

LIMFOM BURKITT CU LOCALIZARE INTESTINALĂ LA COPIL - PREZENTARE DE CAZ*

Șt. C. Chicoș¹, A. Beznea¹, Gica Romina Chebac¹, Maria Ceașu², M. Ceașu³

¹ Secția Chirurgie I

² Laboratorul anatomie patologică

Spitalul Clinic Județean de Urgență Galați

³ Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare în domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale „Victor Babeș” București

SMALL BOWEL BURKITT LYMPHOMA AT THE CHILD. CASE REPORT (Abstract): Burkitt lymphoma localised at the small bowel is very rare. We present the case of a 7 years old child admitted into the hospital for acute appendicitis. During the surgical procedure we found a tumor localised on the last segment of the small bowel. We performed appendectomy associated with segmental resection of intestine where the tumor was, with end to end enteroenterostomy. The microscopic pathological exam showed the infiltration of the intestinal wall with lymphocytes and macrophages with an overall appearance of „starry sky”. Immunohistochemistry revealed malignant B type lymphocytes CD 20 positive, CD 68 positive macrophages and a Ki-67 proliferation index rate of 85%. These findings certified the diagnosis of Burkitt lymphoma. The postoperative course was uneventful. Conclusion: The Burkitt lymphoma of the small bowel can be a „surprising” intraoperatively diagnosis. The treatment of this tumor is surgical procedure (resection of the intestine) associated with chemotherapy.

KEY WORDS: LYMPHOMA, BURKITT, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, CD20 POSITIVE LYMPHOCYTES, CD68 POSITIVE MACROPHAGES

INTRODUCERE

Limfoamele maligne constituie aproximativ 10 – 15% din tumorile maligne ale intestinului subțire. Sunt localizate mai frecvent pe ileon, datorită prezenței din abundență a țesutului limfoid la acest nivel. Sunt tumori ale sistemului imun și pot fi primare sau secundare.

Localizarea digestivă a limfomului primar este cea mai frecventă localizare extra-ganglionară. Majoritatea limfoamelor sunt secundare.

La copii, limfomul reprezintă neoplasmul cu cea mai mare frecvență în Orientul Mijlociu și în anumite țări africane. În emisfera occidentală el se situează pe locul doi după tumoarea Wilms.

La adulți, predomină localizarea pe jejun, iar la copii pe ileonul terminal; apendicele și cecul sunt interesate în aproximativ 80% din cazuri. Întinderea leziunilor este corelată se pare, cu gradul de imunitate al organismului. La bolnavii cu deficit imun important apar în general, leziuni extinse. Leziunile extensive, corespund unor forme clinice grave, cu diseminări la distanță și interesarea măduvei osoase. De remarcat faptul că, în plus, copiii dezvoltă forme histologice agresive, predominant tipul nediferențiat.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnav RM, 7 ani, sex masculin, mediul urban, se internează în urgență cu dureri abdominale localizate periombilical și la nivelul fosei iliace drepte, grețuri, vărsături, simptomatologie instalată în urmă cu 2-3 zile.

* Lucrare prezentată la A IV-a Conferință Internațională de Chirurgie, Iași, 19-22 octombrie 2006.

Examenul clinic, la internare, pune în evidență abdomen normal conformat, mobil cu respirația, dureros la palparea fosei iliace drepte și periombilical unde se constată și apărare musculară; ficatul este la rebord, iar splina nepalpabilă.

Probele biologice la internare evidențiază leucocitoză (11.000/mmc) cu neutrofilie (76%).

Cu diagnosticul prezumtiv de apendicită acută se intervine chirurgical, cu anestezie generală cu intubație oro-traheală. Intraoperator se constată apendicită acută catarală pentru care se practică apendicectomie cu bont liber și mezoplastie (P.O. 172/3.02.2005). La explorarea ultimei anse ileale se constată prezența unei tumori stenozante la nivelul ileonului terminal la aproximativ 25 – 30 cm de valvula ileocecală. Se practică enterectomie segmentară ileală cu entero-enteroanastomoză termino-terminală. Evoluția postoperatorie a fost simplă, cu externarea bolnavului la 8 zile postoperator.

Histopatologic, s-au constatat fragmente de perete de intestin subțire (ileon), cu infiltrare tumorală masivă și difuză, cu celule limfoide de talie medie și numeroase macrofage cu corpi apoptotici, prezentând în anamblu aspectul de „cer înstelat” (Fig. 1). Ganglionii limfatici mezenterici au prezentat hiperplazie limfoidă foliculară reactivă și histiocitoză sinusală.

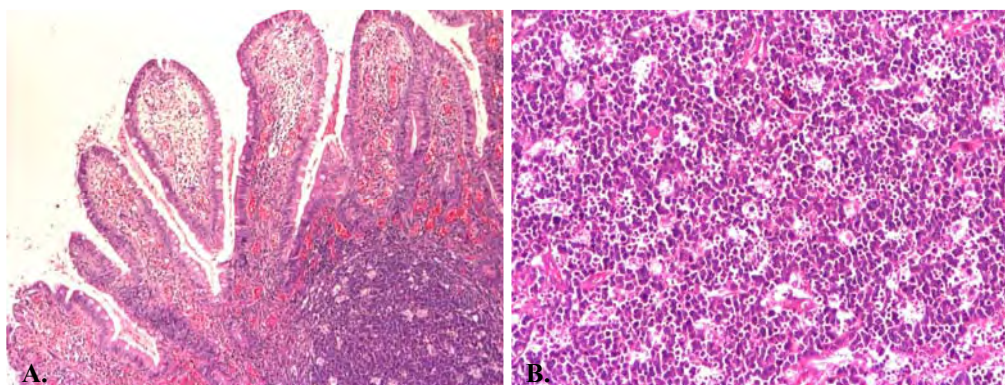


Fig. 1 Perete de ileon cu infiltrat tumoral limfoid

A. aspect de ansamblu (HE, ob. x4); B. infiltrare tumorală întinsă cu limfocite de talie medie și macrofage cu citoplasma ce conține corpi apoptotici, ce dau în ansamblu aspectul de „cer înstelat” (HE, ob. x10)

Imunohistochimic s-au constatat:

- L 26 (CD 20) pozitiv difuz în celulele tumorale (Fig. 3),
- UCHL 1 pozitiv în frecvente limfocite mici și negativ în tumoră (Fig. 4),
- CD 68 pozitiv în frecvente macrofage cu corpi apoptotici (Fig. 5),
- Bcl-2 negativ în tumoră, pozitiv în limfocite mici dispersate intratumoral și în limfocite mici la periferia plăcilor Peyer,
- indicele de proliferare Ki-67 pozitiv ~ 80-85% în limfocitele tumorale (Fig. 6),
- Bcl-6 negativ,
- virusul Epstein Barr (EBV) negativ.

Aspectul histopatologic și testele imunohistochimice au pledat în final pentru un limfom malign non-Hodgkin cu celula medie B tip Burkitt.

DISCUȚII

Din punct de vedere histologic limfoamele pot fi hodgkin (LH) și non-hodgkin (LNH).

După studiul markerilor de pe suprafața celulelor, limfoamele maligne pot fi cu celule B sau T.

Limfoamele cu celule B pot fi de tip occidental, asociate cu un sindrom de malabsorbție important sau de tip mediteraneean.

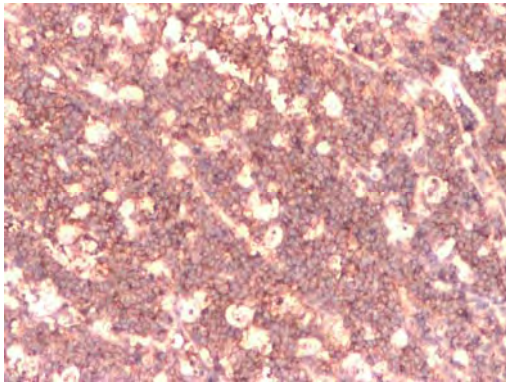


Fig. 3 Imunoreacție intens pozitivă difuz pentru L 26 (CD 20) în limfocite B de talie medie (imunohistochimie, ob. x10)

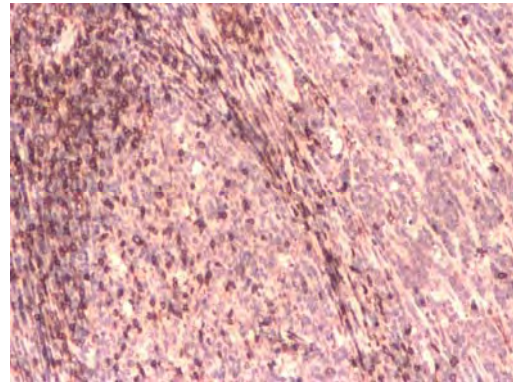


Fig. 4 Imunoreacție pozitivă pentru UCHL 1 (CD 45RO) în frecvente limfocite mici T helper reactive peritumoral (imunohistochimie, ob. x10)

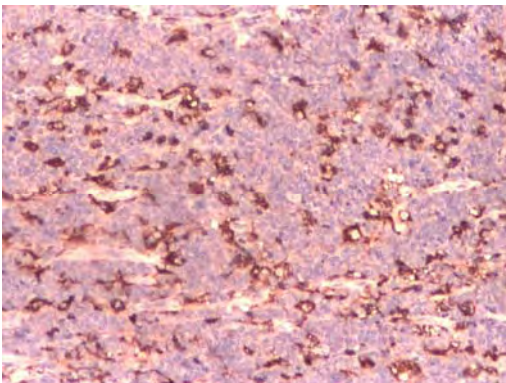


Fig. 5 Imunoreacție pozitivă pentru CD 68 în frecvente macrofage cu corpi apoptotici, (imunohistochimie, ob. x10)

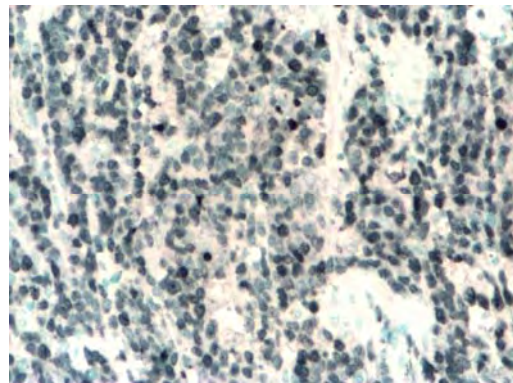


Fig. 6 Imunoreacție pozitivă ~ 85% pentru Ki-67 în limfocitele tumorale (imunohistochimie, ob. x20)

Cauza determinantă a LNH nu este cunoscută. Există o legătură între unele virusuri și forme histologice de limfoame (de ex. între virusul Epstein Barr și limfomul Burkitt). Este cunoscută dezvoltarea limfomului gastro-intestinal ca o complicație a bolii celiace (sprue) care dezvoltă limfoame în porțiunea proximală a jejunului cu aspect multifocal.

Hiperplazia limfoidă nodulară a intestinului este frecvent întâlnită în etiopatogenia limfomului malign. Bolile inflamatorii ale intestinului (colite ulcerose, boala Crohn) cresc riscul apariției limfomului malign. Deficitele imunitare (insuficiența imunoglobulinică primară, sindromul imunodeficienței câștigate etc.) favorizează apariția acestor tumori.

LNH de tip occidental se prezintă sub forma unor tumori unice sau multiple, localizate pe unul sau mai multe segmente intestinale, situate la distanță una de alta, separate de mucoasă normală. Au aspect polipoid, anevrismal, ulcerativ sau stenozant inelar. Limfoamele de acest tip pot fi cu: malignitate redusă (polipoza limfomatoasă) sau cu malignitate crescută (tumori de tip Burkitt) [1,2]. Invazia ganglionară regională este constantă.

LNH de tip mediteraneean se întâlnește la adultul tânăr, între 15 – 40 de ani, fiind răspândit mai ales în Orient, America de Sud și bazinul mediteraneean [3].

LNH cu celule T apar la bolnavii cu boală celiacă și prezintă în ser anticorpii caracteristici bolii celiace.

Tabloul clinic al limfoamelor cu localizare intestinală este inițial nespecific; ulterior, prin creșterea în dimensiuni a formațiunilor, se instalează simptomatologia de tip tumoral. Durerea este frecvent întâlnită, dar este variabilă ca localizare și caracter. Uneori poate fi surdă, persistentă, imprecis localizată, exacerbată de ingestia de alimente. Alteori, poate apare în pusee, sub formă de crampe, corespunzând unor episoade de invaginație [4].

Alte manifestări clinice sunt sindroamele subocluzive și hemoragia digestivă inferioară. Distensia abdominală este prezentă în cazul leziunilor cu localizare intestinală distală. Diareea, fără a avea un caracter aparte, este prezentă mai ales în limfoamele cu celule B. Examenul obiectiv poate constata la 1/3 din pacienți prezența unei formațiuni de consistență relativ dură, imprecis delimitată.

Semnele generale (febră, inapetență, scădere în greutate, subfebrilitate) traduc, de regulă, impregnarea sistemică și marchează un stadiu avansat al bolii.

În stadiile avansate pot apare ascita, adenopatia generalizată și hepatosplenomegalia.

Boala poate debuta ca urgență chirurgicală mai frecvent ca ocluzie și mai rar ca peritonită prin perforație.

Ocluzia, atunci când survine, este produsă cel mai frecvent prin obstrucție, dar se poate și prin invaginație [5].

Metode de explorare paraclinică:

Limfoamele primitive intestinale necomplicate produc puține modificări ale *probelor biologice*; leucograma în limfoamele primitive intestinale este normală (constituind de altfel, și un criteriu pentru stabilirea caracterului primitiv al tumorilor); VSH nu este specifică, dar creșterea sa poate orienta continuarea investigațiilor; examenul sumar de urină poate evidenția proteinuria pentru aprecierea implicării renale; hipercalcemia, hiperuricemia, creșterea LDH, modificările ionogramei și prezența acidozei pot reflecta complicații ale limfoamelor.

Probele hepatice pot deveni alterate atunci când ficatul este implicat. Electroforeza poate evidenția prezența paraproteinelor. Imuno-electroforeza permite identificarea și cuantificarea paraproteinelor. Puncția medulară și cea osoasă trebuie practicate la toți bolnavii, pentru a aprecia interesarea măduvei. Puncția lombară cu citologie, permite evidențierea afectării sistemului nervos central.

Examenul radiologic: Aspectul considerat caracteristic este cel de infiltrare a peretelui intestinal, cu ulceratii și anomalii ale mucoasei. Uneori se pot observa stenoze segmentare, precum și dilatații supraiacente ale acestora. Radiologic, diagnosticul diferențial al limfoamelor se face cu enterita regională, limfangiectazia, enterita cu eozinofile, tuberculoza, histoplasmoza, giardioza, carcinomatoza, boala celiacă, boala Whipple [5]. În mod particular, diagnosticul cu enterita regională poate fi dificil, cele două boli având un aspect radiologic foarte asemănător [4].

Examenul endoscopic permite uneori, recoltarea de material biopsic. Stabilirea diagnosticului de LNH în afara actului operator, este extrem de importantă, întrucât în cazurile care nu se manifestă cu complicații chirurgicale (ocluzie, perforație, hemoragie) se poate institui de la început tratamentul medical. Una din indicațiile majore ale enteroscopiei o constituie sindroamele de malabsorbție, la originea cărora se pot afla uneori limfoame de intestin subțire.

Ecografia abdominală poate stabili dimensiunile și caracterele tumorii. De asemenea, se pot evidenția determinările secundare ale bolii și adenopatiile.

Tomografia computerizată permite vizualizarea tumorilor, în special folosindu-se de substanța de contrast introdusă în lumenul intestinal; se pot aprecia invadarea maselor ganglionare limfatice, interesarea hepatică și splenică, precum și alte determinări secundare ale bolii importante pentru stadializare.

Diagnosticul este rareori stabilit în etapa asimptomatică a bolii. Pentru diagnosticul de tumoră de intestin subțire, examenul radiologic este cel mai valoros. Examenul biochimic,

hematologice și imunologice nu aduc argumente pentru precizarea existenței limfomului. În absența sindromului de malabsorbție, a infecției sau a altor complicații, testele de laborator constată frecvent o anemie. Atunci când există malabsorbția, se instalează hipoproteinemia cu hipoalbuminemie, care pot fi consecința unui aport insuficient sau pierderii de proteine prin enteropatie. Se constată o diminuare a valorilor serice ale calciului, potasiului și magneziului [5].

Tratamentul limfoamelor maligne intestinale

Tratamentul chirurgical rămâne esențial și constă în enterectomie și limfadenectomie regională. Rezecția tumorii previne complicațiile și crește efectul chimioterapiei sau al iradierii.

Chimioterapia este tratamentul de elecție al LNH cu înalt grad de malignitate. Eficacitatea este mult mai mare în asociere cu chirurgia și radioterapia [7].

Rezultatele tratamentului multimodal sunt favorabile. Supraviețuirea la distanță depinde de stadiul evolutiv al limfomului, ca și de gradul de malignitate. Supraviețuirea la 5 ani este de 69 – 80% în formele cu malignitate crescută.

CONCLUZII

Limfomul malign nonhodgkin tip Burkitt al ileonului este o entitate clinică rar întâlnită în practica chirurgicală. Tabloul clinic este nespecific. Diagnosticul preoperator este dificil și poate fi sugerat de ecografie sau tomografia computerizată; în unele cazuri prezența masei tumorale poate constitui o surpriză intraoperatorie. Diagnosticul este precizat de examenul histopatologic la parafină și imunohistochimie. Explorarea ileonului terminal de rutină la orice apendicectomie este obligatorie. Tratamentul chirurgical constă în enterectomie și limfadenectomie regională, asociat cu chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE

1. Dennie V, Jones J, Bernard L, Philip S. Intestinal lymphomas, including immunoproliferator small intestinal disease, In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998. p. 980-993.
2. Petrov L. Limfoamele maligne non-hodgkiniene primare intestinale. In: Grigorescu M, Pascu O, editori. *Tratat de gastroenterologie clinică*. București: Ed. Tehnică; 1996. p. 613-620.
3. Angelescu N. Tumorile maligne ale intestinului subțire. In: Constantinescu C, editor. *Actualități în chirurgie*. București: Ed. Medicală; 1989; p. 128-130.
4. Popescu I, Șerbănescu M. *Tumorile intestinului subțire*. București: Ed. Medicală. 1988; p. 414-435.
5. Pleșa C. Tumorile intestinului subțire. In: Angelescu N, editor. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Ed. Medicală; 2003. p. 1587-1588.
6. Baliga K, Demos T C. The view box your diagnosis? Non Hodgkin lymphoma, leiomyoma, leiomyosarcoma, adenocarcinoma, carcinoid. *Illinois Med J*. 1982; 77: 188-199.
7. Dumitrașcu DL. Tumorile intestinului subțire. In: Grigorescu M, Pascu O, editori. *Tratat de gastroenterologie clinică*. București: Ed. Tehnică; 1996. p. 602-613.
8. Rosai J. Gastrointestinal Tract - *Ackerman Surgical Pathology*. Mosby, 9th edition; 2004. p. 735-737.
9. Fletcher CD. *Diagnostic histopathology of tumors*. Churchill Livingstone, vol. I, ed. II, 2001. p. 375-378.