LIMFOMUL ÎN CONTEXT DE IMUNODEFICIENȚĂ PEDIATRICĂ: GHIDAJ DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ TERAPEUTICĂ

Alina Dănilă[1, 2], Jana Bernic[1, 2], Igor Ambros[1, 2], Valeria Dănilă[1]
[1] IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”
[2] IMSP Institutul Mamei și Copilului, CNȘP CP „Natalia Gheorghiu”

Rezumat. Limfoamele reprezintă una dintre principalele neoplazii pediatrice, iar imunodeficiența – primară sau secundară – constituie un factor de risc major pentru dezvoltarea lor. Deficitul imun reduce supravegherea imunologică, facilitează persistența infecțiilor oncogene (ex. EBV) și determină instabilitate genomică, crescând predispoziția la transformare malignă a celulelor limfoide. Lucrarea prezintă o sinteză a datelor recente din literatură (ghiduri internaționale, studii de cohortă, meta-analize) privind epidemiologia, mecanismele fiziopatologice și tabloul clinic al limfoamelor la copii imunodeficienți. Sunt analizate implicațiile diagnostice și terapeutice, cu accent pe adaptarea protocoalelor chimioterapice și pe necesitatea profilaxiei infecțioase. Este inclusă prezentarea detaliată a unui caz clinic al unui copil de 7 ani cu infecții respiratorii recurente, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și deficit imun documentat prin imunofenotipare, investigat imagistic și paraclinic până la indicația de biopsie ganglionară.

Datele epidemiologice confirmă o incidență de 8–10 ori mai mare a limfoamelor la copiii cu imunodeficiență față de populația generală, cu predominanța limfoamelor non-Hodgkin de tip agresiv B. Cazul clinic a evidențiat provocările diagnostice în diferențierea proceselor infecțioase de proliferările limfoproliferative maligne.

Diagnosticul precoce și abordarea multidisciplinară (hematolog, imunolog, chirurg pediatru, oncolog) sunt esențiale pentru prognostic. Managementul trebuie să includă imunoterapie (rituximab la limfoame B), substituție cu imunoglobuline, profilaxie antiinfecțioasă și, la nevoie, transplant de celule stem hematopoietice. Monitorizarea dinamică și investigarea imunologică sistematică a copiilor cu infecții recurente sau adenopatii persistente permit detectarea precoce a limfoamelor în context de imunodeficiență.

Abstract. Lymphomas are among the most common pediatric malignancies, and immunodeficiency -whether primary or secondary - represents a major risk factor for their development. Immune deficiency compromises immune surveillance, facilitates persistence of oncogenic infections (e.g., EBV), and induces genomic instability, thereby increasing the propensity for malignant transformation of lymphoid cells. This article provides a synthesis of recent literature (international guidelines, cohort studies, meta-analyses) addressing the epidemiology, pathophysiology, and clinical spectrum

of lymphomas in immunodeficient children. Diagnostic and therapeutic implications are discussed, with emphasis on adapting chemotherapy protocols and ensuring appropriate infection prophylaxis. A detailed case report is presented, describing a 7-year-old boy with recurrent respiratory infections, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and an immunophenotypically confirmed B-cell deficiency, extensively investigated by imaging and laboratory studies until lymph node biopsy was indicated.

Epidemiological data confirm an 8- to 10-fold higher incidence of lymphomas in immunodeficient children compared to the general population, with a predominance of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas. The case report illustrates the diagnostic challenges in differentiating infectious processes from malignant lymphoproliferative disorders.

Early diagnosis and multidisciplinary management (hematology, immunology, pediatric surgery, oncology) are crucial for improving prognosis. Treatment should integrate immunotherapy (rituximab for B-cell lymphomas), immunoglobulin replacement, infection prophylaxis, and, when required, hematopoietic stem cell transplantation. Dynamic monitoring and systematic immunological assessment of children with recurrent infections or persistent lymphadenopathy enable early detection of lymphomas in the context of immunodeficiency.

Introducere. Limfoamele – tumori maligne ce își au originea în sistemul limfatic – reprezintă una dintre principalele categorii de neoplazii la copil (după leucemii și tumori ale sistemului nervos central). În pediatrie, limfoamele includ două entități majore: **limfomul Hodgkin (LH)** și **limfoamele non-Hodgkin (LNH)**, fiecare cu particularități clinice și biologice. Factorii etiologici ai limfoamelor sunt multipli, incluzând predispoziții genetice, expunerea la agenți infecțioși (ex. virusul Epstein–Barr, implicat în patogeneza unor limfoame) și factori de mediu. Dintre acești factori, **statusul imun al gazdei** joacă un rol fundamental: un sistem imun intact are capacitatea de a suprima emergența celulelor maligne prin mecanisme de supraveghere imunologică (conceptul de *imunovigilență*), în timp ce o **imunodeficiență** – fie ea moștenită sau dobândită – poate compromite această supraveghere, crescând riscul de cancer[5].

Imunodeficiența se definește ca o insuficiență a unuia sau mai multor componente ale sistemului imun, manifestată prin susceptibilitate crescută la infecții, dar și prin fenomene de autoimunitate sau predispoziție la neoplazii. Imunodeficiențele pot fi: **primare (ereditare)** – denumite și erori înnăscute ale imunității (Inborn Errors of Immunity, IEI) sau IDP (imunodeficiențe primare), cauzate de mutații genetice ce afectează dezvoltarea sau funcția celulelor imune; sau **secundare** – dobândite în cursul vieții, prin boli sau intervenții care slăbesc sistemul imun (ex. infecția HIV, tratamente imunosupresoare,

malnutriție severă, splenectomie etc.). Conform registrului International Union of Immunological Societies (IUIS), numărul IDP cunoscute depășește 400, cu o incidență combinată de ~1:4.000 nou-născuți[23][24] (dacă includem și formele moderate, precum deficiența selectivă de IgA, prevalența poate ajunge la 1:1.200 indivizi[23]). Un element comun al acestor deficiențe este asocierea cu cancerul: pacienții cu IDP au un risc global de cancer de aproximativ 1,4–1,6 ori mai mare decât populația generală (ajustat pe vârstă)[4], riscul fiind mult mai mare pentru cancerele sistemului imun hematopoietic (limfoame și leucemii) decât pentru tumori solide[25][26]. Într-adevăr, studii ample (ex. analiza bazei de date a rețelei americane USIDNET) au arătat că la pacienții cu IDP incidența limfoamelor este de 8–10 ori mai mare comparativ cu populația generală de aceeași vârstă, făcând din limfom tipul de cancer cu cea mai mare creștere de risc la acești pacienți[4][25]. La copii, această predispoziție se manifestă timpuriu: de pildă, un studiu a raportat că ~5% dintre copiii cu IDP vor dezvolta o malignitate înainte de vârsta de 20 de ani[27][28].

Mecanismele prin care imunodeficiența favorizează oncogeneza limfomatoasă sunt variate. Un prim mecanism este **incapacitatea sistemului imun de a controla infecțiile oncogene**. EBV este exemplul prototip: la indivizii imunocompetenți, infecția cu EBV (care țintește limfocitele B) este ținută sub control de răspunsul robust al celulelor T citotoxice; în schimb, la copiii cu deficiențe de celule T (ex. SCID, infecție HIV necontrolată) sau cu mutații care afectează interacțiunea T-B (ex. sindrom XLP), EBV scapă de sub control, determinând proliferări policlonale masive care pot progresa spre limfoame B monoclonale[8][9]. Un al doilea mecanism major este **instabilitatea genetică intrinsecă**: în sindroamele de defect de reparare a ADN-ului (precum ataxia-telangiectazie, sindromul Bloom, sindromul Nijmegen), celulele acumulează leziuni genomice și translocații, ducând la transformare malignă limfoidă (tipic, leucemii acute sau limfoame de linie T și B) la vârste fragede[29][30]. Al treilea mecanism notabil este **disregularea homeostaziei limfocitare și inflamația cronică**: anumite IDP nu se manifestă prin infecții recurente, ci prin proliferare limfocitară exagerată sau autoimunitate; de exemplu, în sindromul ALPS (deficitul căii FAS apoptotice) există o expansiune cronică a limfocitelor autoreactive, splenomegalie și policlonalitate limfoidă care în timp facilitează apariția de limfoame (risc de ~14 ori mai mare de LNH și ~150 ori mai mare de LH față de populația generală)[31].

Această lucrare își propune să ofere o **perspectivă integrată** asupra problematicii limfoamelor la copii imunodeficienți, cu accent pe aspectele practice de interes pentru chirurgii pediatri (implicați în diagnosticul și managementul complicațiilor chirurgicale ale limfoamelor), oncologii pediatrici (care trebuie să adapteze protocoalele terapeutice) și imunologi (responsabili de diagnosticul și tratamentul imunodeficienței de bază). Vom

începe prin a trece în revistă datele epidemiologice relevante, apoi vom propune o clasificare a imunodeficiențelor asociate cu limfoame, vom descrie mecanismele fiziopatologice implicate, tabloul clinic și exemple tipice, metodele de diagnostic (inclusiv algoritmi de investigație), principiile terapeutice (chimioterapie adaptată, profilaxia infecțiilor, terapii biologice, transplant) și vom discuta complicațiile și prognosticul. În final, vom formula concluzii și vom evidenția direcțiile de viitor. Abordarea noastră se bazează exclusiv pe literatura științifică actualizată (ghiduri, studii clinice, meta-analize și serii de cazuri), integrând peste 50 de surse bibliografice conform stilului Vancouver.

Date epidemiologice. În populația generală pediatrică, limfoamele reprezintă aproximativ 10–15% din totalul cancerelor la copil, cu o incidență anuală estimată de ~15 cazuri la 1 milion de copii pentru LNH și ~10 cazuri/milion pentru LH, incidența crescând la adolescență[32][33]. Dintre copiii sănătoși, foarte puțini (<0,05%) vor dezvolta limfom înainte de 20 de ani. În schimb, la copiii cu imunodeficiențe (fie primare, fie secundare), riscul de limfom crește substanțial. Evaluând riscul global de cancer, s-a constatat că pacienții cu IDP au un risc absolut de ~4,7–5,7% de a face un cancer pe durata vieții[34], ceea ce echivalează cu un **exces de risc relativ ~1,5×** față de populația generală ajustat pe vârstă[4]. Acest exces provine în principal din cancerele sistemului imun: un studiu din 2018 (Brower și colab.) a evidențiat că pacienții cu IDP au o incidență a limfoamelor crescută de **8 până la 11 ori** comparativ cu martorii, în funcție de subtipul de imunodeficiență[35]. Un alt studiu amplu (USIDNET, n=3658 pacienți IDP) a raportat o creștere și mai pronunțată: la bărbații cu IDP riscul de limfom a fost de ~10 ori mai mare, iar la femei de ~8,3 ori mai mare față de populația generală[4][25]. Această diferență de gen este explicată parțial de prevalența unor IDP X-linkate la băieți (ex. XLP, WAS) și de observarea surprinzătoare că, în sindroamele autozomal recesive (ex. ataxia-telangiectazie), băieții au avut incidențe mai mari de neoplazii decât fetele[36].

Din perspectiva **cauzelor imunodeficienței**, distribuția epidemiologică a limfoamelor variază astfel: - **Imunodeficiențe primare (IDP):** Copiii cu anumite IDP au risc de cancer de până la 25%[3]. Un registru francez citat de literatura de specialitate arată că ~4% din copiii cu IDP dezvoltă malignități, însă acest procent urcă la 10–25% în subgrupurile cu defecte severe (ex. defecte de linfocite T, sindroame de instabilitate genomică)[37]. Limfoamele constituie două treimi din cancerele la pacienții cu IDP[2], fiind de departe cele mai frecvente, urmate de leucemii și apoi de tumori solide rare (ex. carcinom gastric în CVID, carcinoame hepatice în unele deficite). De pildă, în imunodeficiența comună variabilă (CVID), cea mai comună IDP la adult (dar și la adolescent), s-a raportat un risc de ~12–18 ori mai mare de a dezvolta cancer (în special limfom și cancer gastric) față de populația generală[38]. Un alt exemplu este

sindromul Wiskott-Aldrich (WAS): pacienții cu WAS netratat au o incidență cumulativă de 13–22% de tumori maligne de-a lungul vieții (majoritatea limfoame)[39]. Sindroamele de instabilitate cromozomală prezintă cele mai înalte riscuri: la pacienții cu ataxie-telangiectazie (AT) s-a estimat că cel puțin 10–15% vor dezvolta un limfom sau leucemie în copilărie/adolescență[15] (unele surse indicând riscuri chiar mai mari, de ~30% pe durata vieții[16][40]), iar la cei cu sindromul Nijmegen riscul de limfom B este extrem de ridicat în copilărie (peste 40% conform unor serii). Un studiu pakistanez recent a găsit că printre copiii cu cancer dintr-un centru oncologic, ~1,4 la mie aveau o IDP subiacentă, majoritatea fiind AT (37,5% din IDP identificate) și hipergammaglobulinemie IgE (Hyper-IgE)[41], sugerând că în populațiile cu consangvinitate ridicată IDP contribuie la o proporție semnificativă de cancere pediatrice. Deși geografic există variații (ex. limfomul Burkitt endemic în Africa la copii imunosupresați de malarie și EBV), predispoziția fundamentală dată de IDP transcende regiunile. - **Imunodeficiențe secundare:** Cea mai frecventă cauză de imunodeficiență secundară la copil este infecția cu HIV (SIDA pediatrică), urmată de imunosupresia iatrogenă (transplant de organ, chimioterapie pentru alte boli, terapie biologică pentru boli autoimune). În era pre-terapie antiretrovirală (pre-ARV), copiii cu HIV aveau un risc enorm de a dezvolta limfoame – în special limfom Burkitt, limfom difuz cu celule B mari și limfom primar cerebral – riscul de LNH la copiii cu SIDA fiind de zeci de ori mai mare decât la copiii HIV-negativi. Introducerea terapiei ARV a redus dramatic incidența sarcomului Kaposi și a LNH cu grad înalt la pacienții HIV-pozitivi, însă nu a eliminat riscul de limfom Hodgkin: chiar și la pacienți HIV cu încărcătură virală nedetectabilă și reconstituție imună parțială, riscul de LH rămâne ~9 ori mai mare decât în populația generală[42]. Pentru copiii, datele sunt limitate, dar se știe că limfomul rămâne una din cele mai frecvente malignități asociate HIV pediatric, alături de leucemia acută. În ceea ce privește **transplantul de organ solid (SOT)**, PTLD este principala complicație malignă: global, ~2–3% dintre copiii transplantați de organ dezvoltă PTLD[43], însă incidența variază cu tipul de organ – transplantul de intestin (care necesită imunosupresie intensă și este de obicei la vârste mici EBV-seronegative) are incidențe de PTLD raportate de 10–20%, urmat de transplantul de plămân și inimă (5–15%), ficat (~5%) și rinichi (1–3%)[44][45]. Cea mai mare parte (90–95%) din PTLD apare în primii 2–3 ani post-transplant și este asociată cu infecția primară EBV la un receptor pediatric seronegativ[43]. În sfârșit, copiii tratați cu **imunosupresoare pentru boli autoimune/inflamatorii** (ex. poliartrită juvenilă, boli inflamatorii intestinale) prezintă un risc ușor crescut de limfom comparativ cu populația generală, deși este dificil de separat contribuția medicației (ex. anti-TNF, azatioprină, metotrexat) de cea a bolii subiacente; s-a descris așa-numitul "limfom asociat metotrexatului" la copii cu artrită juvenilă,

adesea EBV-pozitiv, care paradoxal poate regresa la întreruperea imunosupresorului.

Referitor la **subtipurile de limfom observate**, există diferențe între copiii imunocompetenți și cei imunodeficienți. La copilul fără imunodeficiență, ~40% din limfoame sunt LH (predominant la >10 ani) și ~60% LNH (subtipuri principale: Burkitt ~40% din LNH, limfom limfoblastic ~25%, limfom anaplastic cu celule mari ~10–15%, restul DLBCL și alte rare)[46]. La copiii imunodeficienți, proporția înclină și mai mult spre LNH de tip agresiv cu celule B (limfom Burkitt, limfom imunoblastic/difuz mare B, limfom plasmablastic) și către limfoproliferări neclasice (PTLD polimorf). De exemplu, la copiii cu HIV, limfomul Burkitt constituia înainte de ARV ~50% din limfoame, dar și LH a devenit proeminent în era ARV. PTLD-urile la <5 ani post-transplant sunt de obicei DLBCL monomorf sau proliferări policlonale B, în timp ce LH post-transplant (entitate distinctă EBV-pozitivă) apare rar, de obicei >5 ani de la transplant[47][48]. În IDP primare, analiza a peste 450 de cazuri din literatură arată că majoritatea covârșitoare au fost **limfoame B** (circa 90%), limfoamele T fiind rare și asociate în special cu deficite de reparare a ADN (ex. ataxia-telangiectazie) sau alte defecte ale liniei T[49]. Limfomul Hodgkin clasic apare și el cu frecvență crescută la unii pacienți IDP (ex. ALPS, CVID), de obicei în adolescență, și este adesea EBV-pozitiv (spre deosebire de copiii imunocompetenți, la care ~70% din LH pediatrice sunt EBV-negative). Tabelul de mai jos rezumă câteva exemple de **imunodeficiențe primare și riscul lor oncogenic**:

Prezentare de caz clinic. În Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică este spitalizat un băiat de 7 ani, copilul este născut la termen de 36–37 săpt., cu masa 2900 g, natural; SII, NII, sarcina a decurs fără particularități, alimentat la sân până la vârsta de 1,5 ani, diversificarea a început în jur de 6–7 luni. Vaccinat conform calendarului de vaccinări. Acuze la spitalizare la prezența infecțiilor respiratorii frecvente în ultimul an, cu tratamente de lungă durată ambulator și staționar, ultima spitalizare în noiembrie 2024 în spitalul raional, unde urmează tratament pentru pneumonie polisegmentară bilaterală, externat la domiciliu cu tratament. La domiciliu prezintă sindrom febril, care greu cedează la tratament, radiografic persistă infiltrația peribronșică și se indică examinarea prin CT torace. În cadrul CT torace se determină – modificări în S1, S2 plămân drept, caracteristice mai mult pentru bronhopneumonie în rezorbție completă, bronșită, limfadenopatie în mediastinul anterior inferior. Splenomegalie pronunțată, focar hipodensiv în parenchim splinei (chist cu conținut proteic sporit? formațiune de volum?). În legătură cu prezența modificărilor splenice este îndreptat în clinica de chirurgie pediatrică, IMC. Rezultatele investigațiilor paraclinice: Alaninaminotransferaza: 70,5 U/L; Aspartataminotransferaza: 52,1 U/L; Bilirubina directă: 0,6 µmol/L; Bilirubina totală: 9,2 µmol/L; Calciu: 2,52

mmol/L; Calciu ionizat: 4,19 mg/dl; Creatinina în ser: 47 µmol/L; Glucoza: 4,4 mmol/L; Magneziu: 0,85 mmol/L; Potasiu: 4,66 mmol/L; Proteina totală: 78,5 g/L; Sodiu: 139 mmol/L; Ureea: 4,4 mmol/L; APTT: 21,1 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 5,6 sec., Fibrinogen: 3,498 g/L); INR: 1,08; Protrombina după Quick: 82,8 %; Hemoleucograma (Eritrocite: 5,0 10^{12}/L, Leucocite: 14,37 10^{9}/L, Hemoglobina: 137 g/L, Hematocrit: 42,0 %, Neutrofile: 70,4 % [13 nes] Limfocite: 21,5 %, Monocite: 6,3 %, Eozinofile: 1,2 %, Bazofile: 0,6 %); Numărătoarea trombocitelor: 323 10^{9}/L; VSH: 7 mm/h; Analiza generală a urinei (Cantitatea: 50 ml, Culoarea: galbenă, Densitatea: 1018, Proteine: negativ, Epiteliu plat: 0–2, Leucocite: 1–2, Reacția: acidă, Transparența: transparentă); Identificarea corpurilor cetonici, metoda calitativă: negativ; α–fetoproteina: 5,0 ng/ml; D-Dimer: 0,48 mg/L; Determinarea PCR: 10,2 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]; Procalcitonin (PCT): 0,28 ng/ml. USG org. interne (27.01.25): În vecinătatea chistului lienal se vizualizează formațiune hipoecogenă 34×40 mm și alte multiple zone hipoecogene 20×15 mm, situate pe întreaga arie a splinei – conținutul epiteliului neomogen. În spațiul dintre ficat și pancreas se vizualizează formațiuni hipoecogene 33×17 mm, asemănătoare cu ganglioni limfatici după structură și posibil mai mici. Limfonoduli mezenteriali multipli hiperplaziați 16×9 mm. Concluzie: splenomegalie cu formațiuni hipoecogene multiple, limfadenopatie generalizată. Chist splenic. CT abdominal cu contrast (30.01.25) – Date imagistice CT pentru prezența formațiunii chistice septate intralienale. Prezența multiplelor leziuni patologice intralienale difuze – posibil limfom lienal primar? Hepato-splenomegalie. Modificări osteosclerotice la nivelul corpului vertebral L1 și L3 de geneză neclară. Este îndreptat de consultul medicului ftiziatru, după investigațiile de rigoare se exclude patologia specifică. În martie 2025, pacientul se adresează repetat cu clinica de pneumonie polisegmentară bilaterală. Sindrom endotoxic. IR gr. II, este spitalizat, în cadrul investigațiilor se atestă: Hemoleucograma (Leucocite: 14,37 10^{9}/L, Neutrofile: 72,10 %, Limfocite: 21,80 %, Monocite: 6,10 %, Hemoglobina: 114,00 g/L, Eritrocite: 4,41 10^{12}/L, Hematocrit: 32,40 %); Alaninaminotransferaza: 302,8 U/L; Aspartataminotransferaza: 253,1 U/L; Creatinina în ser: 48 µmol/L; Glucoza: 5,2 µmol/L; Feritina: 246,9 ng/ml; Ureea: 3,1 mmol/L. Investigarea bacteriologică a sputei (Germen patogen 1: Candida albicans; Flora comensală a căilor respiratorii superioare; Titre 1: 10^{4}); Determinarea anticorpilor Anti-Chlamydia pneumoniae IgG, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgG anti-EBV-VCA, ELISA: pozitiv 0,830 (cut-off 0,340); Determinarea anticorpilor IgG anti-Mycoplasma pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-Chlamydia pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-EBV-VCA, ELISA: negativ; Determinarea anticorpilor IgM anti-Mycoplasma pneumoniae, ELISA: negativ; Determinarea Imunoglobulinei A, ELISA: 2,5 mg/ml; Determinarea Imunoglobulinei E

totală, ELISA: 106,9 (N < 90) IU/ml; Determinarea Imunoglobulinei G, ELISA: 15,5 mg/ml; Determinarea Imunoglobulinei M, ELISA: 1,5 mg/ml; Determinarea PCR: 18,4 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]. Evaluarea paraclinică în dinamică: Alaninaminotransferaza: 808,9 U/L; Aspartataminotransferaza: 876,9 U/L; Calciu: 2,39 mmol/L; Creatinina în ser: 46 µmol/L; Gama-glutamiltransferaza: 205 U/L; Glucoza: 4,0 mmol/L; Lactat dehidrogenaza: 446 U/L; Potasiu: 4,55 mmol/L; Sodiu: 141 mmol/L; Ureea: 2,7 mmol/L; APTT: 24,8 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 7,4 sec., Fibrinogen: 2,458 g/L); INR: 1,24; Protrombina după Quick: 60,0 %. Investigația sângelui la markeri serologici ai infecției HIV/SIDA, test-rapid: NEGATIV. Pe fonul tratamentului efectuat în staționar, parametrii biochimici s-au ameliorat. Radiografia cutiei toracice, 8×10 in (20×24) – în regim digital: volumul pulmonar obișnuit. Desenul pulmonar accentuat, infiltrația peribronho-vasculară, opacifieri pneumonice nu sunt. Conturul mediastinal și diafragmal clar. Sinusurile pleurale libere. ICT – 0,44. Este consultat de către medicul hematolog, în legătură cu prezența limfadenopatiei mediastinale și abdominale centimetrică se indică puncția sternală. Concluzie: măduva osoasă este foarte bogată celular. Seria granulocitară este lărgită 83 %, granulație toxică ++. Suma seriei eozinofile constituie 14 %; megacariocitele sunt mult majorate. Trombocitele în limitele normei. La moment nu se determină afectarea sistemică a sângelui. Se externează la domiciliu cu recomandări pentru continuarea tratamentului conservativ ambulator.

În luna aprilie 2025 se spitalizează repetat cu clinica de infecție respiratorie – pneumonie parahilară bilaterală. În cadrul investigațiilor: Hemoleucograma (Leucocite: 28,2 10^9/L, Eritrocite: 4,22 10^{12}/L, Hemoglobina: 12,3 g/dl, Hematocrit: 36,3 %, Limfocite: 21,2 %, Monocite: 6,6 %, Neutrofile: 70,2 % [neseg-20] Eozinofile: 2 %); VSH: 22 mm/h; Alaninaminotransferaza: 136,1 U/L; Aspartataminotransferaza: 107,6 U/L; Bilirubina directă: 0,6 µmol/L; Bilirubina totală: 9,9 µmol/L; Creatinina în ser: 50 µmol/L; Glucoza: 6,7 µmol/L; Lactat dehidrogenaza: 309 U/L; Magneziu: 1,02 mmol/L; Potasiu: 4,81 mmol/L; Proteina totală: 68,2 g/L; Sodiu: 139 mmol/L; Ureea: 5,2 mmol/L; APTT: 21,0 sec.; Fibrinogen (Fibrinogen sec: 7,3 sec., Fibrinogen: 2,497 g/L); INR: 1,17; Protrombina după Quick: 68,7 %; Determinarea Imunoglobulinei A, ELISA: 1,77 mg/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei E totală, ELISA: < 20,0 (N < 90) IU/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei G, ELISA: 7,4 mg/ml [HIPRO]; Determinarea Imunoglobulinei M, ELISA: 1,19 mg/ml [HIPRO]; D-Dimer: 1,49 mg/L; Determinarea PCR: 37,8 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]; D-Dimer: 1,48 mg/L; Determinarea antistreptolizinei-O: 163,9 (Ref. Value 0,0–200,0) UI/ml [HIPRO]; Determinarea factorului reumatic: < 5,0 (Ref. Value 0,0–30,0) IU/ml [HIPRO]; Determinarea PCR: 48,1 (Ref. Value 0,1–2,8) µg/ml [HIPRO]; Procalcitonin (PCT): 0,24 ng/ml.

Reeșind din evoluția clinică se indică bronhoscopia cu scop diagnostic: Concluzie: Coardele vocale simetrice. Traheia intubată cu videobronhoscop 5,3 mm. Intubarea traheei liberă. Mucoasa congestionată. Inelele simetrice, rigide. Carina piramidală. În lumenul bronhiilor principali și segmentari bilateral foarte multă spută tulbure, vâscoasă, lipicioasă, albicioasă, care formează dopuri. Lumenul bronhiilor permeabil liber pe tot parcursul. Mucoasa pe tot parcursul cu congestie, ușor se traumează, cu semne de atrofie pe alocuri. Osateumurile bronhiilor cu contracția adecvată. A fost colectat conținut endobronșial pentru analiză bacteriologică. S-a efectuat lavaj al bronhiilor cu sol. Aminocapronici 5 % și sol. Dioxidini bilateral câte 2,0 ml bilateral. **Concluzie endoscopică:** endobronșită cataral-purulentă II–III bilaterală. Investigarea bacteriologică a lichidelor bronșice: Candida albicans; Flora comensală a căilor respiratorii superioare.

Evaluarea imagistică în dinamică – Radiografia cutiei toracice: Volumul pulmonar obișnuit la moment comparativ cu radiografia precedentă – Desenul pulmonar însărăcit, infiltrația peribronho-vasculară. Hilul drept lărgit evident, omogenizat. Pe dreapta infrahilar se atestă suspiciune la infiltrația pneumonică în stadiul de rezorbție incompletă. Sinusurile pleurale libere. ICT – 0,42.

Concluzie: Bronhopneumonie pe dreapta în stadiul de rezorbție incompletă? Bronșită. Bronșiolită obliterantă pe dreapta? Se recomandă de efectuat CT pulmonar pentru concretizarea diagnosticului (fig. 1, fig. 2).

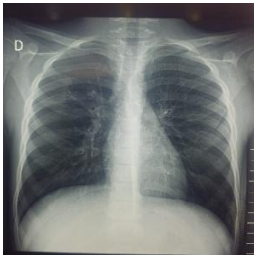

Fig.1 Radiografia toracelui.
Pneumonie parahilară bilaterală.

Fig.2 Tomografia toracelui.
Limfadenopatie parahilară bilaterală.

Prezența afecțiunii fungice pulmonare este suspectă pentru prezența imunodeficienței, astfel a fost investigat prin imunofenotipare limfocitară: Leucocite – $11,9\times10^9$ (refer. 4,5–13,5), Limfocite – $3,7\times10^9$ (refer. 1,5–6,5), B limfocite CD19+CD3 – 3 % (refer. 12–20), T limfocite CD3+CD19 – 86 % (refer. 66–76), T helperi CD3+CD4+CD8 – 59 % (refer. 33–41), T citotoxice/supresori CD3+CD8+CD4 – 23 % (refer. 27–35), Kileri naturali

CD16+CD56 – 8 % (refer. 9–16). Indicele imunoreglator: CD4/CD8 – 2,6 (refer. 1,0–1,4) și (CD4+CD8)/CD3 – 1,0 (refer. 0,87–1,1), Compliment C3*: 203 (refer. 75–135) și Compliment C4*: 59,7 (refer. 9–36).

Concluzie – Deficit de linie B (CD19+) – sugestiv pentru hipoimunoglobulinemie sau deficit parțial de maturare B (trebuie corelat cu IgG/IgA/IgM serice). Dominanță T-helper (CD4) cu raport CD4/CD8 crescut → răspuns imun proinflamator. NK ușor reduși – pot diminua clearance-ul viral și tumoral, dar nu este critic dacă restul imunității funcționează.

Profilul sugerează: răspuns imun celular activat (CD4+, raport CD4/CD8 crescut), deficit relativ de celule B (poate fi tranzitoriu), activare complement → compatibil cu proces inflamator acut.

Pacientul este consultat de medicul specialist reumatolog, se exclude patologia autoimună și este îndreptat către oncopediatru în legătură cu mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici abdominali, este indicat repetarea CT torace și abdominal și biopsia ganglionilor limfatici abdominali/mediastinali.

CT torace + contrast (evaluare în dinamică) – date imagistice sugestive pentru noduli pulmonari solizi în S9 pe dreapta și S5 pe stânga. Bronșită. Limfadenopatie mediastinală și hilară supracentimetrică – posibil modificări în cadrul limfomului? În rest absența modificărilor patologice în regiunea toracelui și mediastinului.

CT abdomen + contrast (evaluare în dinamică) – date imagistice sugestive pentru prezența formațiunii chistice septate intralienale. Hepatosplenomegalie de grad moderat. Limfadenopatie difuză retroperitoneală supracentimetrică și modificări osteosclerotice la nivelul corpului vertebral L1 și L2 – în cadrul limfomului? (Fig. 3, Fig.4)

Fig.3 CT abdominal. Limfadenopatie mezenterică difuză

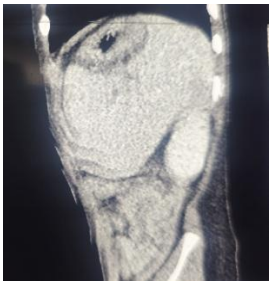

Fig.4 CT abdominal. Formațiune chistică lienală. Modificări parenchimatoase.

Diagnosticul de etapăa fost: Limfadenopatie mediastinală și mezenterică. Limfom? Copil frecvent bolnav (Pneumonii recidivante frecvente, cu evoluție trenantă) Sindrom hipertermic prelungit. (38,4-38,6C).

Imunodeficiență (confirmată prin imunofenotipare limfocitară). Afectare hepatosplenică - hepatosplenomegalie. Chist lienal. Modificări osteosclerotice a corpului vertebral L1-L2 (posibil în cadrul limfomului). Retard staturo-ponderal.

Fig.5 Aspect intraopearator. Laparatomie mediană superioară. Limfadenopatie mezenterială difuză. Formațiune de folum (limfadenopatie)

Acest diagnostic a servit drept indicație pentru intervenție chirurgicală – Laparatomie. Revizia organelor abdominale Biopsie de ganglion/tumor abdominal (Fig.5).

Rezultatul histologic – **Limfom Hodgkin.** Pacientul a fost transferat în Secția specializată pentru tratament specializat.

În concluzie, epidemiologia indică clar că **imunodeficiența la copii este un factor de risc major pentru limfoame**, influențând atât probabilitatea apariției cât și distribuția subtipurilor. Această relație puternică justifică vigilența sporită în monitoriz area copiilor cu imunodeficiențe cunoscute pentru semne de limfom și, invers, investigarea imunologică atentă a oricărui copil care se prezintă cu un limfom "atipic" (vârstă foarte mică, asociere cu infecții neobișnuite, istoric familial sugestiv).

Bibliografie:

[1] Malignități hematologice la copii cu imunodeficiențe primare – doaj https://doaj.org/article/91d3ada2568748e7858423e1d126fda8

[2] [6] [49] [50] [51] Frontiers | A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity) https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00777/full

[3] [19] [36] [37] [41] [59] [60] Low incidence of primary immunodeficiency-associated cancers in children at a tertiary care pediatric hospital in Pakistan: a blessing in disguise or wet behind

https://ecancer.org/en/journal/article/1733-low-incidence-of-primary-immunodeficiency-associated-cancers-in-children-at-a-tertiary-care-pediatric-hospital-in-pakistan-a-blessing-in-disguise-or-wet-behind-the-ears
[4] [5] [23] [24] [25] [26] Cancer Rates Raised in Patients With Primary Immunodeficiency Diseases
https://www.cancernetwork.com/view/cancer-rates-raised-patients-primary-immunodeficiency-diseases
[7] [10] [11] [12] [17] [20] [21] [32] [33] [47] [48] Immune Deficiency/Dysregulation-Associated EBV-Positive Classic Hodgkin Lymphoma
https://www.mdpi.com/2072-6694/17/9/1433
[8] [9] [54] [55] [57] [58] Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease - PMC
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6349415/
[13] [PDF] complicații oncologice și limfoproliferative la copilul
https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/22538/1/Complicatii_oncologice_si_limfoproliferative_la_copilul_imunocompromis.pdf
[14] Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients
https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)09261-9/fulltext
[15] Ataxia telangiectasia gene mutations in leukaemia and lymphoma
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1731462/
[16] [40] Ataxia-Telangiectasia | St. Jude Care & Treatment
https://www.stjude.org/care-treatment/treatment/neurological-disorders/ataxia-telangiectasia.html
[18] ATM germ line pathogenic variants affect outcomes in children with
https://ashpublications.org/blood/article/144/11/1193/516719/ATM-germ-line-pathogenic-variants-affect-outcomes
[22] Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) - Immune Deficiency Foundation
https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/types-of-pi/wiskott-aldrich-syndrome-was
[27] Diversity of malignancies in patients with different types of inborn .
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9743521/
[28] Age distribution of malignancies in children with CVID vs general...
https://www.researchgate.net/figure/Age-distribution-of-malignancies-in-children-with-CVID-vs-general-population_fig2_339871027
[29] [30] [38] [52] [53] [61] Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives - PMC
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5028721/
[31] Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview - PMC
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10415410/
[34] Primary Immunodeficiency and Cancer in Children; A Review of the
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530267/

[35] Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range https://ashpublications.org/blood/article/116/8/1228/27848/Are-antibody-deficiency-disorders-associated-with
[39] Diffuse Large B Cell Lymphoma in Wiskott-Aldrich Syndrome https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4192205/
[42] [63] Cancers | Free Full-Text | Lymphoproliferations in People Living with HIV: Oncogenic Pathways, Diagnostic Challenges, and New Therapeutic Opportunities https://www.mdpi.com/2072-6694/17/13/2088/review_report
[43] Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder in Pediatric ... https://ajronline.org/doi/10.2214/AJR.04.1546
[44] Post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric kidney ... https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.1087864/full
[45] Post-transplant Lymphoproliferative Syndrome in the Pediatric Liver https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)07041-1/fulltext
[46] Limfomul limfoblastic la copii - Limfom Australia https://ro.lymphoma.org.au/tipuri-de-limfom/limfom-la-copii/limfomul-limfoblastic-la-copii/
[56] Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.03136/full
[62] Imunodeficienţa comună variabilă – fenotipuri clinice şi metode de https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/alergologia/imunodeficienta-comuna-variabila-fenotipuri-clinice-si-metode-de-evaluare-paraclinica-id-7862-cmsid-99?srsltid=AfmBOor83dlf0F6niNytaxoPG5ZNOXM2WZq2ZlVWLawUKqLH9rq-BgSt
[64] Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart ... https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(10)00045-8/abstract
[65] Terzi, Olga, Dănilă, Alina. Tumori mediastinale la copil. Prezentare de caz clinic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chişinău. Chişinău: USMF, 2020, p. 625
[66]. Dănilă, Alina. Mediastinul – baze morfologice. Practici medico-chirurgicale. Chirurgia cancerului mediastinal la copil. In: *Pediatria fără frontiere*. 30-31 mai 2025, Chişinău. Chişinău: Print-Caro, 2025, pp. 32-42. ISBN 978-5-85748-167-7