

33. Adenomegalia

Ana Paula C. Amarante

Os linfonodos (gânglios linfáticos) constituem boa parte do sistema imune e podem ter seu tamanho aumentado (linfadenomegalias) em um grande espectro de doenças.

Na prática médica, quadros clínicos acompanhados de adenomegalias são freqüentemente encontrados. As causas são diversas e sua gravidade varia desde doenças mais simples até mais graves. Para que o tratamento adequado seja ministrado, faz-se necessário o diagnóstico acurado.

FISIOPATOLOGIA

Estrutura e função do linfonodo

Os linfonodos são estruturas encapsuladas, formadas por coleções densas de linfócitos, células dendríticas, macrófagos e plasmócitos, conectados à circulação por vasos linfáticos aferentes e eferentes. A cápsula do linfonodo é perfurada por canais linfáticos que drenam a linfa de tecidos regionais. Os linfonodos esvaziam a linfa em vasos linfáticos eferentes que drenam para grandes canais linfáticos, como o ducto torácico.

Os linfonodos estão presentes em várias regiões do organismo, sendo divididos em superficiais, situados em regiões cervicais, submandibulares, axilares, inguinais e epitrocleares, e profundos, como os mediastinais e abdominais.

Nos linfonodos os fibroblastos são o tipo de célula predominante nas trabéculas e cápsulas (compõem o estroma). Os folículos linfóides primários do córtex e os folículos secundários com centro germinativo são áreas de células B. Os folículos primários são agregados de células B que se ligam a IgM, IgD e CD₄ para as mudanças antigênicas iniciais. Os folículos linfóides secundários são resultado da estimulação antigênica. Entre os folículos primários e secundários (zona interfolicular), encontram-se áreas de células T (paracortical). A maioria das células T (80%) dos linfonodos são células CD₄ (auxiliadoras), enquanto uma minoria (20%) são CD₈ (supressoras/citotóxicas). A função do linfonodo é estabelecer o contato do antígeno com macrófagos, células T e B, propiciando a interação entre

elas. O antígeno é apresentado às células T (por meio das células apresentadoras de antígenos); o contato entre CD₄ e CD₈, bem como fatores solúveis derivados de células T (interleucinas), induzem e regulam a resposta imune. Após a ativação por antígenos e conseqüente expansão clonal, células sensibilizadas T, B e células plasmáticas secretoras de anticorpos deixam o gânglio via eferente, caindo na circulação sanguínea por meio do ducto torácico.

O aumento no tamanho dos linfonodos (adenomegalia) pode ser devido a:

- aumento do número de linfócitos e macrófagos durante respostas a antígenos;
- infiltrações por células inflamatórias (linfadenites);
- proliferação maligna *in situ* dos linfócitos e macrófagos;
- infiltração por células malignas metastáticas;
- infiltração dos linfonodos por macrófagos repletos de metabólitos nas doenças lipídicas.

O quadro 33.1 mostra os principais grupos de linfonodos.

ABORDAGEM CLÍNICA

Em muitos casos que cursam com adenomegalia, outros sintomas e sinais obtidos na história e exame clínico nos dão o caminho a ser seguido na investigação.

É importante saber que, em condições normais, pequenos linfonodos podem ser palpados nas regiões inguinais, em geral medindo 0,5 a 2cm no seu maior diâmetro.

Em outras cadeias também podemos encontrá-los de forma persistente, geralmente devido a infecções passadas (por exemplo, na região submandibular ou cervical anterior).

O aumento dos gânglios requer investigação quando é de aparecimento recente, de etiologia desconhecida e, na maioria das vezes, quando são maiores do que 1cm de diâmetro. Muitos fatores são importantes na avaliação do aumento dos gânglios: idade, características físicas dos linfonodos, localização e quadro clínico associado à linfadenopatia.

Quadro 33.1 – Grupos de linfonodos e regiões de drenagem.

Localização dos grupos ganglionares	Drenagem
Cervicais	Estruturas da cabeça e pescoço
Submandibulares e submentonianos	Boca e glândulas salivares
Supraclaviculares	Cabeça, estruturas do pescoço, órgãos intratorácicos e intra-abdominais
Suboccipitais	Cabeça e estruturas do pescoço
Pré e pós-auriculares	Regiões oculares e auriculares
Axilares laterais e centrais	Extremidades superiores, paredes torácicas, mama e estruturas intratorácicas
Epitrocleares	Braços e mãos
Inguinais	Drenam extremidades inferiores e genitália
Linfáticos de tórax e abdome	Regiões hilares, mediastinal, abdominal, retroperitoneal e pélvica

IDADE

A linfadenopatia é de origem benigna em 80% dos casos quando acomete indivíduos jovens, com idade inferior a 30 anos, sendo que esse índice cai para 40% nos indivíduos com idade superior a 50 anos.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Gânglios de consistência firme, elástica, muitas vezes unidos entre si e não-dolorosos nos fazem pensar em linfoma, ao passo que no carcinoma metastático são usualmente de consistência endurecida, fixos a tecidos profundos. Nas infecções agudas, os gânglios são discretamente dolorosos, com aumento assimétrico e em várias cadeias simultaneamente; em geral não são muito grandes, podendo haver exceções.

LOCALIZAÇÃO

A localização é muito importante para ajudar no raciocínio clínico. Exemplos:

- gânglios cervicais posteriores: sugerem rubéola e toxoplasmose;
- gânglios auriculares anteriores: sugerem infecções da conjuntiva e olhos;
- gânglios cervicais supurativos: linfadenite por micobactéria (*escrófula*);
- gânglios supraclaviculares: sempre são sinais de doença e freqüentemente metástases de tumores intratorácicos, gastrintestinais ou linfomas;
- o chamado gânglio de Virchow é a presença de linfonodo em região supraclavicular esquerda com metástase de tumor de trato gastrintestinal;
- gânglios epitrocleares bilaterais: são vistos na sarcoidose, tularemia, sífilis secundária e hanseníase;
- gânglios axilares unilaterais: são vistos em tumores de mama, linfomas, infecções de extremidades superiores, doença da arranhadura do gato e brucelose;
- gânglios inguinais bilaterais: podem ser vistos em algumas doenças sexualmente transmissíveis;
- gânglios hilares ou mediastinais: alguns sintomas nos fazem suspeitar de aumento desses gânglios como tosse ou sibilos, devidos à compressão das vias aéreas;

rouquidão, por compressão do nervo laringeorrecente; disfagia, devido à compressão esofágica e edema do pescoço; face ou braço devido à compressão da veia cava superior ou da veia subclávia. Quando aumentados, sugerem doença neoplásica ou granulomatosa.

QUADRO CLÍNICO ASSOCIADO

O quadro clínico é muito importante na avaliação das linfadenopatias. Por exemplo, a síndrome da mononucleose (síndrome “mono-like”). Um indivíduo jovem apresenta-se com febre e aumento recente de gânglios em diversas cadeias. Um dos diagnósticos possíveis é a síndrome da mononucleose, na qual diferentes agentes etiológicos causam quadro clínico semelhante ao da mononucleose (febre, anorexia, mialgias, angina, odinofagia, linfadenopatia, “rash” cutâneo, hepatoesplenomegalia). O hemograma mostra, caracteristicamente, leucopenia com linfocitose (presença de linfócitos atípicos). O quadro 33.2 mostra as principais doenças que fazem parte da síndrome da mononucleose.

Linfadenite piogênica – a linfadenite aguda supurativa, linfadenite piogênica, é mais comum em crianças e as etiologias mais freqüentes são o *Staphylococcus aureus* e o estreptococo do grupo A. Os locais mais acometidos são as regiões submandibulares, cervicais anteriores e posteriores, inguinais e axilares (em ordem de freqüência). O exame mostra uma região avermelhada e edemaciada com 3cm ou mais de diâmetro. O nódulo pode ser firme ou flutuante e acompanhar-se de febre.

Linfadenite não-piogênica – fazem parte dos casos de linfadenite regional não-piogênica específica:

Escrófula (linfadenite cervical tuberculosa) – mais comum em regiões onde a tuberculose é endêmica, adquirida por meio da infecção linfo-hematogênica quando da contaminação pulmonar primária. Pode ocorrer em crianças, adultos jovens e é comum na população infectada pelo HIV. Diferentemente da população não-infectada, o paciente HIV apresenta mais freqüentemente febre, reação intradérmica de Mantoux negativa e

Quadro 33.2 – Principais doenças pertencentes à síndrome da mononucleose.

Doença	Transmissão	Período de incubação	Quadro clínico
Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr)	Provavelmente por meio da saliva	30 a 60 dias	Doença aguda, dor de garganta, cefaléia, mialgia, tosse, artralgia. Ao exame clínico: linfadenopatia, faringite, esplenomegalia e “rash” cutâneo
Citomegalovírus	Manipulação de secreção Transfusões Perinatal Provavelmente contato sexual	Contágio pessoa-pessoa não conhecido 3 a 12 semanas após transfusão	Semelhante ao da mononucleose, faringite é rara, pode haver hepatite
Rubéola (vírus da rubéola)	Por meio de secreções respiratórias	12 a 23 dias	Pródromo de 3 a 4 dias com febre, indisposição e tosse, seguida de “rash” maculopapular com distribuição cefalocaudal
Toxoplasma (<i>Toxoplasma gondii</i>)	Alimentos contendo cisto (carne crua) Vertical	4 a 21 dias	Maioria assintomática, 20% dos casos com febre, mialgia, suores noturnos, dor de garganta. Ao exame clínico: “rash” maculopapular, hepatoesplenomegalia
AIDS – grupo I Infecção aguda por vírus HIV	Sexual Transfusional Usuários de drogas (material contaminado)	1 a 6 semanas	Febre, indisposição, mialgia, anorexia, náuseas, diarreia e faringite. Ao exame clínico: exantema em tronco maculopapular, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, sinais de meningite
Sífilis secundária (<i>Treponema pallidum</i>)	Vertical Sexual Transfusional	2 a 8 semanas após o cancro	Febre, cefaléia e artralgias. Ao exame clínico: “rash” variado, em geral maculopapular
Hepatite B (vírus da hepatite B)	Vertical Transfusional Exposição percutânea ou de mucosa com sangue contaminado Sexual	45 a 160 dias	Icterícia, anorexia, artralgias, vômitos. Ao exame clínico: hepatomegalia, “rash” macular, icterícia

pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes positiva no material aspirado. Em geral, a escrófula é de desenvolvimento insidioso e vários gânglios de uma mesma cadeia podem estar acometidos. Pode ocorrer drenagem espontânea (fistulização).

Doença da arranhadura do gato (“cat scratch disease”) – existe antecedente de arranhadura por gato e a linfadenite regional aparece 7 a 14 dias após o contato. É causada por bactéria gram-negativa (*Bartonella henselae*).

Bubões inguinais de origem venérea – adenopatia unilateral ou bilateral, principalmente em homens adultos, é sugestiva de doença sexualmente transmissível. Na sífilis secundária, a linfadenopatia generalizada precede a erupção cutânea. No linfogranuloma venéreo a lesão genital é assintomática e o “bubão inguinal” ocorre 10 a 30 dias após a exposição sexual. A evolução do quadro pode levar à supuração com múltiplos trajetos fistulosos.

Doenças auto-imunes – caracterizadas por ativação do sistema imune (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, reação a drogas) podem estar associadas à linfadenopatia.

Doenças do metabolismo – pacientes com doença de depósito (Gaucher e Niemann-Pick) podem apresentar aumento ganglionar devido à presença de macrófagos repletos de lípidos.

Doenças hematológicas – tomaremos como exemplo os linfomas, grupo heterogêneo de neoplasias de células B e T que usualmente se origina em linfonodos, mas pode-se iniciar em qualquer órgão do organismo.

Sua prevalência corresponde a 4% do total de neoplasias. Há variações raciais na distribuição da doença, histologia e subtipos imunológicos através do mundo. Com relação aos aspectos clínicos, é importante saber se pode haver a presença de sudorese noturna, febre e perda de peso maior do que 10% nos últimos seis meses, o que torna o prognóstico da doença desfavorável.

Ao exame clínico é importante avaliar todas as cadeias ganglionares periféricas. As cadeias acometidas mostram gânglios de tamanho aumentado, em geral sem sinais inflamatórios, com consistência firme (“borrachosa”). A orofaringe deverá ser examinada para avaliação do tecido linfóide local (anel de Waldeyer). A pele pode estar envolvida com presença de infiltrados eritematosos, descamativos e pruriginosos.

A investigação diagnóstica é feita pela biópsia do gânglio comprometido. A punção aspirativa não é adequada para o diagnóstico. Estudos complementares do material permitem avaliação imunológica e citogenética do tumor. A biópsia de medula óssea é importante para estadiamento da doença. Também podem ser utilizados para estadiamento tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax e abdome.

O quadro 33.3 mostra as principais doenças associadas ao aumento de linfonodos.

Quadro 33.3 – Doenças associadas com aumento dos linfonodos.

Doenças infecciosas

- Hemófilos e doença da arranhadura do gato
- Fúngicas: paracoccidiodomicose, histoplasmose
- Infecções por clamídia: linfogranuloma venéreo, tracoma
- Infecções por micobactérias: tuberculose e moléstia de Hansen
- Infecções parasitárias: tripanossomíase e toxoplasmose
- Espiroquetas: sífilis e leptospirose
- Virais: hepatites virais, mononucleose infecciosa, citomegalovírus, AIDS, rubéola

Doença imunológicas

- Artrite reumatóide
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Dermatomiosite
- Doença do soro
- Reação à droga: fenitoína, hidralazina, alopurinol
- Linfadenopatia angioimunoblástica

Doenças neoplásicas

- Hematológicas: linfoma de Hodgkin, leucemia de células mielóides e linfóides T e B, linfomas, histiocitose
- Tumores metastáticos para linfonodos: melanomas, sarcoma de Kaposi, neuroblastoma, seminoma, tumores de pulmão, mama, próstata, rim, cabeça e pescoço e trato gastrointestinal

Doenças endócrinas

- Hipertireoidismo

Doenças de depósito

- Doença de Gaucher e Niemann-Pick

Doenças de causa desconhecida

- Hiperplasia linfóide folicular gigante
- Linfadenite dermopática
- Sarcoidose
- Amiloidose
- Granulomatose eosinofílica

EXAME CLÍNICO

Ao examinarmos o paciente, devemos pesquisar os gânglios por meio da palpação dos linfonodos superficiais, os quais podemos dividir em três grandes grupos:

1. grupo ganglionar da cabeça e pescoço;
2. grupo ganglionar das axilas;
3. grupo ganglionar das regiões inguinais.

Os gânglios das regiões inguinais podem estar aumentados sem doença específica, variando de 0,5 a 2cm de diâmetro, unidos a uma fáscia densa, atrás do ligamento inguinal.

Em crianças, múltiplos pequenos gânglios podem ser palpados (0,5 a 1cm de diâmetro) na região cervical.

SEMIOTÉCNICA

Consiste da inspeção e palpação de todas as cadeias ganglionares superficiais.

INSPEÇÃO

Observar aumento dos linfonodos, presença ou não de assimetria e/ou hiperemia da pele.

PALPAÇÃO

Deve ser feita com as polpas digitais. Na palpação dos gânglios da cabeça e pescoço, o paciente deverá fletir ligeiramente o pescoço, a fim de manter a musculatura relaxada. Podem-se palpar as cadeias cervicais, bilateralmente, ao mesmo tempo.

A seguir, palpam-se as fossas supraclaviculares pesquisando gânglios, os quais nesses locais sempre indicam doenças.

A palpação das regiões axilares é feita com o médico em pé de frente ao doente sentado na mesa de exame. O paciente pode apoiar o membro superior no ombro do médico e este com a mão esquerda na região axilar direita do paciente (a região axilar esquerda do paciente será palpada com a mão direita do médico), tentará encontrar gânglios nessa região. Em vez de o paciente apoiar o braço no ombro do médico, o médico pode ativamente, com o braço direito (ao palpar a região axilar direita do paciente com o braço esquerdo), sustentar o braço do paciente.

As características dos linfonodos a serem pesquisadas são:

- localização: cervicais, submandibulares, submentonianos, axilares, supraclaviculares, epitrocleares, inguinais e outros;
- tamanho ganglionar: este deverá ser descrito em centímetros, por exemplo, gânglio cervical posterior direito com 3cm de diâmetro no seu maior diâmetro;
- consistência: dura ou amolecida, com ou sem flutuação;
- sensibilidade: presença ou ausência de dor;
- mobilidade: móvel ou aderente a planos profundos;
- alterações da pele: presença ou não de sinais flogísticos (edema, calor, rubor e dor) com ou sem fistulização.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

A investigação diagnóstica dependerá do quadro clínico associado à linfadenomegalia. Pacientes que se apresentem com quadro febril agudo, associado à micropoliadenopatia generalizada, serão submetidos às provas sorológicas para investigação da síndrome da mononucleose.

Pacientes com grandes adenomegalias de uma ou mais cadeias ganglionares, associadas à febre, perda

de peso e anorexia, serão submetidos à biópsia ganglionar para investigação de tuberculose, linfomas e outras neoplasias.

Em muitas situações clínicas, a pesquisa de adenomegalias profundas faz-se necessária. Isso acontece no estadiamento de linfomas. Para esse estadiamento, são utilizados métodos radiológicos como radiografia de tórax (pode mostrar aumento ganglionar mediastinal) e de abdome, ultra-sonografia e tomografias de tórax e abdome.

De forma geral, quando a causa de aumento ganglionar não é estabelecida com clareza e os gânglios aumentados têm características patológicas, ou mesmo quando o médico tem dúvidas a esse respeito, o procedimento a ser adotado é a avaliação citológica ou histológica. Dependendo da localização e das características do gânglio, o procedimento inicial será punção do gânglio para avaliação citológica ou a retirada do gânglio para serem feitos cortes histológicos.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1. Homem de 25 anos de idade, está há cinco dias com quadro de febre de 38°C, indisposição, mialgias e cefaléia. Ao exame clínico, apresentava micropoliadenopatia generalizada (gânglios com 1,5cm de diâmetro em todas as cadeias superficiais) e sem outras alterações.

Discussão: a hipótese mais provável será síndrome da mononucleose englobando causas virais (rubéola, mononucleose, citomegalovírus, AIDS e hepatites), bacterianas (sífilis secundária), protozooses (toxoplasmose) com manifestações clínicas semelhantes, dificultando o diagnóstico específico. Este será feito por meio das sorologias específicas.

CASO 2. Homem de 30 anos de idade apresenta, há dois meses, história de indisposição e emagrecimento. Há um mês apresenta febre e sudorese noturna. Ao exame clínico apresenta vários gânglios em região cervical esquerda de 3 a 3,5cm de diâmetro, discretamen-

te coalescidos, indolores à palpação, de consistência elástica, localizados abaixo do esternocleidomastóideo (cadeia cervical profunda), com discreto empastamento do músculo. Não há outras alterações ao exame clínico.

Discussão: trata-se de doença de evolução insidiosa com manifestações de comprometimento sistêmico, embora acometa somente uma cadeia ganglionar. As hipóteses mais prováveis são tuberculose e linfoma, sendo necessária investigação do quadro com biópsia para esclarecimento diagnóstico.

CASO 3. Mulher de 55 anos de idade, observou nódulo axilar direito. Nega emagrecimento, febre, anorexia ou fraqueza. Não faz exame ginecológico de rotina há vários anos. Ao exame clínico apresenta dois gânglios axilares à direita, endurecidos, aderidos a planos profundos e indolores à palpação. O exame da mama mostrou nódulo em mama direita de 3cm de diâmetro, consistência endurecida, indolor à palpação.

Discussão: a hipótese mais provável é de uma neoplasia de mama com infiltração metastática de linfonodos axilares à direita.

CASO 4. Homem de 28 anos de idade, há cinco dias com febre, indisposição e artralguas. Ao exame clínico apresenta erupção maculopapular acometendo todo o corpo, inclusive palma das mãos e planta dos pés e micropoliadenopatia generalizada. Refere antecedente de lesão peniana ulcerada há dois meses que resolveu espontaneamente.

Discussão: trata-se provavelmente de sífilis secundária pelo quadro clínico e antecedentes epidemiológicos.

BIBLIOGRAFIA

ATHENS JW – Diagnostic approach to nonmalignant and neoplastic disorders of the phagocytic and immune systems. In: Lee RL. *Clinical Hematology – Winthrobe's*. Malvern, PA, Lea & Febiger, 1999, p. 1555.

HAYNES BF – Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Isselbacher KJ, Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1994, p. 323.