

LIMFOAME MALIGNNE NONHODGKINIENE LA COPIL (LMNH)

Definiție

Reprezintă un grup heterogen de proliferări limfoblastice ale precursorilor limfocitelor B sau T cu sediu inițial periferic generând tumori care invadează locoregional și la distanță. Din punct de vedere histopatologic și imunofenotipic există o varietate de forme.

- ▶ Atunci când aceste celule proliferază și invadează măduva hematogenă într-un procent $\geq 25\%$ diagnosticul va fi cel de leucemie acută limfoblastică.
- ▶ Cele mai frecvente localizări ale tumorii primare la copil se întâlnesc în abdomen, mediastin și regiunea cervicală. Mai rare sunt localizările cutanate și osoase.

Clasificarea Limfoamelor Non-Hodgkin

- ▶ Se face în funcție de limfocitul care proliferază în:
 - limfoame non-Hodgkin de linie B (limfomul Burkitt, limfomul limfoblastic și cel cu celule B mari)
 - limfoame de linie T (limfoblastic T și anaplastic cu celule mari).
- ▶ Fiecare dintre ele reprezintă aproximativ 50% din cazuri.

Epidemiologie

- ▶ LMNH reprezintă aproximativ 3% din cancerele copilului până la 5 ani și 9% din acestea la grupă de vârstă a adolescentului.
- ▶ Boala afectează preponderent sexul masculin. Infecțiile cu virus Epstein Barr (EBV), cu virusul imunodeficienței umane (HIV) cât și cu agentul malariei se asociază cu creșterea incidenței cazurilor de limfom non-Hodgkin.

Etiologia

- ▶ LMNH este încă necunoscută, dar se citează o serie de factori predispozanți cum ar fi sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectazia, sindromul limfoproliferativ X lincat, imunodeficiențe combinate severe, etc.

Semne clinice

- ▶ -debutul afecțiunii este cu semne extrem de diferite generate de localizarea primară, dar și de extensia bolii
- ▶ -manifestări sistemice: febră, scădere ponderală cu peste 10% din greutatea inițială, transpirații, astenie
- ▶ -manifestările locale sunt generate de țesutul limfoid inițial afectat; astfel cele mai frecvente sedii de debut sunt ganglionii sistemului superficial, amigdalele (frecvent unilateral) plăcile Peyer intestinale, timusul, splina dar și măduva hematogenă, sistemul nervos central, oasele sau pielea.
- ▶ Anumite localizări ale tumorii inițiale se asociază cu anumite tipuri histologice, astfel:
- ▶ -limfomul limfoblastic cu celule B mari se asociază cu tumori localizate în ganglionii superficiali și mediastin la debutul bolii
- ▶ -limfomul anaplazic cu celule mari debutează frecvent sub formă de tumori cu localizare în piele, oase, țesuturi moi
- ▶ -tipul Burkitt se asociază deseori cu debut abdominal al tumorii.
- ▶ Cele mai caracteristice localizări ale tumorii primare sunt în regiunea cervicală sau mediastinală asociind și adenopatii supraclaviculare. Prezența de tumorete subcutanate poate fi sugestivă pentru diagnosticul de limfom.
- ▶ Dacă boala are la diagnostic localizări multiple, nu se poate stabili sediul de debut al acesteia.
- ▶ În consecință, la debut se decelează o formațiune tumorală abdominală, mediastinală, cervicală, axilară, supraclaviculară sau debutul este prin complicații de tipul: abdomen acut chirurgical, dureri abdominale periombilicale inconstante sau în fosa iliacă, greață, vărsături, etc. Alteori apare sindromul de venă cavă superioară sau invazia în canalul medular cu semne neurologice.

Diagnosticul pozitiv

- ▶ Diagnosticul de suspiciune începe cu decelarea unei formațiuni tumorale cu diverse localizări. Investigațiile imagistice precizează dimensiunile, raporturile cu alte organe sau prezența altor formațiuni. În acest sens, în funcție de localizarea primară se practică:
 - radiografie torace care poate evidenția mediastin lărgit de prezența unei tumori
 - echografia maselor axilare, laterocervicale dure, imobile având mai mult de 2cm diametru și echografia abdominală. Aceasta din urmă poate fi secondată de RMN abdominal dacă există determinări de boală cu acest sediu
 - examinarea CT este de elecție pentru evidențierea afectărilor pulmonare
 - examinarea RMN este indicată pentru tumorile mediastinale și determinările cerebrale sau la nivel de faringe
 - PET-CT se consideră a fi investigația de elecție pentru stadializare.

Investigațiile de laborator evidențiază:

- hemoleucogramă normală sau cu scăderea trombocitelor și un anumit grad de anemie dacă boala afectează măduva hematogenă; creșterea leucocitelor este o excepție
- Lactic dehidrogenaza (LDH) cu valori crescute sau foarte crescute care se corelează cu prognosticul bolii deosebi
- acid uric crescut la debut
- probe inflamatorii crescute (VSH, CRP)
- puncția medulară este obligatorie la debut și evidențiază sau nu afectarea măduvei hematogene
- puncția rahidiană cu examinare LCR confirmă afectarea sistemului nervos central.

Alte investigații care vor fi efectuate sunt:

- TGP, TGO
- creatinină
- serologie pentru hepatite B, C, HIV, virus Epstein-Barr, virus citomegalic
- ionograma sangvină
- glicemia
- consult cardiologic, EKG, ECHO cord
- consult oftalmologic și fund de ochi.

- ▶ Investigația de elecție pentru diagnostic rămâne însă examenul biptic. Este recomandat ca biopsia să se efectueze chirurgical și nu prin puncție biopsie deoarece este nevoie de material biptic suficient pentru imunohistochimie. Biopsia va fi efectuată din acel sediu al bolii care este cel mai accesibil cu minimizarea riscurilor și complicațiilor ulterioare. Limfoamele nu se operează cu intenție de excizie completă a formațiunii.
- ▶ Examenul histopatologic trebuie completat de imunohistochimie pentru un diagnostic corect de formă histologică cât și pentru diagnosticul diferențial corect. Imunofenotiparea cât și examenul citogenetic (FISH, biologie moleculară) orientează spre subtipul de limfom și decelează eventuale anomalii genetice caracteristici histologice, imunofenotipice și citogenetice ale LMNH la copil.

Tipul histologic, imunofenotipul și caracteristicile citogenetice ale LMNH la copil

Tip histologic	Imunofenotip	Anomalie citogenetică	Fuziune de gene
Burkitt	-celulă B (matur)	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	MYC-IgH MYC-IgL MYC-IgK
Limfoblastic	-celulă T Pre-B	La fel ca LAL-T La fel ca LAL pre-B	
Celulă mare B	-celulă B		
Anaplazia cu celule mari	-celulă T	t(2;5)(p23;q32) t(1;2)(q21;p23) t(2;3)(p23;q21) Inv(2)(p23q35) t(2;22)(p23;q11) t(X;2)(q11;p23) t(2;10)(p23;p12)	NPM-ALK TPM3-ALK TFG-ALK ATIC-ALK CTCL-ALK MOESIN-ALK TPM4-ALK

Diagnostic histopatologic

- ▶ Biopsia evidențiază din punct de vedere histopatologic o tumoră cu celule mici albastre care obligatoriu va fi diferențiată de neuroblastom, sarcoame, limfom Hodgkin, carcinom, prin imunohistochimie.
- ▶ Clasificarea histopatologică a LMNH la copil e mult mai simplă decât în formele adultului și este redată în tabelul 1 coloanele din stânga.

Diagnosticul diferențial

Se face cu boli maligne și nonmaligne.

- ▶ Practic, orice tumoră indiferent de sediu se biopsiază dacă nu există o adenopatie locoregională mărită de volum și suspectată de aceeași efecte care să poată fi analizată. Orice adenopatie superficială cu $\varnothing > 2\text{cm}$ de etiologie neprecizată care după 10-14 zile de tratament antibiotic nu cedează, se biopsează.
- ▶ Dintre afecțiunile nonmaligne care trebuie excluse în cazul unei afectări ganglionare pseudotumorale localizate sunt:
 - infecția cu EBV, CMV, toxoplasma gondi, borelia
 - tuberculoza.
- ▶ În afectările ganglionare multiple trebuie excluse sarcoidoza, histoplasmoza.

Stadializarea LMNH

- Se face la debutul bolii cu ajutorul PET-CT și este deosebit de importantă deoarece tratamentul este adaptat stadiului și tipului histologic.

Stadiu	Descriere
I	O singură tumoră (extraganglionară) sau o adenopatie unică, excluzând mediastinul sau abdomenul
II	<ul style="list-style-type: none">• O singură tumoră cu implicare ganglionară regională• De aceeași parte a diafragmului a. Două sau mai multe zone ganglionare b. Două tumori unice, cu sau fără implicare ganglionară regională; <ul style="list-style-type: none">• O tumoră primară a tractului gastrointestinal (de obicei ileocecal) cu sau fără adenopatie mezenterică rezecată complet
III	<ul style="list-style-type: none">• De ambele părți ale diafragmului: (a) Două sau mai multe zone ganglionare (b) Două tumori extraganglionare <ul style="list-style-type: none">• Toate tumorile intratoracice primare (mediastina, pleură, timus)• Toate tumorile abdominale primare; nerezectabile• Toate tumorile primare paraspinale sau epidurale, indiferent de sediu
IV	Oricare dintre cele de mai sus cu afectare inițială SNC sau măduvă osoasă afectată <25%

Tratamentul LMNH la copil

Este diferit în funcție de tipul histologic, extensia bolii dar și de răspunsul inițial la terapie.

În principiu, LMNH nu beneficiază de tratament chirurgical (de excizie completă a tumorii). Se va efectua doar biopsie în scop diagnostic.

Polichimioterapia este adaptată tipului histologic și stadiului bolii. Asociat citoastaticelor uzuale unele forme beneficiază de tratament cu anticorpi monoclonali (ex. Rituximab -anti CD20).

Radioterapia este rezervată doar formelor cu determinare SNC și transplantul medular are indicație absolută în LMNH recăzute post chimioterapie în a II-a remisiune completă a bolii precum și în formele rezistente la terapia standard.

Tipul de transplant recomandat este cel allogeneic înrudit sau neînrudit compatibil 10/ 10.

Transplantul autolog este o opțiune terapeutică în absența unui donator compatibil.

Complicații

- tulburări respiratorii severe la debut prin compresiune de către o tumoră mediastinală masivă
- tromboze în vase prin compresiune mediastinală și risc anestezic crescut
- ascită masivă, pleurezie, pericardită
- edeme ale extremităților prin tulburări ale circulației limfatice și ale întoarcerii venoase datorită compresiunii tumorale
- sindrom de venă cavă superioară
- ocluzie intestinală la debut prin tumoră intraabdominală
- paralizii prin invazie intramedulară.

După inițierea terapiei se adaugă complicații de tipul:

- greață, vărsături, alopecie
- sindrom de liză tumorală cu hiperuricemie, hiperfosfatemie, hiperpotasemie și hipocalcemie și azotemie care se depozitează în tubii renali generând insuficiență renală acută, aritmii cardiace și posibil deces
- mucozita secundară efectului toxic al citostaticelor pe mucoase
- leucopenie cu infecții secundare severe
- trombocitopenie cu risc de sângerare
- diabet zaharat iatrogen secundar cortizonului și asparaginazei
- cistită hemoragică după administrare de ciclofosamidă, etc.

Evoluție, prognostic

- ▶ În general limfoamele copilului au un prognostic bun mai ales cele în stadii incipiente și fără complicații majore. Rata de vindecare este situată peste 80% cazuri.
- ▶ Elementul esențial pentru prognostic este răspunsul la chimioterapie. Pentru formele refractare există terapii de tip salvage și transplant de celule stem ca variante. O atenție deosebită trebuie acordată formelor cu determinare la nivelul sistemului nervos central la care administrarea de triplă terapie intrarahidiană și radioterapia sunt indicate în scopul obținerii vindecării.