

CZU: 616-006.441:612.017.11-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.2-76.09>

MALIGNITĂȚI HEMATOLOGICE LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

Svetlana ȘCIUCA^{1,2}, memb. coresp. AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.,
ORCID:0000-0003-1091-9419

Cristina TOMACINSCHII^{1,2}, doctorand, pediater, ORCID: 0000-0001-6351-5659

Rodica SELEVESTRU¹, conf. univ., dr. șt. med. ORCID:0000-0002-8923-3075

¹Departamentul Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

svetlana.sciuca@usmf.md

Rezumat.

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de tulburări înnăscute, cel mai des asociate cu mutații genetice specifice. Acestea se caracterizează printr-un spectru variat de manifestări clinic, tumorile maligne fiind o a doua cauză de deces în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare după infecții. În articol este prezentat cazul clinic al unui pacient, cu vârsta de 13 ani cu istoric de ataxie severă, teleangiectazii, infecții respiratoria frecvente și limfadenopatie cervicală și submandibulară diagnosticat cu IDP Ataxie Teleangiectazie în baza criteriilor ESID. Pe fundal de IDP acesta este diagnosticat și cu limfom Non Hodgkin.

Cuvinte cheie: ataxie, teleangiectazie, limfom, imunodeficiențe, malignități.

Abstract. Hematological malignancies in children with primary immunodeficiency.

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of congenital disorders, often associated with specific genetic mutations. They are characterized by a varied spectrum of clinical manifestations, malignant tumors being the second cause of death among patients with primary immunodeficiencies after infections. The article presents the clinical case of a 13-year-old patient with a history of severe ataxia, telangiectasias, frequent respiratory infections, and cervical and submandibular lymphadenopathy diagnosed with IDP Ataxia Telangiectasia based on ESID criteria. Against the background of IDP, he is also diagnosed with Non-Hodgkin's lymphoma.

Keywords: ataxia, telangiectasia, lymphoma, immunodeficiencies, malignancies.

Резюме. Гематологические злокачественные заболевания у детей с первичным иммунодефицитом.

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений, часто связанных со специфическими генетическими мутациями. Они характеризуются разнообразным спектром клинических проявлений, при этом злокачественные опухоли занимают второе место среди причин смерти больных с первичными иммунодефицитами после инфекций. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 13 лет с тяжелой атаксией, телеангиэктазиями в анамнезе, частыми респираторными инфекциями, шейной и подчелюстной лимфаденопатией с диагнозом IDP Ataxia Telangiectasia на основании критериев ESID. На фоне ИДП у него также диагностирована неходжкинская лимфома.

Ключевые слова: атаксия, телеангиэктазии, лимфомы, иммунодефициты, злокачественные новообразования.

Introducere.

Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup heterogen de tulburări înnăscute, cel mai des asociate cu mutații genetice specifice [3,8]. Datorită progreselor în biologia moleculară și utilizării frecvente a secvențierii, au fost identificate peste 450 de defecte genetice asociate cu imunodeficiențe [3]. În imunodeficiențele primare este afectată dezvoltarea și/sau funcționarea uneia sau a mai multor componente ale sistemului imun [7] urmate de diverse manifestări clinic cum ar fi predispoziție înaltă pentru infecții recurente sau prolongate, fenotipuri de dereglare imună (atopie severă, alergii, autoimunitate,

inflamație necontrolată, limfoproliferare), precum și predispoziție pentru malignități [9].

Tumorile maligne reprezintă o a doua cauză de deces în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare [4,11]. Conform USIDNET (Rețeaua de imunodeficiențe primare din Statele Unite) între 2003 și 2015, pacienții au prezentat un exces de risc relativ pentru malignități de 1,42 ori în comparație cu populația generală ajustată în funcție de vârstă [6]. Printre tumorile întâlnite în imunodeficiențele primare cele mai frecvente au fost cele hematologice, preponderant limfoide, cu o creștere semnificativă ale limfomului la bărbați (de 10 ori) cât și la femei (de 8,34 ori) [6,13].

Din considerentul rarității IDP, incidența exactă a tumorilor maligne în populația pediatrică este greu de stabilit. Cu toate acestea, riscul de dezvoltare a cancerului pe parcursul vieții la copiii cu IDP a fost estimat la 4 - 25% [2]. În patogenia malignităților IDP asociate, cel mai important mecanism descris a fost compromiterea mecanismului de imunosupraveghere mediată de celule și funcția imună afectată, care joacă un rol semnificativ în protecția antitumorală [1]. Alte mecanisme fiind legate de defectele în repararea și stabilitatea ADN-ului, predispoziția genetică, virusurile oncogene, inflamația persistentă a țesuturilor și factorii iatrogeni (radiațiile) [5].

Demonstrăm cazul clinic al unui băiat cu imuno-deficiență primară pe fundalul căreia se asociază o malignitate hematologică.

Caz clinic.

Pacientul în vârstă de 13 ani este internat cu acuze la tuse uscată, febră până la 39.9° C, apatie, slăbiciune general, ataxie și limfadenopatie cervicală. Din spusele părinților copilul se consideră bolnav cu acuzele sus menționate de aproximativ 2 săptămâni, fiind consultat de medic oro-maxilo-facial în anterior și recomandat tratament antibacterian, dar fără ameliorare clinică.

Obiectiv copilul era suferind cu facies palid, apatic, poziție pasivă (ataxie severă), cu teleangiectazii la nivelul maxilarului și sclerelor. Dezvoltare fizică era submedie, cașectic. Tesutul adipos subcutanat, muscular slab dezvoltate. Ganglionii limfatici periferici se palpeu cervicali bilateral, diametru 1,5-2 cm, submandibulari 1.5-2 cm, duri, neaderenți, indolori. În plămâni auscultativ raluri umede pe toată aria pulmonară, raluri unice crepitante bilateral inferior. FCC 90 bătăi/min, zgomote cardiace ritmice, sonore. Abdomenul moale, indolor la palpare, ficatul: +1,5+2,0 cm elastic, splina nu se palpa. Examenul neurologic: conștiință clară, sensibilitate normală; hipotonie, hipotrofie musculară; dizartrie; ataxie, mers ebrios doar cu însoțitor.

Din antecedentele personale cunoaștem că e un copil născut la termen dintr-o familie non-consanguină. Dezvoltarea neuro-psihică este considerată întârziată, copilul începând să meargă la 1,3 ani, având un mers instabil, nesigur, ulterior pășind și mai dificil. Fiind ulterior la evidența medicului neurolog cu paralizie cerebrală infantilă. Este frecvent bolnav (IRA>10 ori/an), în anamnezic: Pielonefrită cronică. Pancreatită acută.

Din investigațiile paraclinice, în hemoleucogramă copilul prezenta o anemie de gradul I cu un VSH accelerat. Luând în considerare frecvența episoadelor infecțioase în istoricul pacientului au fost efec-

tuate investigații imunologice: în imunofenotiparea limfocitară înregistrându-se un CD3 scăzut (44%, N=65 - 79%) și un CD16 crescut (29%, N=6-18%), iar la nivelul imunoglobulinelor serice: IgA=0 mg/dl, IgG<320 mg/dl, IgM=1410 mg/dl (N=22-240).

Luând în considerare prezența ataxiei marcate, teleangiectaziilor oculocutane și modificărilor din imunograma umorală și imunofenotipare a fost dozată și alfa-fetoproteina, valori crescute ale acesteia fiind un criteriu de diagnostic, la pacient fiind de 477,8 (N<7).

Din investigații imagistice a fost efectuată o radiografie pulmonară care a evidențiat hili reactivi, fără opacități patologice în plămâni, iar la CT pulmonar ganglionii limfatici paraaortali pe stânga până la 0,9 x 1,4 cm (N 1,0-1,3 cm), bronhopulmonari pe dreapta 1,2 x 1 cm, pe stânga 0,7; axilari pe stânga până la 1,8 x 2,7 cm; cervicali bilateral până la 1,3 cm; submandibulari până la 1,4 cm. Aspect imagistic la CT pulmonar mai mult caracteristic pentru fibroză locală subpleurală în proiecția S5 pe dreapta.

Programul explorativ al pacientului a inclus efectuarea biopsiei din ganglionul limfatic cervical și cercetări histologice, care au confirmat diagnosticul de limfom Non Hodgkin, tip DLBCL. Pacientul a fost transferat în instituție specializată de profil oncologic, unde a fost administrată chimioterapie conform protocolului prin CHOP cu doză redusă, tratamentul a fost bine tolerat, în ciuda neutropeniei cu mucozitei de gradul 3 și febrei neutropenice.

Evolutiv pacientul face varicela, infecție generalizată, decedând din cauza insuficienței multiple de organe.

Discuții și concluzii.

Pentru stabilirea diagnosticului de imunodeficiență primară tip Ataxie Teleangiectazie este necesară întrunirea unor criterii: ataxie plus cel puțin două din următoarele (teleangiectazie oculocutanată; valori crescute ale alfa-fetoproteinei până la de zece ori mai mare față de normă; translocăție 7;14 evidențiată pe cariotip; hipoplazia cerebelului evidențiată prin RMN).

Copilul din cazul descris mai sus [12] prezenta o ataxie severă plus încă trei din criteriile enumerate, fiind stabilit diagnosticul de Ataxie Teleangiectazie (AT) sau sindrom Louis Bar după autor.

Pacienții cu AT prezintă o incidență mai mare decât populația generală pentru tumori (estimat la 12%) cu o vârstă medie de diagnostic de 9 ani [10]. La acești pacienți la etapele evolutive cel mai frecvent sunt asociate neoplaziile limfoproliferative; într-un studiu pe 108 pacienți AT cu neoplazii, 48 (44%) prezentau limfom non-Hodgkin.

Tratamentul malignităților limfoide asociate cu AT preexistentă necesită o planificare extraordinar de atență și precauție atât chimioterapeutică, cât și radioterapeutică din cauza defectului de reparare a ADN [10].

Sistemul imun este unic, protejându-ne de agenții infecțioși și, de asemenea, de celulele maligne. În cazul pacienților cu IDP trebuie să fie conștienți/vigilenți de de tendința crescută de cancer la acești pacienți. Orice limfadenopatie și/sau febră inexplicabilă impun consultul unui medic oncolog pediatru.

Articolul a fost realizat în cadrul Proiectului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”. Cifra proiectului nr. 20.80009.8007.06. Perioada integrală de realizare a proiectului 2020–2023.

Bibliografie.

1. Abolhassani H., Wang Y., Hammarstrom L., Pan-Hammarstrom Q. Hallmarks of cancers: primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2021;12: 720025
2. Bomken S., van der Werff Ten Bosch J., et al. Current understanding and future research priorities in malignancy associated with inborn errors of immunity and DNA repair disorders: the perspective of an Interdisciplinary Working Group. *Front Immunol.* 2018;9:2912
3. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66–81.
4. Filipovich A., Mathur A., Kamat D., et al. Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. *Immunodeficiency.* 1994;5(2):91–112.,
5. Haas O.A. Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol.* 2018;9:3136
6. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., et al. Cancer in Primary Immunodeficiency Diseases: Cancer Incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* (2018) 141(3):1028–35.
7. McCusker C., Upton J., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61
8. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96–128.
9. Raje N., Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:599–623.
10. Sandoval C., Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique,* 2003, 40.3: 162–166
11. Tiri A., Masetti R., Conti F., et al. Inborn errors of immunity and cancer. *Biology (Basel).* 2021;10(4):313
12. Tomacinschii C., et al. ABCL-311: The Burden of Non-Hodgkin Lymphoma Developed in an Ataxia Telangiectasia Child. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2020, 20: S272-S273.
13. Tomacinschii C., et al. Non-Hodgkin Lymphoma Developed in yhe clinical curs of a child with Wiskott Aldrich syndrome. *Clinical lymphoma myeloma and leukemia.* 2021, Vol. 20. P. 97. S395.