

LIMFOMUL HODGKIN (LH)

Definiție

- ▶ Limfomul Hodgkin este o boală malignă a sistemului reticulolimfocitar a cărei amprentă histopatologică este reprezentată de celula Sternberg-Reed.
- ▶ Celulele Sternberg-Reed provin din transformarea malignă a limfocitelor (în 98% din cazuri a limfocitelor B și rar a limfocitelor T).
- ▶ LH reprezintă a III-a cauză de malignitate la copil, însă faptul îmbucurător este acela că are o rată de vindecare de 90-95%.
- ▶ Din punct de vedere didactic se citează două entități:
 - Limfomul Hodgkin clasic (LHC)
 - Limfomul Hodgkin nodular cu predominență limfocitară (LHNPL).

Caracterele limfom Hodgkin la copil

	LHC	LHNPL
incidența	92-95%	5-8%
marca histologică	Celule Reed-Sternberg	Predominant limfocite
imunofenotip	CD15 și CD30 comune și CD20 rare	CD15 și CD30 rare, CD20 comune
EBV asociat	Da în 40%	nu
băieți	50%	75%
vârsta	15-20 ani	13 ani
caracteristici	Majoritatea în stadiul IV; Implicare mediastinală comună	Majoritatea în stadiul I A sau II A; mai puțin frecventă implicarea mediastinală

LIMFOMUL HODGKIN CLASICO (LHC)



Etiologie. Epidemiologie. Etiopatogenie.

- ▶ Limfomul Hodgkin este incomplet elucidat.
- ▶ Există ipoteze conform cărora în etiologia bolii ar fi incriminați factori infecțioși între care virusul Epstein Barr (EBV) prezent la 59% din pacienții cu limfom Hodgkin.
- ▶ Sunt citate agregări familiale unde incidența cazurilor este crescută.
- ▶ Ataxia teleangiectazia și Sarcoidoza se asociază cu incidența mai mare a cazurilor de limfom Hodgkin.
- ▶ Boala este mai frecvent întâlnită la adolescent și adultul tânăr și apare rar sub vârsta de 5 ani.
- ▶ Statusul precar socio-economic reprezintă un factor favorizant, iar sexul masculin este prioritar afectat.
- ▶ Studiile demonstrează asocierea între boală și anumite subclase ale antigenelor de histocompatibilitate leucocitară (HLA) A1, B5, B8, B15, B27, B35 și B37.

Clinic

- ▶ Debutul este frecvent în regiunea laterocervicală și supraclaviculară unilateral sau bilateral prin apariția unei formațiuni dure, imobile, de consistență crescută care la palpare creează impresie că este alcătuită din mai multe formațiuni conglomerate. Mai mult de jumătate dintre cazuri au și determinări intratoracice (mediastin) de dimensiuni variabile. Pleurezia și determinările pulmonare sunt rare la copil. Nici pericardita paraneoplazică nu este comună. Uneori există o lărgire a mediastinului dată de prezența unei formațiuni tumorale masive. Leziunile inițiale au tendința de a invada locoregional alte structuri limfatice respectiv organe, însă doar în 30% cazuri boala este prezentă și supra și subdiafragmatic.
- ▶ Simptomatologia de debut este în general silențioasă și depinde de localizarea bolii și stadiu. Astenia și inapetența sunt caracteristice. Ca semne generale de boală (tip B) apar:
 - febra peste 38°C pentru cel puțin 3 zile consecutiv fără cauză evidentă
 - scădere ponderală peste 10% în ultimele 6 luni
 - transpirații nocturne
 - prurit cutanat sever care deseori este inexplicabil și precede apariția adenomegaliilor
 - specifică pentru LH este apariția durerii la nivelul adenopatiilor după ingestia de alcool
 - rareori debutul poate fi cu manifestări de miozită, coleastă idiopatică, semne de hemoliză, neutropenie, trombocitopenie și anemie moderată
 - extrem de rar debutul este cu semne de encefalită.

Laborator

► Examenenele de laborator sunt necaracteristice de tipul:

- discretă anemie, trombocitopenie
- LDH↑dacă există invazie medulară
- CRP, VSH, feritină -crescute
- scăderea imunității celulare și umorale

Investigațiile recomandate la copii și adolescenți în boala Hodgkin

Laborator	<ul style="list-style-type: none">-hemoleucograma cu formulă leucocitară-funcția renală și hepatică (TGP, TGO, uree, creatinină, acid uric)-albumina-lactic dehidrogenază-fosfataza alcalină (FA)
Imagistică	<ul style="list-style-type: none">-radiografie toracică-computer tomograf (CT)-RMN de abdomen și pelvis ± torace-PET-CT
Alte investigații	<ul style="list-style-type: none">-biopsie de măduvă osoasă, exceptând stadiul 1A și 2A-biopsie selectivă pentru clarificarea diagnosticului (din adenopatie, tumoră, etc)
Alte considerente de terapie	<ul style="list-style-type: none">-evaluare pulmonară (spirometrie)-evaluare cardiacă (EKG, ECHO)-evaluarea funcției tiroidiene (T3, T4, TSH)-conservarea fertilității-necesitatea unui acces stabil intravenos (CVC)

Diagnostic pozitiv

- ▶ Se bazează exclusiv pe biopsia realizată din zona tumorală cel mai ușor accesibilă. Se recomandă prelevarea chirurgicală a biopsiei pentru a avea suficient material biptic pentru imunohistochimie.
- ▶ Doar în situațiile în care starea gravă a bolnavului o impune sau localizarea tumorii este cu risc (ex. mediastin) se acceptă puncția biopsie ghidată.
- ▶ Prezența celulelor Sternberg-Reed este suficientă pentru diagnosticul pozitiv ulterior urmând să fie stabilit subtipul histologic.
- ▶ Odată stabilit diagnosticul de LH urmează stadializarea acestuia, stadializare care se efectuează pe baza tuturor datelor paraclinice.
- ▶ Examenul PET-CT este considerat optim pentru stadializare în LH.

Stadializarea Ann Arbor a limfomului Hodgkin

Stadiu	Descriere
I	Implicarea unei singure regiuni limfatice nodulare (I) sau a unui organ extralimfatic
II	Implicarea a două sau mai multe regiuni limfatice nodulare sau afectarea unui organ extralimfatic și a unui nodul limfatic regional pe aceeași parte a diafragmului
III	Implicarea regiunilor limfatice de ambele părți ale diafragmei (III), care poate fi însoțită și de implicarea splinei (IIIs) sau de implicarea localizată a unui organ extralimfatic (III _E) sau a ambelor (III _{SE})
Aplicabilitatea în oricare stadiu	
A	Nici un simptom B
B	Simptom B definit prin febră >38°C pentru 3 zile consecutiv, transpirații nocturne moderate sau pierderi inexplicabile în greutate (10%) în ultimele 6 luni
E	Implicarea unei singure regiuni extraganglionare care se află în continuitate sau proximal față de stația ganglionară supusă

Examenul histopatologic

- ▶ Prezența celulelor Sternberg-Reed atestă diagnosticul de limfom Hodgkin. Ca subtipuri histologice sunt descrise:
 - tipul I =forma cu predominanță limfocitară -apare în 10-20% cazuri și are prognostic bun
 - tipul II =cu scleroză nodulară -apare în 50-70% cazuri (prognostic bun)
 - tipul III =cu celularitate mixtă
 - tipul IV =cu depleție limfocitară (prognostic mai puțin favorabil)
- ▶ Imunohistochimia este esențială pentru stabilirea diagnosticului complet, dar și în alegerea schemei terapeutice sau pentru diagnosticul diferențial cu limfoamele nonhodgkiniene.

Diagnosticul diferențial

- ▶ Se face în principal cu limfomul nonhodgkinian fiind cunoscută dificultatea de diferențiere a așa-numitelor limfoame din zona de graniță a celor două entități.
- ▶ Deasemenea, se va face diferențierea între diversele subtipuri histologice ale LH.

Evoluție. Prognostic

- ▶ Limfomul Hodgkin al copilului și adolescentului au prognostic bun indiferent de forma histologică cu condiția respectării protocoalelor de terapie.

Tratamentul

- ▶ Este adaptat stadializării bolii și se bazează în esență pe: polichimioterapie, radioterapie și transplant de celule stem hematopoietice autolog.
- ▶ Chimioterapia este redusă ca durată pentru stadiile incipiente de boală și intensificată pentru stadiile avansate III și IV.
- ▶ Chimioterapia copilului și adolescentului diferă de schemele folosite la adult. În general combinațiile utilizate la copil cuprind OEPA (Vincristin, Etoposid, Prednison, Doxorubicin) și COPDAC (Ciclofosamidă, Vincristin, Prednison, Dacarbazină).
- ▶ Radioterapia este utilizată în stadiile III și IV ale bolii, dar și în stadiul II cu răspuns inadecvat la chimioterapie.
- ▶ Transplantul de celule stem hematopoietice este o procedură terapeutică rezervată cazurilor refractare la terapie și/ sau celor recidivate.
- ▶ Este recomandat să se efectueze transplant autolog.
- ▶ Utilizarea schemelor terapeutice cu Brentuximab Vedotin deschide perspective noi menite să crească curabilitatea afecțiunii și să reducă efectele adverse ale terapiei pe termen lung.

Complicații

► Complicațiile chimio și radioterapiei sunt:

- greață, vărsături, alopecie
- neutropenie cu infecții secundare
- afectare cardiacă prin toxicitate
- tulburări de creștere, hormonale
- probleme de fertilitate la vârsta adultă
- riscul de recădere
- riscul celei de-a doua malignități.