

## SINDROMUL DE COMPRESIUNE MEDIASTINALĂ ASOCIAT LIMFOAMELOR MĂLIGNE LA COPIL

Drd. *Augustin Ierima*, prof. univ. dr. *Alexandru G. Dimitriu*  
Universitatea "Gr. T. Popa" Iași, Facultatea de Medicină și Farmacie

### Abstract:

This study intends to highlight the main aspects regarding the diagnosis of mediastinal compression syndrome in children with Hodgkin's disease (HD) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). The study group included 50 children aged between 4 and 17, diagnosed with HD or NHL during a five year period.

Mediastinal tumors (MT) were present in lymphoblastic T cells NHL. In patients with HD, the mixed cellularity subtype was the most frequent (60%). Presenting symptoms were: enlargement of one lymph nodes group, unilaterally (30%), enlargement of the mediastinum (58%), weight loss (68%), lymphadenopathy (63%), and dyspnoea (40%).

The study showed a higher percentage of mediastinal compression in NHL patients and in males. In HD patients, mediastinal compression was more frequent in mixed-cellularity and lymphocyte-rich subtypes.

Remission was rare and hard to achieve in patients with MD that had a rapid and extremely severe evolution, unresponsive to treatment in 34% of the patients.

**Key-words:** mediastinal compression syndrome; Hodgkin's disease; non-Hodgkin lymphoma

### Introducere

Diagnosticarea sindromului de compresiune mediastinală la copii, reprezintă o adevărată provocare pentru clinicieni, în special datorită incidenței scăzute și a simptomatologiei nespecifice a bolii [2, 5].

Limfoamele mediastinale reprezintă una din principalele cauze ale sindromului de compresiune mediastinală la copil și interesează cel mai frecvent compartimentul anterior și mijlociu al mediastinului. Dintre afecțiunile maligne, Boala Hodgkin (BH) reprezintă cea mai frecventă etiologie a sindromului de compresiune mediastinală [2, 9]. Studii recente au demonstrat că 50-60% din copiii diagnosticați cu Boală Hodgkin prezintă o masă mediastinală și au vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani, iar simptomatologia toracică a fost prezentă la 50-70% dintre aceștia [4, 5, 9].

### Obiectivul lucrării

Prezenta lucrare își propune analiza detaliată a principalelor aspecte de diagnostic în sindromul de compresiune mediastinală la copiii cu boală Hodgkin sau limfom non Hodgkin și sublinierea particularităților dependente de vârstă.

### Material și metodă

Lucrarea se bazează pe un studiu retrospectiv a 50 de cazuri cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani, internați în serviciul de

Hemato-Oncologie a Spitalului Sf. Maria, Iași, într-o perioadă de 5 ani și diagnosticați cu Boală Hodgkin sau Limfom malign non Hodgkin.

Investigațiile obligatorii de evaluare a compresiunii mediastinale au fost: anamneza completă, examenul clinic complet, probe funcționale respiratorii și examene radiologice (radiografie toracică față/profil). În unele situații, s-au realizat tomografia întregului torace sau RMN. Diagnosticul de compresiune mediastinală a fost evocat pe date clinice (tuse, dispnee inspiratorie, edem în pelerină la nivelul feței, gâtului și jumătății superioare a toracelui, adenopatii generalizate, inclusiv la nivel axilar) și paraclinice (disfuncție respiratorie cu caracter restrictiv sau mixt; radiologic).

### Rezultate

Studiul a demonstrat că există o preponderență a sexului masculin (cu un raport M/F de 2,33 / 1) și a mediului rural (57% din cazuri). 83% din copii au fost diagnosticați cu Boală Hodgkin și 17% cu Limfom malign non Hodgkin.

În LMNH tip Non B (NBCL) la copil, sediul tumorii a fost în mai mult de 70% din cazuri supradiafragmatic. Tumora intratoracică, prezentă în cazuistica noastră la 50% din bolnavi, s-a manifestat prin durere, disfagie, dispnee, sindrom de venă cavă superioară

(edem cervico-facial și al brațului) însoțit de epanșament pleural.

Interesarea ganglionară a avut sediul de obicei deasupra diafragmului, iar afectarea osoasă, cutanată sau a SNC a fost rară. Clinic, 30% din pacienți au prezentat disfagie, 60% dispnee, 30% sindrom de venă cavă superioară și 50% tuse.

Motivele internării cel mai frecvent întâlnite la pacienții diagnosticați cu LMNH de tip limfoblastic, cu compresiune mediastinală au fost: tuse lătrătoare, disfonie, dispnee, edem progresiv al extremităților cefalice, la nivel cervical și torace superior și apariția unor adenopatii latero-cervicale și axilare.

În cazuistica noastră, tumorile mediastinale au fost întâlnite numai la LMNH de tip limfoblastic cu celule T. Din totalul acestor pacienți, 50% au prezentat compresiune mediastinală.

În boala Hodgkin, diagnosticul s-a bazat pe criteriile clinice, biologice, histologice și relevarea deficitului imunitar. Manifestările clinice cel mai des întâlnite au fost: febră neexplicată cu durată de minim 8 zile, anorexie, transpirații nocturne, prurit și scădere ponderală.

Dintre criteriile biologice, am urmărit:

- leucocitoză peste 12000/mmc,
- neutrofilie mai mare de 70%,
- fosfataza alcalină leucocitară crescută,
- VSH mai mare de 40 mm la o oră,
- albuminemie mai mică de 35%, creșterea alpha2globulinelor peste 10%,
- fibrinogen mai mare de 500 mg%,
- sideremie mai mică de 70 gama%,
- cupremie peste 100 microg%.

Cazuistica noastră a cuprins 40 de copii cu boală Hodgkin. La 12 copii (30%), boala a debutat prin interesarea unui singur grup ganglionar, unilateral; la 8 pacienți (20%), boala a debutat prin interesarea unui singur grup ganglionar, bilateral, iar 35% dintre copii nu au prezentat adenopatii palpabile de la prima internare.

Un aspect interesant a fost că toți cei 6 copii (15%), la care boala a debutat prin interesarea mai multor grupuri ganglionare, bilateral, au prezentat și compresiune mediastinală.

Adenopatia, manifestare cvasiconstantă la pacienții cu compresiune mediastinală

[2], este nedureroasă, ganglionii sunt mobili, neaderenți la planurile sub- sau supradiacente, fără modificări inflamatorii și ulcerative locale. Ganglionii au avut o consistență variabilă în funcție de celularitate: fermă în formele cu scleroză și elastică în formele cu predominanță limfocitară. Evoluția a fost progresivă, uneori ondulantă cu regresii tranzitorii. A predominat localizarea cervicală, mai frecvent stânga (în 60% din cazuri), în unele cazuri cu evoluție controlaterală, realizând aspectul clasic de „gât proconsular”.

Calea de diseminare a leziunilor de la nivelul ganglionilor afectați este limfatică în stadiile inițiale, și hematogenă în stadiile tardive [8]. În cazuistica noastră, tendința extensiei a fost de la nivel cervical spre fosa supraclaviculară, regiunea cervicală controlaterală și regiunea axilară, cu respectarea mediastinului. Localizările supraclaviculare s-au extins cel mai frecvent spre axilă, fiind însoțite de o interesare mediastinală și supraclaviculară. Ganglionii axilari, supraclaviculari și inghinali au fost rar interesați la debut, dar frecvent întâlniți la pacienții cu compresiune mediastinală (tabelul 1).

Localizare adenopatii	Total cazuri	Cazuri fără SCM	Cazuri cu SCM
Subangulo- mandibulare	4	1	3
Supracla- viculare	8	3	5
Axilare	9	2	7
Laterocer- vicale	18	9	9

Tabelul 1. Frecvența adenopatiilor la pacienții cu BH și SCM

La o treime din pacienții cu Boală Hodgkin în stadiu avansat, manifestările generale au reprezentat prima manifestare a bolii. Acestea au apărut cu 2-4 săptămâni înainte de prezentarea la medic și au constat în febră prelungită, rezistentă la antibiotice, cu caracter de febră septică, febră remitentă sau ondulantă și transpirații nocturne, generalizate sau localizate în jumătatea superioară a corpului. Scăderea ponderală fără o cauză evidentă a fost întâlnită la 68% din pacienți, apariția adenopatiilor la 63% din cazuri, iar pruritul și circulația colaterală la nivel toracic

și gât la 7% din cazuri. Pacienții cu Boală Hodgkin au prezentat la prima internare: dispnee (40%), tuse (27%) și polipnee (7%).

În 6% din cazuri adenopatia a fost profundă, cu prinderea ganglionilor mediastinali, fiind descoperită întâmplător, în contextul unor manifestări de compresie mediastinală (tuse, dispnee, edem în pelerină). 18 copii au prezentat adenopatii laterocervicale și 9 copii au prezentat adenopatii axilare, din care 77% cu compresie mediastinală (tabelul 1).

Manifestările extraganglionare au fost rare la debut, constituindu-se în evoluție. Mai frecvent am întâlnit:

- hepatomegalie și/sau icter prezent în evoluția bolii în 40% din cazuri;
- splenomegalie evidențiată în 60% din cazuri, precedând obișnuit afectarea hepatică;
- afectarea pulmonară tradusă de prezența tahipneei (25%), a tusei (27%), a infiltratelor pulmonare difuze;
- afectarea cardiacă relevată prin tulburări de ritm (20%), infiltrație pericardică și miocardică;
- afectarea osoasă (dureri);
- tulburări digestive exprimate prin vărsături, scaune diareice, hemoragie digestivă, determinate de interesarea tubului digestiv; apărute în evoluție la 10% din copii;
- manifestări neurologice, prezente la 10% din pacienți.

Afectarea renală, a fost redusă. Infecțiile cu germeni „oportuniști” au fost frecvente în evoluția bolii, fiind favorizate de deficitul imunității celulare.

La investigațiile paraclinice, examenul sângelui periferic a relevat:

- anemie hipocromă sau normocromă, prezentă la 60% din pacienți în momentul diagnosticării;
- numărul de leucocite a fost variabil, de la leucopenie la leucocitoză de peste 12000/mm<sup>3</sup>, creșterea leucocitelor fiind un indicator de evolutivitate a bolii;
- formula leucocitară a evidențiat creșterea numărului de neutrofile și limfopenie, traducând deficitul imunitar;
- fosfataza alcalină leucocitară a fost crescută în fazele de evoluție a bolii;

În cazuistica noastră, 9 pacienți (22,5%) au prezentat leucocitoză la prima

internare, 5 dintre ei prezentând compresie mediastinală. Pacienții cu sindrom de compresie mediastinală au avut valori mai mari, iar tendința de recidivă a fost mai mare. O dată cu începerea tratamentului, numărul de globule albe a scăzut, ajungând în scurt timp la valori normale.

Cei 40 de pacienți cu boală Hodgkin au prezentat modificări trombocitare inconstante și variabile, inclusiv la pacienții cu compresie mediastinală.

VSH-ul a crescut în fazele evolutive ale bolii și a fost în parametri normali în etapele de remisiune (fiind un indicator de evolutivitate). La prima internare, doar 8 pacienți au avut valori normale ale VSH-ului. Pacienții cu tumori mediastinale au avut valori mai mari ale VSH-lui și tendințe de recidivă mai frecvente. Astfel, 50% din pacienții cu compresie mediastinală au prezentat la internare valori ale VSH > 50, în vreme ce aceleași valori la pacienții fără compresie mediastinală au fost întâlnite la numai 21% dintre ei.

Fibrinogenul a crescut în fazele de evolutivitate a bolii. 45,45% din pacienții cu compresie mediastinală au avut la prima internare valori crescute ale fibrinogenului în vreme ce numai 15,8% din pacienții cu Boală Hodgkin, care nu prezentau semne de compresie mediastinală au avut fibrinogenul crescut la prima internare.

La pacienții cu boală Hodgkin au mai fost întâlnite: alfa<sub>2</sub> globulinele crescute; sideremia scăzută; hipererupemia (indice de activitate al bolii) și fosfataza alcalină serică crescută relevând interesarea hepatică.

Explorările imunologice au evidențiat deprimarea imunității celulare care evoluează paralel cu boala, mai ales la grupa de vârstă 4-12 ani.

Explorarea radiologică are o importanță deosebită în stadializarea bolii prin inventarierea leziunilor profunde. Adenopatiile mediastinale pot fi traduse prin opacități cu contur policiclic, localizate mai frecvent în mediastinul anterior și mijlociu, uneori cu interesare pulmonară [2, 6]. În cazuistica noastră, 12 pacienți (30%) au prezentat un mediastin mărit de volum. Dintre pacienții cu compresie mediastinală, 58% au avut un mediastin mărit de volum cu contur net și

42% cu contur policiclic. În medie, mediastinul a fost mărit cu 2 - 2,5 cm.

Cel mai frecvent, tumorile mediastinale au fost întâlnite la nivelul mediastinului antero-superior (54%). 26% din tumorile mediastinale au fost întâlnite la nivelul mediastinului posterior și 20% la nivelul mediastinului mijlociu.

Probele ventilatorii au relevat o disfuncție respiratorie restrictivă în 25% din cazuri, obstructivă la 19% din cazuri și mixtă la 5 pacienți. Spirometria a fost normală la 46% din cazuri. 40% din pacienții cu compresiune mediastinală au prezentat o disfuncție respiratorie de tip restrictiv.

Examenul histopatologic este obligatoriu în afirmarea diagnosticului de boală Hodgkin, având un rol important în stadializarea bolii și în aprecierea prognosticului.

Leziunile ganglionare sunt cele mai importante. Macroscopic ganglionul este tumefiat, neaderent, de consistență fermă, mai rar moale (în stadiul de depleție limfocitară). Suprafața de secțiune este galben pal sau rozată. Microscopic, structura foliculară și sinusoidală este înlocuită de prezența unor modificări lezionale care traduc proliferarea malignă reticulohistiocitară și reacția inflamatorie granulomatoasă.

Proliferarea malignă se traduce prin prezența unor celule anormale, celulele Reed Sternberg. Sunt celule de talie mare, cu citoplasma abundentă, slab bazofilă, cu nucleu mare, cu o membrană nucleară groasă, bilobat „în oglindă” sau polilobat „în mugur”, cu cromatina nucleară fină și un nucleol de 6-8 microni acidofil, înconjurat de un halou perinuclear - aspect de „ochi de bufniță” [2, 7].

Din punct de vedere histologic, sunt acceptate următoarele tipuri lezionale:

- Tipul I - cu predominanță limfocitară,
- Tipul II - cu scleroză nodulară,
- Tipul III - cu celularitate mixtă,
- Tipul IV - cu depleție limfocitară [1, 3, 7].

Tipul I – predominant limfocitar, se caracterizează prin infiltrație densă, nodulară, sau uniformă, limfocitară, cu limfocite mature, cu rare celule Reed Sternberg, fără fibroză și necroză; acest tip a fost prezent la 20% din pacienți și a avut un prognostic bun; A fost

întâlnit la 17% din pacienții cu compresiune mediastinală. (Tabelul 2)

Tip leziune	Total cazuri	Cazuri fără SCM	Cazuri cu SCM
Tipul I – predominant limfocitar	8	6	2
Tipul II – cu scleroză nodulară	4	4	0
Tipul III – cu celularitate mixtă	24	15	9
Tipul IV – cu depleție limfocitară	4	3	1
Total BH	40	28	12

Tabelul 2. Incidența compresiunii mediastinale la pacienții cu BH

Tipul II – cu scleroză nodulară, este forma cea mai comună, prezentă la peste 50% din copii și 70% din adolescenți. În cazuistica noastră a fost întâlnit la 8% din pacienți, nefiind înregistrat nici un caz de compresiune mediastinală. Se caracterizează prin apariția unor benzi de colagen birefringent care delimitează insule de țesut limfoid normal, conține un număr variat de celule Reed Sternberg, limfocite, eozinofile, zone de necroză și fibroză.

Tipul III – cu celularitate mixtă a reprezentat 60% din totalul pacienților cu BH și a fost întâlnit la 75% din pacienții cu BH cu SCM. Se caracterizează prin prezența de celule Reed Sternberg și a unui infiltrat celular organizat nodular (granulom), cu limfocite mari, granulocite, eozinofile, zone de necroză și fibroză.

Tipul IV – cu depleție limfocitară a fost prezent la 8% din totalul pacienților cu BH și la 7% din pacienții cu BH și SCM; se caracterizează prin prezența a numeroase celule Reed Sternberg, celule reticulare bizare, grade variabile de fibroză hialină [1, 2, 3, 6, 7].

Tipurile I și II au avut o evoluție bună raportată la tipurile III și IV, cu caracter malign, cu extensie ganglionară și viscerală rapidă.

De departe, cel mai frecvent întâlnit în cazuistica noastră a fost tipul cu celularitate mixtă reprezentând 60% din cazurile de BH și 75% din cele cu BH și SCM. Boala Hodgkin cu predominanță limfocitară a fost întâlnită la 21% din cazuri, iar tipul cu depleție limfocitară și scleroză multiplă în 11% și respectiv 8% din cazuri (tabelul 2).

Diagnosticul diferențial al tumorilor mediastinale din hemopatiile maligne s-a făcut cu:

- formațiuni tumorale localizate în mediastinul anterior: timoame, teratoame, leziuni tiroidiene și tumori mezenchimale (lipoame, fibroame);

- formațiuni tumorale localizate în mediastinul mijlociu: limfadenopatii, dilatări ale arterei pulmonare, anevrism de aortă sau de trunchi brahiocefalic, chisturi (bronhogenic, enteric, pleuropericardic);

- formațiuni tumorale din mediastinul posterior: hernii hiatale, tumori neurogene (neurinoame, neurofibroame, neurosarcoame, ganglioneuroame, feocromocitoame), meningocel, tumori esofagiene sau focare de hematopoeză extramedulară;

- sindroame adenomegalice localizate: tuberculoză ganglionară, adenite nespecifice, boala ghearelor de pisică, adenita postvaccin BCG, false adenopatii cervicale (chist dermoid, hemangiom, chist de tireoglos, limfangiom chistic);

- sindroame adenomegalice generalizate: tuberculoză miliară, sifilis, boli de collagen, sarcoidoză;

- sindroame febrile prelungite, de etiologie infecțioasă (septicemie, infecție urinară, tuberculoză, otoantrite), determinate de boli de collagen, neoplazii viscerale sau boli metabolice;

- sindroame hepatosplenomegalice de cauză infecțioasă, congestivă, tumorală sau metabolică.

### Discuții și concluzii

Limfoamele maligne non-hodgkiniene reprezintă 25% din tumorile mediastinale, la vârstă tânără. Sunt mai frecvente la sexul masculin, raportul băieți / fete fiind de 2,33/1. Clinic, se constată compresiunea căilor respiratorii și circulatorii, cu splenomegalie, leucopenie, alterarea progresivă a stării generale și evoluție foarte rapidă. În limfomul

non-Hodgkin, tumorile mediastinale sunt întâlnite la forma limfoblastică cu celule T.

La pacienții cu boală Hodgkin, compresiunea mediastinală a fost întâlnită mai frecvent la formele de tip III (celularitate mixtă) și de tip I (cu predominanță limfocitară). Nici un pacient cu forma de scleroză nodulară nu a prezentat SCM. Datorită debutului rar cu adenopatii generalizate și a simptomatologiei nespecifice, pacienții s-au prezentat tardiv la medic, astfel în momentul depistării, afecțiunea a fost mai extinsă decât părea din punct de vedere clinic.

La pacienții cu sindrom de compresiune mediastinală, VSH-ul, leucocitele și fibrinogenul au avut valori semnificativ mai crescute. De asemenea, adenopatiile axilare au demonstrat un rol important, prezența lor putând sugera existența unei tumori mediastinale. Diagnosticul cert de tumoră mediastinală poate fi pus numai prin efectuarea unei radiografii toracice, CT sau RMN.

Pacienții cu compresiune mediastinală au necesitat un număr mult mai mare de cure terapeutice și au avut o evoluție rapidă și foarte severă, staționară la tratamentul multimodal la 34% din pacienți, în special la copii cu vârstă cuprinsă între 4-12 ani. Tendința la remisiune a fost mult mai mică și mai greu de obținut, iar rata recidivelor s-a dovedit a fi superioară față de pacienții cu hemopatii maligne fără compresiune mediastinală (Tabelul 3).

	Remisiune	Favorabil	Staționar	Agravat
Cu SCM	15%	23%	39%	23%
Fără SCM	20%	46%	19%	15%

Tabelul 3. Evoluția pacienților sub tratament

Pacienții fără compresiune mediastinală au avut o evoluție favorabilă în majoritatea cazurilor.

Studiul a demonstrat că procentajul compresiunii mediastinale la debut a fost mai mare la pacienții cu LMNH. Raportat la numărul total de pacienți, numărul de cazuri cu compresiune mediastinală a fost mai mare la pacienții cu boală Hodgkin (71%), ca urmare a numărului mult mai mare de cazuri.

**Bibliografie**

1. Bild E., Miron L. - Oncology (basic concepts for students), Ed. Speranța, Iași, 2000, 90.
2. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.- Principles and Practice of Oncology 6th edition; Lippincott Williams & Wilkins Publishers, July 2001, section 45.3, 4527-4614
3. Greene L.F., Page D.L., Fleming I.D., Fritz A., Balch C.M. - AJCC Cancer Staging Handbook 6th Edition, Springer Verlag, 2002, PART XII, Lymphoid Neoplasms, 393-406.
4. Ierima A., Dimitriu A.G., Miron I. - Le syndrome de compression médiastinale dans les hémopathies malignes, Archives de pediatrie, Juin 2007, Vol. 14, No. 6, 808.
5. Kennebeck S. - Tumors of the Mediastinum, Clin Ped Emerg Med 6, Elsevier Inc., 2005, 156-164.
6. Melbye M., Smedby K.E., Lehtinen T., Rostgaard K., Glimelius B., Munksgaard L. et al. - Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma, J Natl Cancer Inst, 2007, 158-166.
7. Nicolau S., Popa I. - Oncologie Generală și Oncopediatrie, Ed. Helicon Timișoara, 1999, 50-94.
8. Ramaswamy G., Arquette M.A., Lieber L.R. - The Washington Manual of Oncology 1st edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2002 June 15, 15, 343-366.
9. Souhami L.R., Tannock I., Hohenberger P., Horiot J.C.- Oxford Textbook of Oncology, Oxford Press, February 2002, Section 15.6-15.11, 4019-4028, 4077-4135, 4188-4259.