Case report klinisch redeneren: supraclaviculaire klier in de huisartsenpraktijk

Student: Louis Van Ongeval, KU Leuven

Promotor: Prof. dr. Bert Vaes, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: 2024 – 2025

©Copyright by KU Leuven

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden

Inhoudsopgave

In een oogopslag **4**
Samenvatting **4**
Casusbeschrijving 4
Differentiaaldiagnose 4
Verloop van de casus 4
Bespreking 4
Abstract (Engelstalig) **4**
Title 4
Case Report 5
Differential Diagnosis 5
Case Progression 5
Discussion 5
Achtergrond **6**
Casus **6**
Tijdslijn 6
Differentiaaldiagnose en klinisch redeneren **6**
Stap 1: hypotheses genereren 6
Stap 2: de binnencirkel aftasten 6
Stap 3: de ziektewaarschijnlijkheid bepalen 7
Stap 4: een drempel bepalen 8
Stap 5: bijkomende testen? 9
Verloop van de casus **9**
Bespreking **10**
Besluit **11**
Mededelingen **11**
Belangenconflict 11
Financiële ondersteuning 11

Aansprakelijkheid en copyright 11
Patiënttoestemming 11
Tabellen **12**
Tabel 1: Classificatie van argumenten op basis van hun discriminerend vermogen 12
Figuren **13**
Figuur 1: tijdslijn 13
Figuur 2: diagnostisch landschap 13
Figuur 3: diagnostisch diagram (Hodgkin lymfoom vs Bartonella infectie) 14
Literatuur **15**
Appendix **20**
Literatuurstudie **21**
Reflectie LOK vergadering 11/12/2024 **35**

In een oogopslag

Deze casus over een 27-jarige vrouw met een supraclaviculair klierpakket geeft het belang van een goed klinisch redeneerproces en de mogelijke valkuilen bij het maken van een beleidskeuze weer.

Samenvatting

Casusbeschrijving

Een 27-jarige vrouw verscheen op raadpleging met een supraclaviculaire zwelling links. Aangezien zij net een nieuwe kat had, en zowel echografie als bloedname op een infectieus proces leken te wijzen, werd ze behandeld voor een Bartonella infectie. Vele maanden later werd er een Hodgkin lymfoom gediagnosticeerd.

Differentiaaldiagnose

Het klinisch redeneerproces werd stap voor stap uitgeschreven. De belangrijkste hypotheses uit het diagnostisch landschap werden getoetst met de aanwezige argumenten. Tegenover de vaak onschuldige kattenkrabziekte is lymfeklierkanker de diagnose die we in eerste instantie wilden uitsluiten. Uiteindelijk kwamen we uit op een nakans van 1% op Hodgkin lymfoom, wat laag is en dus voor veel onterechte doorverwijzingen zou zorgen. Het ontbrekende drempeloverschrijdende argument was het persisteren van het klierpakket.

Verloop van de casus

Er werd geen follow-up voorzien na de antibioticabehandeling voor de vermeende Bartonella infectie. De patiënte kwam 6 maanden later terug op raadpleging met griepachtige klachten, het klierpakket was in de tussentijd onveranderd gebleven. Er werd opnieuw een bloedname en echografie verricht. Dit gaf een fel inflammatoir beeld en een abcederende klier weer, wat opnieuw richting infectie wees. Hierop werd snel verwezen naar de hematoloog waar er initieel een FNAC (Fijne Naald Aspiratie Cytologie) werd uitgevoerd met een vals negatief resultaat. Pas 8 maanden na het eerste contact werd er een klassiek Hodgkin lymfoom gediagnosticeerd op basis van een excisie biopsie.

Bespreking

Diagnostiek van Hodgkin lymfoom in de eerste lijn is een gekende moeilijkheid. Met klinisch redeneren kan het risico op denkfouten wel verkleind worden. Deze casus was een diagnostische uitdaging voor alle betrokken artsen. Een echografische follow-up had voor deze patiënte een snellere verwijzing en behandeling kunnen betekenen.

Abstract (Engelstalig)

Title

Case report clinical reasoning: supraclavicular lymphadenopathy in general practice.

Case Report

A 27-year-old woman appeared at consultation with a left supraclavicular swelling. Because she had just purchased a new cat, and ultrasound as well as blood sampling seemed to indicate an infectious process, she was treated for Bartonella infection. Many months later, she was diagnosed with Hodgkin lymphoma.

Differential Diagnosis

The clinical reasoning process was described step by step on how the main hypotheses from within the diagnostic landscape were assessed with the available data. Against the often harmless cat scratch disease, lymphoma was the differential diagnosis we initially wanted to rule out. Ultimately, we arrived at a 1% chance of Hodgkin lymphoma, which is low and would cause many unwarranted referrals. The missing threshold crossing finding in this case was the persistence of the pathological lymph node.

Case Progression

No follow-up was provided after the antibiotic treatment for the suspected Bartonella infection. Our patient came back to consultation 6 months later with flu-like symptoms, the lymph node had remained unchanged in the meantime. Another blood sampling and ultrasound were performed, showing a heavy inflammatory state and a suppurative lymph node which again pointed towards infection. This led to a quick hematologist referral where an initial FNAC (Fine Needle Aspiration Cytology) was performed with a false negative result. Only 8 months after the first patient contact, a classical Hodgkin lymphoma was diagnosed based on an excisional biopsy.

Discussion

Diagnosis of Hodgkin lymphoma in primary care is a known difficulty. With clinical reasoning the risk of biases can be reduced. This case report was a diagnostic challenge for all physicians involved. Sonographic follow-up could have meant faster referral and treatment for this patient.

Achtergrond

Lokale lymfadenopathieën zijn veel voorkomend en kaderen voornamelijk in een acute infectie. Echter moet er ook rekening gehouden worden met de plaats van voorkomen. Een geïsoleerd, asymptomatisch, palpabel, persisterend supraclaviculair klierpakket moet steeds gezien worden als een rode vlag die snel verdere investigatie vereist. De kans op een maligniteit is tussen 25-50% en voor personen boven de 40j zelfs 90%.(1,2) Enkel dit argument kan al voldoende zijn voor snelle doorverwijzing, waarbij andere argumenten terzijde gelaten mogen worden. Dit case report beschrijft hoe de clinicus kan worden beïnvloed door enkele misleidende argumenten, wat zorgt voor een vertraging in diagnostiek. Hierdoor is dit een interessante casus om de principes van klinisch redeneren toe te passen, met inbegrip van de gevaren op mogelijke denkfouten.

Casus

Een gezonde 27-jarige vrouw zonder voorgeschiedenis meldde zich op consultatie bij de huisarts met een zwelling ter hoogte van het linker sleutelbeen. Ze had geen andere belangrijke klachten, behalve een licht malaisegevoel. Zij had net een nieuwe kat gekocht. De clinicus palpeerde een supraclaviculair klierpakket links en vond een krabletsel op de linker voorarm. Verder onderzoek werd verricht met een echografie en bloedname.(appendix)

De radioloog beoordeelde de echo als een reactief beeld ten gevolge van een infectie. De bloedname leek dit ook te bevestigen. Hierna startte de clinicus empirisch azithromycine 500 mg éénmalig gevolgd door azithromycine 250 mg gedurende 4 dagen, met als werkhypothese Bartonella henselae infectie, en plande een bloedname ter controle enkele dagen later.(3) Er werd een daling van de inflammatoire markers gezien, de patiënte had ook geen klachten meer waardoor deze casus werd afgesloten zonder follow-up contact. Inmiddels was de Bartonella henselae serologie ook bekend, deze was negatief.

Tijdslijn

Zie figuur 1

Differentiaaldiagnose en klinisch redeneren

Stap 1: hypotheses genereren

Als eerste stap is het van belang om niet in een tunnelvisie te belanden. De mogelijke werkhypotheses werden geformuleerd en in een diagnostisch landschap geplaatst, met als centraal aandachtspunt ‘unilaterale supraclaviculaire zwelling’ aangevuld met geslacht en leeftijd.(figuur 2) De bedoeling is om de binnencirkel diagnoses zo veel mogelijk uit te sluiten.

Stap 2: de binnencirkel aftasten

De beperkte symptomen die onze patiënte vertoonde, maakten een pneumonie erg onwaarschijnlijk. Een reactivatie van een latente naar actieve tuberculose kan zich presenteren met een supraclaviculaire lymfadenopathie, maar het risico was laag vanwege geen gekende immunodepressie en niet behorende tot een risicogroep.(4) Bovendien heeft België een laag incidentiecijfer (7.4 nieuwe gevallen per 100.000 personen in het jaar 2022).(5) Voor maligne aandoeningen paste een gemetastaseerd long- of borstcarcinoom minder bij de aanmeldingsklacht of patiënten context (leeftijd, niet roker en geen genetische belasting).(6,7) Borstkanker wordt meestal

in een vroeg stadium (I-II) ontdekt, met als voornaamste symptomen borstgezwel (83%) en tepelveranderingen (7%).(8,9)

Lymfomen kunnen grofweg opgedeeld worden in Hodgkin- en non-Hodgkin lymfomen. Over het algemeen neemt de incidentie van non-Hodgkin lymfoom toe met de leeftijd.(10) De incidentie van Hodgkin lymfoom volgt een bimodale distributie in 2 leeftijdscategorieën, namelijk tussen 15-34 jaar en ouder dan 55 jaar.(11,12,13,14) Men vermoedt dat een laaggradige infectie de oorzaak is van de incidentie piek op jongvolwassen leeftijd waarvan de associatie met EBV (Epstein-Barr virus) het meest opvallend is.(11,13,14) Een asymptomatische en persisterende lymfeklierzwelling in de cervicale en supraclaviculaire regio is bij de meeste Hodgkin patiënten (60-70%) het eerste symptoom.(1,11,13,14) Slechts 35% uit deze groep vertoont ook algemene symptomen.(11)

De kattenkrabziekte staat in de buitencirkel omdat deze gewoonlijk van zelflimiterende aard is en slechts uitzonderlijk ernstige complicaties veroorzaakt bij immuuncompetente personen. De klinische presentatie kan hier zeker bij passen vanwege het krabletsel met een ipsilaterale lymfadenopathie en de lichte malaise. Typisch vormt er zich in de eerste dagen een huidreactie op de plaats van inoculatie, maar dit is niet noodzakelijk. In 85-90% van de gevallen zal er bij een B. henselae infectie een lokale lymfeklierzwelling ontstaan binnen 2 weken na het krabletsel dewelke maanden kan persisteren. Van de geïnfecteerden zullen 75% ook malaise klachten vertonen en de lymfeklieren zijn hierbij vaak pijnlijk en kunnen abcederen.(15)

We zullen ons verder focussen op Hodgkin lymfoom versus B. henselae infectie, dewelke de werkhypothese van de huisarts was.

Stap 3: de ziekte waarschijnlijkheid bepalen

Ten eerste is het belangrijk om de voorkans of wachtkamerkans te kennen. De incidentie voor non-Hodgkin/Hodgkin lymfoom bij vrouwen tussen 25-29 jaar bedroeg 0.14/1000 actieve patiënten in 2023 op www.intego.be.(16) Als we de incidentiecijfers uit het Verenigd Koninkrijk voor beide lymfoom types van de geselecteerde groep vergelijken, dan omvat Hodgkin lymfoom proportioneel 2 op 3 van de nieuwe lymfoom diagnoses.(10) Zo komen we grofweg uit op 0,10/1000 nieuwe Hodgkin lymfoom patiënten per jaar.

De incidentie van B. henselae infectie bedraagt ongeveer 5 op 100.000 inwoners per jaar oftewel 0.05/1000 personen. De helft van de besmette personen zijn jonger dan 25 jaar, dus de eigenlijke voorkans zal nog lager liggen.(17)

In tabel 1 staan de argumenten opgelijst voor beide aandoeningen met hun bijhorende aantonende of uitsluitende kracht. In deze casus wordt vooral de intuïtieve manier gebruikt zoals het ook vaak in de praktijk gebeurt, en waar mogelijk gestaafd met gegevens uit de literatuur. Een geïsoleerd supraclaviculair klierpakket is intuïtief een zeer sterk argument voor kanker, en daarom stijgen we 2 stappen op onze schaal van waarschijnlijkheid.(1,2) Een lokale lymfadenopathie proximaal van het krabletsel is een belangrijk symptoom bij de kattenkrabziekte, maar gezien het drainagegebied zou men dit eerder verwachten in de axillaire, cervicale of epitrochleaire regio.(1,15,18) Bij 80% van de gevallen is het klierpakket gevoelig, wat ook het geval was in deze casus.(19) Dit is minder typisch voor Hodgkin lymfoom, dat zich het vaakst presenteert als een pijnloze zwelling. Onze patiënte had een algemeen malaisegevoel zonder koorts, wat een zeer aspecifiek argument is en dus onbruikbaar.

Contacten met katten is een sensitief maar aspecifiek argument.(19) Bijgevolg zijn er dus veel vals positieven en dus een lage aantonende kracht.

De negatieve Bartonella serologie in onze casus moet met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. We vonden 2 vergelijkende studies die gebruik maakten van ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), en toonden een hoge specificiteit (91% en 98%) met een lage sensitiviteit (65% en 45%) voor IgM antistoffen.(20,21) Omgerekend hebben we hier een aantonende en uitsluitende kracht van respectievelijk 11 en 2. Voor IgG antistoffen daalde de sensitiviteit (28% en 32%) nog verder wat de aantonende en uitsluitende krachten deed dalen naar 6 en 1.4.(20,21) Onze patiënte werd eerst op IgG antistoffen getest en pas bij aanwezigheid zouden de IgM antistoffen bepaald worden. Bij negatieve IgG antistoffen en een suggestieve context kan er wel sequentieel getest worden om de evolutie van de IgG antistoffen op te volgen.(13,18) Ze werd tweemaal getest met een negatief resultaat. Algemeen heeft de serologie voor B. henselae infectie eerder een beperkte waarde met ook grote regionale verschillen, bij twijfel kan een PCR-test van het specimen nog overwogen worden.(19,21)

Voor beide aandoeningen zijn er geen andere bruikbare biochemische parameters. De kattenkrabziekte geeft over het algemeen slechts een milde inflammatoire toestand met een CRP verhoging in de helft van de gevallen.(18) Een normaal volledig bloedbeeld (CBC), CRP en LDH mogen ook niet gebruikt worden als uitsluiters voor een lymfoom, zelfs niet voor agressieve vormen.(22) Afwijkende parameters kunnen wel een aanwijzing voor diagnose geven en ter opvolging van therapie respons bepaald worden. Anemie, neutrofielen/lymfocyten ratio en verhoogde LDH zijn voorbeelden van gekende negatieve prognostische factoren.(14,22,23) Een verhoogde neutrofielen/lymfocyten ratio kan differentiëren tussen een lymfoom en reactieve cervicale lymfadenopathie, maar de klinische relevantie om op basis hiervan een biopt te nemen is op dit moment nog beperkt.(22,24) Er is een duidelijke associatie tussen EBV en Hodgkin lymfoom, waarbij een doorgemaakte klierkoorts infectie het risico op Hodgkin lymfoom verhoogt met factor 4 ten opzichte van de niet-blootgestelde groep.(14) Op basis van deze informatie wordt het globale bloedbeeld als zwak aantonend voor Hodgkin lymfoom en als onbruikbaar voor B. henselae infectie gewogen.

Een belangrijk argument is het persisteren van de klierzwelling, wat op dit moment nog niet bekend is. Een persisterende lymfadenopathie na 4 weken zonder duidelijke oorzaak moet verder onderzocht worden met eventuele bioptname.(1,2)

Stap 4: een drempel bepalen

Nu we de voorgaande argumenten uit de casus hebben overlopen, zetten we deze om in het diagnostische diagram.(figuur 3) De nakans op Hodgkin lymfoom bevindt zich tussen 1-10%, terwijl de nakans op een B. henselae infectie nog niet tot 0.01% komt.

De volgende stap is het bepalen van een actiedrempel, dit gebeurt na een afweging van voor- en nadelen van de actie en de ernst van de aandoening. Bij Hodgkin lymfoom betreft de actie een verwijzing naar de tweedelijn en voor Bartonella infectie is de actie een antibioticabehandeling. De verwijzing is op zich een weinig ingrijpende beslissing bij de mogelijkheid van een ernstige aandoening, anderzijds wil men ook niet te vaak onterecht verwijzen met gevaar op angst bij onze patiënten en een lage kosteneffectiviteit.(25) Bij een nakans van 1% zullen we dus 99 van de 100 patiënten onterecht naar de tweedelijn sturen, wat veel is. We leggen hierbij de drempel op 10%. De

kattenkrabziekte is meestal van zelflimiterende aard en behoeft geen behandeling bij immuuncompetente mensen, dit is enkel te overwegen bij de atypische gedisseminеerde vorm wat voorkomt bij 5-14% van de gevallen.(15,19) Hierdoor zal de actiedrempel een stuk hoger liggen dan bij Hodgkin lymfoom omdat we niet te veel nutteloze antibiotica behandelingen willen geven. We leggen deze actiedrempel op 50% kans op B. henselae infectie.(figuur 3)

Stap 5: bijkomende testen?

Een bijkomende test die een huisarts laagdrempelig kan organiseren is een echografie, de belangrijkste vraag hierbij is welke impact het resultaat heeft op het bereiken van de actiedrempel. De klassieke Doppler-echografie heeft een zwakke aantonende en uitsluitende kracht van minder dan 4 om te differentiëren tussen een maligne en benigne lymfadenopathie, waarbij lymfomen ten opzichte van metastatische klieren vaker goedaardige kenmerken kunnen nabootsen.(22,26,27, appendix) We bepalen het testveld voor Hodgkin lymfoom. Een afwijkende echografie zou ons tot de actiedrempel brengen.(figuur 3) Echter was de beeldvorming negatief voor maligniteiten. Het drempeloverschrijdende argument in deze casus zou het persisteren van het klierpakket kunnen zijn na 4-6 weken, wat ook echografisch bevestigd kan worden.

Na doorverwijzing zou een excisie biopsie moeten gebeuren ter uitsluiting van een Hodgkin lymfoom.(1,14,22) In de diagnostiek van een lymfadenopathie gebeurt gewoonlijk eerst een FNAC omdat deze op een snelle en minimaal invasieve manier kan differentiëren, maar met een sensitiviteit van 74% voor lymfomen zijn er nog te veel vals negatieven waardoor in deze casus werd overgegaan tot een excisie biopsie.(1,22)

De gouden standaard voor de diagnose kattenkrabziekte is detectie van B. henselae DNA vanuit de lymfadenopathie. Deze techniek is slechts geïndiceerd bij een hoge verdenking ondanks negatieve serologie en ter uitsluiting van maligniteiten, dit vanwege de invasiviteit van deze techniek en de vaak zelflimiterende aard van de aandoening.(15,21)

Verloop van de casus

Ongeveer 2 maanden later kwam ze terug op consultatie vanwege een pyelonefritis, die werd behandeld met levofloxacine. Er werd geen melding gemaakt van het klierpakket. Totdat de patiënte 6 maanden na het eerste contact terugkwam met myalgie, koorts en keelpijn. Tijdens deze ziekte-episode kwam de ICE (Ideas, Concerns, Expectations) van de patiënte meer aan bod. Zij sprak over meer infecties en vermoeidheidsklachten in vergelijking met vorige winterperiodes en maakte zich zorgen om haar immuniteit, er was geen directe vraag naar verder onderzoek. Het klierpakket werd terug bemerkt, was onveranderd gebleven en deed geen pijn meer. De verkoudheid werd symptomatisch behandeld, met als voorstel een bloedname bij blijvende klachten. Enkele weken later kwam zij terug met zwelling van het klierpakket, malaise en nausea. Hierop werd opnieuw een bloedname en echografie verricht, wat een fors inflammatoir bloedbeeld toonde (CRP 142 mg/L) en een gelijkaardige echografie als de vorige met nu wel beginnende abcedatie.(appendix) Empirisch werd amoxicilline gestart en er werd advies gevraagd aan hematologie. De hematoloog switchte 3 dagen later amoxicilline naar clarithromycine vanwege primaire verdenking voor Bartonella. Een FNAC en CT-scan gaven in eerste instantie geen uitsluitsel. Dankzij een excisie biopsie 8 maanden na het eerste contact werd een klassiek Hodgkin lymfoom gediagnosticeerd. Na staging werd de behandeling gestart.

Bespreking

Hodgkin lymfoom wordt vaak laattijdig gediagnosticeerd. Meer dan 40% van deze patiëntengroep met symptomen wordt minstens 3 keer door de huisarts gezien alvorens er naar de tweedelijn wordt doorverwezen. Dit is te verklaren omdat het grotendeels om jonge personen gaat, maar ook door het aspecifieke klachtenpatroon en de soms trage evolutie.(22,28) Dit is ook het geval in onze casus. De patiënte meldde zich 4 keer op consultatie voordat er werd verwezen.(figuur 1) De clinicus moet steeds bedacht zijn voor mogelijke valkuilen tijdens het klinisch redeneerproces, die onder andere kunnen bijdragen tot tunneldenken. De aanwezige 'biases' uit de casus staan hieronder opgelijst:(29)

- Lage voorkansval (base rate neglect bias): beide aandoeningen zijn zeldzaam, er werd hier een overschatting van de voorkans op kattenkrabziekte gedaan tegenover Hodgkin lymfoom. Men kan dit voorkomen door in de literatuur te zoeken of op basis van ervaring in te schatten. Het is daarom een type bias die vaker voorkomt bij jonge artsen;
- Ankerval (anchoring bias): er is één opvallend detail waar te veel waarde aan werd gehecht, namelijk de nieuwe kat. Men zou zich hier de vraag kunnen stellen of er sneller actie zou worden ondernomen indien dit argument niet aanwezig was geweest;
- Bevestigingsval (confirmation bias): eens de diagnose in zicht is, wordt er enkel rekening gehouden met argumenten die de hypothese bevestigen. In dit geval was er klinische en biochemische verbetering na de antibiotica behandeling met een geruststellende echografie;
- Vroegtevredenval (early closure bias): dit is de frequentste fout die wordt gemaakt, snel denkt men aan een bepaalde diagnose zonder de andere hypotheses eerst goed af te toetsen. Hier werd bijvoorbeeld geen verder onderzoek verricht ondanks de negatieve Bartonella serologie.

De opmerkelijke achterafgelijkval (hindsight bias) dient ook vermeld te worden, de moeilijkst te vermijden valkuil, waarbij er geen rekening mag gehouden worden met toekomstige data. Vergrote klieren bij de kattenkrabziekte kunnen nog tot twee jaar later persisteren.(21) Vooraleer er serologische testen voor deze ziekte bestonden, werd de diagnose op basis van het klinische beeld gesteld, na uitsluiting van andere infectieziekten.(19,21) De uitsluitende waarde van serologie is dermate laag, waardoor dit alles samen mogelijk het uitgangspunt van de hematoloog is geweest om alsnog met clarithromycine te behandelen.

Het grootste misleidende argument uit deze casus is de echografie, een éénmalige echografie heeft een beperkte waarde en er zijn ook interindividuele verschillen. Algemeen wordt aangenomen dat de ervaring van de radioloog een belangrijk criterium is voor juiste detectie.(30,31) Een recente systematische review over inter-individuele variabiliteit van echografische beeldvorming kon echter geen duidelijk conclusie geven.(32, appendix) Het is duidelijk dat deze casus een diagnostische uitdaging was voor zowel huisarts, radioloog, patholoog en hematoloog. Het betrof hier een suppuratief klierpakket waar er na FNAC nog geen conclusie was en men moest overgaan tot een excisie biopsie. Deze abcedatie wijst normaliter snel in de richting van een infectie maar kan ook voorkomen in zeldzame gevallen bij het nodulerend-scleroserend type van klassiek Hodgkin lymfoom en is dus een valkuil voor misdiagnose na cytopathologisch onderzoek.(33)

Toch blijft echografie een goede techniek ter onderzoek van een vergrote lymfeklier vanwege de snelle beschikbaarheid en non-invasiviteit, maar de foutenmarge is te groot om hier blind op te vertrouwen waarbij in het bijzonder de lymfomen niet zelden goedaardige kenmerken nabootsen.(27,34) Er moet expliciet gevraagd worden aan de radioloog om de afmetingen te bepalen en om maligne kenmerken na te gaan zoals vascularisatie, echogeniciteit en Long/Short axis.(35,appendix) Slechts 1.1% van het aantal onverklaarde lymfadenopathieën in de eerstelijn blijken uiteindelijk van maligne aard te zijn.(1,22) Een echografische follow-up tussen 4-6 weken na het ontstaan van deze lymfadenopathie kan een toegevoegde waarde hebben in het beleidsproces van de huisarts, aangezien reactieve klieren grotendeels zullen verkleinen. Indolente of laaggradige lymfomen kunnen een lange tijd geen groei vertonen en in bepaalde gevallen ook tijdelijk verkleinen, afhankelijk van de immuunrespons. Zo wordt er bij het folliculair lymfoom soms aan watchful waiting gedaan.(1,13) Op heden zijn er echter geen duidelijke studies gebeurd over de meerwaarde van echografische opvolging van een persisterend klierpakket in de eerstelijn. Aangezien een vroegere diagnose over het algemeen een betere prognose betekent bij lymfomen, zou dit case report als basis kunnen dienen voor verder onderzoek.(13)

Besluit

De huisarts moet vaak omgaan met een graad van diagnostische onzekerheid in diens beleidsvoering, dit zorgt voor een constante afweging tussen kosten-baten van verschillende behandelings- en onderzoeksstrategieën. Het klinisch redeneerproces doorlopen zoals hier werd uitgeschreven kan een leidraad vormen bij diagnostische problemen of kan als reflectiemoment dienen om eventuele fouten te herkennen en te voorkomen. Er werd hier een te grote uitsluitende waarde gegeven aan de echografie en de supraclaviculaire lokalisatie werd onderschat. Een lymfadenopathie is een symptoom dat in de eerstelijn vaak aan bod komt maar is vaak acuut en reactief van aard. Desalniettemin verdient een atypische presentatie zonder duidelijke focus zoals in deze casus een follow-up strategie.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Patiënttoestemming

Een geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen van de patiënt ter publicatie van deze gevalsbespreking.

Tabellen

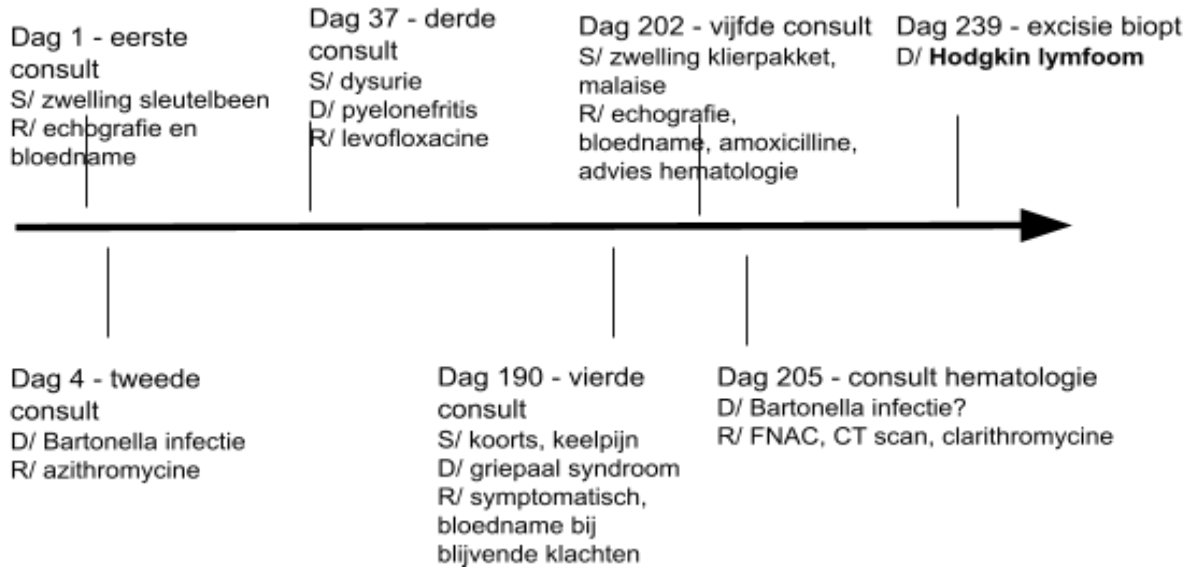
Tabel 1: Classificatie van argumenten op basis van hun discriminerend vermogen

argumenten intuïtief	B. henselae		Hodgkin	
supraclaviculaire pijnlijke klier	(+)	0.5	++	2
licht griepaal	~	0	~	0
nieuwe kat	(+)	0.5	~	0
bloedbeeld	~	0	(+)	0.5
argumenten analytisch				
Bartonella IgG serologie (20,21) sensitiviteit: +/- 30% specificiteit: +/- 95% LR+ = 6 1/LR- = 1.4	(-)	-0.5	~	0
Doppler-echografie (26) sensitiviteit: +/- 79% specificiteit: +/- 78% LR+ = 3.6 1/LR- = 3.7	(+)	0.5	(-)	-0.5

Hierboven een oplijsting van de argumenten per benadering (intuïtief en analytisch) en per ziekte (B. henselae en Hodgkin). De gebruikte tekenscores ++,(+),~,(-) met respectievelijke woordscores (sterk aantonend, zwak aantonend, onbruikbaar, zwak uitsluitend) komen overeen met 2, 0.5, 0, -0.5 stappen op de logaritmische waarschijnlijkheidschaal.(figuur 3) De omrekeningsformules bij de analytische benadering zijn: LR(Likelihood Ratio)+ = Aantonende Kracht = Sens/1-Spec en 1/LR- = Uitsluitende Kracht = Spec/1-Sens. Deze LR waardes worden in hun corresponderende groep geplaatst waarbij de volgende representatieve LR's uit ieders groep 1-3-10-33-100 de resultaten zijn van 10 tot de machten 0-0.5-1-1.5-2, die overeenstemmen met het aantal stappen op de schaal van waarschijnlijkheid.(figuur 3) Raadpleeg het boek 'Klinisch Redeneren - Van model tot competentie' of eBook TvGG 'Open artikelenreeks: klinisch redeneren' voor meer informatie.

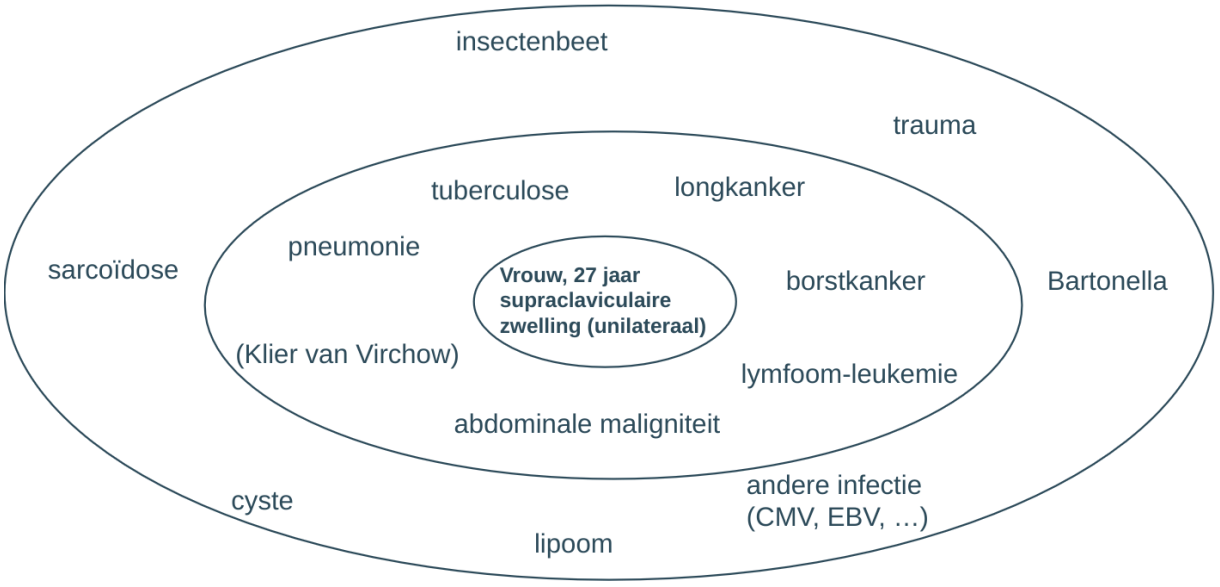
Figuren

Figuur 1: tijdslijn



De afkortingen S/, D/, R/ staan voor Subjectief, Diagnose, Respons (of therapie)

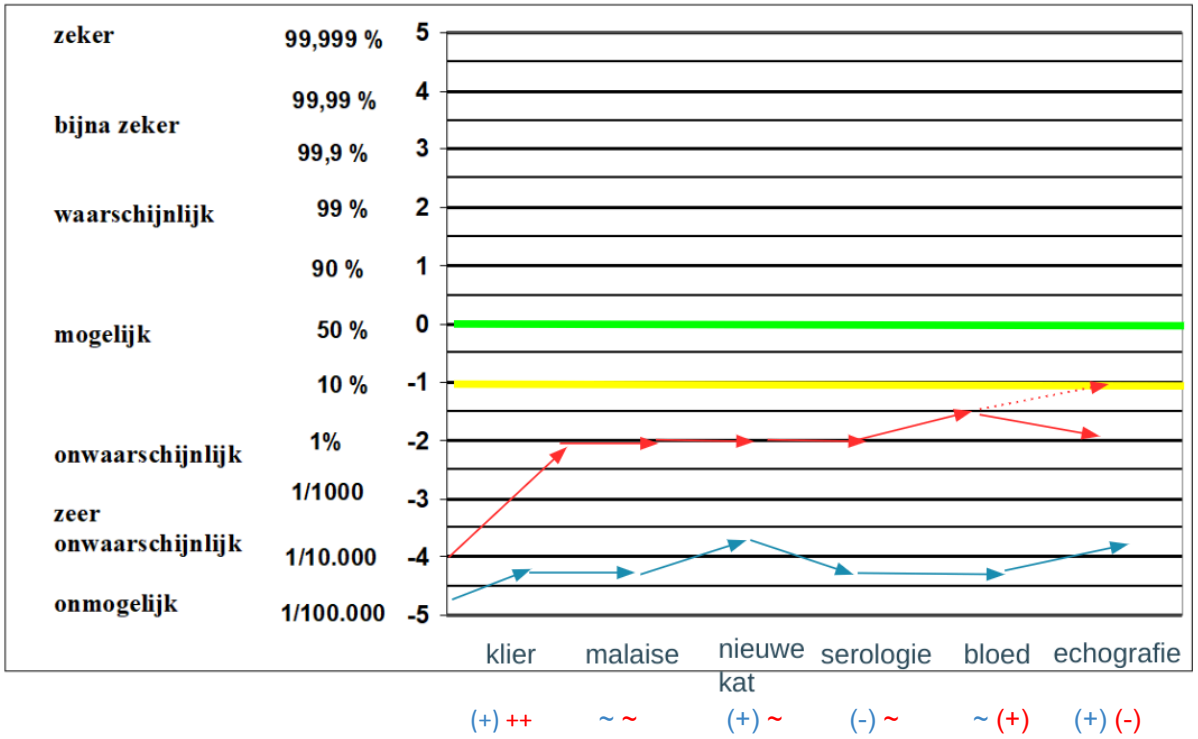
Figuur 2: diagnostisch landschap



Centraal plaatsen we de aanmeldingsklacht met geslacht en leeftijd (centraal aandachtspunt), met de mogelijke hypotheses eromheen. Er wordt een reliëf gecreëerd met diagnoses in de binnencirkel die ernstig zijn én een behandeling behoeven binnen afzienbare termijn en in de buitencirkel de minder

ernstige of behandelbare diagnoses. In theorie is deze opsomming niet volledig, we beperken ons hier tot de voornaamste differentiële diagnoses. Hier is ook de klier van Virchow tussen haakjes toegevoegd om de linkszijdige lokalisatie te accentueren, wat eigenlijk een symptoom van ziekte is.

Figuur 3: diagnostisch diagram (Hodgkin lymfoom vs Bartonella infectie)



Een diagnostisch diagram is een hulpmiddel om het klinisch redeneerproces visueel voor te stellen, in dit geval wordt er een vergelijking tussen 2 verschillende hypotheses gemaakt. Op de X-as plaatsen we voor beide aandoeningen (Hodgkin lymfoom en Bartonella infectie) de aanwezige argumenten uit de casus. Op de Y-as staat de ziektekans in percentages en in log odds. We starten met de wachtkamerkansen (1/10.000 op Hodgkin en <5/100.000 op Bartonella) en vullen het schema aan met de argumenten hun discriminerend vermogen.(tabel 1) De actiedrempels worden ook toonbaar gemaakt (gele lijn -> Hodgkin lymfoom, groene lijn -> Bartonella infectie). Het testveld voor echografie geeft weer dat met een zwak aantonend argument de actiedrempel bereikt zou worden (rode stippellijn).

Literatuur

1. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. American Family Physician [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jul 15];94(11):896–903. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/1201/p896.html

2. Lymphadenopathy [Internet]. Cancer Therapy Advisor. 2019 [cited 2024 Jul 15]. Available from: https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/lymphadenopathy/

3. Antibiotica bij bacillaire angiomatosis [Internet]. Huidziekten.nl. 2021 [cited 2024 Aug 10]. Available from: https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/atxt/antibioticabeleid/antibiotica-bij-bacillaire-angiomatosis.htm

4. Singh S, Tiwari K. Tuberculous lymphadenopathy: Experience from the referral center of Northern India. Nigerian Medical Journal [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 28];57(2):134. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4872492/

5. Tuberculose - Naar een gezond België [Internet]. Gezondbelgie.be. 2024 [cited 2024 Oct 28]. Available from: https://www.gezondbelgie.be/nl/gezondheidstoestand/overdraagbare-aandoeningen/tuberculose

6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Oct 28];132(3):149S160S. Available from: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)35517-3/fulltext

7. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2008 [cited 2024 Oct 28];83(5):584–94. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2718421/

8. Breast Cancer UK. Facts and figures [Internet]. Breast Cancer UK. 2024 [cited 2024 Dec 10]. Available from: https://www.breastcanceruk.org.uk/about-breast-cancer/facts-figures-and-qas/facts-and-figures/

9. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiology [Internet]. 2017 Jun [cited 2024 Jan 10];48:140–6. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5482318/

10. Cancer Research UK. Statistics by cancer type [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cited 2025 Jan 5]. Available from: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type

11. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. Critical reviews in Oncology/Hematology [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Oct 7];85(2):216–37. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842812001382?via%3Dihub

12. Medeiros LJ, Greiner TC. Hodgkin's disease. Cancer [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2024 Oct 10];75(1 Suppl):357–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8001007/

13. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Oct 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/

14. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Oct 10];68(2):116–32. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842098/

15. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch disease. American Family Physician [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2024 Jul 10];83(2):152–5. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0115/p152.html

16. Intego. Tool · INTEGO [Internet]. intego.be. [cited 2025 Jan 29]. Available from: https://www.intego.be/resultaten/tool

17. Geebelen L, Kabamba-Mukadi B. Epidemiologische surveillance van Bartonellose Bartonella spp. – 2019-2021 [Internet]. Sciensano. [cited 2025 Jan 29]. Available from: https://www.sciensano.be/sites/default/files/bartonella_2019-2021_nl.pdf

18. Sevliya Öcal-Demir, Kahraman K, Gülçin Bozbeyoğlu, Fehim Esen. Clinical presentation of Cat scratch disease in pediatric patients—A single-center study. Turkish Archives of Pediatrics [Internet]. 2024 Nov 4 [cited 2025 Feb 19];59(6):574–9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11562607/

19. Opavsky MA. Cat scratch disease: The story continues. Canadian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1997 [cited 2024 Dec 10];8(1):43–9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3327336/

20. Vermeulen MJ, Herremans M, Verbakel H, Bergmans AMC, Roord JJ, van Dijken PJ, et al. Serological testing for Bartonella henselae infections in The Netherlands: clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2007 Jun [cited 2025 Jan 15];13(6):627–34. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14622308

21. Myrto Koutantou, Konstantinos Kambas, Makka S, Fournier P, Didier Raoult, Angelakis E. Limitations of serological diagnosis of typical cat scratch disease and recommendations for

the diagnostic procedure. Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology [Internet]. 2023 Mar 4 [cited 2025 Jan 15];2023:1–11. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10008113/

22. Paquin AR, Oyogoa E, McMurry HS, Kartika T, West M, Shatzel JJ. The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. European Journal of Haematology [Internet]. 2022 Sep 25 [cited 2025 Feb 2];110(1):3–13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13863

23. Storck K, Brandstetter M, Keller U, Knopf A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck Region. Head & Face Medicine [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2024 Oct 10];15(1). Available from: https://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13005-018-0186-0

24. Kaplama ME, Güneş AK, Erden B. Evaluation of the predictive role of neutrophil/lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Lymphoma in Patients with Asymptomatic and Isolated Cervical Lymphadenopathy. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology [Internet]. 2021 May 24 [cited 2024 Oct 10];87:210–6. Available from: https://www.scielo.br/j/bjorl/a/p6CZYGNxSRwBpKp7XcKZNPr/#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A

25. Van den Ende J, Coenen S. Het eindpunt van ons diagnostisch parcours: beslissen via drempels. Tijdschrift voor Geneeskunde [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2024 Nov 27]; Available from: https://tvgg.be/nl/artikels/het-eindpunt-van-ons-diagnostisch-parcours-beslissen-via-drempels

26. Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E, Chiarotti F, Puopolo M, Orsi E, et al. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy. Cancer [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2024 Mar 13];85(11):2485–90. Available from: https://www.researchgate.net/publication/357164511_Role_of_High-resolution_Color_Doppler_Ultrasound_in_the_Differentiation_between_Benign_and_Malignant_Cervical_Lymphadenopathy

27. Shirakawa T, Miyamoto Y, Yamagishi J, Fukuda K, Tada S. Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, and benign process. Journal of Ultrasound in Medicine [Internet]. 2001 May [cited 2024 Mar 13];20(5):525–32. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.2001.20.5.525

28. Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbiere JM, Rubin GP, Abel GA. Variation in number of General Practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 national cancer patient experience survey in England. The Lancet Oncology [Internet]. 2012 Apr [cited

2025 Feb 2];13(4):353–65. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70041-4/fulltext

29. Van den Ende J. Klinisch redeneren: Van Model Naar Competentie. 2nd ed. Acco; 2022. p 33-45

30. Liu H, Ma A, Zhou Y, Yang DH, Ruan J, Liu X, et al. Variability in the interpretation of grey-scale ultrasound features in assessing thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Radiology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 24];129:109050–0. Available from: https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30239-4/fulltext

31. Tan R, Xiao Y, He Q. Ultrasound elastography. Academic Radiology [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Apr 11];17(7):849–55. Available from: https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332(10)00169-8/fulltext

32. Quinn LL, Konstantinos Tryposkiadis, Deeks J, De CW, Mallett S, Mokkink LB, et al. Interobserver variability studies in diagnostic imaging: a methodological systematic review. British Journal of Radiology [Internet]. 2023 Jun 29 [cited 2024 Apr 11];96(1148). Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10392644/

33. Florentine BD, Cohen AN. Nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma masquerading as acute suppurative-necrotizing lymphadenitis. Diagnostic cytopathology [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 10];42(3):238–41. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965120

34. Bialek E, Jakubowski W, Szczepanik A, Bilski R, Maryniak R, R. Prochorec-Sobieszek. Superficial lymph nodes involved by lymphoma in modern gray-scale ultrasound imaging. Polish Journal of Radiology [Internet]. 2007 Dec 14 [cited 2024 Mar 11];72(4):30–4. Available from: https://ruj.uj.edu.pl/server/api/core/bitstreams/0ea85b39-7a02-4774-a238-58171158c8fb/content

35. Yang JR, Song Y, Jia YL, Ruan LT. Application of multimodal ultrasonography for differentiating benign and malignant cervical lymphadenopathy. Japanese Journal of Radiology [Internet]. 2021 May 10 [cited 2024 Apr 12];39(10):938–45. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11604-021-01131-7

Appendix

Bloedname en echografie (1)

Echo van de hals:

Verschillende fel gezwollen lymfeklieren supraclaviculair links.
De morfologie ervan is bewaard gebleven.
Geen abcesvorming.
Geen andere reactieve lymfeklieren te vinden.

Quid ingangspoort infectie??

Normale morfologie van de schildklier.
Normale vasculaire structuren.
Normale parotisklieren.
Normale submandibulaire speekselklieren.

	Resultaat	Eenheid	Referentie
sedimentatie	+ 28	mm	< 15
Hemoglobine	13.4	g/dL	12.2 - 14.6
leukocytentelling	+ 12000	/µL	3720 - 10540
neutrofielen	+ 9000	/µL	1667 - 6985
lymfocyten	2112	/µL	1029 - 3602
CRP	+ 42.6	mg/L	< 5.0
eGFR (MDRD)	>60	mL/min/ 1.73m²	> 60
LDH	168	U/L	< 250
serologie EBV	IgM - IgG +	Index: 1011	grijze zone: 0.7 - < 1
serologie CMV/Toxoplasmose	negatief		
Bartonella henselae IgG	negatief		

Enkel de resultaten die relevant zijn aan de casus worden hierboven opgelijst.

Bloedname en echografie (2)

Echo hals:

Supraclaviculair zijn er drie inflammatoire lymfeklieren aanwezig.
De grootste meet drie centimeter in diamter.
Beginnende abcedatie in deze grote klier is aanwezig.
Nog geen doorbraak evenwel.

Quid labo??

	Resultaat	Eenheid	Referentie
sedimentatie	+ 49	mm	< 15
Hemoglobine	13.1	g/dL	12.2 - 14.6
leukocytentelling	+ 17550	/µL	3720 - 10540
neutrofielen	+ 14022	/µL	1667 - 6985
lymfocyten	1478	/µL	1029 - 3602
monocyten	1439	/µL	279 - 861
CRP	++ 142	mg/L	< 5.0
eGFR (MDRD)	>60	mL/min/ 1.73m²	> 60
LDH	168	U/L	< 250
Bartonella henselae IgG	negatief		

Enkel de resultaten die relevant zijn aan de casus worden hierboven opgelijst.

Literatuurstudie

Title	Case report: supraclaviculaire klier
Report by	Louis Van Ongeval
Search checked by	Bert Vaes
Clinical scenario	Lokale lymfadenopathieën zijn veel voorkomend en kaderen voornamelijk in een acute infectie in de naburigheid. Echter moet ook rekening gehouden worden met de plaats van voorkomen. Een geïsoleerd supraclaviculair palpabel klierpakket, asymptomatisch, moet steeds bezien worden als een rode vlag die snel verdere investigatie vereist. In studies werd namelijk aangetoond dat de kans op maligniteit varieert tussen 34% en 50% en bij personen boven de 40j zelfs tot 90%.(1) Met andere woorden is dit argument mogelijks al voldoende voor snelle doorverwijzing, waarbij andere argumenten terzijde gelaten mogen worden. In deze casus wordt er eerst geopteerd om een echografie te doen, die geen maligne kenmerken aantoont en op deze manier het verdere beleid beïnvloed. Uiteindelijk wordt er een Hodgkin lymfoom gediagnosticeerd.
Answerable question (PICO/PIRT/PEO/…)	P: lymfadenopathie I: echografie C: / O: maligne (lymfoom) vs benigne

Search terms	Pubmed: ((((lymph node) OR (lymphadenopathy)) AND ((cervical) OR (neck) OR (supraclavicular)) AND (ultrasonography)) AND (diagnostic imaging)) AND (lymphoma) Cochrane: (lymph node OR lymphadenopathy) AND ultraso* AND diagnostic imaging AND lymphoma Embase: ('lymphadenopathy'/exp OR 'lymphadenopathy') AND ('ultrasonography'/exp OR 'ultrasonography') AND ('diagnostic imaging'/exp OR 'diagnostic imaging') AND ('lymphoma'/exp OR 'lymphoma')
Search date	04/05/2024
selection criteria	1. Op basis van titel en abstract (irrelevantie) 2. Full text (verkeerde studietype, minder relevant voor onderzoeksvraag, niet beschikbaar) 3. Voorkeur gaat uit naar hogere studietype (systematic review, meta-analysis)
Search outcome (number of hits)	Pubmed: 79 Cochrane: 23 Embase: 166 Totaal: 268
Relevant papers (number of final inclusions)	Pubmed: 1 Cochrane: 2 Embase: 4 Totaal: 7
Flow chart	Embase: 166 1. exclusie op basis van titel en abstract: 144 2. exclusie vanwege: studie opzet n = 6 ; narratieve review n = 10 ; niet beschikbaar n = 1 ; minder relevant aan onderzoeksvraag n = 1 Geïncludeerde artikels = 4 Cochrane: 23 1. exclusie op basis van titel en abstract: 21 2. exclusie vanwege: studie opzet n = 0 ; narratieve review n = 0 ; niet beschikbaar n = 0 ; minder relevant aan onderzoeksvraag n = 0 Geïncludeerde artikels = 2 Pubmed: 79 1. exclusie op basis van titel en abstract : 64 2. exclusie vanwege: studie opzet n = 3 ; narratieve review n = 10 ; niet beschikbaar n = 1 ; minder relevant aan onderzoeksvraag n = 0 Geïncludeerde artikels = 1

Author, date and country	Study type	Main risks of bias	Patient characteristics	Index test	Outcome	Key results: RR, AR, NNT Sens/Spec, LR+/LR- HR, OR Other

Dragoni et al, 1999	Prospective study	1. sample size 2. selection bias: Big proportion difference between groups 3. detection bias: Observers not specified	71 patients (mean age, 45.8 years; range, 12– 83 years; 31 males, 40 females) undergoing surgical biopsy for superficial lymph node enlargement. On histopathological evaluation: 53 neoplastic disease (non-Hodgkin lymphoma, 24; Hodgkin disease, 20; metastatic carcinoma, 9). 16 nonspecific reactive lymphadenitis. 2 specific TBC granulomatous lymphadenitis.	High resolution pulsed and color Doppler US to evaluate the morphologic and vascular features of the lymph nodes. The shape of the lymph node and the long-to-short (L/S) axis ratio were evaluated with high resolution US. The volume of each lymph node was calculated using the approximated formula of the ellipsoid 4/3pa2b. A lymph node with a volume >1 mm3 was defined as a lymph node of small size. The pattern of vascularization was then categorised to define a vascularization score (VS) as follows: 1 not evident, 2 central vascularization, 3 peripheral vascularization,4 central and peripheral vascularization (mixed vas-cularization) The angle-independent velocimetric indexes, pulsatility index (PI) and resistive index (RI), were also calculated.	Volume, VS, PI, and RI were significantly higher in the 53 malignant lymph nodes than in the 18 reactive lymph nodes. The L/S axis ratio was significantly lower in neoplastic lymph nodes than in reactive nodes. No statistically significant differences were observed in the evaluated parameters when neoplastic lymph nodes involved with lymphoma (44) were compared with those characterised by a metastatic pattern (9). Increased vascular resistance, characterised by high RI and PI values, could have been caused by the compression of the lymph node vessels due to the massive infiltration of neoplastic cells.	A significant inverse correlation between L/S axis ratio and VS was found (rho 20.63, P , 0.01). When logistic regression analysis was performed, L/S axis ratio and VS were selected as significant parameters in predicting neoplastic and reactive patterns. The Area under the ROC curve was 0.7898 for L/S axis ratio,0.7851 for VS, and 0.8339 for the combination. Therefore the best diagnostic efficiency was related to the combination of the two diagnostic criteria. In the ROC analysis we chose a cutpoint value that could classify, with approximately the same accuracy, either neoplastic or reactive lymph nodes (sensitivity 79.2% and specificity 77.8%) It is noteworthy that the lymph nodes with TBC lesions were characterised by a low L/S axis ratio and by an alteration in the lymph node structure similar to that observed in neoplastic lymph nodes

Shirakawa et al, 2001.	Prospective study	1. sample size 2. detection bias: observers not specified 3. selection bias: 'The numbers of small lymphomas (n = 4) and large benign nodes (n = 3) were small, and their PI and RI values could not be statistically compared.'	114 patients A total of 129 lymph nodes were examined: 48 metastatic nodes, 42 malignant lymphomas, and 39 benign nodes; there were 68 cervical, 36 axillary, and 25 inguinal nodes.	Color-power doppler ultrasonography with calculation of the pulsatility index (PI) and resistive index (RI). Observing the relationship between vascularity and node size in each histologic group. Reference standard: either histologically or 31 benign nodes were confirmed on follow-up ultrasonography as having decreased in size.	Extrahilar vessels were seen in 41 (85.4%) of 48 metastatic nodes and in 10 (76.9%) of 13 small metastatic nodes, in 17 (40.5%) of 42 lymphomas and in 7 (53.8%) of 13 large nodes, and in 3 (7.7%) of 39 benign lymph nodes. All 14 nodes with wide hyperechoic components were benign with an absence of extrahilar vessels. On the contrary, no metastatic node or lymphoma had a wide hyperechoic component in this study. The PI and RI values of metastatic lymph nodes were significantly higher than those of benign nodes ($P < .0001$). The mean PI and RI values of lymphoma were also significantly higher than those of benign nodes ($P = .001$). Index values of lymphoma were intermediate between those of metastatic and benign nodes. Malignant lymphoma is intermediate in vascularity between metastatic and benign nodes.	

Yang et al, 2021	Retrospective observational study	1. sample size 2. recall bias: 'SWE before CEUS, and the interval between the methods was not less than 1 h.' 3. Reporting bias: Cases were excluded due to difficulty in evaluation. 4. selection bias: An inclusion criterium was lymph nodes with 1 or more abnormal imaging changes. Another criterium was exclusion of nodes <0,7cm. Did not include lymph node tuberculosis. There are many similarities between tuberculosis lymph nodes and metastatic lymph nodes, lymphomas, and reactive hyperplastic lymph nodes on CEUS images. 5. detection bias: Both CEUS and SWE were done by the same physician, but it is not specified how many physicians were included, nor if observations were controlled.	103 patients. 50 men and 53 women with a mean age of 43.9 ± 18.6 years (range 18–66 years). Most of these patients were referred for ultrasonographic examination of palpable superficial masses The largest lymph node diameter was 2.89±1.02 cm (range 0.8–4.9 cm). There were 25 hyperplastic lymph nodes, 66 metastatic lymph nodes and 18 lymphomas (non-Hodgkin's) Inclusion criteria: (1) lymph nodes had 1 or more abnormal imaging changes (round shape, absent hilum, low homogeneous echo, limbic irregularity, and marginal blood flow signal); (2) patients did not have a confirmed history of cancer or without a confirmed primary tumour located in the draining regions of enlarged lymph nodes; (3) patients had not received the expected treatment or experimental	All patients underwent Doppler US, shear wave elastography (SWE) and contrast enhanced US (CEUS). Indications of malignancy, as detected by conventional US, included a minimum transverse diameter of >7 mm (level II–VI), an L/T ratio of <2, heterogeneous echogenicity, irregular borders, and incomplete echogenicity in the hilum. Peripheral or mixed blood flow was considered a sign of malignancy. Reference test: biopsy	Doppler US: In the hyperplastic lymph node group, the diagnostic coincidence rate was 68% (17/25). In the metastatic lymph node group the diagnostic coincidence rate was 75.8% (50/66). In the lymphoma group, the diagnostic coincidence rate was 61.1% (11/18). In total, 21 of the 25 benign lymph nodes showed either central hilar flow or absence of blood flow, while 60 of the 66 metastatic lymph nodes showed either peripheral or mixed blood flow. The lymphomas showed a nonspecific blood flow distribution, with 13 exhibiting central hilar blood flow, and 5 exhibiting either peripheral or mixed blood flow. CEUS: In the hyperplastic lymph nodes the diagnostic coincidence rate was 88% (22/25). In the metastatic lymph nodes the diagnostic coincidence rate was 86.4% (57/66) In the lymphoma node group the diagnostic coincidence rate was 77.8% (14/18). SWE: Using 31.6 kPa as the Emax cutoff, the sensitivity, specificity, and accu- racy of	The sensitivity, specificity, and accuracy of multimodal ultrasonography for the diagnosis of benign and malignant cervical lymphadenopathies were 90.5%, 72%, and 86.2%, respectively. This study proposes a flowchart: if patients with clinically suspected cervical lymphadenopathy and conventional US shows abnormal signs (L/T<2, lack of lymphatic hilum, peripheral blood fow distribution), they would recommend have SWE and CEUS, if Emax>31.6 kPa and CEUS showed inhomogeneous enhancement, snowflake spots merge, they would recommend have core needle biopsy.

			treatment; and (4) complete sonographic data for the patients were available. Cases were excluded due to difficulty in evaluation.		measurements on both benign and malignant cervical lymph nodes were 55.95%, 96%, and 65.2%, respectively.	
Tong et al, 2023	Retrospective observational study	1. Sample size: 'The relatively limited sample size of this retrospective study resulted in too few positive cases for further analysis of features such as anechoic, hyperechoic, and strong echogenicity.' 2. Selection bias and random sequence generation: 'Patients enrolled from January 2021 to October 2022 are included in the training set. Patients enrolled from March 2020 to January 2021 are included in the validation set.' 'There were significant differences in age and gender between the two groups (p< 0.001).' 'only patients with enlarged lymph nodes were included in this study, while patients with lymph nodes that did not exhibit enlargement did not participate in our study.' 3. Reporting bias 'Only some qualitative features in CUS, CEUS, and RTE were collected in this study. Qualitative	169 divided into a training set (132) and a validation set (37). Of the 132 patients, 74 patients (male to female ratio 30-44; Mean age 42.7 ± 18.7 years) had benign lymph node lesions. 58 cases (male to female ratio 43-15; Mean age 59.5 ± 16.3 years) with malignant lymphadenopathy. (1) Patients with complaints of enlarged lymph nodes in the neck. (2) All patients underwent core-needle biopsy. (3) All patients underwent CUS, RTE and CEUS within 24h before the biopsy. Exclusion criteria were as follows: (1) Patients who cannot be diagnosed by pathological or etiological findings. (2) Poor image quality or image data loss. (3) Incomplete clinical data. (4) Received	All patients underwent CUS, RTE and CEUS within 24h before the Core needle biopsy. The data were then randomly numbered, and two sonographers (JH T and PJ C) observed the data and recorded the ultrasound imaging characteristics of each data separately. After completing the above operation, the observation results of both of them were compared, and the imaging data with inconsistent observation results were given to a senior (more than 20 years of experience) sonographer (BP W) to review and give the final results. A multivariate logistic regression analysis incorporating all the parameters in the training cohort was performed to establish the MMUS prediction model. At the same time, The CUS model was developed to compare the value of the MMUS model. The ability of the MMUS and CUS models to identify malignant lymph	In univariate analysis, the following imaging characteristics showed significant associations with malignancy compared with benign lymphadenopathy: Length to short diameter ratio(L/S) (p<0.001), border(p=0.011), margin(p=0.022), hilus(p=0.002), demarcation of the cortex and medulla (p<0.001), blood flow type (p<0.001), enhancement mode(p<0.001), enhancement type (p<0.001), and RTE score (p=0.024). In the multivariate logistic regression analysis performed on the training set, four variables remained as the independent predictors in the MMUS model: L/S(OR = 0.140; 95% CI, 0.047-0.423; p<0.001), mixed blood flow (OR = 20.220; 95% CI,2.224-183.825;p=0.008), centripetal enhancement mode (OR = 14.005; 95% CI, 3.711-52.858; p<0.001), rim-like enhancement type (OR = 0.124; 95% CI, 0.017-0.924; p = 0.042).	The AUC of the MMUS model was 0.891 (95% CI: 0.835-0.947) in the training set and 0.957 (95% CI: 0.903-1) in the validation set. 0.483 was determined as the optimal cut-off value for the MMUS model, and the sensitivity and specificity were 81.0% and 85.1%, respectively. Regarding the CUS model, the AUC was 0.763 (95% CI: 0.682-0.844) in the training set and 0.744 (95% CI: 0.582-0.905) in the validation set. The comparison of AUC demonstrated that the discriminative ability of the MMUS model was superior to using the CUS model, both in the training set(p = 0.004) and validation set (p<0.001).

		parameters such as vascular flow velocity, vascular resistance index, peak attainment time of ultrasonography, peak intensity, and strain index in elastic ultrasound were not included in the study.'	radiotherapy or chemotherapy.	nodes was assessed using the area under the receiver operating characteristic curves (ROC).	MMUS has higher diagnostic efficacy than CUS, and also found that the addition of RTE did not help to identify the benignity and malignancy of lymph nodes.	
Park et al, 2020	Retrospective observational study	1. Selection bias: 'Kikuchi disease is particularly prevalent in East Asia' 2. attrition bias: 'excluded 74 patients due to the following reasons: (a) disease groups with less than twenty patients (n = 35) and (b) inconclusive pathologic results (n = 39). 3. Reporting bias: 'Other causes of cervical lymphadenopathies in children were not included in the diagnostic tree.' 4. effect modification: correlation between clinical and radiological characteristics.	patients under 19Y who underwent neck ultrasonography for cervical lymphadenopathy 242 patients (131 boys, 111 girls; mean age, 11.2 ± 0.3 years; range, 1 month–18 years) with pathologically confirmed Kikuchi disease (n = 127), reactive hyperplasia (n = 64), lymphoma (n = 24), or suppurative lymphadenitis (n = 27) Randomly divided into training (70%, 170/242) and validation (30%, 72/242) datasets to assess the diagnostic performance of the DTA models. Clinical information was reviewed, including age, sex, cervical tenderness, erythema, heat sense, fever, prolonged fever (> 2 weeks), hepatomegaly,	Combination of clinical and radiological features between groups, making a diagnostic tree analysis (DTA). US images were retrospectively reviewed to assess lymph node (LN) characteristics. 1. Long diameter (LD) and short diameter (SD) of the largest cervical LN in the axial image, and the SD/LD ratio was calculated. 2. The echogenicity of the LN in comparison with the adjacent neck muscle 3. Heterogeneity of the echogenicity 4. presence of necrosis or abscess, calcification 5. loss of normal fatty hilum 6. perinodal fluid dispersion 7. perinodal fat hyperechogenicity 8. LN hilar vascularity and perinodal or cortical vascularity 9. margins Imaging analysis was performed by two radiologists (Y.J.R. and J.E.P. with 8 years and 4 years of clinical experience,	Results relevant to our literature research: 1. most cases of lymphoma and suppurative lymphadenitis showed SDs greater than 10 mm 2. heterogeneous echogenicity in suppurative lymphadenitis (96.3%, 26/27) and lymphoma (58.3%, 14/24. 3. lymphoma and reactive hyperplasia did not demonstrate perinodal fat hyperechogenicity. 4. Loss of fatty hilum was more common in lymphoma (70.8%, 17/24) and suppurative lymphadenitis (88.9%, 24/27) than in Kikuchi disease (0.8%, 1/127) and reactive hyperplasia (3.1%, 2/64 In this analysis, the significant predictors were perinodal fat hyperechogenicity, LN echogenicity, and SD of the largest LN. Interobserver agreement of the imaging findings was good or excellent (0.743–0.991)	DTA derived from all clinical and radiologic finding found an overall accuracy with 95% confidence interval (CI) of 85.3% (79.1–90.3%) in the training set and 83.3% in the external validation dataset to distinguish four diseases, namely, Kikuchi disease, reactive hyperplasia, lymphoma, and suppurative lymphadenitis.

			splenomegaly, and history of antibiotic use. In addition, laboratory results such as white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP) level, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were collected	respectively) independently. The reviewers were blinded to the clinical history and the pathologic diagnosis of lymphadenopathy. reference test: histopathologic confirmation	None of the clinical findings were identified as significant variables in the predictive models.	
Steinkamp et al, 1998	Prospective study	1. sample size 2. detection bias and lack of blinding: observers not specified	63 patients with palpable cervical lymph node enlargement with known malignancy: - 48 primary squamous cell carcinoma -15 having lymphoma 38 patients were male and 25 were female The age ranged from 15 to 78 years old. CDUS showed perfusion in 178 of 208 lymph nodes. The maximal diameters of the lymph nodes range between 8 and 48.0 mm.	Colour Doppler ultrasound (CDUS). The scanned area was subdivided into three regions (hilar, central, peripheral) and the flow signals were assessed for these three sites in order to find typical flow patterns for nodes with different histology. reference test: histopathologic confirmation. Histological examination showed 49 reactively enlarged lymph nodes, 82 containing metastases and 47 with lymphoma.	Nodes affected by lymphoma represented the best perfused nodes. The total nodal area covered by flow signals reached an average of 0.26 cm2 and was therefore more than twice as large as in metastases and more than three times as much as in reactive nodes. The smallest examined lymph node was 8 mm in size and a reactive node. The largest lymph node was 48.0 mm and contained a metastasis. 73.5% (n= 36) of the reactive lymph nodes ranged in size from 15 to 25 mm; six reactive nodes (12.2%) were larger than 25 mm. 21.6% (n=18) of nodes containing metastases were 8–15 mm in size; 30 nodes (36.6%) were larger than 25 mm. Among the lymphoma cases, 48.9% (n=23) of the nodes were 15–25 mm and 46.8%	

					were larger than 25 mm. Reactively enlarged lymph nodes (n=49) showed a perfused hilar region (93.9%) in 46 cases. Reactive lymph nodes showed in most cases (n=31 out of 49) perfusion grade I in the hilus, corresponding to low perfusion in this region. The percentage of the perfused area in reactive nodes was 8.7% Nodal metastases showed a peripherally located perfusion (96.3%, n=79) in most cases. The percentage of the perfused area in reactive nodes was 6.2% 78.7% of the lymphomas (n=37) had flow patterns of nodes of different pathology, with signals in the peripheral as nodal centre. Lymphomas showed high perfusion intensities (grade III) in the periphery as well as in the nodal centre. The percentage of the perfused area in reactive nodes was 11.6%	
Bialek et al, 2007	Prospective study	1. Sample size and selection bias: 2. Attrition bias: 'Only the lymph nodes with finally diagnosed lymphomas were selected.'	55 superficial lymph nodes in 55 patients. for this analysis. Only the lymph nodes with finally diagnosed lymphomas were selected.	Ultrasound gray-scale examination and subsequently a power Doppler or color Doppler mode was used. The evaluation criteria included the	In none of the patients with Hodgkin lymphoma, multiple lymph nodes were modelling on each other. Among 26 patients with non-Hodgkin lymphoma, multiple	The general ultrasound impression of a reactive lymph node was seen in 15(37.5%) of the examined lymph nodes. Eighteen (45%) of the examined lymphomatous

		3. Inappropriate methods for measuring exposure and outcome variables	Histopathologic examination diagnosed (3 Hodgkin, 37 non Hodgkin). 27 men and 13 women, aged, on the average, 58 years (age range: 22-84).	size, hilum, shape, echogenicity and internal homogeneity. Study was performed by two experienced examiners reaching consensus.	lymph nodes were involved in 15 (58%) and they were modelling on each other. All the examined lymph nodes were hypoechoic. Five (12.5%) were anechoic. Nine (22.5%) of the examined lymphomatous lymph nodes were inhomogeneous, however there were no gross inhomogeneities. This feature may be helpful in differential diagnosis with metastases, often containing anechoic areas, hyperechoic areas or calcifications.	nodes were suspicious in ultrasound, while indeterminate ultrasound appearance was observed in 7 (17.5%).

Evidence table references:

Dragoni F, Cartoni C, Pescarmona E et al. The role of high resolution pulsed and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. Cancer. 1999 Jun 1;85(11):2485-90. (1999)

Shirakawa, T., Miyamoto, Y., Yamagishi, J. et al. Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, and benign process.. Journal of Ultrasound in Medicine, 20: 525-532. (2001)

Yang, JR., Song, Y., Jia, YL. et al. Application of multimodal ultrasonography for differentiating benign and malignant cervical lymphadenopathy. Jpn J Radiol 39, 938–945. (2021)

Tong J, Lin T, Wen B. et al. The value of multimodal ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy: can real-time elastography help identify benign and malignant lymph nodes? Front Oncol. 2023 Nov 28;13:1073614. (2023)

Park, J.E., Ryu, Y.J., Kim, J.Y. et al. Cervical lymphadenopathy in children: a diagnostic tree analysis model based on ultrasonographic and clinical findings. Eur Radiol 30, 4475–4485 (2020)

Steinkamp HJ, Mueffelmann M, Böck JC et al. Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour Doppler ultrasound. Br J Radiol. Aug;71(848):828-33 (1998)

Białek E, Jakubowski W, Szczepanik A et al. Superficial lymph nodes involved by lymphoma in modern gray-scale ultrasound imaging. Polish Journal of Radiology 72: 30-34. (2007)

Add conclusions of overall body of evidence here:

- Main results

In het onderzoek van Dragoni werden 2 onafhankelijke kenmerken van een lymfadenopathie (lage Long/Short axis en abnormaal vasculair patroon) naar voren gebracht als statistisch gecorreleerde en significante parameters, met tezamen een sensitiviteit van 79.2% en specificiteit van 77.8%, ter differentiatie tussen benigne en neoplastische klieren. Een abnormaal vasculair patroon werd gedefinieerd als een perifere of gemengde (zowel centraal als perifeer) vascularisatie. Hoewel er in de artikels verschillende methodes werden gebruikt om de vascularisatie te onderscheiden, kwam een verlies van hilaire (centrale) flow steeds terug. Zo vond Shirakawa in diens onderzoek dat extrahilaire flow een duidelijk neoplastisch kenmerk is en zeer uitzonderlijk bij benigne klieren voorkomt (3.7%), alsook een wijde hyperechogene zone wat in deze studie bij geen enkele metastatische klier of lymfoom te zien was. Deze 3 voorgaande karakteristieken van een maligne lymfeklier (abnormale vascularisatie, lage L/S axis en hypo-echogeniciteit) werden telkens bevestigd overheen de studies, en zijn in het recentere onderzoek van Yang dan ook geaccepteerd als tekens van maligniteit.
Een belangrijke kanttekening is er te maken tussen de echografische verschillen van de neoplastische klieren onderling en ook van specifieke benigne lymfadenopathieën. Zo beschreef Dragoni dat er geen significant verschil gevonden is in kenmerken tussen de neoplastische klieren (metastatisch en lymfoom) onderling en dat TBC klieren eerder maligne dan reactieve kenmerken vertonen. Dit is de reden waarom Yang tuberculosepatiënten niet heeft geïncludeerd, hetgeen bijdraagt tot selectiebias. De onderzoeken van Shirakawa, Steinkamp en Bialek spreken Dragoni tegen wat betreft de verschillen tussen lymfomen en metastatische klieren. Zo stelde Shirakawa dat de vasculariteit van lymfomen tussen deze van metastasen en benigne klieren zit, wat ook overeenkomt in het onderzoek van Bialek. Uit dit onderzoek van Bialek, van lage kwaliteit en gebaseerd op onderzoekscriteria die niet goed uitgeschreven zijn, blijkt dat 37.5% van de lymfomen (Hodgkin als non-Hodgkin) eerder goedaardige kenmerken hebben. Park beschreef een goede tot excellente inter-observationele overeenstemming tussen de 2 radiologen (95% CI 0,743-0,99). Dit is het enige artikel dat hieromtrent een analyse deed, in 3 artikelen werd er zelfs geen notie gemaakt over de observeerders.
Verder is deze studie eerder weinig relevant, hier werd gepoogd een diagnostische treeanalyse te construeren vanuit klinische en diagnostische kenmerken van lymfadenopathieën bij minderjarigen. Geen enkele van de klinische parameters, waaronder ook laboparameters, had een significant predictieve waarde in dit specifiek onderzoeksmodel.
In de vergelijkbare artikelen van Yang en Tong werd een voordeel onderzocht van multimodaal echografisch onderzoek ter differentiatie van lymfeklieren. Tong beschreef een diagnostisch voordeel indien men de resultaten van CUS (Conventional Ultrasonography met Doppler), RTE (Real Time

Elastography) en CEUS (Contrast-Enhanced Ultrasonography) samenbrengt. Deze CEUS techniek wordt het vaakst toegepast bij leveraandoeningen of ter evaluatie van andere organen en minder bij cervicale lymfeklieren.(2) Deze multimodale techniek bereikte een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 81% en 85.1%. De toevoeging van RTE had hierbij geen meerwaarde. Hiertegenover maakte het onderzoek van Yang gebruik van SWE (Shear Wave Elastography) en bereikte daarmee samen met de 2 andere voorgaande technieken een sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid van respectievelijk 90.5%, 72%, en 86.2%. Yang stelde vanwege deze bevindingen een flowchart voor om bij een verdachte echografie deze 2 andere technieken te gebruiken alvorens over te gaan naar een CNB (Core Needle Biopsy). Beide onderzoeken zijn gedaan op cervicale lymfeklieren, al zijn er wel belangrijke verschillen tussen deze studies. Zo hanteerde Yang strenge inclusiecriteria en maakte Tong gebruik van een multivariaat logistisch regressiemodel van verschillende variabelen met kans op maligniteit tegenover Yang's uniforme analyse van de variabelen.
In de onderzoeken van Dragoni en Shirakawa zowat 20 jaar eerder werd er reeds een verhoogde vasculaire resistentie gemeten in neoplastische klieren, al werd dit toen niet verder uitgewerkt vanwege haar complexiteit en bijgevolg diens lage toepasbaarheid in de klinische praktijk.

- Risks of bias and heterogeneity statistical and/or clinical:

Bij het ontbreken van hoog kwalitatieve studie types voor deze onderzoeksvraag heb ik een selectie gemaakt van diegenen die hier het dichtst bij aansluiten, wat maakt dat de heterogeniteit hoog is. De risico's op bias staan in de evidence tabellen per studie opgelijst, zo zijn alle studies gebeurd op een relatief kleine populatie (min. 55 -> max. 242 patiënten). In de onderzoeken van Park en Dragoni is er een enorme disproportie van de groepen, wat statistische over-onderschatting in de hand werkt. Ook wat betreft deze selectiebias werden er bij Steinkamp en Bialek enkel maligne klieren onderling vergeleken, wat extrapolatie naar de klinische praktijk niet realistisch maakt. Zoals eerder vermeld, werd enkel bij Park een inter-observationele analyse gemaakt. Dit is zeker niet onbelangrijk, aangezien in vele andere artikelen en ook in de algemene opvatting de expertise van de radioloog als een belangrijk criterium wordt erkend voor een juiste detectie. In het artikel van Yang is bijvoorbeeld slechts één radioloog gebruikt per casus, bij Tong en Bialek werd in overleg de beslissing gemaakt. Een recente systematische review over inter-individuele variabiliteit van echografische beeldvorming kon geen duidelijk conclusie geven. Dit omwille van de kleine studiepopulaties, verschillen in uitkomstmaten en het feit dat de meeste studies gebruik maakten van statische beelden en minder van hoe de beelden door de specialist zelf gemaakt werden.(3) Een andere systematische review specifiek over schildkliernodules gaf dan eerder een gematigd verschil interindividueel weer waarbij de ervaring van de radioloog een belangrijke factor is.(4) De heterogeniteit tussen onze studies is hoog op verschillende vlakken. De studiepopulaties zijn moeilijk vergelijkbaar, alsook de apparatuur waarmee gewerkt werd en hoe de beelden gecategoriseerd werden. Er is ook een tijdsmarge van 25 jaar tussen de geïncludeerde studies, waarbij het onderzoek van Bialek eerder gedateerd is en de nieuwere studies al gebruikmaken van gestandaardiseerde kenmerken. Desalniettemin zijn onze gepoolde resultaten heel overeenkomstig inzake differentiatiecriteria van lymfadenopathieën.

Add clinical bottom line here:

- What is your response to the clinical scenario?

Echografie blijft een goede techniek om een lymfadenopathie te onderzoeken, gezien de snelle beschikbaarheid en non-invasiviteit. Er bestaan op heden enkele scoresystemen om te helpen differentiëren tussen maligne en benigne klieren, zoals Canada Lymph Node Score bij endobronchiale echografie, maar er is geen gestandaardiseerde aanpak.(5) In zulke scoresystemen komen duidelijk

dezelfde kenmerken naar voren die ook in ons literatuuronderzoek beschreven worden. De nieuwere technieken SWE en CEUS kunnen bijdragen tot een verhoogde accuraatheid, maar dit lijkt op dit moment nog niet van toepassing in de praktijk.

Als we de sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 79,2% en 77,8% uit het onderzoek van Dragoni omrekenen naar Likelihood Ratios (LR+ en LR-), dan komen we afgerond uit op LR+ = 4 = Aantonende Kracht en LR- = 0.25 met een Uitsluitende Kracht = 4. Omgezet op het diagnostisch diagram is dit eerder een zwak argument beiderzijds, hetgeen men intuïtief niet meteen zou denken. Rekening houdend met het feit dat het onderzoek dateert van 1999, zal deze wel iets hoger liggen met de meer moderne apparatuur die nu beschikbaar is. Vergeleken met de multimodale strategie uit het onderzoek van Yang, met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 90.5% en 72%, stijgt de Uitsluitende Kracht naar 7 en daalt de Aantonende Kracht naar 3.

Samengevat is er nog een te grote foutenmarge ter geruststelling bij negatieve echografische beeldvorming. Het belang van follow-up dient steeds benadrukt te worden bij twijfel of sterke klinische verdenking omdat lymfomen niet zelden goedaardige karakteristieken vertonen. Vanwege de mogelijk belangrijke gevolgen voor de patiënt mag dus niet zomaar blind vertrouwd worden op het protocol als deze niet éénduidig is. Aangezien reactieve onschuldige klieren zullen verkleinen in termijn, is het enorm nuttig om de radioloog de afmetingen en L/S axis te laten berekenen.

References:

1. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2016 Dec 1;94(11):896-903. (2016)

2. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. Ultraschall Med. 2012 Feb;33(1):33-59. (2012)

3. Quinn L, Tryposkiadis K, Deeks J et al. Interobserver variability studies in diagnostic imaging: a methodological systematic review. Br J Radiol. 2023 Aug;96(1148):20220972. Epub 2023 Jun 29. (2023

4. H. Liu, A.-L. Ma, Y.-S. Zhou et al. Variability in the interpretation of grey-scale ultrasound features in assessing thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Radiol., 129 (2020)

5. He RX, Hylton DA, Bédard ELR et al. Clinical Validation of the Canada Lymph Node Score for Endobronchial Ultrasound. Ann Thorac Surg. 2023 Jun;115(6):1456-1462. Epub 2022 Jan 11. (2023)

Reflectie LOK vergadering 11/12/2024

Ik heb de indruk dat opfrissing van de terminologie aan het begin van de LOK vergadering voor de meeste aanwezigen gewenst was, zeker met voorbeelden uit de praktijk. Verder verliep de LOK zeer interactief en amusant, er waren verschillende praktijkopleiders aanwezig wat dit ook leek te vergemakkelijken. In totaal waren er 10 aanwezigen, van wie 8 huisartsen en 2 HAIO's. Het diagnostisch landschap van de eerste casus "pijn op de borst" werd zeer vlot ingevuld, dewelke ook een klassieke casus was en misschien voor de volgende jaargangen iets complexer mag zijn. De tweede casus "supraclaviculaire zwelling" bleek toch al moeilijker om een goede differentiële diagnose op te maken. Er werden vragen gesteld over de intuïtieve manier van bepalen van krachten bij de verschillende argumenten zoals "typische pijn op de borst" en "zweten, onwel zijn" bij AMI, hetgeen ook wat vaag kan lijken en de antwoorden verschilden ook enorm tussen de aanwezigen. Desalniettemin vind ik het een goede oefening om deze verhouding (TP/VP en TN/VN) te laten schatten, naar mijn gevoel is dit onderdeel misschien nog iets wat de volgende jaargangen kan uitgewerkt worden aangezien de meesten van de clinici de intuïtieve manier van redeneren gebruiken voor zij in de literatuur duiken. Ook was hierbij de controlepopulatie (niet-zieke groep) moeilijk te definiëren (wachtkamer, reeds met comorbiditeiten, populatieniveau, ...). Een voorkans bepalen via de Intego database werd alsnog door niemand zo gedaan, de voorkeur ging eerder naar een inschatting maken op basis van ervaring. Het diagnostische diagram leek mij wel handig om de aantonende en uitsluitende krachten van argumenten schematisch weer te geven op de schaal van waarschijnlijkheid. Betreft mijn eigen casus was het opvallend hoe de meesten soortgelijk zouden hebben gehandeld zoals de clinicus had gedaan. De PowerPoint werd opgesteld zodat de groep mee moest denken over de gepaste volgende stap in het klinisch redeneerproces, met dan de risico's op bias hierbij vermeld. Er is veel tijd naar de inleiding en de eerste casus gegaan waardoor mijn eigen casus iets minder interactief was, maar ik denk dat de gevaren op denkfouten met opnieuw enkele praktische voorbeelden goed zijn overgekomen. Algemeen denk ik dat het wel een nuttige casus was om nog eens te duiden dat een persisterend cervicaal, en zeker supraclaviculair, klierpakket verder onderzoek of denkwerk vergt. Aan het einde van de LOK vergadering had ik nog een praktisch voorbeeld over de Strep-Ag test en diens gebruik samen met de gouden standaard keelcultuur. Hier werd door enkele aanwezigen afwijzend op gereageerd, gezien de nieuwe NHG-richtlijnen hieromtrent. Deze discussie had ik op voorhand niet zien aankomen, al was ik wel op de hoogte van deze richtlijn, het zorgde voor een eerder jammerlijk einde aan een mooie avond. Vanwege de controverse ga ik een casus waarbij ik zo'n test heb gebruikt meenemen naar het casus eindexamen. De LOK vergadering duurde ongeveer 3 uur allesomvattend, achteraf heb ik van de collega's te horen gekregen dat het een heel interessant onderwerp was om eens les over te krijgen aangezien het vaak een onderbelicht thema is. Persoonlijk heb ik enorm veel bijgeleerd van deze masterproef en ik ben er rotsvast van overtuigd dat dit mij een betere huisarts heeft gemaakt. Ik merk nu dat ik vaker nadenk over de toegevoegde waarde van bepaalde technische onderzoeken en dat ik de sensitiviteit-specificiteit opzoek, de betekenis hiervan beter kan interpreteren en ook automatisch omreken naar LR+/-. Bedankt.