

# Diferenciálna diagnóza lymfadenopatie a lymfocytózy, indolentné lymfómy

MUDr. Miloš Nosál, PhD.

Hematologická ambulancia UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Zväčšené lymfatické uzliny (lymfadenopatia) sú všeobecným klinickým nálezom, ktorý môže viesť k širokému rozsahu diagnostických a terapeutických postupov. Môže ísť o lymfadenopatiu pri nezhubnom zápalovom ochorení, pri primárnom hematologickom zhubnom ochorení alebo metastatickom postihnutí solídnym nádorom. Lymfatické uzliny môžu byť postihnuté v rade iných systémových ochorení. Lymfadenopatia v atypických lokalitách je vždy patologická. Lymfocytóza je definovaná ako absolútny počet lymfocytov, ktorý prekračuje hodnotu  $4 \times 10^9/l$ , môže byť primárna, sekundárna (reaktívna), stresová (akútna) a perzistujúca (chronická). Indolentné non-Hodgkinove lymfómy (I-NHL) predstavujú heterogénnu skupinu maligných lymfoproliferatívnych ochorení, ktoré sa vyznačujú pomalým rastom, tendenciou ku generalizácii už vo včasných štádiách ochorenia a nezriedka len s minimálnymi klinickými príznakmi v priebehu ochorenia.

**Kľúčové slová:** lymfadenopatia, biopsia lymfatickej uzliny, lymfocytóza, indolentné lymfómy.

## Differential diagnosis of lymphadenopathy and lymphocytosis, indolent lymphomas

Enlarged lymph nodes (lymphadenopathy) are a general clinical finding which can lead to a wide range of diagnostic and therapeutic procedures. It may be lymphadenopathy in a benign inflammatory disease, in a primary haematological malignancy or solid tumor metastatic disease. Lymph nodes may be affected in a number of other systemic diseases. Lymphadenopathy in atypical locations is always pathological. Lymphocytosis is defined as the absolute number of lymphocytes, which is above the  $4 \times 10^9/l$ , may be primary, secondary (reactive), stress (acute) and persistent (chronic). Indolent non-Hodgkin's lymphomas (I-NHL) are a heterogeneous group of malignant lymphoproliferative disorders, which are characterized by low growth, tendency to generalization already in the early stages of the disease and often only with minimal clinical signs in the course of the disease.

**Key words:** lymphadenopathy, lymph node biopsy, lymphocytosis, indolent lymphomas.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 376–384

## Diferenciálna diagnóza lymfadenopatie

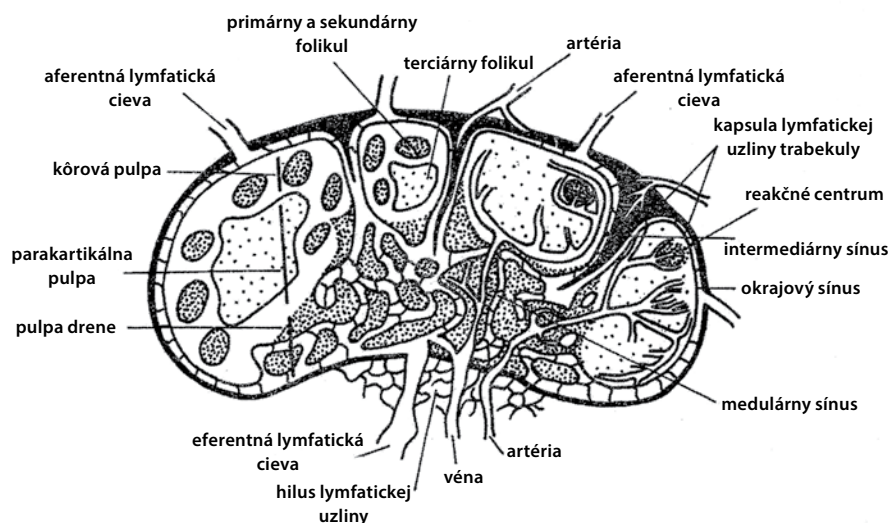
### Úvod

Lymfadenopatia môže byť náhodným nálezom alebo môže byť príznakom, alebo symptómom ochorenia. Lymfatické uzliny a slezina tvoria najväčšiu časť periférneho imunitného systému a sú zväčšené pri širokom spektre infekčných, maligných, autoimunitných a metabolických ochorení. Lekár musí rozhodnúť, či je lymfadenopatia normálny nález, alebo určí ďalší diagnostický postup a biopsiu lymfatickej uzliny pri ich abnormálnom zväčšení. Deti veľmi ľahko reagujú na rôzne infekčné podnety zväčšením lymfatických uzlín najmä na krku. Ale aj mäkké, ploché, submandibulárne uzliny (< 1 cm) sú často hmatné u zdravých detí a mladých dospelých. Zdraví dospelí môžu mať hmatné drobné lymfatické uzliny na krku, v axilách, ale najčastejšie inguinách do 2 cm.

### Štruktúra a funkcia lymfatickej uzliny

Lymfatický systém u človeka je fylogeneticky najdokonalejší v živočíšnej ríši, ak vták má dve lymfatické uzliny, pes okolo 20, človek má až 600 lymfatických uzlín. Lymfatické uzliny

**Obrázok 1.** Štruktúra a funkcia lymfatickej uzliny



sú dôležitou súčasťou lymfatického systému a nachádzajú sa v priebehu lymfatických ciev po celom tele medzi tkanivami a ústredným žilovým systémom. Lymfatická uzlina má veľkosť 1 – 15 mm, má guľovitý alebo obličkovitý tvar, hmotnosť asi 1 g a obsahuje  $2 \times 10^9$  lymfocytov. Lymfatické uzliny tvoria bariéru organizmu na zachtávanie mikroorganizmov, abnormálnych proteínov a nádorových buniek, ale zároveň aj

štruktúru, v ktorej dochádza k dozrievaniu a diferenciácii lymfocytov, ako aj produkcii protilátok po antigénovej stimulácii (1, 3).

Lymfatické uzliny patria k sekundárnym lymfatickým orgánom, podobne ako slezina, tonzily a difúzne lymfatické tkanivá slizníc MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), ktoré sa členia na lymfatický systém tráviaceho traktu GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) a lym-

fatický systém sliznic dýchacieho traktu BALT (Bronchial-Associated Lymphoid Tissue) (4).

Lymfatické uzliny sú spojené s cirkuláciou aferentnými a eferentnými lymfatickými cievami (obrázok 1) a postkapilárnymi vénulami s vysokým endotelom.

V lymfatických uzlinách dochádza k organizácii lymfocytov za účelom vyvinutia optimálnej imunitnej reakcie. V kôrovej časti lymfatických uzlín sa koncentrujú B-lymfocyty v primárnych folikuloch. Po antigénovej stimulácii sa vytvárajú germinálne centrá, ktoré sú bohaté na B-lymfocyty. Germinálne centrá sú miestom terminálnej diferenciácie B-lymfocytov do plazmatických buniek a následnej syntézy protilátok. Ako antigén-prezentujúce bunky sa v lymfatických folikuloch uplatňujú najviac folikulárne dendritické bunky, ktoré zachytávajú antigén vo forme imunokomplexov, a tak ich predkladajú B-lymfocytom bez sprostredkovania HLA-molekúl.

Folikulárne dendritické bunky uchovávajú antigénny rezervoár na svojom povrchu veľmi dlhé obdobie (mesiace, možno aj roky) a predstavujú účinnú pomoc pre zachovanie pamäťových buniek. T-lymfocyty sú v lymfatických uzlinách sústredené v parakortikálnej a medulárnej oblasti v blízkosti antigén-prezentujúcich buniek, teda makrofágov a folikulárnych dendritických buniek (4).

Jeden z najčastejších účinkov antigénu je zvýšenie krvného prietoku cez postihnutú uzlinu, ktorá počas antigénovej stimulácie môže dosiahnuť 10- až 25-násobok normálnej hodnoty. Lymfatická uzlina tak môže dosiahnuť 15-násobok svojej normálnej veľkosti 5 až 10 dní po antigénovej stimulácii (18).

Zväčšenie lymfatickej uzliny môže byť spôsobené: 1) zvýšeným počtom benígnych lymfocytov počas odpovede na antigény, 2) infiltráciou zápalovými bunkami pri infekciách postihujúcich lymfatické uzliny (lymfadenitída), 3) in situ proliferáciou malígnych lymfocytov alebo makrofágov, 4) infiltráciou uzlín metastatickými malígnymi bunkami alebo 5) infiltráciou lymfatických uzlín makrofágmi naplnenými metabolitmi pri chorobách z ukladania (5).

## Choroby spojené s lymfadenopatiou

Lymfadenopatia môže byť primárnym alebo sekundárnym prejavom početných ochorení, ako je znázornené v tabuľke 1.

Mnohé z týchto ochorení sú vzácnymi príčinami lymfadenopatie. V primárnej starostlivosti má viac ako dve tretiny pacientov s lymfadenopatiou nešpecifické príčiny horných dýchacích ciest (vírusové alebo bakteriálne) a < 1 % zhubný nádor. Väčšina pacientov s lymfadenopatiou má nešpecifickú etiológiu, ktorá nevyžaduje ďalšie diagnostické vyšetrenia (1, 2, 3, 5, 6, 16, 17).

**Tabuľka 1.** Ochorenia spojené s lymfadenopatiou

### 1. Infekčné choroby:

- Vírusové infekcie: syndróm infekčnej mononukleózy (EBV, CMV), infekčná hepatitída, herpes simplex, herpesvírus-6, herpesvírus-8, varicella-zoster vírus, rubeola, osýpky, adenovírus, HIV, epidemická keratokonjunktivitída, vakcína, choroba z mačacieho škrabnutia (cat scratch disease), ebola*
- Bakteriálne infekcie: streptokoky, stafylokoky, brucelóza, tularémia, mor, pohlavné infekcie spôsobujúce vredy lymfatických uzlín v slabínach (chancroid – „šanker“), kvapavka, primárny a sekundárny syfilis, nešpecifické uretritídy, tuberkulóza, atypická mykobaktériová infekcia, diftéria, soplavka – ochorenie prenosné z koní, lepra, antrax*
- Fungálne infekcie: histoplazmóza, kokciidiomykóza, parakokciidiomykóza*
- Chlamýdiové infekcie: lymfogranulóma venereum, trachóm*
- Parazitárne infekcie: toxoplazmóza, leishmanióza, trypanozomióza, filarióza*
- Rickettsiové infekcie: škvrnitý týfus, rickettsiové kiahne, Q horúčka.*

### 2. Imunologické choroby:

- Reumatoidná artritída*
- Juvenilná reumatoidná artritída*
- Zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*
- Systémový lupus erythematosus (SLE)*
- Dermatomyzitída*
- Sjögrenov syndróm*
- Sérová choroba*
- Lieková precitlivenosť – alopurinol, atenolol, cefalosporíny, difenylhydantoin, hydralazín, chinidín, kaptopril, karbamazepín, primidon, pyrimetamín, soli zlata, sulfasalazín, sulfonamidy a iné*
- Angioimunoblastová lymfadenopatia*
- Primárna biliárna cirhóza*
- GvHD*
- Silikónové implantáty*
- Autoimunitný lymfoproliferatívny syndróm*

### 3. Malígne ochorenia:

- Hematologické – Hodgkinova choroba, non-Hodgkinove lymfómy, akútna a chronická lymfocytová leukémia, vlasato-bunková leukémia, malígna histiocytóza, amyloidóza*
- Metastatické – viaceré primárne nádorové ochorenia.*

**4. Choroby z ukladania tukov (tezurizmózy):** Gaucherova choroba, Niemanova-Pickova choroba, Fabryho choroba, Tangierova choroba.

**5. Endokrinné choroby:** hypertyreoidizmus.

### 6. Iné ochorenia:

- Castlemanova choroba (veľkouzlová lymfatická hyperplasia)*
- Sarkoidóza*
- Dermatopatická lymfadenitída*
- Lymfomatoídna granulomatóza*
- Histiocytová nekrotizujúca lymfadenitída (Kikuchiho choroba)*
- Sínusová histiocytóza s masívnou lymfadenopatiou (Rosai-Dorfmanova choroba)*
- Mukokutánnny uzlinový syndróm (Kawasakiho choroba)*
- Histiocytóza X*
- Familiárna stredomorská horúčka*
- Ťažká hypertriacylglycerolémia*
- Vaskulárna transformácia dutín*
- Zápalový pseudotumor lymfatickej uzliny*
- Kongestívne srdcové zlyhanie*

nopatiou má nešpecifickú etiológiu, ktorá nevyžaduje ďalšie diagnostické vyšetrenia (1, 2, 3, 5, 6, 16, 17).

**Klinické vyšetrenie:** Spočíva v precíznej anamnéze a fyzikálnom vyšetrení. Doplnené o laboratórne vyšetrenie, zobrazovacie metódy a biopsiu lymfatickej uzliny.

**Anamnéza:** Musí byť dôkladná, odhalí prostredie, v ktorom sa objavila lymfadenopatia. Je potrebné sa zamerať na príznaky, ako je bolesť v hrdle, kašeľ, horúčka, nočné potenie, únava, bolesti v uzlinách, úbytok na hmotnosti, a za aké obdobie pacient schudol. Vek pacienta, pohlavie, povolanie, strata záujmov, sexuálne správanie a užívanie liekov. Napríklad deti a mladí dospelí majú zvyčajne benígne

ochorenia, ktoré spôsobia lymfadenopatiu, ako sú vírusové alebo bakteriálne infekcie horných dýchacích ciest; infekčná mononukleóza; toxoplazmóza u gravidných žien; v niektorých krajinách tuberkulóza. Po 50. roku života sa výskyt zhubného ochorenia zvyšuje, naopak, výskyt benígnych ochorení klesá.

**Vek:** U zdravých detí často nachádzame palpovateľné lymfatické uzliny v cervikálnej, inguinálnej, ale často aj axilárnej oblasti. Od narodenia do puberty postupne narastá masa lymfatického tkaniva, od adolescencie, naopak, dochádza k postupnej atrofii. Riziko malignity je relatívne nízke u pacientov mladších ako 40 rokov, naopak, napríklad infekčná mononukleóza je zriedkavá u pacientov starších ako 40 rokov.

**Tabuľka 2.** Oblasti vyšetovaných lymfatických uzlín

**Okcipitálne:** v oblasti temena hlavy;  
**Subokcipitálne uzliny** sa nachádzajú v apexe zadného krčného trojuholníka;  
**Mentálne a submentálne (tvárové) uzliny** sú nad bradou v strednej čiare a na ktoromkoľvek mieste tváre;  
**Pre- a postaurikulárne uzliny** sa nachádzajú pred ušným boltcom a za ním;  
**Submandibulárne uzliny** pod čelustou a blízko jej uhla;  
**Krčné:** v priebehu m. sternocleidomastoideus;  
**Supraklavikulárne uzliny** sa nachádzajú za strednou časťou klavikuly;  
**Centrálne axilárne uzliny** sa vyskytujú blízko strednej hrudnej steny v axile; **laterálne axilárne uzliny** sú umiestnené blízko hornej časti humeru pozdĺž axilárnej veny;  
**Subskapulárne uzliny** môžu byť hmatné za predným okrajom m. latissimus dorsi;  
**Hrudné uzliny** sú hmatné za laterálnym okrajom m. pectoralis major.  
**Vnútro-hrudné** pomocou zobrazovacích techník;  
**Infraklavikulárne lymfatické uzliny** môžu byť hmatné za distálnym koncom klavikuly;  
**Epitrochleárne uzliny** sú lokalizované približne 3 cm proximálne na mediálnom epikondyle humeru;  
**Brušné lymfatické uzliny** sú ťažko prístupné palpáciou a môžu byť hmatateľné, ak pacient má plytkú brušnú dutinu;  
**Inguinálne lymfatické uzliny** sú dobre dostupné fyzikálnemu vyšetreniu;  
**Panvové uzliny** sú najlepšie hmatné pri hlbokej palpácii dolného abdomenu rolujúcimi natiahnutými prstami nad panvovým okrajom;  
**Femorálne uzliny** atypicky v priebehu štvorhlavého svalu;  
**Popliteálne lymfatické uzliny** hmatné v popliteálnej jame.

**Tabuľka 3.** Laboratórne vyšetrenia

Kompletný krvný obraz a krvný náter;  
 Biochemické laboratórne vyšetrenie zamerané na pečeňové testy, beta2-MIG, TK, LDH, imunoglobulíny kvantitatívne, ELFO bielk., prípadne Imunoelfo, amyloid;  
 Zápalové markery: sedimentácia (FW), CRP, hsCRP, ASLO, RF, anti-Dnáza B, prípadne PCT;  
 Sérologické vyšetrenie: respiračné adenovírusy, psitakóza, ornitóza, vírus rubeoly, Herpes vírus ľudí 6, 8, EBV, CMV, HBV, HCV, HIV1, 2, sérológia syfilisu – RPR, TPPA, toxoplazmóza, brucelóza, tularémia a iné;  
 Bakteriologické, mykologické vyšetrenie: okrem kokovitých baktérií, m. pneumoniae; kokcidiomykóza, parakokcidiomykóza, histoplazmóza a iné;  
 Parazitologické vyšetrenie: toxoplazmóza, leishmanióza, trypanozomiáza, filarióza;  
 Antinukleárne protilátky, anti-DNA protilátky.

**Pohlavie:** Vo všeobecnosti nie sú rozdiely vo výskyte lymfadenopatií medzi mužmi a ženami, výnimkou je však toxoplazmóza, ktorá postihuje častejšie ženy.

**Trvanie lymfadenopatie:** Lymfadenopatia, ktorá trvá kratšie ako dva týždne alebo dlhšie ako jeden rok bez progresie veľkosti uzlín, je len veľmi zriedkavo neoplastického pôvodu. Možné výnimky predstavujú indolentné non-Hodgkinove lymfómy a chronická lymfocytová leukémia typu B.

**Celkové príznaky:** Zvýšené teploty sú typickým prejavom infekčných ochorení, ale môžu byť prítomné u ktoréhokoľvek pacienta s lymfadenopatiou ako pri teplotách nejasného pôvodu. Teploty nad 38 °C, profúzne nočné potenie a hmotnostný úbytok viac ako 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov tvoria „B-symptómy“, ktoré sa vyskytujú približne u 30 % pacientov s Hodgkinovým lymfómom a u 10 % pacientov s NHL. Únavnosť, myalgie, artralgie sú častým prejavom viróz, ale aj pri ochorení spojivového tkaniva, ako napríklad pri systémovom lupus erythematosus (SLE) (15, 17).

**Lokálne príznaky:** Svedčia o infekcii alebo malignite. Bolesti hrdla sú typické pre streptokokové infekcie v tonzilo-faryngeálnej oblasti, infekčnú mononukleózu a iné vírusové infekty. Anamnéza poranení a ochorení kože, stoma-

tologická anamnéza ochorení chrupu a dutiny ústnej (napríklad sialoadenitída), anamnéza bolestí ucha môžu byť pri znalosti regionálnej lymfatickej drenáže vodidlom k správnej diagnóze.

**Expozícia pacienta a epidemiologická anamnéza:** Kontakt so zvieratami (napríklad s mačkou – toxoplazmóza, choroba z mačacieho škrabnutia), zoonózy (brucelóza, tularémia), borelióza, mnohé ochorenia ako tuberkulóza, antrax, leishmanióza a iné môžu byť spojené s lymfadenopatiou. Pracovná anamnéza, expozícia berýliom alebo kremíkom môžu viesť k lymfadenopatii. Rizikové správanie narkomanov (užívanie intravenózných drog), zmena sexuálneho správania (promiskuita) sú spojené s lymfadenopatiou, ktorú spôsobujú HIV infekcia, syfilis, hepatitída typu B, herpes genitalis a iné. Lymfadenopatia u chronických fajčiarov a alkoholikov býva často prejavom metastatického nádorového ochorenia (karcinóm pľúc).

**Lieková anamnéza:** Alopurinol, atenolol, cefalosporíny, difenylhydantoin, hydralazín, chinidín, kaptopril, karbamazepín, primidón, pyrimetamín, soli zlata, sulfasalazín, sulfonamidy môžu spôsobovať lymfadenopatiu (1, 6, 15, 18).

**Fyzikálne vyšetrenie:** Lymfatické uzliny vyšetrujeme končekmi prstov. V axilách s abdukciou v ramennom kĺbe miernej addukcii

s flexiou v lakťovom kĺbe tak, že vyšetrujúci si položí predlaktie vyšetrovaného na kontralaterálnu ruku. Potom vyšetrujúci prenikne štyrmi prstami (vyjmúc palec) do kupoly axily a postupne vyšetruje v prednej, strednej a zadnej axilárnej čiare (3). Vyšetované oblasti lymfatických uzlín u človeka sú uvedené v tabuľke 2.

Pri fyzikálnom vyšetrení lymfatických uzlín hodnotíme nasledujúce vlastnosti: 1. lokalizácia a súmernosť; 2. veľkosť lymfatickej uzliny; 3. konzistencia (štruktúra); 4. fixácia a pohyblivosť; 5. bolestivosť/citlivosť; 6. počet a zhluky, masívna (objemná „bulky“) lymfadenopatia; 7. inflamácia kože nad zväčšenou lymfatickou uzlinou (11).

Dôkladné ORL vyšetrenie je indikované u dospelých pacientov s cervikálnou lymfadenopatiou a anamnézou fajčenia.

**1. Lokalizácia a súmernosť**

*Lokalizovaná lymfadenopatia* znamená zapojenie jednej anatomickej oblasti. *Generalizovaná lymfadenopatia* je zapojenie troch alebo viacerých nesusediacich oblastí lymfatických uzlín. Generalizovaná lymfadenopatia je často spojená s nemalígnymi ochoreniami, ako sú: infekčná mononukleóza (Epsteinov-Barrovej vírus (EBV) alebo cytomegalovírus (CMV)), toxoplazmóza, AIDS, iné vírusové infekcie, systémový lupus erythematosus (SLE) a zmiešané ochorenia spojivového tkaniva. Akútne a chronické lymfocytové leukémie a malígne lymfómy bývajú spojené s generalizovanou lymfadenopatiou u dospelých.

**2. Veľkosť**

Neexistuje striktný limit na rozlíšenie normálnych a abnormálnych lymfatických uzlín. Vo všeobecnosti sa u dospelých pacientov za abnormálne považujú lymfatické uzliny s priemerom > ako 1 cm, s výnimkou inguinálnych. Uzliny < 1,0 cm<sup>2</sup> (1,0 cm x 1,0 cm alebo menej) sú takmer vždy sekundárne benígne z nešpecifických reaktívnych príčin. Štúdie ukázali, že veľkosť lymfatických uzlín (**1,5 x 1,5 cm**) je najlepším limitom veľkosti pre rozlíšenie malígnej alebo granulomatóznej lymfadenopatie od iných príčin lymfadenopatie. Pacienti s uzlinami ≤ 1,0 cm<sup>2</sup> by mali byť sledovaní po vylúčení infekčnej mononukleózy alebo toxoplazmózy, ak nie sú príznaky pre základné systémové ochorenie (7, 8).

**3. Konzistencia (štruktúra)**

Štruktúra lymfatických uzlín sa opisuje ako mäkká, stuhnúta, gumovitá, tvrdá, rozdelená, strapatá, usporiadaná. Tvrdé a nebolestivé lym-

fatické uzliny sú typické pre metastázy solídnych nádorov, napríklad aj pre Hodgkinov lymfóm (tvrdosť je spôsobená fibrózou indukovanou Reedovej-Sternbergovými bunkami).

#### 4. Fixácia (pevnosť) a pohyblivosť

Normálne lymfatické uzliny sú voľne pohyblivé v podkožnom tkanive. Ak sú uzliny fixované k príľahkým tkanivám, zväčša ide o metastázy, ktoré prerastajú kapsulu uzliny alebo o zápalový proces v okolitom tkanive.

#### 5. Bolesťivosť (citlivosť)

Citlivosť vzniká vo chvíli, keď je kapsula lymfatickej uzliny napnutá počas rýchleho rozšírenia, a to zvyčajne sekundárne zápalovým procesom. Okrem infekcií spôsobujú bolesťivosť aj niektoré malígne ochorenia ako akútna leukémia, vysoko agresívne lymfómy alebo zakrvácanie do lymfatickej uzliny. Uzlina, ktorá nebolí, je vždy prognosticky závažnejšia.

#### 6. Počet a zhluky

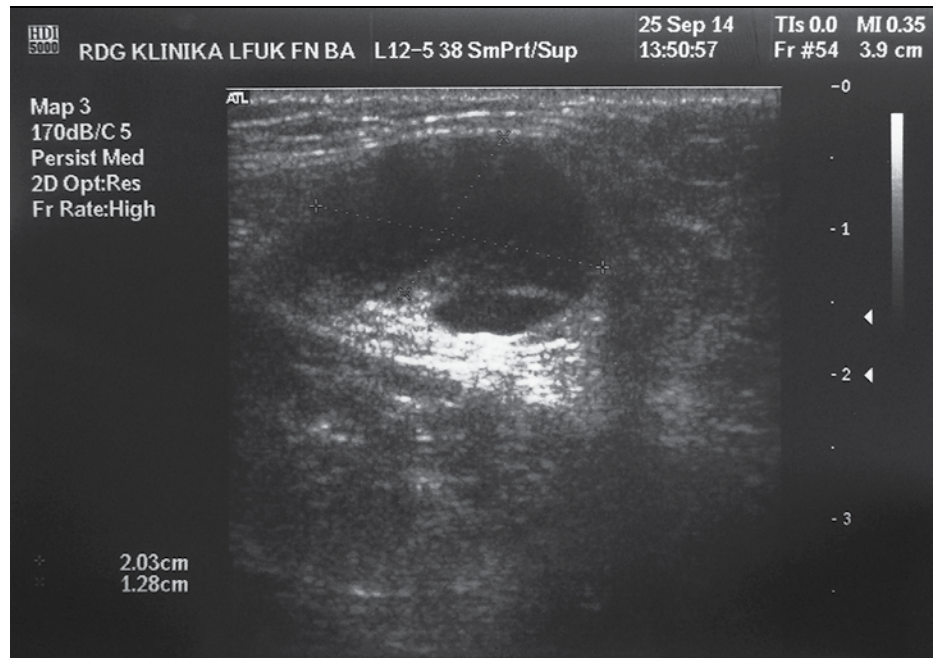
Masívna (objemová) lymfadenopatia. O „paketch“ lymfatických uzlín možno hovoriť, ak je skupina uzlín spojená a pohyblivá ako celok. Vyskytujú sa tak pri benígnych chorobách, napríklad sarkoidóze, tuberkulóze, lymfogranuloma venereum, ale najmä pri malígnych ochoreniach – metastatických karcinómoch a lymfómoch.

#### 7. Inflamácia kože nad zväčšenou lymfatickou uzlinou

Červenkastá, inflamovaná pokožka nad lymfatickou uzlinou je pri rubeole. Koža zápalovo zmenená, napnutá, červenkastá, poprípade s tendenciou ku kolikvácii je najpravdepodobnejšou príčinou infekcie v príslušnej zbernej oblasti. Pri chronickom priebehu s tvorbou pľšťal, obzvlášť na krku, treba myslieť predovšetkým na tuberkulózu v oblasti krku (3, 5, 8, 11).

**Uzliny pri lymfóme** majú tendenciu byť veľké, oddelené (prerušované), symetrické, gumovité, pevné, pohyblivé, neusporiadané, pri agresívnych lymfómoch bolestivé. **Metastatické uzliny rakoviny** sú často tvrdé, neusporiadané, nepohyblivé, pretože sú fixované do okolitých tkanív. **Prítomnosť splenomegálie** u pacienta s lymfadenopatiou poukazuje na systémové ochorenie, ako je: infekčná mononukleóza, SLE, sarkoidóza, toxoplazmóza, choroba z mačacieho škrabnutia a zhubné ochorenia: lymfóm, akútne a chronické leukémie. Pri vyšetrení treba diferenciálne diagnosticky odlíšiť od lymfadenopatie iné rezistencie: 1. zväčšené príušné žľazy; 2. siloadenitídu podjazykovej žľazy; 3. cervikálne

**Obrázok 2.** Color USG vyšetrenie inguinálnej lymfatickej uzliny (l. u.) o rozmere 2,03 x 1,28 cm u 20-ročnej pacientky s infekčnou mononukleózou. Po 10 dňoch došlo k regresii l. u. (Obrázok zapožičala MUDr. M. Mižičková, PhD. z I. RDG kliniky UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava)



hygrómy; 4. brachiálne cysty; 5. tyreoglosálne cysty; 6. abscesy; 7. hemangiómy; 8. lipómy; 9. iné nádory (1, 2, 5).

**Laboratórna diagnostika:** V tabuľke 3 sú zobrazené laboratórne vyšetrenia potrebné pri lymfadenopatii. Laboratórne vyšetrenia pacientov s lymfadenopatiou musia byť zamerané na objasnenie etiológie podozrenia z anamnézy pacienta a fyzikálneho vyšetrenia (2, 3).

Často sa zabúda na vyšetrenie sedimentácie (FW), hoci je nešpecifickým ukazovateľom, slúži na posúdenie dynamiky ochorenia. Komplexný krvný obraz môže poskytnúť užitočné informácie o diagnostike akútnej a chronickej leukémie, EBV alebo CMV infekčnej mononukleóze, lymfóme s leukemickou zložkou, pyogénnych infekciách alebo imúnnych cytopéniách pri ochoreniach, ako je napríklad SLE. Sérologické vyšetrenia môžu preukázať protilátky špecifické pre EBV, CMV, HIV a ďalšie vírusové ochorenia; toxoplazma gondii; brucelózu. Ak je podozrenie na SLE, je indikované vyšetriť antinukleárne a anti-DNA protilátky (5, 6).

**Vyšetrenie kostnej drene:** Cytologické, cytogenetické a molekulovo-genetické, imunofenotypové a histologické vyšetrenie kostnej drene pri podozrení na hematologickú malignitu.

**Zobrazovacie metódy:** 1. RTG hrudníka, 2. USG abdomenu a iných oblastí, zmeranie dlhej a krátkej osi, 3. farebná ultrasonografia, 4. CT hrudníka a brucha, 5. NMR hrudníka a brucha, hlavy, 6. PET-CT, 7. Ga-scintigrafia.

RTG hrudníka je zvyčajne negatívny, ale prítomnosť pľúcneho infiltrátu alebo medias-

tinálna lymfadenopatia poukazujú na tuberkulózu, histoplazmózu, sarkoidózu, lymfóm, primárnu alebo metastatickú rakovinu pľúc a vyžadujú ďalšie vyšetrenie.

Rad zobrazovacích metód (CT, NMR, ultrazvuk, farebná ultrasonografia) slúži na odlíšenie benígnych a malígnych uzlín najmä u pacientov s rakovinou hlavy a krku. CT a NMR sú presne porovnateľné (65 – 90 %) v diagnostike metastáz do krčných lymfatických uzlín. Ultrasonografia sa používa na zmeranie dlhej (L) a krátkej (S) osi a pomer dlhej ku krátkej osi pri krčných uzlinách. Ak je pomer L/S < 2,0, má senzitivitu a špecificitu 95 % pre odlíšenie benígnych a malígnych uzlín u pacientov s nádormi hlavy a krku. Tento pomer má väčšiu presnosť a citlivosť ako palpácia alebo samotné meranie buď dlhej, alebo krátkej osi (5).

Na obrázku 2 je color USG vyšetrenie inguinálnej lymfatickej uzliny (l. u.) s rozmerom 2,03 krát 1,28 cm u 20-ročnej pacientky s infekčnou mononukleózou. Po 10 dňoch došlo k regresii l. u.

**Indikácia na biopsiu lymfatických uzlín:**

Histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny je najlepší diagnostický test, pretože vyšetrenie neporušeného tkaniva informuje tak o prítomnosti abnormálnych buniek (metastatické bunky karcinómov, mikroorganizmy), ako aj o abnormálnej architektúre uzliny (lymfómy). K indikácii vedie anamnéza chorého a fyzikálny nález, ktoré poukazujú na malignitu; solitárna, pevná, krčná uzlina u staršieho pacienta, ktorý je chronickým fajčiarom; supraklavikulárna adenopatia a solitárna alebo generalizovaná

**Tabuľka 4.** Diferenciálna diagnostika lymfadenopatií

**Okcipitálna a subokcipitálna lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekcia):* pyodermia vlasatej časti hlavy, rubeola, toxoplazmóza. **Zhubné:** malígny lymfóm.

**Preaurikulárna lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekcia):* infekcie spojoviek, furunkel vo vonkajšom zvukovode, ochorenie z mačacieho škrabnutia. **Zhubné:** lymfómy.

**Krčná lymfadenopatia:** najčastejšie miesto regionálnej lymfadenopatie. *Nezhubné (infekcia):* väčšinou z príčin tvoria nezávažné vírusové alebo bakteriálne infekcie horných dýchacích ciest, ústne a zubné lézie, zápaly vonkajšieho a vnútorného ucha, infekčná mononukleóza, toxoplazmóza. **Zhubné:** primárne malígny metastatický karcinóm hlavy, hrdla, prsníka, pľúc, štítnej žľazy, Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm.

**Submentálna lymfadenopatia:** **Zhubné:** rakovina spodnej pery, rakovina jazyka.

**Submandibulárna lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekčné):* ťažká gingivitída, sialoadenitída, periostitída dolnej čeľuste. **Zhubné:** rakovina hltana.

**Za uhlom mandibuly:** *Nezhubné (infekcia):* chronická a akútna tonzilitída. **Zhubné:** vzácne rakovina tonzily.

**Supraklavikulárna a skalenová lymfadenopatia** je vždy abnormálna. *Nezhubné (infekcia):* zriedkavo asi v 5 % sa nachádza nešpecifická (reaktívna) lymfadenopatia. Infekčné procesy, tuberkulóza, toxoplazmóza a chronické mykotické infekcie môžu tiež postihovať supraklavikulárne uzliny. **Zhubné:** uzliny drénujú oblasti pľúc a retroperitoneálny priestor, môžu sa nimi prejavovať lymfómy a iné typy rakoviny. Tzv. *Virchowova uzlina* je zväčšenie ľavej supraklavikulárnej uzliny, infiltrovaná primárne metastatickým karcinómom gastrointestinálneho traktu. Metastázy do supraklavikulárnych uzlín sa vyskytujú aj z nádorov pľúc, prsníka, semenníkov alebo vaječníkov. Iné: sarkoidóza.

**Axilárna lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekcia):* je zvyčajne spôsobená zranením alebo lokalizovanou infekciou (streptokokovou alebo stafylokokovou) ipsilaterálnej hornej končatiny, tularémia, toxoplazmóza a choroba z mačacieho škrabnutia. **Zhubné:** melanóm alebo lymfóm, u žien rakovina prsníka.

**Epitrochleárna lymfadenopatia:** lymfatické uzliny v tejto oblasti nebývajú palpovateľné u zdravých jedincov. *Nezhubné (infekcia):* infekcie spôsobené pyogénnymi mikroorganizmami, tularémia, infekčná mononukleóza a syfilis. **Zhubné:** lymfómy.

**Hrudná lymfadenopatia:** sa môže prejavovať klinickým obrazom, pacienti sa sťažujú na kašeľ alebo chrapot z kompresie dýchacích ciest; dysfágiu z kompresie pažeráka; opuch krku a tváre z tlaku na podklúčkové žily. Hrudná lymfadenopatia môže byť detekovaná pomocou rutinného RTG hrudníka, doplnené o CT a NMR. Diferenciálna diagnostika mediastinálnej a hilovej lymfadenopatie zahŕňa poruchy primárneho pľúcneho a systémového ochorenia, ktoré typicky zahŕňajú mediastinálne alebo hilové lymfatické uzliny.

**Jednostranná hilová lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekcie):* bakteriálna pneumónia, tuberkulóza, pneumonitída, **Zhubné:** metastázy karcinómu pľúc, prsníka a malígne lymfómy.

**Bilaterálna hilová lymfadenopatia:** *Nezhubné (neinfekčné):* sarkoidóza. **Zhubné:** lymfómy, metastatické karcinómy. Rozšírený tieň mediastína môže byť spôsobený akútnou mediastinitídou, krvácaním a lipomatózou. V jednotlivých oblastiach mediastína sa môžu vyskytovať nádorové masy.

**Predné mediastinum:** prevážne zhubné procesy. *Nezhubné:* restrosternálna struma, benígne nádory. **Zhubné:** tymómy, germinatívne tumory, Hodgkinov lymfóm, lymfoblastový lymfóm T-fenotypu, primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm.

**Stredné mediastinum:** *Nezhubné (neinfekčné):* pleuroprikardiálne cysty, bronchogénne cysty, Castelmanova choroba (angiofolikulárna hyperplázia lymfatickej uzliny). **Zhubné:** najčastejšie lymfómy, metastatické karcinómy.

**Zadné mediastinum:** *Nezhubné (neinfekčné):* prevažne cysty a divertikle pažeráka. **Zhubné:** nádory pažeráka, neurogénne tumory. U mladých pacientov je mediastinálna adenopatia spojená s infekčnou mononukleózou a sarkoidózou. V endemických oblastiach môže histoplazmóza spôsobiť jednostranné zväčšenie paratracheálnej lymfatickej uzliny, ktorá napodobňuje lymfóm. Tuberkulóza môže tiež spôsobiť jednostrannú lymfadenopatiu. U starších pacientov diferenciálna diagnóza zahŕňa primárny pľúcny karcinóm (najmä medzi fajčiarimi), lymfómy, metastatické karcinómy (hlavne pľúc), tuberkulózu, hubovitú infekciu a sarkoidózu.

**Femorálna lymfadenopatia:** atypicky v priebehu štvorhlavého svalu. **Zhubné:** lymfómy.

**Inguinálna lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekčné):* dospelí môžu mať hmatné lymfatické v priemere 1 – 2 cm v tejto oblasti. Lymfadenopatia je zvyčajne spôsobená sekundárnou infekciou alebo poranením dolných končatín, sexuálne prenosné choroby ako lymfogranulóma venereum, primárny syfilis, genitálny herpes alebo chancroid. **Zhubné:** najmä lymfómy a metastázujúce karcinómy z primárnych lézií konečníka, genitálií, karcinómy penisu a vulvy alebo dolných končatín (melanóm). Iné: tzv. Cloquetova uzlina (hlboká inguinálna lymfatická uzlina v blízkosti femorálneho kanála) v prípade zväčšenia sa môže mylne považovať za inguinálnu herniu. Inguinálne uzliny môžu byť zväčšené aj pri nadmernej záťaži športovcov.

Zväčšené vnútrob brušné a retroperitoneálne uzliny: *Nezhubné (infekcie):* prevažuje tuberkulóza, ktorá sa môže prejavovať ako mezenterická lymfadenitída. **Zhubné:** prevažujú – malígne lymfómy, metastázy karcinómov zažívacieho traktu, močového traktu, u mladých mužov nádory zo zárodočných buniek.

**Generalizovaná lymfadenopatia:** *Nezhubné (infekcie):* HIV, tuberkulóza, infekčná mononukleóza, cytomegalovírusová infekcia, toxoplazmóza, brucelóza. **Zhubné:** malígne lymfómy, chronická lymfocytová leukémia, myeloproliferatívne ochorenia. Iné: sarkoidóza, reumatická artritída, SLE.

adenopatia, ktorá je pevná, pohyblivá a sugestivná z lymfómu. **Indikácia na biopsiu lymfatickej uzliny: 1. veľkosť väčšia ako 2,25 cm<sup>2</sup>, 2. tuhá konzistencia, 3. najväčšia uzlina – najpravdepodobnejšia diagnóza, 4. pacient má obavy z nádorového ochorenia.** Ak sú abnormálne lymfatické uzliny aj v iných oblastiach (krk, axily), vyhýbame sa biopsii inguinálnych uzlín pre častý nález reaktívnych zmien a vyššie percento komplikácií. Ak nie je prítomná periférna lymfadenopatia, mediastinálne lymfatické uzliny sú dostupnejšie ako abdominálne, **5. v prípade generalizovanej lymfadenopatie** sa rozhodujeme pre biopsiu uzliny v nasledujúcom poradí: supraklavikulárna, cervikálna, axilárna a inguinálna. Nie je zriedkavosťou, že na stanovenie správnej diagnózy je nevyhnutná rebiopsia lymfatickej uz-

liny, pretože až v 25 % prípadov reaktívnych lymfadenopatií sa neskôr zistí závažné ochorenie, najčastejšie malígny lymfóm. Biopsia lymfatických uzlín, naopak, nie je vhodná v prípade infekčnej mononukleózy alebo hypersenzitívnych reakcií na lieky, pretože histologický obraz môže byť veľmi podobný nálezu pri malígnych lymfómoch. Dve retrospektívne štúdie ukázali, že veľkosť lymfatických uzlín > 2 cm v priemere alebo veľkosť > 2,25 cm<sup>2</sup>, vek > 40 rokov, supraklavikulárna lokalizácia, tuhá štruktúra, nebolestivá alebo necitlivá uzlina, abnormálny RTG hrudníka, mali pozitívne prediktívne hodnoty pre biopsiu. Väčšina pacientov s lymfadenopatiou nevyžaduje biopsiu a najmenej polovica nevyžaduje ani laboratórne vyšetrenie. Ak anamnéza chorého a fyzikálny nález poukazujú na benígne príčiny lymfa-

denopatie, v prípade potreby v intervale dvoch až štyroch týždňov sa musí urobiť **kontrolné vyšetrenie** na posúdenie veľkosti a zväženie biopsie lymfatickej uzliny (7, 8, 9).

**Tenkoihlová aspirácia** by sa nemala robiť ako prvý diagnostický postup. Väčšina diagnóz vyžaduje viac tkaniva, ako môže aspirácia poskytnúť. Tenkoihlová aspirácia je rezervovaná pre uzliny štítnej žľazy, potvrdenie metastázy solídneho nádoru a potvrdenie recidívy ochorenia u pacientov, ktorých primárna diagnóza je už známa. Cytologické vyšetrenie je absolútne nedostatočné v diagnostike lymfoproliferatívnych ochorení (14).

Pri podozrení na hematologické malígne ochorenie je nevyhnutná spolupráca s histopatológom, genetikom a špecialistom na flow cytometriu. Mnohokrát je potrebná konzultácia

ORL lekára, infektológa, stomatológa, dermatovenerológa a imunológa.

**Antibiotiká** nie sú indikované pri lymfadenopatii, ak nie je prítomný dôkaz bakteriálnej infekcie.

**Kortikosteroidy** by nemali byť primárne použité na liečbu lymfadenopatie, pretože ich lymfolytický účinok zakrýva diagnózu (napríklad lymfómu, leukémiu, Castlemanovej choroby), a prispievajú k pomalému hojeniu rany po excizii uzliny alebo aktivácii infekcie. Výnimkou je život ohrozujúca faryngeálna obštrukcia šírená lymfatickým tkanivom vo Waldeyerovom kruhu, ktorá sa občas pozoruje pri infekčnej mononukleóze (5, 6, 8).

#### Diagnostický prístup k lymfadenopatii

Skôr ako vyslovíme podozrenie, že skutočne ide o lymfadenopatiu (LAP), treba zodpovedať rad otázok:

1. Je v anamnéze prítomná infekcia, úraz, malignita, užívanie liekov, chovanie zvierat, cestovanie, ktoré môžu vysvetľovať pôvod LAP?
2. Je palpovateľná rezistencia skutočne lymfatickou uzlinou (l. u.)?
3. Ak ide skutočne o l. u., je to abnormálny nález pre vek daného pacienta?
4. Ide o akútnu alebo chronickú LAP?
5. Aká je lokalizácia LAP, nachádza sa v drenážnej oblasti l. u. abnormálny nález (napríklad femorálna oblasť)?
6. Aké vlastnosti má l. u. (veľkosť, konzistencia, tvar, pohyblivosť, bolestivosť)?
7. Je LAP lokalizovaná alebo generalizovaná?
8. Sú prítomné prídavné lokálne a generalizované príznaky?

### Diferenciálna diagnóza lymfadenopatii

Nález lymfadenopatie je pri znalosti anatómie lymfatickej drenáže dôležitou informáciou pre ďalší diagnostický postup, ktorý je uvedený v tabuľke 4 (1, 7, 8, 9, 10, 11).

#### Rizikové faktory pre malignitu:

1. vek nad 40 rokov,
2. veľkosť lymfatickej uzliny nad 2,25 cm<sup>2</sup>,
3. lokalizácia v supraklavikulárnej oblasti,
4. tuhá konzistencia lymfatickej uzliny,
5. chýbanie bolestivosti/citlivosti lymfatickej uzliny (5).

#### Postup pri lymfadenopatii:

1. lymfadenopatia v supraklavikulárnej oblasti je suspektná z malignity,
2. v diagnostike uprednostňovať biopsiu na histologické vyšetrenie pred tenkoihlovou punkciou na cytológiu,

3. biopsiu lymfadenopatie indikovať v poradí supraklavikulárna, krčná, axilárna; inguinálnu iba vtedy, ak nie je dostupná lymfatická uzlina v inej oblasti,
4. sledovať dynamiku zväčšovania sa lymfatickej uzliny,
5. antibiotiká podávať cielene pri zjavnej infekčnej príčine lymfadenopatie,
6. kortikosteroidy nepodávať primárne tzn. „naslepo“ (5, 6).

### Diferenciálna diagnóza lymfocytózy

**Definícia:** Lymfocytóza je definovaná ako absolútny počet lymfocytov, ktorý prekračuje hodnotu  $4 \times 10^9/l$ . U detí je normálny absolútny počet lymfocytov signifikantne vyšší.

**Hodnotenie:** Krvný náter u pacientov s lymfocytózou s prevahou reaktívnych lymfocytov pri infekčnej mononukleóze, veľké granulózne lymfocyty pri veľkogradulárnej lymfocytovej leukémii, Gumprechtove tiene buniek pri chronickej lymfocytovej leukémii alebo blasty pri akútnej lymfoblastovej leukémii.

Charakteristika povrchových markerov je cenná na rozlíšenie monoklonovej lymfocytózy (leukémia) od polyklonovej (reaktívnej) lymfocytózy. Analýza imunoglobulínu a preskupenie génov T-bunkového receptora môže poukázať na monoklonovú B alebo T-bunkovú proliferáciu.

**Primárna lymfocytóza:** Definuje podmienky spojené s nárastom absolútneho počtu lymfocytov, sekundárne s vnútornou poruchou v rozšírenej populácii lymfocytov (tabuľka 5). Tieto podmienky sú označované ako lymfoproliferatívne poruchy a sú to sekundárne nádorové proliferácie B-buniek, T-buniek, natural killer (NK) buniek alebo menej diferencovaných buniek lymfoidnej línie (18, 19, 20, 21).

Pacienti s lymfoproliferatívnym ochorením a lymfocytózou majú všeobecne sekundárne abnormálny počet lymfocytov, ktorý môže stúpať v priebehu času. Pacienti s veľkogradulárnou lymfocytárnou leukémiou môžu mať len prechodnú lymfocytózu, ktorá je vyvolaná stresom alebo cvičením. Prietoková cytometria a molekulové diagnostické techniky rozširujú populáciu monoklonových B-bunkových proliferácií bez ďalších súvisiacich klinických prejavov alebo príznakov. U niektorých pacientov s monoklonovou B-bunkovou lymfocytózou sa môže vyvinúť progresívne nádorové lymfoproliferatívne ochorenie (18, 19, 21, 22).

#### Tabuľka 5. Príčiny lymfocytózy

##### I. Primárna lymfocytóza

###### A. Lymfocytové zhubné ochorenia

1. Akútna lymfoblastová leukémia
2. Chronická lymfocytová leukémia a príbuzné ochorenia
3. Prolymfocytová leukémia
4. Vlasatobunková leukémia (Hairy cell leukemia)
5. T-bunková leukémia dospelých
6. Leukemická fáza B-bunkových lymfómov
7. Lymfatická leukémia s veľkými granulami (LGL leukémia)
  - a. NK bunková leukémia
  - b. CD8+ T- bunková veľkogradulárna lymfocytová leukémia
  - c. CD4+ T- bunková veľkogradulárna lymfocytová leukémia
  - d.  $\gamma/\delta$  T-bunková veľkogradulárna lymfocytová leukémia

###### B. Monoklonová B-bunková lymfocytóza

###### C. Perzistujúca polyklonová B-bunková lymfocytóza

##### II. Sekundárna (reaktívna) lymfocytóza

###### A. Syndrómy mononukleózy

1. Epstein-Barrovej vírus
2. Cytomegalovírus
3. Vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)
4. Herpes simplex vírus typ II
5. Rubeola
6. Toxoplasma gondii
7. Adenovírus
8. Vírus infekčnej hepatitidy
9. Vírus horúčky Dengue
10. Ľudský herpes vírus typ 6 (HHV-6)
11. Ľudský herpes vírus typ 8 (HHV-8)
12. Vírus varicella zoster

###### B. Bordetella pertussis

###### C. NK bunková lymfocytóza

###### D. Stresová lymfocytóza (akútna)

1. Kardiovaskulárne kolapsové stavy
  - a. Akútne srdcové zlyhanie
  - b. Infarkt myokardu
2. Syndróm stafylokokového septického šoku
3. Liekmi spôsobená
4. Veľký chirurgický zákrok
5. Kríza kosáčikovitej choroby (sickle cell)

###### 6. Status epilepticus

###### 7. Trauma

###### E. Hypersenzitívne reakcie

1. Poštípanie hmyzom
2. Lieky

###### F. Perzistujúca lymfocytóza (subakútna alebo chronická)

1. Rakovina
2. Fajčenie cigariet
3. Hyposplenizmus
4. Chronická infekcia
  - a. Leishmanióza
  - b. Lepra
  - c. Strongyloidóza
5. Thymóm

## Indolentné non-Hodgkinove lymfómy (I-NHL)

Indolentné non-Hodgkinove lymfómy (I-NHL) predstavujú heterogénnu skupinu malígnych lymfoproliferatívnych ochorení, ktoré sa vyznačujú pomalým rastom, tendenciou ku generalizácii už vo včasných štádiách ochorenia a nezriedka len minimálnymi klinickými príznakmi v priebehu ochorenia.

Indolentné typy NHL lymfómov majú relatívne dobrú prognózu s mediánom prežitia viac ako 20 rokov, ale zvyčajne nie sú vyliečiteľné v pokročilých klinických štádiách. V začínajúcich štádiách (fáza I a fáza II) indolentné NHL môžu byť účinne liečené rádioterapiou samotnou. Väčšina z indolentných typov sú morfológicky nodulárne (alebo folikulárne).

Kým indolentný NHL reaguje na imunitnú terapiu, rádioterapiu a chemoterapiu, kontinuálna miera recidívy je zvyčajne pozorovaná v pokročilých štádiách. Pacienti však môžu byť často znovu úspešne liečení, ak histológia ochorenia zostáva na nízkom stupni. Pacienti, ktorí majú prítomnú alebo prešli na agresívnu formu NHL, môžu mať trvalú kompletnú remisiu kombináciou chemoterapie alebo agresívnou konsolidáciou s podpornou transplantáciou kostnej drene alebo kmeňových krvotvorných buniek (22, 23, 24).

Podľa NCI (National Cancer Institute) z augusta 2014 medzi I-NHL patria nasledujúce podtypy lymfómov:

- Folikulový lymfóm,
- Lymfoplazmocytový lymfóm (Waldenströмова makroglobulinémia),
- Lymfóm marginálnej zóny,
- Splenický lymfóm marginálnej zóny,
- Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm.

Malobunkový lymfocytový lymfóm (SLL) predstavuje aleukemickú formu chronickej B-lymfocytovej leukémie (B-CLL), keď sú postihnuté len lymfatické tkanivá bez postihnutia kostnej drene a vyplavovania nádorových buniek do periférnej krvi. Medzi iB-NHL patrí aj vlasatobunková leukémia (HCL), čo je ochorenie, ktoré sa svojím priebehom, klinickými prejavmi aj liečebným postupom odlišuje od ostatných indolentných lymfómov. Lymfóm z plášťových buniek (MCL) je na pomedzí medzi agresívnymi a indolentnými lymfómami, podľa klinických prejavov a priebehu sa radí skôr k agresívnym lymfómom (22, 23, 24).

Výskyt indolentných NHL lymfómov podľa WHO klasifikácie: folikulový lymfóm v 22 %, malobunkový lymfocytový lymfóm 6 %, B-bunkový lymfóm marginálnej zóny, MALT typu

5 %, B-bunkový lymfóm marginálnej zóny, nodálny typ 1 %, lymfoplazmocytový lymfóm 1 % (25, 26).

### Folikulový lymfóm

Folikulový lymfóm tvorí 20 % všetkých NHL a až 70 % indolentných lymfómov vykazovaných v amerických a európskych klinických štúdiách. Väčšina pacientov s folikulovým lymfómom je vo veku 50 rokov a starších. Postihnutie uzlín je najčastejšie a často je sprevádzané ochorením sleziny a kostnej drene. Preskupenie z Bcl-2 génu je prítomné u viac ako 90 % pacientov s folikulovým lymfómom; nadmerná expresia Bcl-2 proteínu je spojená s neschopnosťou eradikácie lymfómu inhibíciou apoptózy (27).

Napriek pokročilej fáze, medián prežitia sa pohybuje v rozmedzí 8 – 15 rokov, čo viedlo k faktu, že sú určené ako indolentné. Miera relapsu je pomerne konzistentná v priebehu času, a to aj u pacientov, ktorí dosiahli kompletné odpovede na liečbu. Medzinárodný index pre folikulový lymfóm (Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)) identifikuje päť významných rizikových faktorov prognostického celkového prežívania (OS):

1. vek (roky  $\leq 60$  verus  $> 60$  rokov)
2. sérová laktát dehydrogenáza (LDH) (normálna verus zvýšená)
3. štádium (štádium I a II verus štádium III alebo štádium IV)
4. hladina hemoglobínu ( $\geq 120$  g/l verus  $< 120$  g/l)
5. počet uzlinových oblastí ( $\leq 4$  verus  $> 4$ )

Pacienti so žiadnym alebo s jedným z rizikových faktorov majú 85 % 10-ročné prežitie, zatiaľ čo tri alebo viac rizikových faktorov príznača 40 % 10-ročnú mieru prežitia. V revidovanom FLIPI zvýšený  $\beta 2$ -mikroglobulín ( $\beta 2$ -MIG) a veľkosť lymfatickej uzliny viac ako 6 cm sú navrhované prognostické faktory namiesto sérového LDH a počtu uzlinových oblastí. Profily génovej expzie v bioptických vzorkách tumorov naznačujú, že folikulový lymfóm, ktorý je obklopený infiltráciou T-lymfocytov má oveľa dlhší medián prežívania (13,6 roka) ako folikulový lymfóm, ktorý je obklopený dendritickými bunkami a monocytmi (3,9 roka) ( $p < 0,001$ ) (27, 28).

### Lymfoplazmocytový lymfóm (Waldenströмова makroglobulinémia)

Lymfoplazmocytový lymfóm je zvyčajne spojený s výskytom monoklonového paraproteínu imunoglobulínu M (IgM) (Waldenströмова makroglobulinémia). Väčšina pacientov má postihnuté lymfatické uzliny, kostnú dreň a slezinu, u niektorých pacientov sa môže vyvinúť hyperviskózný

syndróm. Asymptomatických pacientov možno monitorovať na známky progresie ochorenia bez bezprostrednej potreby chemoterapie.

Prognostické faktory spojené s príznakmi, ktoré vyžadujú terapiu, sú uvedené nižšie:

- vek 70 rokov alebo vyšší,
- $\beta 2$ -MIG 3 mg/l alebo viac,
- zvýšenie sérového LDH (29).

### Lymfóm marginálnej zóny

Lymfómy okrajovej zóny boli predtým zaradené medzi difúzne, malé lymfocytárne lymfómy. Keď lymfómy marginálnej zóny zahŕňajú uzliny, nazývajú sa monocytoidné B-lymfómy alebo nodálne lymfómy marginálnej zóny z B-buniek, a ak zahŕňajú extranodálne miesta (napríklad gastrointestinálny trakt, štítnu žľazu, pľúca, prsník, orbitu a kožu) označujú sa ako MALT lymfómy.

### Žalúdočný MALT lymfóm

Veľa pacientov malo v minulosti autoimunitnú chorobu, ako je Hashimotova tyreoiditída alebo Sjögrenov syndróm, alebo gastritídu vyvolanú *Helicobacter pylori*. Väčšina lymfómov u pacientov v štádiu I alebo II extranodálneho ochorenia je najčastejšie v žalúdku. Liečba infekcie *Helicobacter pylori* môže vyriešiť väčšinu prípadov lokalizovaného postihnutia žalúdku. Po štandardných antibiotických režimoch 50 % pacientov endoskopicky poukazuje na žalúdočný MALT po 3 mesiacoch. Iní pacienti môžu vykazovať rozlíšenie po 12 až 18 mesiacoch sledovania. U pacientov, u ktorých by sa dosiahla kompletná remisia, 30 % preukazuje monoklonalitu ťažkého reťazca imunoglobulínu, prestavbu žalúdočnej sliznice s 5-ročným mediánom obdobia sledovania. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. Translokácia t(11, 18) u pacientov so žalúdočným MALT predpovedá zlú odpoveď na antibiotickú terapiu pre *H. pylori*-negatívne testovanie a zlú odpoveď na perorálnu alkylačnú chemoterapiu. Stabilní asymptomatickí pacienti s pretrvávajúcou pozitivitou biopsie sa sledujú až do progresie ochorenia. Pacienti, u ktorých progreduje ochorenie, sú liečení rádioterapiou, rituximabom, operáciou (totálna gastrektómia alebo parciálna gastrektómia plus rádioterapia), chemoterapiou alebo kombináciou rôznych modalít terapie. Využitie endoskopickej ultrasonografie môže pomôcť pri sledovaní odpovede u týchto pacientov (31, 32).

### Extragastrický MALT lymfóm

Pacienti s extragastrickým MALT lymfómom majú vyššiu mieru relapsu ako pacienti so žalúdočným MALT lymfómom s relapsami mno-

ho rokov, dokonca aj desaťročí. Mnoho z týchto recidív zahŕňa rôzne MALT miesta ako pôvodné miesto. Keď sa šíri do lymfatických uzlín, kostnej drene alebo krvi, správa sa rovnako ako ostatné lymfómy nízkeho stupňa. Prospektívna, randomizovaná štúdia 252 pacientov s extragastrickým, extranodálnym MALT porovnávala chlorambucil s rituximabom plus chlorambucil. Pri mediáne sledovania 62 mesiacov bolo prežitie lepšie pre rituximabové rameno (68 % verus 50 %,  $p = 0,002$ ), avšak 5-ročné OS bolo 89 % v oboch ramenách. Táto štúdia bola rozšírená o tretie rameno pomocou samotného rituximabu, ktorého výsledky zatiaľ nie sú k dispozícii (22, 24, 26).

### Monocytoidný B bunkový lymfóm (Nodálny lymfóm marginálnej zóny)

Pacienti s uzlinovým lymfómom marginálnej zóny (monocytoidný B-bunkový lymfóm) sú liečení rovnakými spôsobmi, vyčkávaním alebo terapiou, ako je opísané pri folikulovom lymfóme. U pacientov s infekciou HCV súbežne, dosiahnutie úplnej alebo čiastočnej remisie po strate detegovateľného HCV RNA liečbou s použitím interferónu-alfa s ribavirínom alebo bez neho (30).

### Stredomorský brušný lymfóm

Ochorenie rôzne známe ako stredomorský brušný lymfóm, ochorenie ťažkých reťazcov alebo imunoproliferatívne ochorenie tenkého čreva (IPSID), ktoré sa vyskytuje u mladých dospelých na východe Stredomoria. Je verziou MALT lymfómu, ktorý reaguje na antibiotiká v jeho raných štádiách. *Campylobacter jejuni* bol identifikovaný ako jeden z bakteriálnych pôvodcov spojených s IPSID a antibiotická liečba môže viesť k remisii ochorenia (22).

### Splenický lymfóm marginálnej zóny

Splenický lymfóm marginálnej zóny je indolentný lymfóm, ktorý sa vyznačuje masívnou splenomegáliou s postihnutím periférnej krvi a kostnej drene, zvyčajne bez lymfadenopatie. Tento typ lymfómu je známy ako splenický lymfóm s vilóznymi lymfocytmi. Splenektómia môže viesť k predĺženej remisii. Liečba je podobná ako pri iných lymfómoch s nízkym stupňom a zvyčajne zahŕňa rituximab samotný alebo rituximab v kombinácii s purínovými analógmi alebo alkylačnými látkami. V malom počte pacientov so splenickým lymfómom marginálnej zóny (splenický lymfóm s vilóznymi lymfocytmi) a infekciou HCV bola väčšinou dosiahnutá úplná alebo čiastočná remisia po strate detegovateľného HCV RNA použitím interferónu-alfa s ribavirínom alebo bez neho. Naproti

tomu nebola pozorovaná žiadna odpoveď na interferón u šiestich HCV-negatívnych pacientov (30, 33, 34, 35).

### Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm predstavuje v koži pre-existujúce lymfoproliferatívne ochorenie a žiadne zapojenie extrakutánných miest. Pacienti s týmto typom lymfómu zahŕňajú spektrum v rozmedzí od klinicky benígnej lymfomatoidnej papulózy lokalizovanej uzliny, ktorá môže spontánne vymiznúť. Postupné a systémové ochorenie vyžaduje agresívnu kombinovanú chemoterapiu na báze doxorubicínu. Toto spektrum bolo nazvané primárne kožným CD30-pozitívnym T-bunkovým lymfoproliferatívnym ochorením.

Pacienti s lokalizovaným ochorením zvyčajne podstúpia rádioterapiu. Pri viac disseminovanom postihnutí sa používa kombinácia chemoterapie na báze doxorubicínu (36).

### Záver

Lymfadenopatia je relatívne častý nález v praxi rôznych klinických odborov. Napriek zväčša benígnej príčine, ktorá spontánne odznieva, treba mať vždy na zreteli rad závažných chorôb, ako sú malígne nádory. Dobrá znalosť problematiky umožňuje vyhnúť sa mnohým zbytočným vyšetreniam, ktoré zaťažujú pacienta a zvyšujú finančné náklady.

Lymfocytóza je výsledkom mnohých primárnych a sekundárnych ochorení. Charakteristika markerov bunkového povrchu je cenná na rozlíšenie primárnej lymfocytózy (leukémia) od sekundárnej lymfocytózy (reaktívna). Vylepšenie cytometrických techník umožňuje vykonávať odlišenie benígnych a nádorových lymfoproliferatívnych ochorení.

Indolentné NHL lymfómy sú malígne lymfoproliferatívne ochorenia s dobrou prognózou v prvých štádiách ochorenia a dobre odpovedajú na liečbu. Vo vyšších štádiách ochorenia sa niektoré správajú ako agresívne typy NHL, ktoré sú liečené príslušnou liečbou.

### Literatúra

- Pangalia GA, et al. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol.* 1993;20:570–582.
- Williamson HA, Jr. Lymphadenopathy in family practice: A descriptive study of 240 cases. *J Fam Pract.* 1995;20:449.
- Chrobák L, et al. *Physical examination in internal medicine.* Praha: Grada Publishing; 1997.
- Klenner P, et al. *Vnitřní lékařství.* Praha: Galén, 1999.
- Henry HP, Longo DL. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of Internal Medicine.* 18th ed. McGraw-Hill Companies, 2012. 465–471 p.

- McCurlley TL, Greer JP. Diagnostic approach to malignant and nonmalignant disorders of the phagocytic and immune systems. In: Greer JP, Foester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glander B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 11th ed. Lippincott, Williams&Wilkins, 2004. 1761–1775 p.
- Slap GB, Books JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA.* 1984;252:1321–1326.
- Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. *Am Pharm Physician.* 1998;58:1313–1320.
- Selby CD, Marcus HS, Toghiani PJ. Enlarged epitroclear lymph nodes: an old physical sign revisited. *J R Coll Physicians Lond.* 1992;26:159–161.
- Connelly JH, Osborne BM, Butler JJ. Lymphoreticular disease masquerading as or associated with an inguinal or femoral hernia. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:309–313.
- Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:723–732.
- Knowles DM. Immunophenotypic and immunogenotypic approaches useful in distinguishing benign and malignant lymphoid proliferations. *Semin Oncol.* 1993;20:583–610.
- Lapela M, Leskinen S, Minn HRI, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine 18 fluorodeoxyglucose. *Blood.* 1995;56:3522–3527.
- Kline TS, Kannan V, Kline IK. Lymphadenopathy and aspiration biopsy cytology. Review of 376 superficial nodes. *Cancer.* 1984;54:1076–1081.
- Kejariwal D, Sarkar N, Chakraborti SK, et al. Pyrexia of unknown origin a prospective study of 100 cases. *J Postgrad Med.* 2002;48:155–156.
- Connolly BM, et al. *Pathogenesis of Experimental Ebola Virus Infection in Guinea Pigs* [online]. *J Infect Dis.* 1999;179(Suppl 1):S203–S217 Available from: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/179/Supplement-1/S203.full>>.
- Fazio S. *Fever and lymphadenopathy* [online]. *NEJM.* 2013. Available from: <<http://blogs.nemj.org/now/index.php/fever-and-lymphadenopathy/2013/12/13/>>.
- Kipps TJ. Lymphocytosis and lymphocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. *Williams Hematology.* 8th ed. McGraw Hill Companies; 2011: 1141–1151.
- Thommasen HV, Boyko WJ, Montaner JS, et al. Absolute lymphocytosis associated with nonsurgical trauma. *AM J Clin Pathol.* 1986;86:480.
- Quantz MC, Robinson JB, Sachs V, Pinkerton PH. Lymphocyte surface marker studies in the diagnosis of unexplained Lymphocytosis. *Ca Med Assoc J.* 1987;136:835.
- Tefferi A, Li Cy, Phylilly RL. Role of immunotyping in chronic lymphocytosis: Review of the natural history of the condition in 145 adult patients. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:801.
- National Cancer Institute: *Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment* [online]. 2014. Available from: <[http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfesi...>](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfesi...). Accessed August 22, 2014.
- Ballová V. Liečba indolentných B-bunkových lymfómov. *Onkológia.* 2014;9(2):80–84.
- Gribben GJ. How I treat indolent lymphoma. *Blood.* 2007;109(11).
- Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6415–20.
- Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8018–24.
- Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1–2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood.* 2013;122(6):981–7.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555–62.



29. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):824–33.
30. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):468–73.
31. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(8):1932–7;quiz 1938.
32. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut.* 2012;61(4):507–13.
33. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer.* 2004;101(9):2050–7.
34. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood.* 2006;107(12):4643–9.
35. Kelaidi C, Rollet F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia.* 2004;18(10):1711–6.
36. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4024–35.

---

**MUDr. Miloš Nosál, PhD.**

Hematologická ambulancia UNB  
Nemocnica Staré Mesto  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
milos.nosal01@gmail.com

---