

Clinica de pediatrie din Tirgu Mureş (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de ştiinţe medica'e)

CONSIDERAȚII ASUPRA LIMFOGRANULOMATOZEI MALIGNE LA COPIL ÎN LEGĂTURĂ CU 28 DE CAZURI CLINICE

dr. C. Rusnac, dr. Gh. Puskás, dr. Catrinel Rusnac, dr. M. Aldea

Deși descrisă cu peste 130 de ani în urmă (între cazurile publicate de *Hodgkin* în 1832 figura și un băiat în vîrstă de 10 ani) limfogranulomatoza malignă a copilului nu s-a bucurat de o atenție mai deosebită din partea cercetătorilor decît în ultimii 20 de ani, deoarece se considera că boala este excepțională la vîrsta copilăriei și că ea nu comportă diferențe semnificative față de îmbolnăvirea adultului. Așa se explică de ce în 1946, *Charache* nu găsește publicate în literatura medicală mondială decît 244 de cazuri de limfogranulomatoză malignă la copil. După această dată, grație unor progrese înregistrate în cercetarea bolii la adult — progrese de ordin histologic (clasificarea lui *Jackson* și *Parker*, apoi a lui *Lukes*), terapeutic (iradierea cu doze „tumoricide” și introducerea unor citostatice noi) și chiar de ordin etiologic (rolul posibil al unui virus și constatarea unui deficit imunitar) — a crescut și interesul pediatriilor pentru boala *Hodgkin*, interes alimentat între altele și de creșterea reală a numărului îmbolnăvirilor în ultimele decenii.

De fapt, primul studiu asupra limfogranulomatozei maligne la copil (în legătură cu 33 de cazuri) a fost efectuat în S.U.A. de către *Corbeille* în anul 1928. În 1934 *Smith* studiază alte 23 de cazuri culese din literatură. După acești autori, și mai ales după anul 1950, publicațiile de ansamblu asupra bolii *Hodgkin* la copil s-au înmulțit considerabil (2, 3, 4, 5, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 20, 22, 25, 26). Este interesant însă că în literatura românească pediatrică, în toată această perioadă de timp, nu a apărut decît o singură lucrare dedicată

exclusiv limfogranulomatozei maligne (1), cele mai multe lucrări ocupându-se de această afecțiune în mod sumar, în cadrul celorlalte reticuloze (7, 21), sau tumori maligne ale copilului (6, 9, 23).

Material și metodă

Materialul studiat a cuprins un număr de 28 de copii cu limfogranulomatoză malignă, internați în Clinica de pediatrie din Tîrgu Mureș, între anii 1950—1970.

Criteriul de selecționare a cazurilor a fost cel histologic, respectiv existența unui examen biptic (sau necroptic), pe baza căruia s-a precizat diagnosticul de boală Hodgkin.

Metoda de lucru a constat pe de o parte din studierea foilor de observație și a fișelor de dispensarizare, iar pe de altă parte din urmărirea periodică a copiilor încă în viață, prin controale repetate clinice și de laborator

Rezultate și discuții

I. Studiu clinic.

1. Frecvența. Raportînd cazurile noastre de boală Hodgkin la toate afecțiunile maligne internate în clinică în aceeași perioadă de timp (388 tumori de diferite tipuri și leucoze), reiese o frecvență a limfogranulomatozei maligne de 7,2%. În literatură, incidența acestei boli — în cadrul patologiei maligne a copilului — este diferit apreciată, variînd între 3,6% (statistica serviciului de pediatrie al Institutului Gustave Roussy-Villejuif) și 9% (clinica de boli de sînge a spitalului Saint-Louis, Paris).

În cadrul „limfoamelor maligne” la copil, boala Hodgkin are o frecvență care variază de asemenea, după autori. *Schneider* (cit. de 25) găsește de pildă 12 cazuri de boală Hodgkin la 27 limforeticulosarcoame, în timp ce statistica spitalului Saint-Louis (Paris) consemnează, din contră, 27 limfogranulomatoze maligne față de 23 limforeticulosarcoame. În clinica noastră, raportul a fost de 37 limforeticulosarcoame la 28 de cazuri de boală Hodgkin.

În sfîrșit, un fapt demn de remarcat, cu care toți autorii sînt de acord, este frecvența în creștere a bolii Hodgkin la copil (ca de altfel a tuturor afecțiunilor maligne). Acest lucru reiese și din statistica noastră: 17 cazuri între 1960—1970, față de 11 între 1950—1960.

2. Vîrsta apariției primelor simptome de boală Hodgkin la copiii studiați de noi este reprezentată grafic în figura nr. 1.

După cum rezultă din această diagramă există două vîrfuri mai importante de apariție a bolii: între 6 și 7 ani și între 12 și 13 ani. Această distribuție pe grupe de vîrstă în raport cu debutul bolii se regăsește la majoritatea autorilor (3, 15, 16, 17, 22, 25), cu singura deosebire că cel de al doilea vîrf al frecvenței la noi se prezintă mai deplasat spre dreapta (12—13 ani), față de 10—11 ani cît consemnează autorii mai sus citați. În schimb, nici noi nu am găsit cazuri de limfogranulomatoză malignă sub vîrsta de 2 ani, ceea ce corespunde întru totul cu datele din literatură. Vîrsta medie de apariție a bolii la copiii noștri a fost de 9,3 ani, apropiată deci de cea a lui *Eichenberger* (11), care o apreciază la 8,7 ani.

3. Sexul cel mai frecvent afectat în statistica noastră a fost cel masculin: 20 băieți la 8 fete (raport 2,5/1). Acest raport este foarte apropiat de cel în general admis pentru boala Hodgkin la copii (3/1).

Nici un autor nu constată însă incidența crescută a unui sex cu privire la vîrsta de apariție a bolii, cele două sexe fiind în mod egal distribuite la toate vîr-

tele. Din studiul nostru reiese însă că fetele sînt mai frecvent afectate după vîrsta de 10 ani (vezi fig. nr. 1).

4. După mediul de proveniență, 23 dintre bolnavii noștri au venit de la sat și numai 5 de la oraș. Această situație se reflectă și în profesiunea părinților, 19 copii fiind fiii de agricultori, 6 de muncitori și numai 3 de funcționari. Predominanța netă a mediului rural o întilnește și Lukes (18) în statistica sa cu privire la copiii cu limfogranulomatoză malignă din S.U.A., dar fără a-i găsi o explicație.

5. În literatură nu se semnalează o incidență geografică particulară în legătură cu distribuția teritorială a cazurilor de boală Hodgkin la copil. În cazul nostru se remarcă însă faptul că două regiuni (Odorheiu Secuiesc și Gheorgheni) au furnizat un număr mai mare de cazuri (5 și respectiv 4), decît oricare alt teritoriu din care au provenit bolnavii.

6. Incidența sezonieră a bolii la debut. Din literatură reiese că boala începe cel mai adesea iarna (25), ceea ce se poate recunoaște și la cazurile noastre (fig. nr 2). Acest lucru este pus în legătură cu existența în antecedentele imediate a unor episoade infecțioase, care înainte vreme erau considerate „porți de intrare“ ale bolii, azi însă se știe că sînt datorite deficiențelor imunitare de care suferă copiii cu limfogranulomatoză malignă. În această privință, noi nu am observat la cazurile noastre o frecvență mai mare a infecțiilor rinofaringiene sau din grupa bolilor infecțioase obișnuite; doar în două cazuri a fost vorba de angine repetate, respectiv de pneumonii repetate în antecedente.

7. Debutul clinic prin adenopatie localizată a reprezentat o regulă la copiii noștri, așa cum se subliniază de altfel și în literatură (24, 25); excepție a făcut un singur caz la care boala a debutat cu o adenopatie generalizată. Așa cum reiese din figura nr. 3, localizarea cea mai frecvent întilnită a fost cea cervicală: în 18 cazuri înaltă (jugulară, subangulomaxilară) și în 5 cazuri joasă (supraclaviculară). Localizarea cervicală a predominat de partea dreaptă (15 cazuri), față de partea stîngă (8 cazuri). Adenopatia axilară la debutul bolii am întilnit-o la un singur copil; în schimb, adenopatii mediastinale am găsit de la primul examen la 13 copii (în 3 cazuri ca primă manifestare a bolii, în rest asociate celor superficiale menționate mai sus.

După cum se știe, diagnosticul de boală Hodgkin la copil nu se precizează decît după luni de zile de la apariția primei, sau primelor adenopatii (mai ales în cazul celor cervicale), din cauza frecvenței confuziilor care se fac (inevitabile în lipsa unui examen biptic) cu o serie de boli asociate cu adenopatii și des întilnite tocmai la copil. Astfel, și în cazul nostru, 3 copii au fost tratați luni de zile pentru tuberculoză ganglionară sau mediastinală (deși reacția la tuberculină era pozitivă numai într-un singur caz); 2 copii au fost considerați ca avînd mononucleoză infecțioasă; un copil oreion, un copil rubeolă; iar alți 3 copii ca avînd adenite cervicale subacute nespecifice (consecutive unor infecții trenante ale țesutului limfatic faringoamigdalian). Acest lucru, și în plus faptul că bolnavii se prezintă tardiv la medic, a făcut ca diagnosticul de boală Hodgkin să se precizeze la 2 dintre copiii noștri după 1 an de la debut; la 12 copii între 6 luni și 1 an și numai la 14 copii sub 6 luni de la primele manifestări ale bolii. Or, azi se consideră (mai ales la copil) că precocitatea diagnosticului are o mare importanță în ce privește durata supraviețuirii. Astfel, Teillet găsește că la copiii diagnosticați în mai puțin de 6 luni proporția de supraviețuire de peste 5 ani, este de 3 ori mai mare față de cei la care diagnosticul s-a pus numai după 1 an de zile (24).

8. Stadiul clinic, în momentul precizării diagnosticului, este de asemenea un element esențial al prognosticului îndepărtat la copiii cu boală Hodgkin. După cum adenopatiile sînt limitate la un singur teritoriu limfatic sau la

mai multe, apropiate sau îndepărtate, de aceeași parte a corpului sau de ambele părți, ori dacă boala este difuză, extinsă și la viscere, avem 4 stadii, fiecare subîmpărțit în cite două grupe (A și B), după cum sînt sau nu prezente și semne generale (febră, prurit, astenie).

În tabelul nr. 1 (și figura nr. 3) este redată repartitia cazurilor noastre în funcție de stadiul clinic al bolii în momentul precizării diagnosticului. Pe baza celor expuse în tabel reiese că $\frac{3}{4}$ din copiii noștri au aparținut la debutul bolii stadiilor I și II de limfogranulomatoză.

Tabelul nr. 1

Repartitia cazurilor în funcție de stadiul clinic al bolii în momentul precizării diagnosticului

Stadiul clinic		Numărul de cazuri	Total
I.	A	11	17
	B	6	
II.	A	2	6
	B	4	
III.	A	1	4
	B	3	
IV.	A	1	1

Desigur, simpla evaluare clinică a localizării și mai ales a extinderii adenopatiilor — suficientă în practică — nu este riguroasă științifică. Tocmai de aceea a fost necesară introducerea (chiar și la copii) a metodei limfografiei. Teillet (24), executînd limfografia la 27 de copii cu adenopatii în stadiul I și II clinic, găsește că de fapt un sfert dintre ei erau în stadiul III de boală, ceea ce desigur prezintă o altă semnificație prognostică și necesită altă conduită terapeutică.

Semne generale de boală au fost prezente de la început numai în jumătatea cazurilor. Astfel, febra s-a întîlnit doar la 15 copii, mai rar de tip ondulant (în 5 cazuri), fiind mai ales de tip neregulat (la restul de 10 cazuri). Pe parcursul evoluției, cu extinderea bolii, febra a devenit însă un epifenomen obișnuit. În cazurile febrile copiii au prezentat de la început și transpirații, paloare, astenie, inapetență, slăbire în greutate. Pruritul generalizat nu s-a întîlnit decît într-un singur caz, în schimb prurit ușor, localizat la nivelul adenopatiei a fost prezent în 2 cazuri. De fapt, toți autorii sînt de acord că la copil pruritul este un simptom rar întîlnit, mai ales sub vîrsta de 10 ani (11, 24). Hepatomegalia și mai ales splenomegalia s-a pus în evidență în formele mai avansate de boală și mai ales în perioadele evolutive.

II. Studiu de laborator

Sindromul sanguin cunoscut din limfogranulomatoza adultului (leucocitoză crescută cu hipereozinofilie, polinucleoză și limfopenie) este inconstant întîlnit în perioada de debut la copil. Dintre bolnavii noștri doar 14 au prezentat o hiperleucocitoză cu polinucleoză neutrofilă de la început; 5 copii au avut chiar leucopenie, iar restul o leucocitoză normală. Hipereozinofilia a fost constatată la 9 copii, iar limfopenia la 13 copii.

În general, leucocitele nu au depășit decât rareori 15 000 elemente/mmc, iar eozinofilele numai într-un singur caz au atins 20% (de obicei între 5—15%). Clasi- ca hiperplachetoză este de asemenea rară la copil. Noi nu am întâlnit-o decât în 4 cazuri (în jur de 500 000 trombocite/mmc). Accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor, ca și creșterea alfa₂ și gamaglobulinelor le-am întâlnit întotdeauna în perioadele evolutive și cu atât mai exprimate cu cât erau mai intense semnele generale de boală. Reacția la tuberculină a fost pozitivă la un singur copil.

III. Studiu histologic.

Repartiția cazurilor noastre de boală Hodgkin din punct de vedere histologic, în momentul diagnosticului, figurează în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Repartiția cazurilor după tipul histologic în momentul precizării diagnosticului

Tipul histologic	Nr. caz.	%	Teillet (%)	Lukes (adult) %
Poliferare limforeticulară	4	14,5	21,5	16,5
Paragranulom	5	17,5	12,5	39,5
Granulom	18	64,5	53,5	25,5
Sarcom	1	3,5	12,5	18,5
Total	28	100	100	100

Din acest tabel — în care comparativ este redată și repartiția procentuală a cazurilor lui *Teillet* (la copil) și a lui *Lukes* (la adult) — reiese clar frecvența crescută a tipului histologic de granulom la copil, frecvență care după *Fanconi* ar atinge chiar 90% (12). Aceasta explică de fapt și evoluția mai rapidă a bolii Hodgkin la vârsta copilăriei.

IV. Studiu evolutiv.

Evoluția bolii Hodgkin se face — după cum se știe — prin pusee succesive de agravare, cu extindere progresivă la toate teritoriile limfatice și visceralizare.

Dintre cei 18 copii cu debut cervical înalt, 11 au evoluat în cazul nostru către adenopatii supraclaviculare și apoi axilare, iar 6 către atingerea ganglionilor mediastinali (înaintea celor supraclaviculari). Un copil se află încă în stadiul de adenopatie laterocervicală. Cei 5 copii cu adenopatie cervicală joasă la debut au urmat calea prinderii ganglionilor axilari în 3 cazuri și a celor mediastinali în 2 cazuri. La singurul copil cu adenopatie inițial axilară, extinderea leziunilor s-a făcut concomitent către ganglionii supraclaviculari și mediastinali. În sfârșit, dintre cei 3 copii cu adenopatie mediastinală la debut, 2 au evoluat cu prinderea ganglionilor abdominali și visceralizare.

Extinderea viscerală a bolii Hodgkin survine de regulă în cursul celui de al doilea sau al treilea an de evoluție (24). La cazurile noastre ea s-a făcut simțită în medie după 20 de luni de la debutul bolii și în ordinea descrescândă a frecvenței organelor atinse au fost următoarele: ficatul, splina, plămînul, pleura și intes-

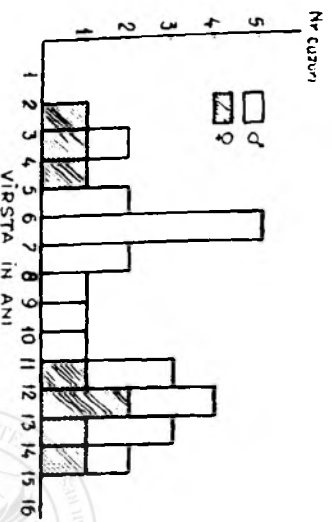


Fig. nr. 1: Diagramă reprezentând numărul de cazuri în funcție de vîrstă în momentul diagnosticului

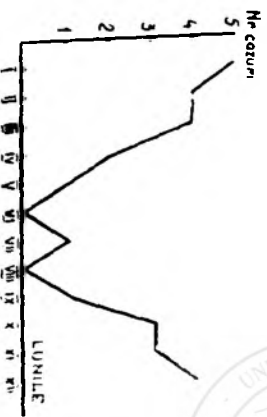


Fig. nr. 2: Reprezentarea grafică a incidenței sezoniere a bolii Hodgkin la debut



Fig. nr. 3: Repartizarea topografică și stadiul a adenopatiilor la debutul bolii

tinul. Nu am observat atingeri renale, osoase sau nervoase, iar numărul prea mic de autopsii (2 cazuri) nu ne-a permis să decelăm eventuale atingeri viscerale latente clinice.

V. Studiu terapeutic și prognostic.

Tratament chirurgical exclusiv nu am aplicat la nici un bolnav. La cei 4 copii la care s-a făcut ablația chirurgicală a pachetului ganglionar latero-cervical ulterior s-a aplicat și roentghenterapie.

Radioterapia, de care au beneficiat aproape toți copiii noștri (25 din 28) s-a aplicat în funcție de stadiul clinic și de zona iradiată în doze zilnice de 150—300 r (2500—6000 r/cură, uneori în cure repetate). Un număr de 13 copii dintre cei iradiați terapeutic au primit transfuzii de sânge, iar 4 dintre ei și preparatul Leuko.

Efectul radioterapiei a fost bun și rapid asupra adenopatiilor, tot așa de bun, însă mai tardiv, asupra sindromului biologic și hematologic.

Chimioterapie izolată sau asociată radioterapiei s-a aplicat la 9 copii aparținând stadiului II, dar mai ales III și IV de boală. Astfel, 3 copii au primit Degranol. 2 copii Vinblastină și câte un copil azotiperită, TEM, clafen și respectiv Endoxan.

În sfârșit, 9 copii au primit și delta-cortizon asociat radio- sau chimioterapiei.

Durata remisiunilor obținute cu acest tratament a variat de la 12 la 36 săptămâni.

Durata supraviețuirii la copiii studiați de noi a fost în medie de 2 ani. Menționăm că 3 copii au supraviețuit totuși peste 5 ani. Loder (17) raportează la cazurile sale o durată medie de viață de 3,2 ani, iar Kelly (16) chiar mai mult, 4,10 ani; în schimb Teillet (24) dă o durată de supraviețuire sensibil apropiată de a noastră, 2,3 ani. De fapt, durata supraviețuirii este în funcție atât de stadiul clinic cât și de tipul histologic al bolii, găsite în momentul diagnosticării ei. Tabelul nr. 3 ne pre-

Tabelul nr. 3

Supraviețuirea în funcție de stadiul clinic la internare

Statistica noastră				Statistica lui Teillet		
Stadiul clinic inițial	Nr. de caz.	Decedați până în sept. 1970	Durata medie de viață (ani, luni)	Nr de caz.	Decedați până în mai 1967	Durata medie de viață (ani, luni)
I.	17	16	3,7	22	6	34
II.	6	5	2,3	22	16	27
III.	4	4	1,5	20	10	17
IV.	1	1	0,9	8	8	15
Total:	28	26	2,0	72	40	23

zintă supraviețuirea la cazurile noastre în funcție de stadiul clinic la internare, comparativ cu statistica lui Teillet. Din acest tabel rezultă în ultimă instanță importanța diagnosticului precoce al bolii Hodgkin la copil, evoluția ei fiind mai rapidă decât la adult.

Concluzii

Boala Hodgkin nu este excepțională la vârsta copilăriei, dimpotrivă, frecvența ei în ultimii ani pare să fie în creștere. Tabloul clinic, biochimic și hematologic nu comportă diferențe semnificative față de îmbolnăvirea adultului; în schimb, evoluția la copil este mai rapidă. Acest lucru ține de faptul că, la vârsta mică predomină tipul histologic de granulom. Totuși nici la copilul mai mare nu sînt excluse supraviețuiri peste 5 ani, cu condiția diagnosticului precoce și a unui tratament corect aplicat.

Bibliografie

1. ANGHELESCU V., VLASIE I., BUCȘA A.: *Pediatria* (1954), 2, 76; 2. AZ-ZAM S. A.: *Cancer Res.* (1966), 26, 1202; 3. BAILEY R. Jr., BARGERT E. O. Jr., DAHIL D. C.: *Pediatrics* (1961), 12, 1043; 4. BERHEIM M., PAPIILLON J., PINET F., MOURIQUAND C., KUENTZ M., LENOBLE E.: *J. Radio. Electrol.* (1957), 38, 972; 5. BUFKIN J. H., DAVIDSON W. C.: *Review. J. Pediat.* (1953), 42, 612; 6. CURTEANU G., COSTA A., VLAD I., PAPIILIAN V. V., GRÜN I.: *Pediatria* (1964), 5, 421; 7. CURTEANU G., VLAD I., COSTA A., PAPIILIAN V. V., GRÜN I.: *Pediatria*, (1967), 3, 209; 8. DE PERRETI E., SABATINI R., M-me MATHERON, BOINEAU N., LEGEAIS G.: *Pédiatrie* (1963), 18, 449; 9. DIACONIȚA GH.: *Pediatria* (Buc.), (1964), 5, 397; 10. DOUGLAS D. M., CLAIREAUX A. E.: *Arch. Dis. Child* (1953), 28, 222; 11. EICHENBERGER G.: *Méd. Hyg.* (1964), 659, 901; 12. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția): *Manual de Pediatrie*, Ed. Med. București, 1965, 13. GRISLAIN J., KERNEIS P., LEMOINE P., BRUNEUX Y.: *Arch. Fr. Péd.* (1957), 14, 119; 14. GYERGYAI F.: *Limfogranulomatoza malignă. Probleme de morfopatologie*. Ed. de stat pt. lit. și științifică, București, 1953; 15. JENKIN R.D.T., PETERS M. V., DARTE J. M. N.: *Am. J. Roentgenol.* (1967), 100, 222; 16. KELLY F.: *Am. J. Roentgenol.* (1965), 95, 48; 17. LODER E.: *Helvet. Pediat. Acta* (1959), 14, 141; 18. LUKES R. J., CRAVER L. F., HALL T. C., RAPPAPORT H.: *Cancer Res.* (1966), 26, 1311; 19. LUPU GH. N.: *Limfogranulomatoza malignă*, Ed. Acad. R.P.R. București, 1964; 20. MILLER R. W.: *J.A.M.A.* (1966), 198, 1216; 21. NICOLAU I. GHIȚA N., OLARIU-UNGUREANU ANA, DONOVAN SILVIA, LAZAR LUCIA, ȘERBĂNESCU M.: *Pediatria* (1964), 5, 447; 22. PITCOCK J. A., BAVER W. C., MC GAVRAN M. M.: *Cancer* (1959), 12, 1043; 23. RUSESCU A., BALABAN I., POPESCU V., TĂTĂREASCU C.: *Pediatria* (1954), 5, 409; 24. TEILLET Fr.: *Arch. Fr. Péd.* (1968), 25, 331; 25. TEILLET Fr., SCHWEISGUTH O.: *Arch. Fr. Péd.* (1968), 25, 313; 26. ZELLWEGER H., FIRZLI S.: *Ann. Paediatrici* (Basel, 1957), 6, 371;