

## LIMFOM MALIGN MIXT CU LOCALIZARE MULTICENTRICĂ - PREZENTARE DE CAZ

Maria-Gabriela Aniței<sup>1</sup>, D.C. Mariciuc<sup>2</sup>, D.V. Scripcariu<sup>3</sup>, V. Scripcariu<sup>2</sup>

1. doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, România
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, România
3. Student, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, România

**MIXED MALIGNANT LYMPHOMA (HODGKIN'S AND NON HODGKIN'S TYPE) WITH MULTIPLE DIGESTIVE LOCATIONS - CASE REPORT (ABSTRACT):** Introduction. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas are malignant disorders of lymphoid tissues, whose diagnosis is strictly histopathological. The treatment of malignant lymphoma is multidisciplinary and has to be adapted to each case. Material and methods. We report the case of a female patient 35 years old diagnosed initially with Hodgkin's disease nodular sclerosis type with middle spleen location. After initial surgical treatment, followed by chemotherapy, she developed a non-Hodgkin's malignant diffuse lymphoma with large B cell CD20+ located in lung and then in the digestive tract (duodenum, jejunum) and left adrenal gland. Conclusions. The peculiarity of this case is the association of two types of lymphoma, Hodgkin's and non-Hodgkin's, located predominantly in the digestive tract. Poor prognostic factors are analyzed.

**KEYWORDS:** LYMPHOMA, HODGKIN, NON-HODGKIN, SPLENECTOMY, PANCREATICO-DUODENECTOMY.

Corespondență: Dr. Maria-Gabriela Aniței, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași, România: dr.mgabriela@gmail.com\*.

### INTRODUCERE

*Boala Hodgkin* (BH) este o afecțiune malignă a țesutului limfoid, al carei diagnostic se bazează pe un criteriu strict morfologic: prezența celulelor Sternberg-Reed pe fondul unui infiltrat celular limfoid polimorf și variabil [1,2]. Afecțiunea are o frecvență maximă către vârsta de 30 de ani, o nouă creștere înregistrându-se după vârsta de 50 de ani [3]. În etiologia afecțiunii nu poate fi incriminat cu certitudine factorul genetic sau de mediu (virusul Epstein-Bar), deși studii recente evidențiază prezența genomului viral în celulele tumorale la 20-30% dintre pacienții investigați [1-3].

Debutul bolii Hodgkin este în general ganglionar unicentric, iar extinderea se realizează în sensul fiziologic al fluxului limfatic, către teritoriile ganglionare adiacente. Formele generalizate de la început sunt rare. Extinderea pe cale hematogenă precoce este rară, aceasta explicând invazia splenică fără atingerea stațiilor ganglionare intermediare. Pe această cale apar diseminări extraganglionare (40%): medulare, pulmonare, hepatice, cerebrale, cutanate, digestive.

---

\* received date: 21.02.2011

accepted date: 24.04.2011

*Limfoamele maligne non-hodgkin* (LMNH) reprezintă proliferări celulare maligne monoclonale, având ca punct de plecare țesutul limfoid. Sunt afectate limfocitele B și T, cu o expresie clinică și evoluție spontană foarte variată în funcție de forma anatomopatologică.

Spre deosebire de boala Hodgkin, la debut sunt afectate mai multe teritorii ganglionare, iar implicarea teritoriilor extraganglionare este mai frecventă (unica manifestare în unele cazuri). Extinderea LMNH este mai puțin sistematizată decât a BH. Astfel, se sugerează o origine multicentrică (și nu unicentrică), precum și un mod diferit de diseminare. Evoluția naturală a bolii este mai scurtă și, în absența tratamentului, evoluția este de regulă letală [1,2,4].

Diagnosticul LMNH este strict histologic. Clasificarea REAL/OMS (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) este bazată pe principiile imunologice ale limfoamelor recunoscute de Lennert, Lukes și Collins. Aceasta include toate neoplaziile limfoide descrise până la momentul apariției ei.

Odată diagnosticul stabilit este necesară realizarea unui bilanț de extensie cât mai complet pentru identificarea tuturor situsurilor tumorale inițiale, cu rol prognostic și de orientare a atitudinii terapeutice [5,6]. Aceasta se realizează conform clasificării stadiale anatomo-clinice Cotswold pentru boala Hodgkin, respectiv Ann Arbor pentru LMNH.

Managementul terapeutic actual realizează vindecarea într-o proporție mică, dar cu posibilități importante de prelungire a supraviețuirii și ameliorarea calității vieții [4,7].

### **PREZENTARE DE CAZ**

Pacienta D.V. în vârstă de 35 ani, din mediul urban, cu antecedente personale fiziologice și patologice ne semnificative, prezintă în luna martie 2007 prurit cutanat generalizat și scădere ponderală (10 Kg în 4 luni). În septembrie 2007 se adresează clinicii de medicină internă acuzând durere intensă în etajul abdominal superior cu iradiere posterioară, însoțită de inapetență și greață. Biologic se evidențiază hiperamilazemie și hiperamilazurie, cu valori mult crescute care involuează în dinamică, leucocitoză și hipercolesterolemie.

Investigațiile imagistice (examen computer tomografic abdominal) evidențiază aspecte de pancreatită acută formă edematoasă, iar la nivelul hilului splenic se descrie o formațiune cu dimensiuni de 7/6/5,5 cm, interpretată ca hematom / infarct splenic în contextul pancreatitei acute (complicații rare), dar nu poate fi exclusă o formațiune expansivă solidă.

Pacienta a beneficiat de tratament medical conservator, cu evoluție favorabilă, fiind externată cu recomandarea de a se adresa serviciului de chirurgie în vederea reevaluării și tratamentului chirurgical al formațiunii splenice.

În luna octombrie 2007 pacienta se prezintă din nou pentru durere în hipocondrul stâng, prurit generalizat, scădere ponderală, fără adenopatii palpabile superficiale, cu diagnosticul de internare de tumoră splenică. Biologic se evidențiază sindrom anemic ușor, sindrom inflamator prezent (GA = 10 600/mm<sup>3</sup>; VSH 1h = 61 mmHg; VSH 2h = 106 mmHg). Radiografia toracică nu evidențiază aspecte patologice.

După pregătirea preoperatorie se intervine chirurgical electiv, explorarea intraoperatorie evidențiind o formațiune tumorală centrosplenică. Se practică splenectomie cu o evoluție postoperatorie favorabilă.

Diagnosticul histopatologic al piesei chirurgicale a fost de limfom Hodgkin cu fibroză nodulară. Se evidențiază astfel un caz neobișnuit de boală Hodgkin cu localizare splenică. Examenul imunohistochimic efectuat evidențiază *boală Hodgkin tip 2 scleroză nodulară*.

În noiembrie 2007 pacienta se adresează Clinicii de Hematologie pentru tratament adjuvant. În vederea stabilirii bilanțului de extensie, pacienta efectuează CT toraco-abdominal nativ și cu substanță de contrast care evidențiază la nivel pulmonar o masă de țesut moale cu dimensiuni 5/2/2 cm. (antero-posterior/transvers/cranio-caudal) localizată în segmentul apico-posterior al lobului inferior drept și o imagine nodulară cu diametrul de 0,6 cm, bine delimitată la nivelul segmentului lateral al lobului mijlociu drept, fără leziuni abdominale decelabile.

Aceste aspecte au permis încadrarea (conform clasificării anatomo-clinice Ann Arbor-Cotswold) în *Boala Hodgkin tip scleroză nodulară – STADIUL III E B* (Stadiul III – reprezintă implicarea ganglionară de ambele părți ale diafragmului, E - invadarea unui organ extralimfatic – pulmon, B – semne de evolutivitate prezente: scăderea ponderală, febra, transpirații nocturne).

Se inițiază tratament chimioterapic tip ABVD – 6 cure: Adriablastina 40 mg; Bleomicina 15 mg; Vincristina 2 mg; Dacarbazina 600 mg, cu fenomene de intoleranță digestivă moderată.

În februarie 2008, în vederea evaluării răspunsului la chimioterapie, se practică CT toraco-abdominal cu menținerea imaginii pulmonare descrise anterior. Examenul PET-CT efectuat în iunie 2008, confirmă *masă de țesut moale situată la nivelul pulmonului drept în segmentul 6, dorsomedial, 3,2/2 cm, avidă pentru radiotrasor, fără alte zone de hipercaptare sau semne de boală Hodgkin în restul organismului*. Pacienta este dirijată către un serviciu de chirurgie toracică unde se practică segmentectomie tipică segment Fowler, cu rezecție atipică lob mediu cu evoluția postoperatorie favorabilă, cu reexpansie pulmonară completă. Rezultatul examenului histopatologic evidențiază parenchim pulmonar cu infiltrare neoplazică de LMNH cu celulă mare B, CD 20+. Se ridică astfel dilema: era diagnosticul inițial de boală Hodgkin cu localizare splenică eronat, sau suntem în fața unui caz extrem de neobișnuit de limfom malign mixt?

Examenul imunohistochimic al celor 2 piese chirurgicale (splina și formațiunea pulmonară) confirmă prezența unui limfom malign mixt: *Boala Hodgkin tip scleroză nodulară cu localizare centrosplenică și Diffuse large B cell lymphoma CD20+ cu localizare pulmonară*. Cazul devenea astfel extrem de neobișnuit prin două aspecte: boala Hodgkin cu afectare doar subdiafragmatică și asocierea a 2 limfoame diferite apărute concomitent sau la un interval de timp scurt între ele.

Postoperator, pacienta beneficiază de chimioterapie de linia I pentru LMNH în Clinica de Hematologie: 5 cure R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicin, Adriamicin), Vincristin (Oncovin) și Prednisolon) și 2 cure R-CEOP (Ciclofosfamida, Epirubicin, Vincristin [Oncovin] și Prednisone). Evaluarea răspunsului la chimioterapie s-a realizat prin CT toraco-abdominal care a evidențiat absența adenopatiilor mediastinale și absența adenopatiilor abdominale și pelvine. Dar era obiectivul tratamentului atins? Se obținuse remisiune completă?

La un an de la diagnosticul inițial pacienta complet asimptomatică, este reevaluată clinic și imagistic. Aspectul CT este sugestiv pentru infiltrație limfomatoasă a duodenului, primelor anse jejunale și a glandei suprarenale stângi.

Biopsia endoscopică a duodenului II confirmă diagnosticul de LMNH cu celule mari B, difuz cu localizare intraabdominală.

Evoluția ulterioară devine nefavorabilă, cu alterarea stării generale și modificarea probelor biologice: hepatocitoliză, colestază și creșterea LDH. Pacienta efectuează 2 cure de polichimioterapie de linia a II-a pentru LMNH, incluzând: Cisplatin, Gemzar, Mabthera. Evoluția bolii este nefavorabilă la aceasta adăugându-se și efectele secundare ale chimioterapiei: icter sclero-tegumentar, astenie marcată, scădere ponderală importantă.

În februarie 2009, pacienta este îndrumată către clinica de chirurgie, cu o stare generală influențată, icter sclero-tegumentar, vărsături alimentare, discretă hepatomegalie, durere la palpate în hipocondrul drept cu iradiere posterioară.

Biologic se constată sindrom inflamator, sindrom anemic ușor, sindrom de colestază important și hepatocitoliză (FA = 296; TGP = 305; TGO = 112; BT = 13.64; BD = 12.13; GGT = 1200).

Examenul CT toraco-abdominal evidențiază determinări tumorale la nivelul peretelui duodenului II și a unei anse jejunale, glandei suprarenale stângi; bloc adenopatic în rădăcina mezenterului jejunal. Se intervine chirurgical, intraoperator se decelează o formațiune tumorală duodenală DII-DIII local avansată, cu invazia unghiului hepatic al colonului, tumoră ansă a III-a jejunale și tumoră glandă suprarenală stângă (Fig. 1). Se practică duodeno-pancreatectomie cefalică cu prezervare de pilor; pancreatico-gastroanastomoză; colectomie segmentară de unghi hepatic; suprarenalectomie stângă; enterectomie segmentară. Invazia colonului de către tumora duodenală a impus colectomia segmentară de necesitate a unghiului hepatic al colonului (devascularizare iatrogenă).



**Fig. 1** LMNH cu localizare la nivelul DII-DIII, prima ansă jejunală și glandă suprarenală

Postoperator, pacienta a beneficiat de monitorizare și susținere în Secția de Terapie Intensivă timp de 4 zile. În ziua a 9-a postoperator a survenit fistula anastomozei colonice.

S-a reintervenit chirurgical în ziua a 10-a postoperator, s-a practicat dirijarea fistulei și ileostomie de protecție. Evoluția ulterioară a fost lent favorabilă, pacienta externându-se vindecată chirurgical.

Examenul histopatologic al piesei de rezecție reconfirmă diagnosticul: *Limfom malign non Hodgkin cu celule mari B difuz*. Un aspect particular îl reprezintă negativitatea markerului CD 20, care poate fi considerată consecința tratamentului cu Rituximab.

La o săptămână de la externare pacienta revine în clinica de chirurgie prezentând clinic sindrom ocluziv și palpator o masă dură, voluminoasă în mezogastru/ flanc stâng. Biologic se evidențiază sindrom anemic important, insuficiență renală, sindrom inflamator.

Imagistic, ecografia abdominală evidențiază peritoneu mult îngroșat, până la 25 mm, masa palpabilă din flancul stâng fiind reprezentată de o masă de anse intestinale aglutinate, uretero-hidronefroză grad I la nivelul rinichiului drept. Radiografia abdominală pe gol evidențiază nivele orizontale pe intestinul subțire.

Se intervine chirurgical în urgență, explorarea intraoperatorie evidențind mase tumorale voluminoase de culoare alb-galbuie și consistență crescută, diseminate la nivelul peritoneului visceral și parietal. Se practică reducere tumorală cu eliberarea anșelor de intestin subțire, volumul leziunilor impunând închiderea peretelui în plan cutanat. Evoluția postoperatorie este nefavorabilă, pacienta fiind externată în stare agravată. Diagnosticul histopatologic a fost de *Limfom malign non – Hodgkin cu celule mari tip B* cu rată mitotică înaltă (în contextul testelor imunohistochemice anterioare).

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Noile modalități terapeutice au schimbat evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu limfoame. Factorii de prognostic obținuți prin analiza statistică multivariată a numeroase loturi de pacienți, în diferite centre de specialitate, joacă un rol important în modularea atitudinii terapeutice pentru optimizarea răspunsului terapeutic [8]. Protocoalele terapeutice recente țin cont de un indice de prognostic simplu, elaborat pe baza unor date clinico-biologice, permitând crearea unui Index International de Prognostic (IIP) [8,9].

Tratamentul limfoamelor impune o colaborare multidisciplinară, cu participarea chirurgilor, hemato-oncologilor și radioterapeuților [4,7,10]. Obiectivul principal este obținerea remisiunii complete, definite ca dispariția oricărui semn de boală din teritoriile implicate în momentul diagnosticului [4,7,11]. Se consideră că tratamentul de întreținere a răspunsului nu este important în cazul limfoamelor (spre deosebire de leucemii). Remisiunea completă nu echivalează cu vindecarea, devenind esențială supravegherea pacienților până la 5 ani de la remisiune, prin controale periodice la intervale ce cresc progresiv [1,7].

Rolul chirurgului în managementul limfoamelor maligne devine important în stabilirea bilanțului diagnostic (biopsiile ganglionare) [12,13], dar mai ales în tratament, cu viziune curativă prin posibilitatea splenectomiilor în limfoamele splenice strict localizate [3,10] și rezecțiilor segmentare în limfoamele digestive, sau paliativă în formele extinse, cu rolul de a preveni perforațiile ulterioare sub chimioterapie sau a stenozelor postradioterapie [1,14].

**Particularitatea cazului** prezentat constă în asocierea neobișnuită BH cu localizare doar subdiafragmatică – stadiul III E și LMNH difuz cu celule mari tip B - CD20+.

Conform IIP, în cazul prezentat se remarcă o agregare a factorilor de prognostic negativ: vârsta sub 40 de ani, prezența semnelor clinice de evolutivitate, prezența localizărilor extralimfatice (pulmon, tub digestiv, suprarenală), stadiul anatomo-clinic – STADIU IV (forma extinsă supra- și subdiafragmatic), tipul histopatologic – LMNH cu celule mari tip B este încadrat ca având malignitate intermediară. Aceste aspecte au concurat la evoluția fulminantă nefavorabilă și recăderea rapidă după remisiunea inițială.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506–1514.
2. Moccia MA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. The International Prognostic Factor Project Score (IPS) in advanced stage hodgkin lymphoma has limited utility in patients treated in the modern era. *Blood.* 2009; 114: 1554.
3. Vineis P. Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas: hypothesis generation. *Leukemia Res.* 1996; 20: 285–290.
4. Huang JZ, Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, Aoun P, Chan WC. Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1551-1557.
5. Mani H, Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009; 9: 206 –216.
6. Castellino R. Diagnostic imaging studies in patients with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992; 3(suppl 4): S45–S47.
7. Cabanillas F, Horning S, Kaminski M, Champlin R. Managing Indolent Lymphomas in Relapse: Working Our Way Through a Plethora of Options, *Hematology* 2000; 1: 166-179.
8. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 89: 3909–3918.
9. Hasenclever D, Diehl V. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 21: 1506–1514.
10. Devesa S, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 1992; 52 (suppl): 5432s–40s.
11. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, Cha SS. Laparoscopy for the Definitive Diagnosis of Intra-abdominal Lymphoma. *Mayo Clin. Proc.*, 2005; 80: 625-631.
12. Ben-Yehuda D, Polliack A, Okon E, et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2431–2434.
13. Mann G, Conlon K, LaQuaglia M, Dougherty E, Moskowitz C, Zelenetz A. Emerging role of laparoscopy in the diagnosis of lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1909–1915.
14. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, Stuart N, Rea D, Bower M, Fernando I, Huddart R, Gollins S, Stanley A. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 10: 988–998.