Approccio diagnostico alle linfocitosi

Data 03 aprile 2010
Categoria ematologia

Come comportarsi di fronte ad un paziente che mostra un aumento del numero assoluto dei linfociti?

Il riscontro di linfocitosi, anche in soggetti asintomatici, è relativamente frequente ed è perciò importante conoscere l'iter diagnostico per la diagnosi differenziale delle condizioni che la possono determinare.
Per prima cosa è necessario distinguere la linfocitosi assoluta dalla linfocitosi relativa.
Per **linfocitosiassoluta** si intende un numero di linfociti superiore a 4000 per mm3 (secondo altri il valore normale dei linfociti va da 1500 a 3500 per mm3)
Per **linfocitosirelativa** si intende invece una percentuale di linfociti > 50% dei leucociti totali, ma con numero assoluto di linfociti normale. Questo si verifica, per solito, quando il numero dei neutrofili è ridotto, per cui sarebbe più appropriato parlare di neutropenia.
Prima di procedere oltre nell'iter diagnostico è opportuno ripetere l'esame emocromocitometrico a 15-30 giorni di distanza, a meno che il numero dei linfociti non sia particolarmente elevato o il paziente non sia sintomatico.

Linfocitosi reattiva o secondaria
La **linfocitosireattiva** si verifica in seguito a svariati stimoli di tipo infettivo e non infettivo. I linfociti reattivi possono mostrare varie alterazioni all'esame dello striscio periferico: aumento delle dimensioni, nucleo immaturo, cromatina non addensata, nucleoli assenti. Questi linfociti reattivi vengono denominati anche cellule di Downey.
L'infezione più comune che causa una linfocitosi reattiva è la **mononucleosi** che si può sospettare in base al quadro clinico ed alla presenza di linfociti reattivi (talora detti anche atipici o attivati). La conferma richiede il dosaggio degli anticorpi esterofili. Il test più usato è il test rapido (monotest), che però può risultare negativo nelle fasi precoci per cui va ripetuto a distanza di 1-2 settimane. In alcuni pazienti con quadro clinico ed ematologico suggestivo per mononucleosi il test rapido può risultare negativo. In questi casi si ricorre al dosaggio degli anticorpi anti virus EB: in caso di infezione acuta si riscontra una positività per IgM ed IgG anti VCA (antigene virale causidico), una positività variabile per le IgG anti EA (antigene precoce), mentre le IgG anti EBNA (antigene nucleare dell'Epstein Barr) risultano negative.
Un quadro simile alla mononucleosi si può riscontrare in altre infezioni che per questo motivo vengono dette **sindromi simil-mononucleosiche**: HIV, citomegalovirus, epatite (A,B,C), adenovirus, herpes, rosolia, toxoplasmosi.
Altre cause di linfocitosi reattiva sono il tabagismo cronico, la pertosse, l'asma acuta, l'infarto miocardico, l'embolia polmonare, l''ipossia acuto, lo stress acuto, i farmaci (tra questi si ricorda la fenitoina), le crisi emolitiche, la tireotossicosi e il morbo di Addison.

Linfocitosiprimitiva
Qualora non siano evidenti le cause più sopra esposte e la linfocitosi persista nel tempo (> 3 mesi) si deve escludere la presenza di una **patologiamaligna** .
La malattia neoplastica che più spesso provoca una linfocitosi primitiva è la **leucemialinfaticacronica** . Colpisce di prefernza, ma non solo, gli anziani ed origina, nella quasi totalità dei casi, dai linfociti B. I linfociti, visibili allo striscio periferico, sono morfologicamente normali, ma possono essere associati alle cosiddette "cellule ombra" o "ombre di Gumprecht" (linfociti frammentati). Lo studio immunofenotipico mediante citometria a flusso permette di dimostrare la monoclonalità e di distinguere la leucemia linfatica cronica da altre patologie linfoproliferative. La leucemia linfatica cronica e il linfoma linfocitico a piccole cellule sono espressioni diverse di una stessa malattia: nella prima il disordine è localizzato a livello ematico, nella seconda a livello dei linfonodi. La leucemia linfatica cronica rimane a lungo asintomatica e non richiede trattamento, ma solo un monitoraggio periodico. Parametri presi in considerazione per iniziare un trattamento sono il tempo di raddoppiamento dei linfociti, la presenza di sintomi, la concentrazione emoglobinica e la conta piastrinica. Per controllare il tempo di raddoppiamento dei linfociti si consiglia nel primo anno un controllo trimestrale dell'emocromocitometrico, successivamente controlli più distanziati.
Cause maligne più rare di linfocitosi sono la leucemia a cellule capellute, la leucemia prolinfocitica, la leucemia linfoblastica acuta e la leucemia linfatica a grandi cellule granulari, che non è altro che la fase leucemica di un linfoma non Hodgkin a partenza dai linfociti T natural killer.

L'esamedelmidollo
L'esame del midollo osseo dovrebbe essere eseguito in presenza di linfocitosi persistente senza evidenza di malattie infettive acute o croniche, oppure se lo striscio periferico mostra dei linfociti immaturi (linfoblasti) oppure forme immature dei globuli rossi o dei neutrofili o, infine, neutropenia, anemia, piastrinopenia.

Ilfenotipolinfocitario
La determinazione del fenotipo linfocitario con la metodica della citometria a flusso si richiede in caso di linfocitosi persistente inspiegata. Questa metodica si basa sull'uso di anticorpi monoclonali che identificano gli antigeni presenti sui linfociti e permettono di distinguere i linfociti T, quelli B e i natural killer. Per esempio nelle linfocitosi reattive a patologie virali si riscontrano linfociti T suppressor attivati, positivi per gli antigeni CD3 e CD8. Le linfocitosi neoplastiche più spesso sono caratterizzate da linfociti di tipo B con antigeni CD 19 e CD 20. L' espressione ristretta di catene leggere di tipo kappa o lambda indica l'origine monoclonale delle cellule B. La leucemia linfatica cronica è formata da cellule di tipo

B con positività per gli antigeni CD 19 e CD 20 (normalmente espressi dalle cellule B), ma anche per i CD 5 e CD 23 (che non sono espressi dalle cellule B normali).

RenatoRossi