

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOLOGICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN LA COPII

**Maria Robu, I. Corcimar, Larisa Musteață, Maria Popescu,
Ecaterina Druguș, Sanda Buruiană, Maria Chiu**

Catedra Hematologie și Oncologie a USMF „N. Testemițanu”,
(șef. – prof. univ. Ion Corcimar)

Summary

The clinicomorphological features of non-Hodgkin's lymphomas in children

The clinicomorphological features of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have been studied in 106 children of 2-15 years old. We revealed that the children had only the high-grade NHL. The primary tumor focus was situated predominantly in the abdominal cavity (abdominal lymph nodes and ileocecal region of the intestine). Regardless the primary tumor focus NHL initially spread in regional lymph nodes. The central nervous system and the bone marrow was involved more after and during the disease dissemination in children.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-morfologice la 106 copii de limfom non-Hodgkin (LNH) în vârstă de la 2 până la 15 ani. S-a stabilit că la copii s-au dezvoltat numai LNH cu grad înalt de malignitate. Focarul primar tumoral a predominat în cavitatea abdominală (ganglionii limfatici intraabdominali și regiunea ileocecală a intestinului). Indiferent de localizarea focarului primar al LNH, la etapele inițiale procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici regionali. În procesul generalizării la copii frecvent au avut loc determinările în sistemul nervos central și măduva osoasă.

Actualitatea temei

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) rămân una din cele mai complicate probleme ale oncohematologiei contemporane. În ultimii ani nivelul morbidității LNH a crescut considerabil în toată lumea (2, 3, 7, 8, 9). Fiind monoclonale după originea sa, aceste tumori diferă mult prin morfologia celulară, evoluția clinică și sensibilitatea diversă la tratament. LNH afectează persoanele de orice vârstă inclusiv și copiii. Este cunoscut că la copii se dezvoltă LNH cu grad înalt de malignitate și au unele particularități clinice (1, 4, 5, 6). Însă caracteristica lor clinică, zonele de metastazare inițială și la distanță în funcție de localizarea focarului primar al LNH la copii sunt studiate insuficient.

Având în vedere că copiii și adulții sunt supravegheați în același centru am putut studia evoluția LNH la diferite etape și în așa fel am avut posibilitatea de-a determina caracterul generalizării și afectării diferitor organe și țesuturi în procesul de generalizare a LNH în funcție de vârstă.

Scopul actualei lucrări constă în studierea particularităților clinico-morfologice ale LNH la copii.

Material și metode

Caracteristica clinico-morfologică a fost studiată la 106 copii în vârstă de la 2 până la 15 ani (băieți – 76, fetițe – 30). Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral al LNH s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, fibroepifaringoscopia, puncția și trepanobiopsia măduvei osoase.

Rezultate și discuții

Repartizarea copiilor în funcție de vârstă și sex a evidențiat că LNH s-au dezvoltat preponderent la băieți și cu vârsta de la 2 până la 5 ani (tab. 1).

Verificarea morfologică a diagnosticului ne-a confirmat că la copii au fost diagnosticate numai variantele cu grad înalt de malignitate.

Tabelul 1

Distribuția copiilor de LNH în funcție de vârstă și sex

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Sexul	
		băieți	fetițe
2 – 5	62	46	16
6 – 10	28	18	10
11 – 15	16	12	4
	106	76	30

Studierea frecvenței afectării primare a diferitor organe și grupuri de ganglioni limfatici ne-a arătat că la copii LNH frecvent (53,8%) au debutat extranodal. Situația focarului primar al LNH a predominat în cavitatea abdominală, constituind 55,7% din contul afectării ganglionilor limfatici intraabdominali (30,2%) și a tractului gastrointestinal (25,5%). Este necesar de menționat că în toate cazurile de LNH degestive primitive la copii a avut loc localizarea primară în intestin, preponderent în porțiunea ileocecală (77,7%). N-a fost nici un caz de afectare primară a stomacului, care după datele noastre și a literaturii frecvent se întâlnește la adulți. Aceasta se poate de explicat prin faptul că la copii în stomac nu este țesut limfatic, deci lipsește substratul morfologic pentru LNH. Cu vârsta apar procese inflamatorii și ca reacție se formează foliculi limfatici din care și se pot dezvolta LNH.

Altă localizare primară frecvent întâlnită la copii este inelul limfatic Waldeyer (17,0%), preponderent nazofaringele. Dacă facem o comparație cu adulții debutul LNH în inelul limfatic Waldeyer este aproximativ același, însă spre deosebire de copii la adulți predomină afectarea primară a amigdalelor palatine.

În ganglionii limfatici periferici LNH primar s-au dezvoltat în 11,3% cazuri, preponderent în ganglionii limfatici cervicali. Procesul tumoral în ganglionii limfatici mediastinali, în alte organe și țesuturi a debutat rar (tab. 2).

Tabelul 2

Distribuția copiilor de LNH în funcție de localizarea focarului primar

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Ganglionii limfatici:	49	46,2
Periferici:	12	11,3
- cervicali	11	10,4
- axilari	-	-
- inghinali	1	0,9
Mediastinali	5	4,7
Intraabdominali	32	30,2
Localizări extranodale:	57	53,8
Inelul limfatic Waldeyer:	18	17,0
- amigdalele palatine	5	4,7
- nazofaringele	10	9,4
- amigdalele palatine + nazofaringele	3	2,9
Tractul gastrointestinal:	27	25,5
- stomacul	-	-
- regiunea ileocecală	21	19,8
- alte porțiuni ale intestinului subțire	6	5,7
Splina	-	-
Țesuturile moi	7	6,6
Oasele	4	3,8
Ovarele	1	0,9
În total	106	100

Este necesar de accentuat că la copii afectarea primară a splinei nu s-a depistat nici într-un caz, ceea ce are o mare importanță în efectuarea diagnosticului diferențial al splenomegaliilor la copii.

Conform Clasificării Clinice Internaționale, primită în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 la 58 (54,7%) copii au fost constatate stadiile locale și la 48 (45,3%) stadiile generalizate (tab. 3).

Tabelul 3

Distribuirea copiilor de LNH în funcție de stadiul clinic

Stadiul clinic	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
I	8	7,5
II	50	47,2
II	10	9,4
IV	38	35,9
În total	106	100

Este necesar de menționat că aproape jumătate din copii (47,2%) au fost diagnosticați în stadiul II al LNH și majoritatea (70,5%) au fost cu localizarea primară în cavitatea abdominală, pe când în stadiile generalizate au predominat pacienții cu LNH primar în ganglionii limfatici periferici (58,3%) și mediastinali (100%). Aceste date ne permit să presupunem că LNH cu debutul în cavitatea abdominală (ganglionii limfatici intraabdominali și intestin) rămân local un timp mai îndelungat spre deosebire de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici și mediastinali care au tendință de generalizare mai rapidă.

Simptomele de intoxicare au fost observate în 68 (64,1%) cazuri. La copiii cu focarul primar în cavitatea abdominală a predominat pierderea ponderală, la celelalte localizări – febra.

Indiferent de localizarea primară a LNH la etapele inițiale ale maladiei procesul patologic s-a răspândit în ganglionii limfatici regionali (88,7%).

Focare extranodale au apărut preponderent în sistemul nervos central (40,9%), măduva osoasă (24,5%), ficat (24,5%), splină (24,5%), mai rar în țesuturile moi (14,7%), oase (14,7%), testicule (11,4%). În alte organe și țesuturi foarte rar.

S-a observat că determinările în sistemul nervos central au avut loc indiferent de localizarea focarului primar însă frecvența lor a fost mai mare în cazurile de localizare primară a LNH în ganglionii limfatici mediastinali (60,0%) și intraabdominali (50,0%).

La copiii cu debutul LNH în ganglionii limfatici periferici, inelul limfatic Waldeyer, intestin, metastaze în sistemul nervos central s-au diagnosticat aproximativ cu aceeași frecvență (tab. 4).

Afectarea măduvei osoase s-a determinat la copiii de LNH mediastinal (80,0%), inelul limfatic Waldeyer și anume amigdala nazofaringiană (63,6%) și ganglionii limfatici periferici (50,0%). Spre deosebire de determinările în sistemul nervos central care frecvent s-au dezvoltat în LNH cu debutul în cavitatea abdominală, măduva osoasă a fost interesată numai la un copil cu afectarea primară a ganglionilor limfatici intraabdominali și nici într-un caz în LNH intestinale și alte localizări primare.

Afectarea concomitentă a sistemul nervos central și măduvei osoase a avut loc numai în 8,2% cazuri. Deci în majoritatea cazurilor răspândirea LNH în sistemul nervos central a avut loc direct fără afectarea măduvei osoase.

Metastazele în ficat, splină în majoritatea cazurilor au fost însoțite de afectarea măduvei osoase. Este necesar de menționat că la afectarea primară a țesuturilor moi metastazele preponderent au avut loc în oase, iar în LNH cu debutul în oase invers, metastazele au predominat în țesuturile moi.

Această consecutivitate de răspândire a LNH la copii are o mare importanță practică și trebuie să fie luată în considerație la elaborarea tacticii de tratament.

Supraviețuirea generală a copiilor de LNH peste 1 an a constituit 51,5%, peste 5 ani – 40,9%.

Aceste date ne arată că jumătate din copiii de LNH au decedat în primul an de boală ce ne mărturisește despre o evoluție agresivă a LNH la copii.

Reeșind din cele expuse, indiferent de localizarea focarului primar al LNH este necesar de efectuat un tratament intensiv cu includerea măsurilor de profilaxie a afectării sistemului nervos central.

Tabelul 4

**Frecvența metastazelor extranodale
la copiii de LNH în funcție de localizarea focarului primar**

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Localizarea metastazelor extranodale									
		Sistemul nervos central	Măduva osoasă	Ficat	Splina	Țesuturile moi	Oase	Țesutul pulmonar	Pleura	Testicule	Pielea
Ganglionii limfatici: <i>periferici</i>	6	33,3	50,0	33,3	33,3	50,0	16,6	-	-	-	-
<i>mediastinali</i>	5	60,0	80,0	40,0	80,0	-	-	-	-	20,0	-
<i>intraabdominali</i>	20	50,0	5,0	20,0	10,0	15,0	10,0	10,0	10,0	20,0	5,0
Inelul limfatic Waldeyer	11	36,3	63,6	27,2	36,3	9,1	9,1	-	-	9,1	-
Intestinul	9	37,5	-	37,5	11,1	-	11,1	-	11,1	11,1	-
Țesuturile moi	6	28,5	-	-	-	-	66,6	-	-	-	16,6
Oasele	4	25,0	-	-	-	50,0	-	-	-	-	-
În total	61	40,9	24,5	24,5	24,5	14,7	14,7	3,2	4,9	11,4	3,2

Concluzii

1. La copii s-au dezvoltat numai LNH cu grad înalt de malignitate.
2. LNH la copii frecvent debutează în cavitatea abdominală (ganglionii limfatici intraabdominali și regiunea ileocecală a intestinului).
3. În LNH cu afectarea primară a inelului limfatic Waldeyer la copii preponderent primar este afectată amigdala nazofaringiană.
4. Indiferent de localizarea focarului primar al LNH la etapele inițiale procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici regionali.
5. Metastaze extranodale în procesul de generalizare al LNH la copii au avut loc frecvent în sistemul nervos central și măduva osoasă.

Bibliografie

1. Balcerska A., Balwierz W., Bubala U. et al. Progress in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma in children // *Przegl. Lek.* 2004; 61; suppl. 2; 45-48
2. Brandt Lars, Brandt Jerker, Olsson Hakan et al. Location and histological grade of non-Hodgkin's lymphomas in southern Sweden // *Acta Oncologica* 2001; 40; 4; 479-484
3. Cartwright R., Brineker H., Carli P. et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992 // *Eur. J. Cancer* 1999; 35; 627-633
4. Grass T.G., Termuhlen A.M. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma // *Curr. Oncol. Rep.* 2007; 9; 6; 459-465
5. Le Deley M.C., Reiter A., Williams D. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup Study // *Blood* 2008; 111; 3; 1560-1566

6. Козарезова Т.И., Козарезов С.Н. Заболеваемость неходжкинскими лимфомами у детей Республики Беларусь // Гематология и трансфузиология 2005; 2; 13-17
7. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Факторы прогноза при диффузной крупноклеточной лимфомы // VIII Российский Онкологический Конгресс 2004; [http://www.wrosoncweb.ru/library/8th conf/22 htm](http://www.wrosoncweb.ru/library/8th%20conf/22.htm)
8. Поддубная И.В., Москаленко О.А., Балакирова Ю.Н. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны // Современная Онкология 2006; 8; 1
9. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом // Практическая Онкология 2004; 5; 3; 163-168.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU PATOLOGIIILE SISTEMULUI HEMATOPOIETIC ÎN CONDIȚIILE STAȚIONARULUI DE ZI

**Larisa Musteață, I. Corcimar, Maria Robu, Maria Chiu, V. Musteață,
Elena Oleinicova, V. Munteanu, Sanda Buruiană**

Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie
a U.S.M.F. „N. Testemițanu”

(șef – prof. univ., dr.hab.șt.med. I. Corcimar),

Institutul Oncologic din Moldova (director – prof. univ., dr.hab.șt.med. D. Sofroni)

Summary

Treatment of patients with the disorders of hematopoietic system at the day-stationary hospital

The options for rendering the specialized hematological assistance were studied in 830 patients with different disorders of hematopoietic system within the frame of the day-stationary hospital. The principles of rational organization of this assistance, as well as the problems of medical and social rehabilitation of patients have been discussed.

Rezumat

Sunt studiate posibilitățile de acordare a asistenței hematologice specializate la 830 pacienți cu diferite patologii ale sistemului hematopoietic în condițiile staționarului de zi. Se discută principiile de organizarea ei rațională, precum și problemele reabilitării medicale și sociale ale bolnavilor.

Elaborarea și perfecționarea metodelor de diagnostic și tratament al maladiilor sistemului sangvin contribuie la majorarea numărului de pacienți, care se află la evidența în IMSP Institutul Oncologic din Moldova. Aceasta este confirmată demonstrativ de datele referitoare la limfoamele nehodgkiniene, prezentate de prof. univ. I. Corcimar (1). Dacă în anul 2000 în Republica Moldova au fost supravegheați 729 bolnavi, iar în 2004 – 1171, atunci în anul 2007 numărul lor a atins 1481. În grupul persoanelor apte de muncă hemoblastozele ocupă primul loc în structura mortalității prin tumori maligne (6). În același timp populația Moldovei îmbătrânește. De subliniat, că după datele hematologilor din Federația Rusă cheltuielile legate cu tratamentul unui bolnav în vîrstă de 60 – 65 ani depășesc suma medie a cheltuielilor respective în populație de 1,63 ori, în vîrstă de 66 – 69 ani – de 1,8 ori, iar în vîrstă de peste 70 ani – de 2,34 ori (6). În paralel cu îmbătrînirea populației urmează creșterea indicilor morbidității prin hemoblastoze. În corespundere cu majorarea numărului de bolnavi crește și rata alocărilor financiare pentru ocrotirea sănătății. Cheltuielile sunt mai importante pentru tratamentul în condiții de staționar din contul implementării tehnologiilor medicale noi efective. De exemplu, în SUA în anul 1975 pentru tratamentul unui pacient oncologic a fost alocat 22358 USD, iar în anul 1989 – 72494 USD (3). Majorarea costului serviciilor medicale, dezvoltarea tehnologiilor medicale, reducerea alocărilor financiare pentru întreținerea spitalelor și îmbătrînirea populației impune crearea în unele țări a sistemului de asistență medicală de urgență, punctelor de asistență la domiciliu,