto eventuali segni, sintomi, alterazioni laboratoristiche associati

→ Monitoro nel tempo

Splenomegalia

cause

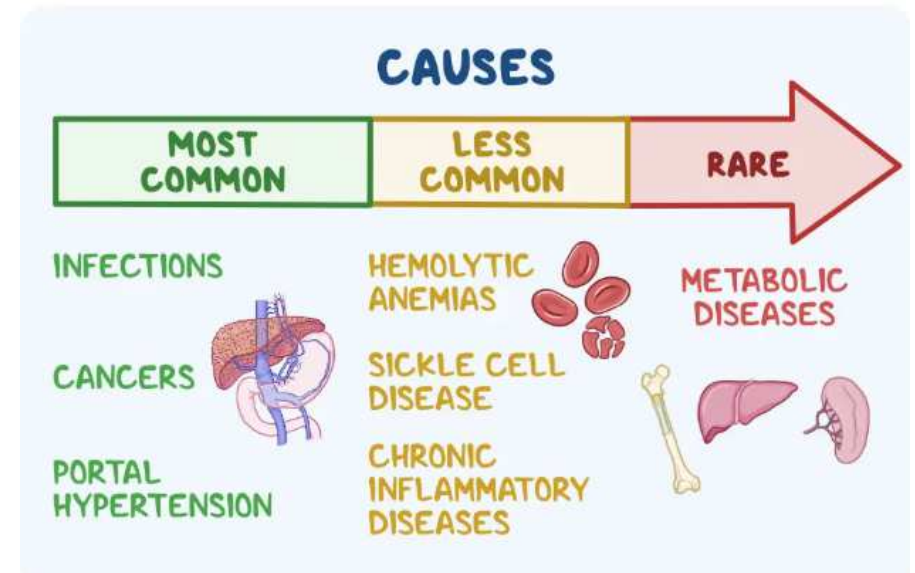
Meccanismi fisiopatologici di splenomegalia:

1. Congestizio → da ristagno di sangue (ipertensione portale da epatopatie, trombosi portale o epatica)

2. Infiltrativo → da invasione della milza da parte di cellule o sostanze esterne (metastasi, malattie da accumulo)

3. Neoplastico → per una neoplasia che origina da cellule interne alla milza (linfomi, sarcomi)

4. Immune → per aumentata attività immunologica e conseguente iperplasia del parenchima splenico (sarcoidosi, artrite reumatoide, anemie autoimmuni, endocarditi)



Splenomegalia

cause

- **Epatopatie** (cirrosi, epatiti)
- **Neoplasie ematologiche** (linfomi, leucemie, neoplasie mieloproliferative)
- **Neoplasie solide** (sarcomi splenici, metastasi)
- **Trombosi venosa portale o della vena epatica**
- **Scompenso cardiaco congestizio**
- **Citopenie immuno-mediate e anemie emolitiche** (anemia emolitica autoimmune, talassemia, anemia falciforme)
- **Infezioni** (EBV, HIV, CMV, salmonella, brucella, malaria, TBC, toxoplasmosi, leishmania, endocardite)
- **Malattie autoimmuni** (LES, sarcoidosi, artrite reumatoide, malattia di Still)
- **Malattie da accumulo** (amiloidosi, Gaucher)
- **Lesioni focali** (emangiomi, cisti, ascessi, metastasi)

Congestive
Cirrhosis
Heart failure
Thrombosis of portal, hepatic, or splenic veins
Malignancy
Lymphoma, usually indolent variants
Acute and chronic leukemias
Polycythemia vera
Multiple myeloma and its variants
Essential thrombocythemia
Primary myelofibrosis
Primary splenic tumors
Metastatic solid tumors
Infection
Viral – Hepatitis, infectious mononucleosis, cytomegalovirus
Bacterial – <i>Salmonella</i> , <i>Brucella</i> , tuberculosis
Parasitic – Malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, leishmaniasis
Infective endocarditis
Fungal
Inflammation
Sarcoid
Serum sickness
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis (Felty syndrome)
Infiltrative, nonmalignant
Gaucher disease
Niemann-Pick disease
Amyloid
Other lysosomal storage diseases (eg, mucopolysaccharidoses)
Langerhans cell histiocytosis
Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Rosai-Dorfman disease
Hematologic (hypersplenic) states
Acute and chronic hemolytic anemias, all etiologies
Sickle cell disease (children)

Splenomegalia

approccio diagnostico



Storia clinica, fattori
ambientali e
comportamentali



Esame obiettivo



Esami laboratoristici



Esami di imaging



Storia clinica, fattori ambientali e comportamentali

SYMPTOMS



! SIGNS & SYMPTOMS of UNDERLYING CONDITION !

CANCER → NIGHT SWEATS & WEIGHT LOSS

INFECTION → FEVER & CHILLS

Sintomi:

- Sintomi da **ingombro splenico**: dolore/peso in ipocondrio sinistro e ripienezza precoce, gonfiore addominale
- Febbre, brivido, astenia, faringodinia, vomito, diarrea sono suggestivi di una causa **infettiva**
- Artralgie, debolezza muscolare, rigidità articolare, rash cutaneo sono suggestive di una patologia **autoimmune**
- Sudorazioni notturne, febbre, calo di peso (>10% in 6 mesi senza altre cause) sono suggestivi di **linfoma**

Fattori ambientali e comportamentali

- Abitudine alcolica
- Sindrome metabolica
- Viaggi
- Contatto con animali
- Punture di insetto
- Abitudini sessuali



Esame obiettivo

La milza di normali dimensioni non è palpabile in quanto rimane al di sotto dell'arcata costale

- Epatomegalia, ittero, ascite
- Artropatie, rash
- Segni di infezione
- Segni di scompenso cardiaco
- Linfadenopatie



Normal spleen



Splenomegaly



Esami laboratoristici

- Emocromo con formula e striscio
- Funzionalità epatica
- EBV, CMV, HIV, epatiti
- PCR, VES
- ANA-reflex, ENA, FR



Esami di imaging

- Ecografia
- TAC
- RM

Splenomegalia

principali neoplasie ematologiche

Possono causare lesioni focali o diffusa infiltrazione della milza

Raramente c'è una splenomegalia isolata ma spesso si associa a:

- alterazioni dell'emocromo
- componente monoclonale
- linfadenopatie
- sintomi sistemici

Patologie linfoproliferative croniche → spesso associate a linfocitosi, anemia, piastrinopenia, neutropenia	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia linfatica cronica• Leucemia a cellule capellute• Leucemia a linfociti ampi e granulari
Linfomi → spesso associati a componente monoclonale, linfocitosi, linfadenopatie, sintomi B	<ul style="list-style-type: none">• Linfoma marginale• Linfoma mantellare• Linfoma follicolare• Linfoma diffuso a grandi cellule• Linfomi T
Patologie mieloproliferative croniche → spesso associate a poliglobulia, piastrinosi, leucocitosi oppure a anemia, piastrinopenia	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitemia essenziale• Policitemia vera• Mielofibrosi• Leucemia mieloide cronica
Leucemie acute → Spesso associate a leucocitosi/leucopenia, anemia, piastrinopenia	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia acuta linfoblastica• Leucemia acuta mieloide

Splenomegalia

principali patologie ematologiche non neoplastiche

Causano l'incremento del volume della milza per aumentata funzione di distruzione delle cellule del sangue

Si associano ad alterazioni:

- dell'**emocromo**
- dello **striscio di sangue** periferico

Anemie emolitiche autoimmuni

Talassemie

Anemia falciforme

Trombocitopenia immune

Neutropenia immune

Splenomegalia

diagnosi

La **Biopsia Splenica** trova indicazione MOLTO RARAMENTE, in quanto è un organo molto vascolarizzato con alto rischio di sanguinamento

- Nei casi di sospetta patologia ematologica può essere indicate la **Biopsia Osteomidollare** o la **Biopsia Linfonodale**
- Nei casi di sospetta patologia epatica può essere indicate la **Biopsia Epatica**
- La Biopsia Splenica TC/eco-guidata viene eseguita solo in alcuni rari casi di lesioni spleniche focali sospette per patologie maligne e che non riescono ad essere inquadrare con gli altri esami

In casi di splenomegalia lieve-moderata non spiegabile, senza lesioni focali e senza altre alterazioni associate (funzionalità epatica, emocromo, componente monoclonale, infezioni..) è fondamentale il monitoraggio per valutare l'andamento nel tempo



Linfadenopatie e Splenomegalia

Principali emergenze

SINDROME MEDIASTINICA

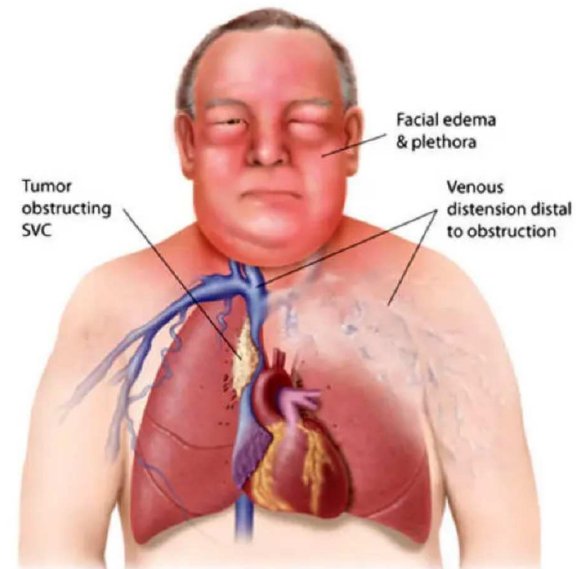
Cause

• **Massa mediastinica** (linfomi, timomi, tumori polmonari) che determina compressione/trombosi della vena cava superiore

Sintomi

- **Dispnea e tosse**
- **Edema a mantellina**
- **Edema e pletora del volto**
- **Circoli venosi superficiali** al tronco e arti superiori
- **Turgore delle giugulari**

Superior vena cava syndrome





Linfadenopatie e Splenomegalia

Principali emergenze

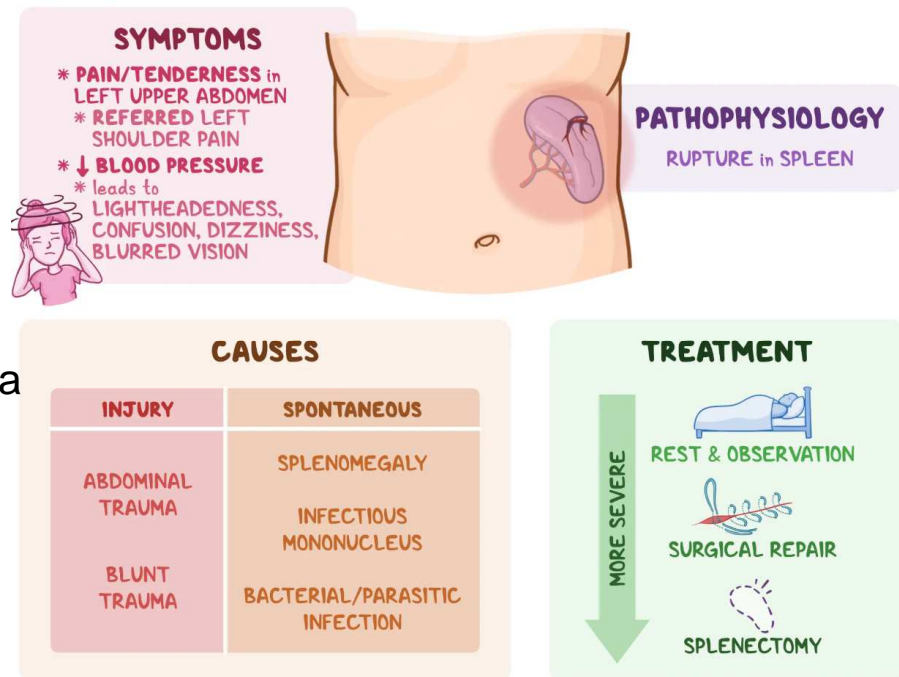
ROTTURA SPLENICA

Cause

- **Trauma**
- **Splenomegalia massiva** (infezioni, linfomi, leucemia mieloide cronica, mielofibrosi)

Sintomi

- **Dolore** in ipocondrio sinistro irradiato alla spalla sinistra
- **Ipotensione** con confusione, vertigini, stordimento, offuscamento della vista



Grazie per l'attenzione