

DIAGNOSTICUL UNEI FORMATIUNI TUMORALE CERVICALE LA SUGAR: POATE FI O CAPCANA?

DIAGNOSIS OF A CERVICAL MASS IN AN INFANT: A POTENTIAL PITFALL?

Laura Larisa Dracea^{1,2}, Daniela Mariana Vodă^{1,2},
Șerban Rogoz², Carmen Pascu², Nicoleta Aldulea²

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov

Autor corespondent: **Laura Larisa Dracea**, email dracea.laura@yahoo.com

Abstract:

Cervical (neck) masses are common reasons for presentation of pediatric patients to a pediatrician. Approximately 80% are benign, with infectious etiologies predominating. History and physical examination, localization of the mass can narrow the diagnostic probabilities. If not responding to antibiotic treatment for presumed inflammatory cause, extensive evaluation has to be urged.

Neuroblastoma is the most common solid malignant tumor in childhood, primarily seen in infants, with often favorable prognosis. Primary cervical neuroblastoma is infrequent, accounting 2-6% of all neuroblastomas. The most important prognostic factors are age at diagnosis and INSS disease stage (International Neuroblastoma Staging System). Retropharyngeal neuroblastomas are rarely documented, in small case reports. We report a case of a growing neck mass in the retropharyngeal space, in an 8-month old infant that has been shown to be a neuroblastoma

Key-words: *neuroblastoma, cervical mass, adenopathy*

Introducere:

Adenopatiile laterocervicale reprezintă o patologie comună în populația pediatrică. Aproximativ 45% din copii prezintă adenopatii palpabile, iar la vârsta de 4-8 ani aproximativ 90% din copii prezintă această simptomatologie. [10] În majoritatea cazurilor adenopatiile sunt benigne și se remit de la sine.

Diagnosticul diferențial este vast, iar anamneza riguroasă precum și un examen clinic atent sunt importante pentru orientarea diagnosticului. Infecțiile reprezintă cea mai frecventă cauză a adenopatiilor laterocervicale în populația pediatrică.

Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă solidă la copil, tumoră embrionară a sistemului nervos simpatic cu originea în celulele crestei neurale. [8]

Localizarea cervicală este rară, aproximativ 2-6% din cazuri, comparativ cu localizările abdominale (65%), în mediastinul posterior (15%), pelvis (15%) și localizări diverse (12%). [10]

Neuroblastomul cervical se manifestă printr-o masă fermă laterocervicală. Cel mai frecvent, localizările în regiunea capului și cervicală reprezintă leziuni metastatice (70%). [3]

Studiile actuale au demonstrat o incidență mai mare la rasa caucaziană, aparent fără influență asupra prognosticului. Raportul pe sexe este de 1.3 : 1 pentru băieți. Distribuția pe vârstă, după cum urmează, este: 40% sub vârsta de 1 an, 35% la 1-2 ani, 25% peste de 2 ani. Conform ultimelor date epidemiologice, incidența scade până la vârsta de 10 ani, după această vârstă, boala fiind rară. [6]

Prognosticul pacienților cu neuroblastom depinde de vârsta și stadiul bolii la momentul diagnosticului [2], sugarii având cel mai bun prognostic. În cazul populațiilor nesupravegheate, aproximativ 50% din totalul cazurilor de neuroblastom nu sunt metastazate în momentul diagnosticării.[10]

În Europa, supraviețuirea globală a copiilor cu neuroblastom a suferit o creștere puțin semnificativă în ultimele două decade [8], iar în rândul pacienților cu boală avansată îmbunătățirea prognosticului a fost nesemnificativă. [1]

Astfel, diagnosticul rapid a fost considerat o abordare promițătoare pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu neuroblastom. [11]

Neuroblastomul produce catecolamine, iar metabolizii acestora, acidul homovanilic și

acidul vanilmandelic, pot fi cuantificați în urină ca metodă de screening pentru boală. [11]

Tratamentul bolii este o combinație a chirurgiei, chimioterapiei și radioterapiei, bazată pe stadiul bolii și vârsta pacientului la momentul prezentării.

Prezentăm cazul unui sugar în vârstă de 8 luni, cu o formațiune tumorală cervicală la care după lipsa de răspuns la terapia antibiotică și antiinflamatoare, s-a stabilit diagnosticul cu neuroblastom retrofaringian.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui sugar în vârstă de 8 luni, de sex masculin fără antecedente personale patologice la care părinții observă în urma unei infecții respiratorii, o formațiune laterocervicală stângă.

În urmă cu o lună, datorită unor simptome de infecție de tract respirator superior cu febră, dispnee inspiratorie și tumefiere laterocervicală stângă evaluate ca adenopatie satelită, a fost instituit tratament ambulator cu Augmentin și simptomatice. După tratamentul antibiotic dispar febra și simptomele respiratorii, însă formațiunea laterocervicală stângă nu se remite și aparent, chiar crește în dimensiuni, fără să prezinte semne inflamatorii locale sau sensibilitate la palpare. În urma unui nou consult pediatric, la care se constată o masă fermă laterocervicală stângă de aproximativ 4/3cm se decide internarea în secția de pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Brașov. Din anamneză reținem antecedente familiale nesemnificative, naștere, creștere și dezvoltare normale, fără expunere la noxe în timpul sarcinii și postnatal.

Examenul obiectiv la momentul internării a evidențiat: stare generală ușor influențată, normoponderal, paloare cutaneo-mucoasă, discretă ptoză palpebrală stângă, faringe discret congestiv, formațiune laterocervicală stângă de aproximativ 4/3 cm, aparent nedureroasă, fără semne celsiene, echilibrat cardio-respirator și digestiv, fără semne de iritație meningeană.

Investigațiile paraclinice au evidențiat scăderea valorilor hemoglobinei (anemie microcitară, hipocromă), hiposideremie, reactanți de fază acută: proteina C reactivă cu valori normale, VSH crescut (60mm/h), LDH ușor crescut. (Tabel nr.1)

	Valori	Valori normale
Proteina C reactiva	0.41 mg/dl	0-1mg/dl
VSH	60mm/h	<10mm/h
Hemoglobina	10.1g/dl	11-13.9 g/dl
Hematocrit	29.8%	32-42%
Trombocite	550.000/mmc	150-400.000/mmc
Leucocite	10.780/mmc	5.4-15.500/mmc
LDH	395U/l	135-225 U/l
Acid uric	5mg/dl	2.5-5.5 mg/dl
Feritina serică	16.2 μg/l	10-120 μg/dl
Sideremie	37 μg/dl	40-100 μg/dl
Acid homovanilic	3.51 mg/24h 19.27 μmol/24h	≤3.40 mg/24h ≤18.67 μmol/24h
Acid vanilmandelic	3.28 mg/24h 16.53 μmol/24h	≤1.70 mg/24h ≤8.57 μmol/24h
Enolaza neuron specifică	53.01 ng/ml	<16.30 ng/ml

Tabel nr.1 Investigații paraclinice

S-a efectuat ecografie de părți moi ce a evidențiat un proces înlocuitor de spațiu, bine încapsulat, solid, cu o plajă de microcalcificări cu diametru de 4/4,2cm anterior de vasele gâtului, în contact cu vena jugulară internă stângă, glanda parotidă stângă, glanda submaxilară pe care o ampretează (Fig 1.); adenopatii preauriculare cu diametru de 4-5mm. Ca și diagnostic inițial s-a luat în discuție o adenită laterocervicală determinată de prezența unei infecții, pentru care s-au efectuat anticorpi de tip Ig G și Ig M anti-Epstein Barr (negative) și anticorpi Ig G și Ig M anti-Citomegalvirus (ușoară creștere a valorilor anticorpilor de tip Ig G), precum și culturi bacteriene de la nivel nazal și faringian (negative).

Ecografia abdominală și radiografia pulmonară nu au evidențiat modificări patologice.

În această etapă de diagnostic s-au luat în discuție tumori solide de diverse etiologii pentru care s-a efectuat CT cervical cu substanță de contrast ce a evidențiat un proces expansiv solid

laterocervical profund, pe partea stângă, ce ocupa spațiul parafaringian, cu priză de contrast similară țesutului muscular ce a determinat dislocarea vaselor cervicale și a glandei submandibulare, exercitând efect de masă pe oro și hipofaringe. (Fig.2), fără calcificări sau hemoragii la nivelul leziunii. S-au observat de asemenea imagini ganglionare infracentimetrice jugular intern bilateral și submandibular cu diametru de 7.5mm. (Fig.3, Fig. 4). Nu s-au evidențiat leziuni la nivel osos.



Fig. 1 Imagine ecografică a formațiunii laterocervicale unde se pot evidenția prezența calcificărilor la nivelul acestei leziuni (cu amabilitatea Dr. Carmen Pascu)

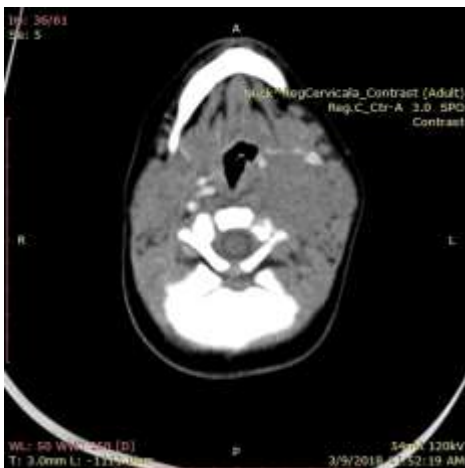


Fig. 2. CT cervical cu substanță de contrast Secțiunea axială evidențiază o formațiune ce amprentează hipofaringele și deplasează pachetul vasculonervos anterior și lateral



Fig. 3 Aspect CT secțiune sagitală



Fig. 4 Aspect CT cervical, secțiune coronală: se evidențiază prezența formațiunii laterocervicale și efectul compresiv al acesteia pe organele vecine

Investigațiile imagistice au orientat diagnosticul către o formațiune tumorală de tipul limfomului, neuroblastomului, histocitoză cu celule Langerhans sau rhabdomyosarcom. S-a decis excizia unui ganglion pentru biopsie, efectuată în compartimentul de Chirurgie plastică. Rezultatul anatomopatologic a evidențiat un proces proliferativ cu caracter nediferențiat cu aspect blastice, ridicând suspiciunea de neuroblastom.

Piesele anatomopatologice au fost trimise pentru evaluare la Laboratorul de Anatomie Patologică și Biologie Moleculară Oncoteam din București (Prof. Dr. Carmen Ardeleanu): care evidențiază: „fragmente de limfoganglion cu masivă metastază tumorală malign alcătuită din celule rotunjite de talie mica, citoplasma

redușă amfofilă, nucleu hiperchrom, alături de celule de talie medie, cu moderat polimorfism, citoplasma în cantitate redusă, amfofilă și nucleu rotund-ovalar, opac sau cu cromatină pulverulentă, uneori nucleolat. Celulele tumorale sunt dispuse într-o stroma săracă, fibrilară, de tip schwannian, în lojete separate de travee conjunctivo-vasculare fine. Neuroblaști în curs de diferențiere sub 5%, izolat, schițe de rozete Homer-Wright. Mitoze izolate. Canorexe absente. Necroză absentă.”

Imunohistochimia a evidențiat: „NBP difuz pozitiv în tumoră, SYN pozitiv difuz în tumoră, Cromo A pozitiv zonal în tumoră, NSE pozitiv zonal în tumoră, S-100 pozitiv în celule dendritice peritumorale, KI67 pozitiv în aprox.45% dintre celulele tumorale.”

Pe baza interpretării anatomopatologice și a markerilor tumorali prezenți în examenul imunohistochimic s-a ridicat suspiciunea pentru o infiltrare limfoganglionară de neuroblastoma slab diferențiat cu stromă schwanniană săracă (INPC).

Datorită corelației făcute în această etapă de diagnostic cu datele clinice și imagistice s-a sugerat o infiltrare de vecinătate a limfoganglionului.

Creșterea metaboliților catecolaminelor alături de rezultatele menționate anterior au dus la formularea diagnosticului de neuroblastom cervical.

Sugarul a fost transferat în Clinica de Pediatrie II Cluj-Napoca, unde, după efectuarea biopsiei de măduvă osoasă (celularitate normală) s-a confirmat diagnosticul de neuroblastom cervical stadiul II, cu toxicitate hematologică gradul I și s-a inițiat chimioterapie citostatică conform protocoalelor în vigoare, cu regresia dimensiunilor formațiunii tumorale.

S-a efectuat testarea genetică pentru gena MYCN (myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived), considerat a fi markerul genetic de risc cel mai bine caracterizat pentru neuroblastom, care a fost absentă.[4]

După curele de citostatice indicate de protocolul de tratament, a urmat recomandarea efectuării exciziei chirurgicale a tumorii, care datorită localizării dificile, s-a efectuat la Spitalul Bambino Gesù, Roma, Italia. Pacientul nu a prezentat complicații post-operatorii,

examinarea RMN postoperatorie demonstrând excizia completă a formațiunii tumorale. Evoluția clinică a fost favorabilă.

Discuții:

Localizarea laterocervicală a formațiunii tumorale apărute în urma unui episod de infecție acută de căi respiratorii, a dus la stabilirea diagnosticului inițial de limfadenită acută, situație întâlnită frecvent la mulți sugari. Lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic a îndreptat diagnosticul către o formațiune tumorală malignă. S-a luat în discuție adenita reactivă din tuberculoză (sugar vaccinat BCG cu cicatrice postvaccinală prezentă, fără contact cu o persoană bolnavă). Aceasta se întâlnește frecvent bilateral, fiind însoțită sau nu de periadenită. În cazul tuberculozei, formațiunile nu cresc foarte mult în dimensiune, dar prezintă conținut supurativ, cu evoluție uneori spre abcedare.

Datorită localizării rare cervicale a neuroblastomului, inițial au fost suspectate și alte patologii maligne ca teratom, histiocitoza X, limfom. Investigațiile imagistice, metaboliții catecolaminelor și rezultatele biopsiei au definitivat diagnosticul de neuroblastom cervical. Aspectul omogen al tumorilor sugerează frecvent un limfom, iar prezența calcificărilor, a necrozei sau hemoragiile pledează pentru neuroblastom. [7]

Neuroblastomul este catalogat ca cea mai frecventă tumoră malignă a copilăriei sub vârsta de 1 an, cu 90% din cazuri diagnosticate până la vârsta de 5 ani. Localizarea cervicală este cea mai rară, aproximativ 3-5% din cazuri. [10] Cel mai frecvent, la pacienții nou născuți, localizarea a fost retrofaringiană în 44% din cazuri. [7]

Similar cu pacientul prezentat, au fost raportate 3 cazuri: două de către Smith et al. și unul de către Jaehyung et al. [5]. Cazurile au fost raportate în 1985,1979 și respectiv, 2017.

În Japonia, există programe de screening pentru neuroblastom ce se efectuează la vârsta de șase luni și au intrat în vigoare de la începutul anilor 1970.

Un studiu efectuat în 1984 de către Tadashi et al., a evaluat 281.939 de sugari în vârstă de 6 luni, iar dintre aceștia 16 au fost diagnosticați cu neuroblastom prin valori

crescute ale acidului homovanilic și vanilmandelic. Dintre aceștia 15 sugari au supraviețuit, unul decedând după intervenția chirurgicală. În urma acestui studiu s-a considerat că screeningul neuroblastomului poate îmbunătăți prognosticul acestor pacienți. [6]

Un studiu nord-american viza screeningul neuroblastomului efectuat la vârsta de trei săptămâni și la vârsta de șase luni în Quebec, Canada, și s-a constatat o creștere substanțială a numărului de cazuri de neuroblastom care au fost identificate la copii sub vârsta de un an, dar fără reducerea numărului de cazuri diagnosticate la vârste mai înaintate și a scăderii incidenței stadiul avansat al neuroblastomului. [11]

De la mijlocul anilor 1980, studiile europene au contribuit în mod semnificativ la înțelegerea beneficiilor și riscurilor de screening pentru neuroblastom. În Germania a fost inițiat Proiectul de Screening pentru Neuroblastom în 1995 pentru a evalua dacă screening-ul pentru neuroblastom la un an de vârstă ar duce la scăderea mortalității din cauza bolii.

În România, în anul 2012, Popoiu et al. au efectuat un raport având ca scop analiza datelor epidemiologice cu privire la incidența, demografia, vârsta și stadiul bolii la diagnosticare, metode de tratament și rezultate pe o perioadă de 3 ani. În urma acestui studiu au fost raportate 623 cazuri în perioada 2007-2009, raportul pe sexe a fost 1.1:1 în detrimentul sexului masculin, iar în 67% din cazuri originea tumorii a fost în glanda suprarenală. Incidența cazurilor a fost calculată la 3/100.000 de copii cu o rată de supraviețuire de 22% comparativ cu țările dezvoltate unde rata de supraviețuire este de 50%. [9]

Riscul de neuroblastoma este clasificat ca scăzut, mediu și crescut. Cu toate că pacienții cu risc scăzut și mediu au evoluție favorabilă (80-95% rată de supraviețuire fără evenimente), cei cu risc crescut au rată de supraviețuire fără evenimente de sub 50% și există un procent de pacienți cu risc foarte crescut care nu răspund la tratament. Aceștia necesită tratamente complexe și agresive (chemoterapie agresivă, rezecție chirurgicală, mieloablație, terapie cu celule stem, radioterapie și imunoterapie) și sunt caracterizați de vârstă mai mare, histopatologie nefavorabilă, amplificarea genei MYCN.

Sistemul internațional de clasificare a

grupului de risc în neuroblastom folosit în prezent permite o stratificare mai bună a pacienților în vederea abordării terapeutice.

Suspiciunea de neuroblastom și diagnosticul precoce chiar și în cazul localizărilor atipice sau rare este foarte importantă pentru prognostic.

Concluzii:

Am prezentat un caz rar de neuroblastom retrofaringian cu metastază ganglionară în care diagnosticul multidisciplinar a fost mandatoriu pentru prognosticul pacientului.

Observarea și examinarea atentă a unui sugar anterior sănătos, dar la care se putea decela formațiunea tumorală laterocervicală precoce, constituie de fapt avertismentul îndreptat către pediatrii generaliști sau specialiști.

Cazul s-a încadrat în datele din literatura de specialitate, iar evaluarea multidisciplinară și corelarea histologică au reprezentat elementele cheie pentru un prognostic favorabil.

Mulțumiri

Dorim să mulțumim colaboratorilor (dr. Terecoasă Daniela - Scan Expert Brasov; dr. Carmen Ardeleanu - OncoTeam Diagnostic București), care au contribuit la diagnosticul dificil al acestui caz, precum și celor care au preluat cazul în vederea continuării tratamentului conform protocoalelor în vigoare: dr. Gheorghe Popa - Clinica de Pediatrie II Cluj; dr. Blag Cristina Lucia - Clinica de Pediatrie II Cluj, echipa chirurgicală a Spitalului Bambino Gesù, Roma, Italia.

Bibliografie:

1. Csanády M, Gabor B, Majoros K et al. Multidisciplinary management of cervical neuroblastoma in infants. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*.2014;78. 10.1016/j.ijporl.2014.09.015.
2. Friedman ER, John SD. Imaging of Pediatric Neck Masses. *Radiol Clin N Am* 49 (2011) 617:632
3. Hervé J, McCarville M, Granata C et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011: vol 261, no.1
4. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3: a014415

5. Jaehyung L, Eun Soo K, Yul L et al. Primary Retropharyngeal Neuroblastoma in an infant: a case report with literature review. *J Korean Soc Radiol.*2017;77(4):258-261
6. Kieuhoa T, Matthay K, Neuhaus J, London W et al. Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol.* 2014 Oct 1; 32(28): 3169–3176. Published online 2014 Aug 25. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621
7. Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, Saito N, Castro-Aragon I, Sakai O. Imaging of cervical lymphadenopathy in children and young adults. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:1105–1113.
8. Monclair T1, Brodeur GM, Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):298-303.
9. Popoiu MC, David VL et al. Neuroblastomul in Romania: unde ne situam si ce este de facut. *Management in sanatate* 2012; XVI/I:27-29
10. Rosenberg T, Nolder A. Pediatric Cervical Lymphadenopathy. *Otolaryngologic Clinics of North America* Vol.47, Issue 5;2014:721-731
11. Tanaka M, Kato K, Gomi K et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumor With SFPQ/PSF-TFE3 Gene Fusion in a Patient with Advanced Neuroblastoma. *The American Journal of Surgical Pathology*: September 2009 - Volume 33 - Issue 9 - p 1416-1420.