

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE NICOLAE TESTEMIȚANU**

**ABORDAREA PARTICULARITĂȚILOR
INCIDENȚEI, DIAGNOSTICULUI
ȘI TRATAMENTULUI TUMORILOR
LA COPIII DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Monografie

Realizată în cadrul Programului de Stat (2020-2023) *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, Prioritatea strategică *Sănătate*, înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 20.80009.8007.06.

**CHIȘINĂU
2023**

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE NICOLAE TESTEMIȚANU**

**ABORDAREA PARTICULARITĂȚILOR
INCIDENȚEI, DIAGNOSTICULUI
ȘI TRATAMENTULUI TUMORILOR
LA COPII DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Monografie

Realizată în cadrul Programului de Stat (2020-2023) *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, Prioritatea strategică *Sănătate*, înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 20.80009.8007.06.

**CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2023**

CZU: 616-006-07-089-053.2(478)

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității, proces-verbal nr. 07 din 30.06.2023.

Redactori științifici:

Eva Gudumac, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică *Natalia Gheorghiu* a IP USMF *Nicolae Testemițanu*, academician al AȘM

Gheorghe Țibîrnă, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra de chirurgie oromaxilofacială pediatrică și pedodontie *Ion Lupan* a IP USMF *Nicolae Testemițanu*, academician al AȘM

Recenzenți:

Victoria Celac, doctor în științe medicale

Alina Dănilă, doctor în științe medicale

Redactor: Larisa Eršov

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Abordarea particularităților incidenței, diagnosticului și tratamentului tumorilor la copiii din Republica Moldova: Monografie / Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*; redactori științifici: *Eva Gudumac*, *Gheorghe Țibîrnă*. – Chișinău : CEP *Medicina*, 2023. – 233 p.: fig., tab.

Referințe bibliogr. la sfârșitul cap. – 400 ex.

ISBN 978-9975-82-354-8.

616-053.2-006-07-08

A 12

ISBN

© CEP *Medicina*, 2023

© *Eva Gudumac*, *Gheorghe Țibîrnă*, 2023

CUPRINS

Cuvânt-înainte	7
Abrevieri	
CAPITOLUL 1. PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR ABDOMINALE LA COPII	12
1.1. Revizuirea literaturii de specialitate.....	12
1.2. Formele ana.tomoclinice evaluate în cazurile clinice individuale.....	18
1.3. Concluzii.....	36
CAPITOLUL 2. TUMORILE REGIUNII OROMAXILOFACIALE LA COPII: PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC, MANIFES TĂRI CLINICE, DIAGNOSTICARE ȘI TRATAMENT.....	39
2.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate	39
2.2. Particularitățile clinice evolutive ale tumorilor orale și maxilofaciale la copii în baza secției de chirurgie oromaxilofacială pediatrică a IMSP IMC, clinica <i>Emilian Coțaga</i>	54
2.3. Prezentare de caz.....	61
CAPITOLUL 3. OPORTUNITĂȚI DE UTILIZARE A BIOMAR KERILOR BIOFILMULUI DENTAR ȘI FLUIDULUI ORAL ÎN DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL TUMORILOR CAVITĂȚII ORALE.....	77
3.1. Rolul microbiomului oral în diagnosticul și prognosticul tumorilor cavității orale	77
3.2. Perspective de utilizare a biomarkerilor fluidului oral în depistarea timpurie a tumorilor cavității orale și evaluarea riscului de malignitate orală.....	94
3.3. Concluzii.....	105
CAPITOLUL 4. PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE, DE DIAGNOSTIC ȘI DE TRATAMENT AL TUMORII WILMS LA COPII.....	116
4.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate	116
4.2. Prezentare de caz.....	121
4.3. Concluzii.....	128
CAPITOLUL 5. TUMORI SECUNDARE LA COPIII EVALUAȚI ÎN CENTRUL DE ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA.....	130
5.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate	130
5.2. Prezentare de caz.....	133
5.3. Concluzii.....	140

CAPITOLUL 6. PARTICULARITĂȚILE LEZIUNILOR TUMORALE ALE REGIUNII OTORINOLARINGOLOGICE LA COPII.....	142
6.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate.....	142
6.2. Particularități de tratament al tumorilor benigne și al celor maligne în otorinolaringologia pediatrică.....	154
6.3. Concluzii.....	166
CAPITOLUL 7. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE, DE DIAGNOSTIC ȘI DE TRATAMENT AL TUMORILOR INTRACRANIENE LA COPII.....	170
7.1. Introducere.....	170
7.2. Evaluarea tumorilor neurochirurgicale la copii. Prezentare de caz.....	172
7.3. Concluzii.....	178
CAPITOLUL 8. PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR OSOASE BENIGNE LA COPII	181
8.1. Introducere.....	181
8.2. Rezultate proprii obținute. Prezentare de caz. Discuții.....	184
8.3. Concluzii.....	189
CAPITOLUL 9. MALIGNITĂȚI ALE SISTEMULUI HEMATO LOGIC LA COPII CU IMUNODEFICIENȚĂ.....	191
9.1. Imunodeficiența primară comună variabilă și malignitățile sistemului limfatic.....	196
9.2. Limfomul non-Hodgkin în sindromul Louis Bar.....	205
9.3. Sindromul Wiskott-Aldrich și complicațiile oncohematologice.....	213
CAPITOLUL 10. ASPECTE MOLECULAR-GENETICE DE PROGNOSTIC ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ.....	224
10.1. Revizuirea literaturii de specialitate	224
10.2. Examinări proprii.....	233
10.3. Concluzii.....	236

INIȚIATORII PROIECTULUI DE STAT



Eva Gudumac, academician, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, director coordonator al Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică *Natalia Gheorghiu*, Om Emerit, distincția de stat *Ordinul Republicii* în 1994
Născută la 6 mai 1941 în s. Tătărauca Veche, raionul Soroca, RSSM

A absolvit Școala Medicală din or. Soroca (1958-1960), apoi Institutul de Medicină din Chișinău, Facultatea *Pediatrie* (1960-1966). A urmat cursuri la Institutul de Medicină nr. 2 din Moscova, Rusia. A susținut doctoratul în anul 1986. Din 1987 este profesor universitar.

În cadrul Institutului de Medicină, a activat în calitate de asistentă la Catedra de pediatrie, apoi de conferențiar, șefă a Catedrei de chirurgie și ortopedie, decan al Facultății *Pediatrie*. Din 1992 este membră a Societății de Chirurgie Pediatrică din România.

Profesorul Eva Gudumac a format o școală în domeniul chirurgiei pediatrice, conduce cu mare succes clinica chirurgicală fondată de regretatul acad. Natalia Gheorghiu, contribuie la dezvoltarea tuturor compartimentelor chirurgiei pediatrice (chirurgia generală, chirurgia neonatală, chirurgia septică, chirurgia toracoabdominală, ortopedia și traumatologia, combustiologia, urologia, anesteziologia și reanimația, neurochirurgia, oncopediatria etc.); a înființat Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică *Natalia Gheorghiu*.

Sub conducerea acad. Eva Gudumac au fost elaborate 10 teze de doctor habilitat în științe medicale și 30 de teze de doctor în medicină. Concluziile lucrărilor științifice date sunt obiective și bazate pe materialul experimental și clinic analizat și pe o cunoaștere și o prezentare bine selectată a literaturii chirurgicale în domeniu. Chirurgul Eva Gudumac contribuie în permanență la formarea tinerilor chirurghi și la activitatea întregului colectiv.



Gheorghe Țibîrnă, academician, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, oncolog principal al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (16.02.1944 – 11.06.2022)

Născut la 16 februarie 1944 în s. Sângerei Vechi, actualmente r. Sângerei. În 1967 absolvă Facultatea *Stomatologie* a Institutului de Stat de Medicină din

Chișinău, unde ulterior își continuă studiile în ordinatura clinică, la specialitatea *Chirurgie oromaxilofacială*, timp de doi ani.

A urmat aspirantura la Institutul de Patologie Experimentală și Terapie a Cancerului al Academiei de Științe Medicale a URSS din Moscova (astăzi Centrul Național de Cercetări Medicale în Oncologie *N.N. Blohin* al Ministerului Sănătății din Federația Rusă).

În anul 1977, cunoștințele și abilitățile chirurgicale dobândite în doctoratură îi permit să organizeze și să deschidă Secția de chirurgie a tumorilor capului și gâtului în cadrul Institutului Oncologic, cu 40 de paturi, pe care o condus-o până în anul 2019. Pentru rezultate remarcabile în activitatea sa științifică, didactică și clinică, ilustrul savant și iscusitul chirurg a fost apreciat cu cele mai înalte titluri onorifice și distincții de stat: Om Emerit (2000), Ordinul *Gloria Muncii* (2004), *Ordinul Republicii* (2011), medaliile *Nicolae Testemițanu* (2006), *Dimitrie Cantemir* și *Nicolae Milescu Spătaru* (2014), Meritul științific clasa a II-a (2019), Premiul Guvernului RM *Inventator remarcabil* (2021).

Este fondatorul scolii științifice de chirurgie oncologică a regiunii capului și gâtului din Republica Moldova. A elaborat metode noi de diagnostic și tratament chirurgical al tumorilor capului și gâtului, în special ale laringelui, glandei parotide și tiroide; a contribuit la stabilirea unor criterii de diagnosticare timpurie și de profilaxie a cancerului. A elaborat metode raționale și optime de chirurgie plastică în oncologie. Rezultatele cercetărilor efectuate se regăsesc în cele 350 de lucrări științifice ale sale, dintre care 48 în reviste străine, 12 monografii, 9 recomandări metodice, 7 brevete de invenție. A pregătit 4 doctori și 6 doctori habilitați în științe medicale.

Gheorghe Țibîrnă a contribuit la dezvoltarea oncologiei pediatrice prin abordarea metodelor noi de diagnostic timpuriu și tratament chirurgical miniinvasiv. Este autorul și conducătorul proiectului Programului de Stat (2020-2023) *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, Prioritatea strategică *Sănătate* (înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 20.80009.8007.06). În cadrul acestui proiect a creat un nou colectiv de chirurgi pediatri-oncologi, care au contribuit la lărgirea accesului copiilor la diagnostic și tratament al patologiei oncologice.

CUVÂNT-ÎNAINTE

În oncologia pediatrică au fost obținute progrese importante în ultimele decenii. Aceste realizări se datorează cunoașterii aprofundate a fiziopatologiei vârstei tinere, metabolismului mai reactiv, precum și metodelor de diagnostic performante din ultimii ani – principalii factori care conduc reducerea numărului de decese.

Astăzi, în centrele specializate se obțin rezultate bune în peste 80-90 % din cazurile oncologice. Aceste rezultate sunt posibile în baza eforturilor medicilor, susținute de diagnosticul timpuriu, preclinic etc. Pericolul cel mai mare, în circa 50 % din cazuri, îl constituie diagnosticul tardiv. Dificultatea diagnosticului este condiționată de faptul că, în cele mai multe cazuri, cancerul la copii se dezvoltă pe fundalul unor anomalii congenitale, iar tumorile au o evoluție lentă, ceea ce necesită o monitorizare complexă multidisciplinară prin elaborarea unui algoritm modern de diagnosticare, bazat pe biologia moleculară și markerii genetici. Întârzierea diagnosticului și a tratamentului chirurgical poate avea consecințe nedorite în multe cazuri.

Tratamentul prezintă principala manevră care se impune a fi executată preoperatoriu cu scopul de a preveni unele complicații grave ce pot influența prognosticul, deoarece infirmitatea provoacă o afecțiune nu numai fizică, ci și psihică, iar dacă se produce la o vârstă tânără, are consecințe mult mai accentuate.

O problemă dificilă este stabilirea termenului optim pentru intervențiile chirurgicale la pacienții cu tumori de diversă localizare. Analiza cazurilor de recidivă a cancerului la copii a arătat necesitatea elaborării unui nou mod de diagnostic, dar și a abordărilor noi în tactica medicinei chirurgicale.

Cercetările recente relevă că patologia oncologică este actuală și constituie o problemă stringentă în întreaga lume. În ultimii 50 de ani, s-au obținut progrese mari în diagnosticarea, tratamentul și supraviețuirea copiilor cu cancer. În anii 1960, probabilitatea de supraviețuire a unui copil cu cancer era mai mică de 25 %, pe când astăzi aceasta poate depăși 80%. Succesele obținute în ultimele decenii se datorează implementării protocoalelor chimioterapeutice intensive, transplantării măduvei osoase, aplicării tratamentelor chirurgicale organomenajante. Progresele

semnificative și constante se datorează și faptului că a avut loc o înțelegere mai clară a biologiei tumorii, creării echipelor de îngrijire multidisciplinare specializate, îmbunătățirii progresive a terapiei, înființării centrelor specializate cu infrastructură de cercetare pentru a efectua studii clinice ale mecanismului evolutiv al maladiei.

Majoritatea copiilor cu cancer din Statele Unite ale Americii, Europa și Japonia au parte de diagnostic și tratament adecvat. Dar în țările în curs de dezvoltare, cu regret, această posibilitate este încă limitată. Totodată, succesul obținut în creșterea supraviețuitorilor e însoțit de necesitatea de urmărire și tratament medical și psihosocial pentru efectele târzii ale terapiei aplicate. Aici trecem în revistă progresele înregistrate în oncologia pediatrică în ultimele trei decenii și luăm în considerare noile provocări cu care ne confruntăm astăzi.

Numeroase studii clinice au arătat o rată scăzută a maladiilor oncologice maligne la copii în comparație cu cea a adulților, totuși ele ocupă locul doi după traume în structura mortalității infantile. Realizările obținute în sistemul de sănătate în ultimii ani nu au contribuit la o scădere esențială a mortalității provocate de cancer în rândurile copiilor. Acest fapt este cauzat, într-o mare măsură, de diagnosticul tardiv. Luând în considerare faptul că la copii simptomele timpurii ale multor maladii tumorale nu sunt specifice și se încadrează în complexul simptomatic general, medicii de familie și pediatrii deseori tratează acești copii ca pentru diverse procese inflamatorii.

Se știe că rezultatele sunt cu atât mai bune cu cât mai devreme este aplicat tratamentul specializat. În acest context este recunoscut rolul important al diagnosticului timpuriu, dar problema constă în lipsa unei simptomatologii specifice în faza inițială a evoluției unei maladii oncologice. Medicina oncologică trebuie să devină o medicină personalizată, care pornește de la substratul genetic și molecular, iar în acest sens nici patologia oncologică pediatrică nu face excepție. În aceste condiții, fără o cercetare aprofundată și fără aplicarea unor terapii noi lucrurile nu vor progresa în medicină în general, dar nici în oncologia pediatrică în particular.

Maladiile oncologice la copii, fiind mai rar întâlnite, nu trezesc suspiciuni din partea medicilor de familie, pediatriilor. S-a constatat că un medic-

pediatru, în practica sa de mai mulți ani, poate întâlni în medie doar opt cazuri de tumori maligne. Anume raritatea acestor maladii este cauza erorilor de diagnosticare, iar în consecință și a tratamentului. În oncologie, viața pacientului depinde în primul rând de momentul diagnosticului, care la rândul lui depinde de „vigilența oncologică” a pediatrului sau a medicului de familie.

În marea majoritate a cazurilor, maladiile sunt diagnosticate tardiv. Totodată, rolul medicului de familie și al pediatrului rămâne incontestabil în diagnosticul timpuriu și în soarta acestor copii în viitor. Medicii-pediatri și medicii de familie au sarcina nu numai de a efectua un diagnostic cât mai devreme posibil, ci și de a monitoriza tratamentul sistematic, de a organiza reabilitarea medicală și socială a copiilor care au suportat un tratament atât terapeutic, cât și chirurgical pentru tumori maligne. Luând în considerare particularitățile copiilor în diferite perioade de creștere și dezvoltare, monitorizarea tratamentului și reabilitării în maladiile oncologice necesită implicarea medicilor-specialiști de diverse profiluri: oncologi-pediatri, chirurghi-pediatri, stomatologi, oreliști, oftalmologi, radiologi, morfopatologi, radiologi.

În acest context, cu scopul de a implementa noile tehnici de diagnostic și tratament, care la moment depind mult de factorul uman, este necesar de a crea echipa care să fie capabilă să aplice aceste tehnici astfel încât ele să aducă rezultate comparabile cu tehnicile consacrate, standardizate, clasice, cu costuri acceptabile și într-un interval de timp acceptabil. Acest lucru induce costuri de antrenament al echipei, costuri care de multe ori sunt nebugetare în cadrul proiectelor de investigații. Astfel, anume celor interesați de patologia pediatrică, oncologică, studenților, rezidenților, medicilor de familie, medicilor-specialiști adresăm acest compendiu, fără a avea pretenția unei tratări exhaustive. Niciunul dintre noi nu este în posesia adevărului absolut, cu atât mai mult într-un domeniu atât de schimbător al medicinei.

Pentru a ameliora diagnosticul și tratamentul tumorilor maligne la copii, în cadrul Proiectului de Stat din Republica Moldova *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii* a fost creată o echipă cu un rol incontestabil în diagnosticul timpuriu.

Autorii

ABREVIERI

- AFP – alfa fetoproteină
- CBCT – Cone Beam Computed Tomography (tomografie computerizată cu fascicul conic)
- CCSS – Children Cancer Survivor Study (Studiul supraviețuirii în cancerul dobândit în copilărie)
- CMC – Centrul Mamei și Copilului
- DAMP – damage-associated molecular patterns (modele moleculare asociate leziunii)
- DRN – dorsal raphe nucleus (nucleul rafeului dorsal)
- ESID – European Society for Immunodeficiencies (Societatea Europeană pentru Imunodeficiențe)
- FO – fluid oral
- GCCR – German Childhood Cancer Registry (Registrul German al Cancerului în Copilărie)
- GMC – grad de microcristalizare
- HCC – hepatocellular carcinoma (carcinom hepatocelular)
- HLA – human leukocytes antigens (antigene ale leucocitelor umane)
- HNSCC – head and neck squamous cell carcinomas (carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului)
- HPV – human papillomavirus (virusul papiloma uman)
- IARC – International Agency for Research on Cancer (Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului)
- IARC – International Agency for Research on Cancer (Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului)
- IDCV – imunodeficiență comună variabilă
- IDP – imunodeficiențe primare
- IMSP – instituție medico-sanitară publică
- LAL – leucemie acută limfoblastică
- LDH – lactat dehidrogenază
- LH – limfom Hodgkin
- LLA – leucemie limfocitară acută

- LMA – leucemie mieloidă acută
- LNH – limfom non-Hodgkin
- LPS – lipopolizaharidă
- NB – neuroblastom
- NGS – next/new generation sequencing (secvențiere de generație nouă/următoare)
- OMF – oromaxilofacial
- OMS – Organizația Mondială a Sănătății
- OPG – ortopantomografie
- OSCC – oral squamous cell carcinoma (carcinom bucal cu celule scuamoase)
- PCR – polymerase chain reaction (reacție de polimerizare în lanț)
- PET – positron emission tomography (tomografie cu emisie de pozitroni)
- PLJ – papilomatoza laringiană juvenilă
- PRR – pattern recognition receptors (receptori de recunoaștere a modelelor)
- RCG – regiunea capului și a gâtului
- RMN – rezonanță magnetică nucleară
- RT – radioterapie
- SIOP – Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (Societatea Internațională de Oncologie Pediatrică)
- SMD – sindrom mielodisplazic
- SNC – sistem nervos central
- TC – tomografie computerizată
- TCO – tumorile cavității orale
- USMF – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*
- VSH – viteza de sedimentare a hematiilor
- WAS – sindromul Wiskott-Aldrich

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR ABDOMINALE LA COPII

Jana Bernic, Irina Livșiț, Eva Gudumac

1.1. Revizuirea literaturii de specialitate

Problema formațiunilor tumorale, în special a celor maligne, la copil rămâne una în continuă dezbateră, chiar dacă acestea sunt studiate complex în corelare cu starea anatomică, cu ontogeneza regiunilor și organelor afectate, dar și cu multiplele aspecte atât funcționale, cât și organice.

Tumorile organelor și țesuturilor cavității abdominale la copii, spre deosebire de adulți, se întâlnesc mai frecvent, dar preponderent cele retroperitoneale.

Statisticile arată că în țările dezvoltate economic din Europa și SUA, dinamica mortalității infantile prin tumori maligne ocupă locul doi după accidente. Mortalitatea este mult mai mare decât incidența.

Este demonstrat că peste 50 % din copiii cu astfel de afecțiuni consultă medicul-specialist deja în stadiile lor avansate, atunci când tratamentul chirurgical radical nu poate fi efectuat, iar cel medical și cu citostatice, iradiere nu este eficient, pe când cheltuielile pentru sănătate sunt mari.

Cauzele diagnosticului tardiv sunt:

- Lipsa vigilenței oncologice la copii;
- Neglijarea simptomelor timpurii ale tumorilor, a stadiilor precanceroase, dar și a metodelor de diagnostic timpuriu, lipsa screeningului populațional.

Cauzele erorilor de diagnostic în tumorile abdominale la copii:

- Există dificultăți obiective în diagnosticarea tumorilor la copil legate cu vârsta pacientului, în special la nou-născut cu afecțiuni grave neurologice, anomalii asociate etc.

- Numărul mic de maladii precanceroase la copil, iar în prezența lor s-ar putea suspecta probabilitatea dezvoltării unui proces tumoral.

- Marea majoritate a leziunilor tumorale la copii prezintă semne clinice

asemănătoare, deseori neconcludente pentru un diagnostic de tumoare.

- Se atestă o vigilență oncologică scăzută atât din partea părinților, cât și a medicilor, dar și o practică insuficientă a medicilor în diagnosticarea proceselor tumorale la copii.

- Adresarea la medic, în special în mediul rural, este joasă, posibilitățile de diagnosticare sunt limitate, nu există posibilitate de diagnostic și uneori nici de screening.

Manifestări clinice

Tabloul clinic în tumorile la copil este foarte variat, simptomatologia este nespecifică, chiar dacă sunt prezente următoarele simptome:

- disconfort în regiunea afectată;
- dureri abdominale uneori vagi;
- vărsături;
- semne generale de impregnare neoplazică;
- scădere ponderală;
- sindrom anemic, elemente ce trebuie să conducă diagnosticul spre o patologie tumorală la copii.

Simptomul dominant care aduce copilul la medic este mărirea abdomenului în dimensiuni sau prezența tumorii, uneori mari, la palpare.

Tumorile abdominale la copil pot avea dimensiuni variabile, consistență diferită, fiind nedureroase sau puțin sensibile la palpare.

Parametrii cu importanță majoră în evidența „simptomocomplexului tumoral general”:

- Astenie generală, stare de rău, amețeli, cefalee.
- Privire gânditoare, concentrată într-un punct.
- Copilul nu se joacă, are somnolență, somn neliniștit.
- Iritabilitate înaltă.
- Paloarea pielii.
- Scăderea poftei de mâncare, a masei ponderale, a densității țesuturilor (la unii pacienți, masa corporală rămâne fără schimbări esențiale, în special la cei cu masele tumorale cu dimensiuni mari) – sindrom dispeptic.
- Copilul este mai puțin dispus să ia piept.
- Prezența perioadei de subfebrilitate, uneori febră fără alte simptome ale altor boli.

- Dureri neîntemeiate în membre.
- Dereglări de defecație și/sau de micțiune.
- Adenopatie generalizată etc.

Simptomele de compresie a tractului gastrointestinal sunt: grețuri, vărsături, anorexie, constipații, scădere ponderală.

În etapele avansate ale procesului tumoral, simptomele enumerate mai sus sunt mai pronunțate.

Se constată că tumora abdominală care are dimensiuni mari poate comprima vena cavă inferioară, cu asocierea unei rețele venoase vizibile subcutanate.

Alte semne și simptome prezente sunt: dispnee, cianoză, tegumente de culoare pal-surie, uneori icterice, etc. La marea majoritate a pacienților, starea generală însă este satisfăcătoare, chiar fiind păstrate și deprinderile alimentare.

Cercetările clinice au demonstrat că tumorile hepatice ocupă o poziție aparte în patologia neoplasmelor la copii datorită originii lor. Tumorile maligne ale ficatului prezintă o frecvență de 2 % din totalul tumorilor maligne la copii.

Statisticile arată că, în majoritatea cazurilor, înlăturarea totală a tumorii hepatice maligne este limitată, în special cele cu sediu hepatic bilateral sau central.

Repartiția în funcție de sex arată o predominanță la sexul feminin, estimând un raport de 2:1 cu sexul masculin. În funcție de vârsta pacienților, este demonstrat că la copiii cu vârsta de 0-4 ani cancerul hepatic constituie 4,6 % din toate tumorile atât la copii, cât și la adulți, pe când la cei de 5-19 ani acesta constituie 1 % (Takeda). Se remarcă predominarea grupei de vârstă 0-5 ani, în care se înregistrează incidența cea mai ridicată a tumorilor hepatice, aparent fiind posibilă la nou-născuți și la sugari.

Dinamica mortalității prin tumori maligne este greu de apreciat. Astfel, în studiile actuale, mortalitatea copiilor cu afecțiunile tumorale date ocupă locul doi, cedând numai cazurilor de decese prin accidente.

Simptome locale:

- Mărirea abdomenului în volum – distensie abdominală.
- Prezența unei formațiuni tumorale voluminoase, palpabile în

abdomen.

- Asimetria abdomenului.
- La palparea ficatului, întreaga suprafață sau o parte a acestuia este ocupată de o formațiune tumorală densă (uneori ajunge la o textură pietroasă și își pierde elasticitatea).
- În cazurile tumorii avansate, se determină dilatarea desenului vascular subcutanat pe partea superioară a abdomenului și pe partea inferioară a cutiei toracice, uneori sub formă de „cap de meduză”.



Figura 1.1. Pacient cu formațiune tumorală a ficatului

- Icterul apare în 6,5 % din cazuri.
- Ascita se atestă în 6 % din cazuri.
- Sunt prezente fracturi patologice la copiii cu tumori chiar și în traumatismele minore (fiind cauzate de prezența osteoporozei ca rezultat al diminuării sintezei de proteine sau al apariției unui deficit de calciu secundar etc.).

Semnele locale sus-enumerate orientează diagnosticul spre o tumoră abdominală.

Explorări imagistice

Între explorările imagistice există completări reciproce și corelații care duc la un diagnostic corect. Uneori, tumorile nu pot fi determinate în baza localizării, mărimii lor sau coexistenței unor anomalii anatomice. În schimb, imaginile oferite de diferite metode imagistice ajută semnificativ la stabilirea diagnosticului.

1. Radiografia abdominală panoramică confirmă:

- mărirea în volum a ficatului;

- prezența unei opacități ovale ce se extinde mai jos de lobul drept al ficatului în formă de paletă (după Dargeon 1960 – tumora primară);
- foarte rar se întâlnesc calcificate.

Dacă tumora este localizată în lobul drept al ficatului se determină:

- dislocare gastrică spre stânga, iar a intestinului – în jos și înainte;
- deplasarea rinichiului drept în jos și spre spate;
- compresia unghiului drept al colonului.

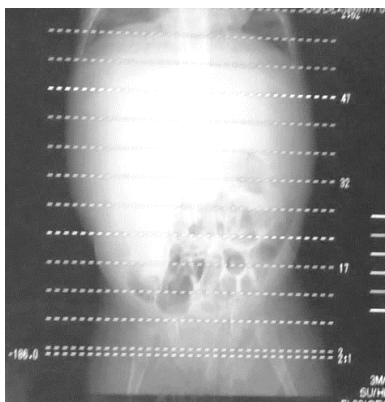


Figura 1.2. Radiografia abdominală a pacientului cu tumora lobului drept al ficatului

În localizarea formațiunii tumorale în lobul stâng al ficatului se atestă:

- mărirea dimensiunilor lobului stâng al ficatului;
- alungirea segmentului abdominal al esofagului;
- amplasarea și compresia curburii mici a stomacului;
- umbra suprapusă cu densitate medie pe fundul gastric.

În tumorile multinodulare:

- Suprafața ficatului este nodulară.
- La radiografia orizontală pe spate, pe fundul stomacului sunt prezente multiple defecte marginale de umplere.
- Rareori sunt prezente calcificate.

2. Ecografia abdominală confirmă prezența hepatică a masei tumorale, fiind decelate:

- mărirea ficatului în volum;
- modificări de configurare a ficatului;



Figura 1.3. Radiografia abdominală a pacientului cu formațiune tumorală multicentrică a ficatului

- umbră ovală în proiecția ficatului.

În formațiunile de dimensiuni mari poate fi vizualizată:

- deplasarea stomacului, a intestinelor, a rinichilor, a splinei.

3. Scintigrafia hepatică indică localizarea, mărirea, tipul defectului de umplere, circulația vasculară, însă specificitatea acestei metode este extrem de scăzută.

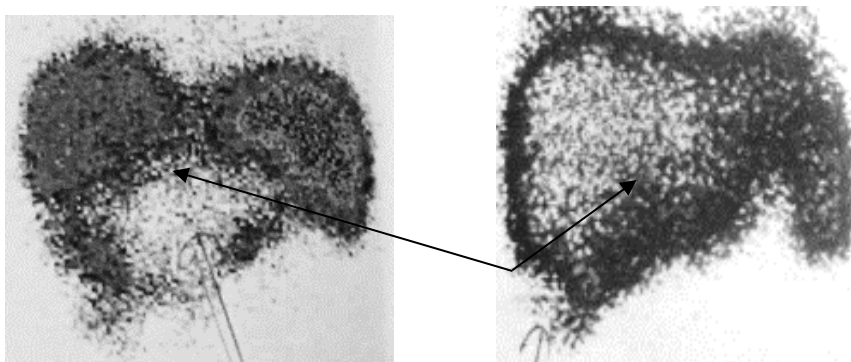


Figura 1.4. Scintigrafia ficatului: formațiune tumorală

4. Scanarea prin tomografie computerizată (TC) decelează:

- complexitatea tumorii;
- starea ganglionilor limfatici regionali intraabdominali;
- răspândirea procesului;
- topografia anatomică a tumorii;
- structura ei solidă sau chistică;
- posibilitatea de rezecție;
- se vizualizează clar capsula formațiunii tumorale, gradul invaziei și de infiltrare a tumorii intrahepatice;
- sunt prezente calcificate.



Figura 1.5. TC: formațiune tumorală a ficatului

1.2. Formele anatomoclinice evaluate în cazurile clinice individuale

I. Hiperplazia nodulară solitară, focală se determină mai des la copii cu vârsta de 6-12 ani și se manifestă prin hiperplazia parenchimului hepatic sub formă de noduli. Celulele hepatice își pierd arhitectura lor trabeculară și arhitectonica lobară. Incidența băieți / fete este de 1:3.

De regulă, formațiunea este unică, rotundă, neîncapsulată, prezintă septuri cu localizare radială, conține toate elementele țesutului hepatic. Macroscopic: tumoră fermă bilobată, cu cicatrici fibroase centrale. Complicația cea mai frecventă este hemoragia.

II. Hemangiomul hepatic constă din vase dilatate fără anastomozare și reprezintă în 50 % din cazuri tumori benigne hepatice. Este cea mai frecventă formațiune la copii în primul an de viața și constituie 80 % din cazuri în primele șase luni de viață. Formațiunea poate fi unică, multiplă sau difuză. Cel mai frecvent este situată în interiorul ficatului, uneori afectează și capsula hepatică. În 12-17 % de cazuri prezintă calcificate. Totodată, o multitudine de hemangioame hepatice rămân nediagnosticate pe parcursul vieții, fiind deseori asimptomatice.

Simptomatologia în hemangiom și anomaliile vasculare sunt prezente numai în cazul complicațiilor precum: hemoragia intraabdominală spontană la ruperea acestuia; insuficiența cardiacă cronică sau subacută, legată cu șuntarea arteriovenoasă prin pat vascular tumoral; anemia trombocitară și angiopatică drept rezultat al depunerii trombocitelor și eritrocitelor în capilarele tumorii; sindromul de detresă respiratorie ca rezultat al măririi în dimensiuni a ficatului; comprimarea ducturilor biliare; sindromul Kasabach-Meritt (coagulopatie de consum), care se observă în angioamele voluminoase hepatice, etc.

III. Hemangioendoteliom. Focarul patologic poate fi unic sau multiplu, având marginile șterse. În tumoră se determină fenomenul trombozei cu focare de necroză și infarct, care inițial se fibrozează, iar mai apoi se pot calcifica. La 11-63 % din copii se asociază cu hemangiomul cutanat. În unele cazuri sunt prezente metastaze. Incidența băieți / fete este de 1:2-4,3. Simptomele apar în primele șase luni de viață. Prognoza este favorabilă, chiar și în cazurile în care creșterea țesutului este difuză și tratamentul chirurgical este imposibil de aplicat. La unii pacienți se înregistrează regresarea spontană a hemangioendoteliomului, cvare în 50 % din cazuri este legată de insuficiența cardiacă.

IV. Adenomul hepatocelular se întâlnește în 12-21 % din tumorile benigne la copii. Afectează toate vârstele, dar mai frecvent este diagnosticat la 14 ani și este extrem de rar la copiii sub un an de viață. Adenoamele hepatocelulare se întâlnesc la copiii cu boală glicogenică (mai ales de tipurile I și III), cu deficit de glucoză-6-fosfatază, galactozemie, anemie Fanconi, anemie aplazică (care a fost tratată cu androgeni), cu

adenomatoză familială, sindrom Hurler, sindrom Turcot, sindrom Lynch, sindrom imunodeficiar, trisomie. Dimensiunea celulelor adenomului este mai mare decât cea a hepatocitelor în normă. Este aproape imposibil să fie vizualizate ducturile biliare, care uneori se trombează și se rup. Adenoamele pot fi unice sau multiple. Prezintă un risc crescut de apariție a complicațiilor ca: hemoragie internă în tumora asociată cu schimbări necrotice (de obicei, în tumori mai mari de 4 cm), ruptura spontană cu formarea hematomului subcapsular și/sau dezvoltarea hemoperitoneumului; malignizare prin transformarea în carcinom hepatocelular (care, după datele din literatura de specialitate, a fost înregistrată extrem de rar).

V. Hamartomul mezenchimal apare la copii în primii doi ani de viață, cu o frecvență de 7-8 % din toate tumorile. Mai des sunt afectați băieții. Uneori, cavitatea chistică se dezvoltă prin dilatarea ducturilor biliare și degenerarea țesutului conjunctiv. Tumora crește de-a lungul canalelor biliare. De obicei, tumora crește intensiv în primele câteva luni de viață, apoi creșterea se stopează sau chiar regresează. Mai des se localizează în lobul drept al ficatului. Tumora este bine separată de țesutul hepatic, conține o multitudine de chisturi septale, de dimensiuni mari. Componentul principal este țesutul conjunctiv lax, în care se localizează ducturile biliare multiple, ciudat ramificate, și conține celule hepatice localizate haotic. Hamartomul se prezintă ca o formațiune solitară, uneori atingând dimensiuni considerabile, conține vase sangvine cu pereți subțiri de tip venos.

VI. Hepatoblastomul are o incidență mai mare la copiii în vârstă de 3-5 ani și constituie 47-50 % din toate tumorile hepatice maligne la copii. În 25 % din cazuri, tumora se depistează în primele 12 luni de viață. Tumora dată este deja prezentă în procesul de dezvoltare embrionară ca rezultat al tulburărilor organogenezei, care duc la proliferarea necontrolată a țesutului imatur. Hepatoblastomul se caracterizează prin predominanță la sexul feminin. În acest tip de tumori practic nu este prezentă ciroza hepatică. Deseori se asociază cu tumora Wilms, care de asemenea are caracter înăscut, având ca factor cauzal un proces anormal de dezvoltare, preponderent erori în morfogeneză. Tumora infiltrază frecvent artera hepatică, vena cavă inferioară, formând un manșon dur. Boala este deja avansată la diagnosticare în 40 % din cazuri, în 60 % din cazuri nu

este rezecabilă și în 20 % prezintă multiple metastaze în plămâni.

Tumora reprezintă o formațiune încapsulată, cu aspect lobular, e foarte vascularizată, cu zone de necroză și hemoragie, cu focare de hematopoieză. În interiorul tumorii nu sunt prezente structuri anatomice ale sistemului portal și celui biliar, poate avea un picior bine definit, este unifocală, afectează preponderent lobul drept al ficatului.

Tipurile histologice ale hepatoblastomului

- fetal sau diferențiat – prezintă celule fetale, care sunt mai mici decât hepatocitele;
- embrionar sau nediferențiat – prezintă celule mai mici și/sau mai puțin diferențiate și conține mai mult de 50 % de celule de tip embrionar;
- macrotrabecular – prezintă celule tumorale fetale și/sau embrionare localizate în cordoane sau plăci; dimensiunea celulelor depășește hepatocitele normale;
- anaplastic – prezintă celule mici; frecvent există forme imature ale ducturilor hepatice;
- mixte – se întâlnesc în 30 % din cazuri și au origine mezenchimală și epitelială.

VII. Carcinomul hepatocelular reprezintă o tumoră malignă primară a ficatului, cu originea în hepatocite, și după incidență ocupă la copii locul al doilea după hepatoblastom. Carcinomul hepatocelular (HCC) este o tumoare răspândită și constituie, la nivelul mondial, 25-33 % din toate tumorile primare maligne ale ficatului la copii. Totodată, are o pondere de 0,5 % din toate tumorile maligne la copii. Conform statisticilor, în regiunea Asia Pacific, după introducerea imunizării în masă contra hepatitei B, incidența carcinomului hepatocelular la copii s-a micșorat.

Acest tip de carcinom se întâlnește mai frecvent la copiii mai mari de cinci ani, preponderent la vârsta de 10-15 ani, fiind numit „tip adult”, deoarece practic nu deferă de cel întâlnit la adulți. Ocupă locul 10 printre tumorile hepatice primare. La copii, are o frecvență de 20 %, iar la adulți – de 80 % din toate tumorile hepatice maligne. Afectează în 50-70 % din cazuri ambii lobi ai ficatului. Tumora poate fi încapsulată sau fără

capsulă. Anatomic constă din celule de diferite dimensiuni și cu diferit polimorfism, dar cu mult mai mari decât în mod normal, fiind numite „celule gigante”. Microscopic se remarcă proliferarea hepatocitelor cu multiple anomalii nucleare.

Se deosebesc: a) carcinomul hepatocelular cu celule clare; b) carcinomul hepatocelular cu celule gigante.

Tumora crește rapid, frecvent conține bilă, este „îmbibată cu bilă”, intratumoral sunt prezente focare de necroză și hemoragie. În momentul diagnosticării, tumora deseori este profund invazivă sau multicentrică. În lipsa tratamentului chirurgical, supraviețuirea este de 2-24 de luni, deci are un prognostic nefavorabil, negativ. În 70 % din cazuri, la adresarea la medic tumorile sunt nerezecabile, iar peste 80 % din copii sunt internați în stadiile avansate ale maladiei, cu generalizare majoră a procesului tumoral.

În practica pediatrică sunt raportate două variante histopatologice de carcinom hepatocelular:

1. În ciroza hepatică, maladiile metabolice, maladiile infecțioase, bolile vasculare hepatice.

2. Carcinom hepatocelular sporadic, fără unele maladii hepatice în antecedente.

Din antecedente reținem următorii **factori predispozanți** în HCC la copii: hepatita B perinatală, tirozinemie hepatorenală, coleastăz intrahepatică familială progresivă, boala acumulării de glicogen, sindromul Alagille, șunturi portosistemice, sindromul Gardner, boala Wilson, polipoza adenomatoasă familială, hiperplazia nodulară focală, hemohromatoza, atrezia căilor biliare etc.

Determinări de laborator: anemie, trombocitoză în 10 % cazuri; valori crescute ale α -fetoproteinei în 50 % cazuri, dar valorile sunt mai mici decât în HB; lactat dehidrogenază crescută, fosfataza alcalină mărită, activitatea enzimei în sânge este crescută (SGOT, SGPT), α 1-antitripsina este scăzută până la 10-15 % de la normă.

VIII. Sarcomul embrionar nediferențiat este o tumoră frecvent întâlnită printre tumorile hepatice maligne mezenchimale la copii. Incidența constituie 5 % din toate tumorile maligne ale ficatului. De regulă, tumora este diagnosticată la vârsta de 6-15 ani, având o frecvență

egală la băieți și la fete. Reprezintă o structură chistică cu sectoare de necroză și hemoragii. Tumora este predispusă la rupturi spontane cu extravazare masivă de sânge.

IX. Tumora sinusului endodermic face parte din categoria de tumori maligne, se dezvoltă din celule germinale ale ficatului și se întâlnește extrem de rar. Literatura de specialitate relatează o dezvoltare sincronă a tumorii date și a hepatoblastomului. Pentru ambele tumori este caracteristică creșterea α -fetoproteinei, ceea ce face dificil diagnosticul diferențiat între ele.

X. Cancerul secundar metastatic al ficatului mai frecvent se manifestă prin metastazarea în tumora Wilms și neuroblastom. Metastazarea celulelor cancerigene are loc pe cale hematogenă, pe artera hepatică, pe cale limfogenă, prin extensie. Tumora metastatică are dimensiuni mari, conține lichid în centru (necroză) sau mucină (metastaze în cancerul ovarian). Marginile ei sunt clare.

Complicațiile tumorilor hepatice:

- Hemoragie în tumoră;
- Hemoragie în cavitatea abdominală;
- Ocluzie intestinală;
- Peritonită neoplazică;
- Fracturi patologice ale oaselor după traumatisme neînsemnate, ca rezultat al osteoporozei (defect al sintezei proteinelor și deficit de calciu);
- Ascită;
- Metastaze;
- Recidive etc.

Tratamentul medical:

- **Tratament chirurgical:**
 - rezecția tumorii;
 - enucleare cu marsupializare internă.
- **Chimioterapie intra- și peritumorală, intraarterială (a. hepatică), intravenoasă (v. portă).**
 - Injectare intratumorală de etanol.
 - Chimioembolizare intraarterială cu lipiodol.

Criteriile irezabilității:

- Implicarea hilului hepatic sau a venelor hepatice;
- Implicarea în procesul tumoral a v. cave inferioare sau a v. porte;
- Noduli multicentrici;
- Tumora localizată central.

Complicații intraoperatorii: hemoragie, embolie cu aer, embolie de tumoră, trauma ducturilor biliare.

Complicații postoperatorii: hemoragie, insuficiență hepatică (20 %), formarea abceselor locale din partea plăgii, scurgeri biliare, complicații pulmonare.

Programul de recuperare postoperatorie include:

- Combaterea sindromului algic.
- Reechilibrarea homeostaziei.
- Corecția metabolică.
- Profilaxia disfuncțiilor de tranzit intestinal și urodinamic.
- Tratament medical special (chimioterapie).

Prognosticul depinde de vârsta pacientului, de extinderea locală a tumorii, mărimea și localizarea acesteia, metastazarea, răspunsul la terapie.

Tumorile ovariene

Tumorile organelor genitale la fete constituie aproximativ 1 % din toate tumorile. Formațiuni tumorale ale organelor genitale interne pot apărea la orice vârstă, începând chiar de la perioada intrauterină. Frecvența tumorilor și formațiunilor tumorale ale ovarelor în structura morbidității ginecologice a copiilor și adolescenților este de la 1 % până la 4,6 %. Aceste tumori și formațiuni la copii ocupă după frecvența locul patru după tumorile sistemul nervos central, sistemului osos și ale rinichilor. Mai frecvent sunt decelate formațiuni tumorale ale anexelor uterine (40-50 %). La copii, tumorile ovariene sunt asimptomatice o perioadă destul de îndelungată.

Simptomele neoplaziilor ovariene la copii sunt:

- creșterea abdomenului în volum, ceea ce depinde de dimensiunile formațiunii tumorale (35%);
- dureri abdominale (deseori prezente la apariția complicațiilor);
- formațiunea abdominală palpabilă mobilă, cu contururi rotunde, clare;

- neregularități ale ciclului menstrual sau hemoragii vaginale repetate (10 %);
- febră înaltă (10 %).

Uneori sunt prezente:



Figura 1.6. Mărirea în volum a abdomenului la o pacientă cu formațiune tumorală ovariană

- dezvoltare precoce izosexuală falsă, provocată de producerea tumorii β -HGC, amenoreea primară (5 %);
- virilizare;
- anomalie de dezvoltare a organelor genitale externe.

Diagnosticul tumorilor ovariene include:

- AFP (NB la copii sub 1 an de viață poate fi mărit fiziologic);
- gonadotropină corionică umană;
- LDH;
- ecografia abdominală și a organelor bazinului mic;
- TC sau RMN a organelor abdominale și pelviene cu contrastare intravenoasă;
- radiografie sau TC a toracelui pentru depistarea sau excluderea metastazelor pulmonare;
- scintigrafie osoasă pentru excluderea metastazelor osoase.

Peste 10 % din pacienți se internează cu tablou clinic de abdomen acut.

Tratamentul poate fi programat sau urgent.

Chistul folicular este o formațiune benignă de retenție sau reprezintă un chist funcțional, care apare ca rezultat al dereglării hipotalamo-hipofizare în reglarea funcției ovariene sau al procesului inflamator în

ovare. În aceste formațiuni nu există o creștere blastomatoasă adevărată, ci o creștere în dimensiuni ca rezultat al acumulării secretului care se numește „lichid folicular”. În 50 % de

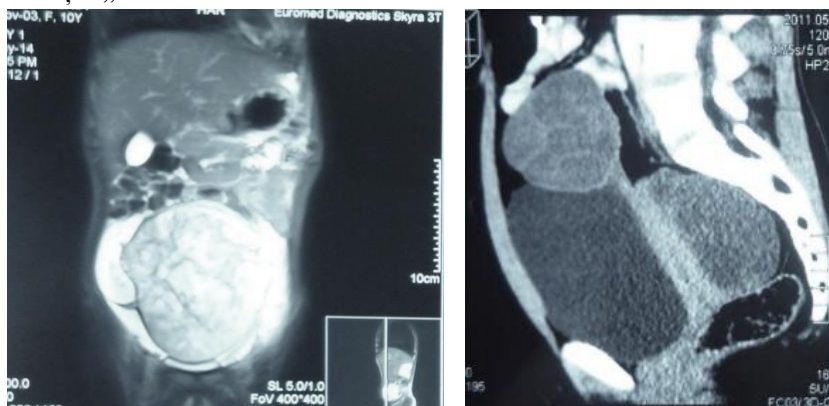


Figura 1.7. TC: formațiune tumorală ovariană

cazuri se determină in utero la făt.

Chisturile foliculare au următoarele caracteristici:

- sunt unicamerale;
- frecvent sunt multiple și bilaterale;
- apar pe suprafața ovarului cu mase pale, umplute cu lichid transparent;
- variază de la mărimi microscopice până la 4 cm, rar sunt mai mari;
- sunt asimptomatice până nu apar complicațiile;
- pot secreta estrogen, ce provoacă pubertate precoce și hemoragii juvenile;
- pot persista până la 2-3 luni.

Chistul luteinic (hemoragic) este un chist funcțional, se dezvoltă ca rezultat al creșterii secreției de către corpul galben care apare după ovulație, au diametrul de 4-6 cm, cu pereți îngroșați (până la 3-4 mm). Suprafața internă este tapetată cu pliuri de culoare gălbuie, cu structura internă neomogenă, umplute cu lichid seros, galben-pământiu, cu cheag de sânge organizat, de formă ovală, afectând un ovar.

Chistul paraovarian este un chist de retenție, din parooforon,

localizat între foițele ligamentului lat al uterului. Deseori, chistul paraovarian este unilateral, slab mobil (mobilitate limitată din cauza localizării intraligamentare), cu suprafață netedă, are dimensiuni de la 0,5-1 cm până la 30 cm, formă sferică/ovoidă. Ovarul nu este afectat, fiind localizat pe suprafața inferioară a chistului, iar trompa uterină este întinsă pe suprafața anterioară a chistului. Capsula este umplută cu lichid transparent-seros, cu pereții foarte subțiri, proces unicameral, poate avea un picioruș, care este format din trompa uterină și ligamentul propriu al ovarului; e nedureroasă la palparea bimanuală (în lipsa complicațiilor).

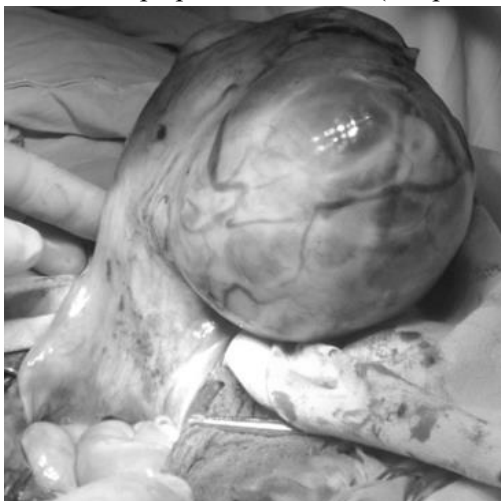


Figura 1.8. Chist paraovarian

Tumorile ovariene din celule germinale reprezintă o grupă mare de formațiuni tumorale care se dezvoltă din celule embrionare primare. Tumorile ovariene din celule germinale constituie 2/3 din toate tumorile, pe când formele benigne și imature (teratom) constituie 70-80 % din toate tumorile ovariene din celule germinale, iar 20-30 % sunt maligne. Tumorile ovariene din celule germinale cel mai frecvent afectează adolescențele la vârsta între 16 și 20 de ani. Fetele sub vârsta de 15 ani prezintă asemenea tumori ovariene în 2-4 % cazuri, iar cele cu vârsta de 14-19 ani – în 14 % cazuri.

Teratomul mătur ovarian se formează dintr-un rudiment al țesutului embrionar și conține toate cele trei structuri germinale, se dezvoltă

lent. Poate fi situat bilateral, dar mai frecvent e unilateral, nu are activitate hormonală, se dezvoltă în perioada pubertății – vârsta medie constituie 13 ani. Are capsula groasă, diametrul de aproximativ 8 cm. Suprafața interioară are un tubercul dermoid, care conține grăsime, oase, rudimente ale ochiului, cartilaj al urechii, păr, dinți, rareori țesut tiroidian.



Figura 1.9. Teratom ovarian: imagine intraoperatorie

Tumora din sinusul endodermal se dezvoltă din stroma gonadelor embrionare. Poate secreta hormoni sexuali. Se dezvoltă mai frecvent unilateral. Are o consistență moale cu zone hemoragice și chisturi mucoase, diametrul este de aproximativ 10 cm.



Figura 1.10.
Macropreparat al tumorii din sinusul endodermal

Carcinomul ovarian embrionar este cea mai imatură tumoră din toate tumorile germinocelulare, are diferite dimensiuni, consistență neomogenă, mobilitate relativă. Acest tip de carcinom apare rar, preponderent la copii și adolescenți, nu este întotdeauna încapsulat, mai frecvent este unilateral. Metastazează pe cale limfogenă și hematogenă. Tumora se caracterizează prin evoluție rapidă și agresivă.

Complicațiile care pot surveni în formațiunile tumorale ale anexelor uterine sunt:

- ruperea capsulei tumorii cu diseminarea procesului tumoral în cavitatea peritoneală, mai frecvent a tumorilor sacului vitelin, a carcinomului embrionar și a tumori din celule germinale mixte;
- metastazarea în ganglionii limfatici regionali, plămâni, ficat, creier, oase;
- torsiunea (răsucirea) piciorului tumorii, mai frecvent la disgerminom și teratom;
- hemoragie;
- necroză;
- supurare;
- autoamputare;
- comprimarea organelor învecinate.



Figura 1.11. Torsiunea formațiunii tumorale ovariene la 720°

Diagnosticul diferențiat se face cu: formațiunile de volum de geneză extragenitală (în legătură cu caracteristicile anatomice ale copiilor, formațiunile ovariene adesea sunt situate în afara bazinului mic); colecții lichidiene seroase aderențiale după o intervenție chirurgicală sau ca urmare a proceselor inflamatorii cronice abdominale; malformațiile organelor reproductive, cu acumularea sângelui menstrual (hematometrie, hematocolpos la aplazia părții distale a vaginului cu uter funcțional, dublarea uterului și vaginului în combinație cu atrezie a părții inferioare a vaginului și hipoplazie a ovarului); apendicita acută, plastronul apendicular, abcesul apendicular; ocluzia intestinală; apoplexia ovariană, formațiunile paraovariene; în pubertatea precoce, în special la cei cu tip heterosexual, la cei cu disfuncție congenitală a suprarenalelor, în tumorile suprarenale; la pubertatea precoce de tip izosexual, cu asocierea unei formațiuni tumorale a creierului. Așadar, este necesar de a diferenția formațiunile funcționale de alte tipuri de tumori ale ovarelor.

Factori nefavorabili în formațiunile tumorale ale anexelor uterine sunt:

- diagnosticarea tardivă;
- dimensiunile mari;
- ruperea tumorii;
- rezistența la chimioterapie;
- recidivarea.

Limfangiomul este o tumoră benignă de origine vasculară cu diferențiere limfatică, se referă la grupa de disembrioplazii. Este o patologie rară, reprezentând 5-9 % din totalitatea tumorilor benigne la copii și până la 25 % din toate tumorile vasculare. În pofida caracterului benign, aceste formațiuni tumorale au o creștere infiltrativă și o tendință spre recidivare. În literatura de specialitate nu sunt descrise cazuri de malignizare a limfangioamelor. Din totalitatea limfangioamelor cavității abdominale, 70 % sunt localizate la nivelul mezenterului, iar celelalte – la nivelul submucoasei gastrice, intestinului subțire, intestinului colonic, pancreasului, splinei, ficatului și spațiului retroperitoneal. Limfangiomul poate fi simplu, cavernos, chistos și mixt, când structura morfologică are combinație cu alte tumori (limfangiofibrom).

Limfangiomul chistic intraabdominal se manifestă din perioada copilăriei timpurii și în 90 % din cazuri este diagnosticat la vârsta de doi ani. După datele altor autori, 25 % din cazuri se manifestă în primii 10 ani de viață

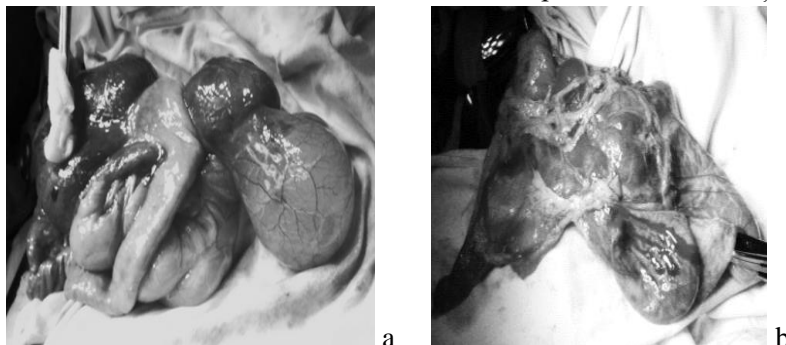


Figura 1.12. Limfangiom al mezoului (a) și al omentului (b)

Dimensiunile chistului pot varia de la 6-8 cm până la 18-20 cm, acesta poate fi unicameral sau multicameral, umplut cu lichid de culoarea paiului – galben sau cu nuanță slab hemoragică. Limfangioamele intraabdominale au pereții subțiri, se localizează între foițele omentului sau pe un picioruș.

Limfomul non-Hodgkin face parte din grupa eterogenă a tumorilor maligne ale sistemului limfoproliferativ, ale țesutului reticulolinfocitar (mai exact ale sistemului imun), cu o gamă largă de semne clinice, morfologice, imunofenotipice, dar și cu evoluție și prognostic diferit. Ocupă locul trei în patologia oncologică la copil. Limfoamele abdominale constituie 7-10 % din toate tumorile maligne la copiii sub 18 ani și 30-40 % din toate limfoamele non-hodgkiniene. Deseori este implicat unghiul ileocecal. În 25 % din cazuri se determină infiltrarea măduvei osoase, iar în 10 % cazuri – afectarea tunicii creierului și măduvei spinale. Morbiditatea maximă se înregistrează la copii la vârsta de 3-9 ani, cu scădere până la 15 ani. Foarte rar se dezvoltă în primii doi ani de viață. Băieții sunt afectați de 2-3 ori mai des decât fetele. La băieți cu vârsta între 3 și 7 ani, riscul dezvoltării limfomului non-Hodgkin crește. La copiii sub un an de viață, acest limfom se întâlnește rar. Numai în 10 % din cazuri se atestă la vârsta sub 3 ani și incidența la fete crește.

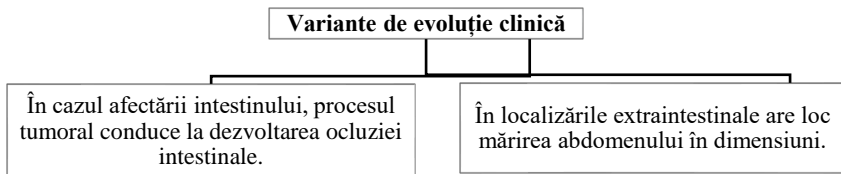


Figura 1.13. Limfom non-Hodgkin al joncțiunii ileocecale

Limfomul non-Hodgkin este predispus la creștere difuză, are loc diseminarea timpurie, generalizarea rapidă cu afectarea măduvei osoase (25 % din cazuri) și a SNC (10 % din cazuri). În 2-5 % de cazuri predomină localizarea extranodulară (splina, tractul digestiv). În formele localizate (nodulare) ale tumorii, supraviețuirea este de cinci ani în peste 80 % din cazuri.

Complicații asociate limfomului non-Hodgkin sunt:

- Prezența semnelor de insuficiență renală acută ca rezultat al dereglărilor metabolice, având ca factor cauzal lezarea acută, chiar și în lipsa afectării specifice a rinichilor.
- Deseori se asociază pleurezia transdiafragmatică, având caracter reactiv.
- Până la momentul diagnosticării, durata bolii depășește o lună de zile.

Formațiuni ale splinei benigne sau maligne apar foarte rar. Tumorile adevărate ale splinei constituie $\frac{1}{4}$ din toate chisturile neparazitare ale acestui organ. Dintre tumorile benigne mai des se întâlnesc hemartoamele (splenomul și hiperplazia nodulară), hemangioamele și limfangioamele. Tumorile pot fi asimptomatice, dar uneori prezintă dureri sau o formațiune

în regiune sub rebordul costal stâng. Sunt raportate cazuri de invadare canceroasă a splinei prin tumora Wilms sau neuroblastom. Chisturile lienale la copii se întâlnesc foarte rar și în majoritatea cazurilor sunt reprezentate de chisturi congenitale, limfangioame, hemangioame, chisturi posttraumatice, dar este posibilă și depistarea chistului hidatic lienal, angiosarcoamelor și limfoamelor. Tratamentul este chirurgical – splenectomia, atât în leziunile primare, cât și în cele secundare ale organului.



Figura 1.14. Macropreparat: chist lienal

Neuroblastomul, cunoscut și ca tumoră neuroblastică, reprezintă un neoplasm malign embrionar, care se dezvoltă din elementele țesutului nervos al stratului cortical al suprarenalei, dar și din ganglionii simpatici ai sistemului nervos vegetativ, precum și din celulele crestei neurale încă imature sau nediferențiate și care ulterior vor alcătui ganglionii lanțurilor simpatic de la partea cervicală până la pelvis sau pot intra în componentele medulare suprarenale. Neuroblastomul, alături de limfomul non-Hodgkin, sarcomul Ewing sau tumorile ectodermale primitive, face parte din grupa neoplasmelor cu celule mici, rotunde, albastre, care apar la vârsta copilăriei.

Neuroblastomul debutează în săptămâna a 3-a – a 12-a antenatal sau postnatal timpuriu. Tumora dată are caracteristici genetice, biologice și morfologice eterogene și un „comportament” clinic divers. Neuroblastomul a fost descris pentru prima dată de către savantul german Rudolf Ludwig Karl Virchow în anul 1864. În 1891, patologul german Felix Marchand a constatat că tumora se dezvoltă din sistemul nervos simpatic și din suprarenale.

Denumirea de „neuroblastom” a fost dată de James Homer Wright în anul 1910, care a demonstrat că unele tumori retroperitoneale și ale mediastinului posterior pot prezenta semne morfologice caracteristice pentru sistemul nervos simpatic în dezvoltare. În 1927, H. Cushing și S. Wolbach au demonstrat că nu toate neuroblastoamele sunt maligne, totodată majoritatea din ele prezintă metastazare în ficat, măduva osoasă, piele, oase. În monografia publicată în anul 1966, T. Evenson și W. Cole au argumentat că transformarea formelor maligne în benigne are loc numai la copiii cu vârsta sub șase luni de viață. În 1916, Barlett a efectuat prima rezecție chirurgicală incompletă reușită a tumorii la un copil. Comes și Dresser (1928) au utilizat radioterapia ca una din variante în tratamentul neuroblastomului, dar fără succes. În 1965, James și echipa sa au reușit să obțină beneficii prin chimioterapie combinată

Incidența neuroblastomului constituie 1 caz la 100.000 de copii.

În SUA, incidența neuroblastomului este de 500-700 cazuri noi pe an, pe când în Europa constituie 1500 de cazuri noi anual; în Germania anual sunt diagnosticate 120 de cazuri noi la copiii sub 15 ani, în Franța – 150, în Regatul Unit – 95-100, în Republica Belarus – 18-20 de cazuri noi pe an.

Neuroblastomul constituie 8-14 % din toate tumorile la copii și ocupă locul 3/4 în toate tumorile la copil. La copiii sub 1 an de viață, NB ocupă locul 4 din toate tumorile, după leucoze, tumorile SNC, limfoamele maligne. Iar printre tumorile solide, NB ocupă locul 2 după cele ale SNC, pe când la copiii sub 1 an de viață – locul 1.

În 1-2 % din cazuri, neuroblastomul poate avea caracter familial, fapt raportat pentru prima dată de Chatten și Voorhess în anul 1967.

Predominarea tumorilor sistemului nervos simpatic la copilul mic este cauzată de particularitățile de dezvoltare a acestui sistem în organismul uman, deoarece formarea ganglionilor limfatici nu se finalizează în perioada intrauterină și structura celulară continuă să se formeze până la vârsta de cinci ani. Bineînțeles că în prezența creșterii și dezvoltării intense și tensionate a sistemului nervos simpatic se dezvoltă condiții predispozante pentru proliferarea tumorală. Cauza dezvoltării neuroblastomului este încă necunoscută, dar sunt dovezi că procesul

malign este legat de schimbările în DRN-ul celulelor. Aceste schimbări au un rol important în prognosticul bolii.

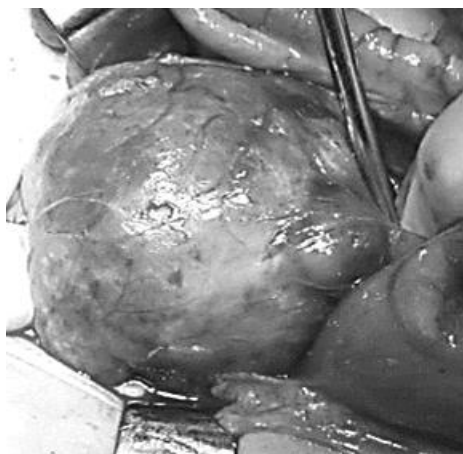


Figura 1.15. Neuroblastom: imagine intraoperatorie

Repartizarea după vârsta pacienților este neuniformă, iar frecvența diagnosticării neuroblastomului se micșorează odată cu maturizarea organismului. Neuroblastomul la copiii cu vârsta sub 5 ani este diagnosticat în 90 % din cazuri, la cei cu vârsta sub 1 an de viață – 40-60 %, din ele 90 % sunt diagnosticate la bebelușii de 0-6 luni de viață, 46 % – la nou-născuți, între 1 an și 2 ani – în 26-35 % cazuri, la copiii mai mari de 2 ani – în 14-25 %, iar la cei mai mari de 10 ani – în 2 % cazuri. Vârsta medie de stabilire a diagnosticului este de 17-22 de luni, iar pentru NB familial – de 9 luni. Incidența băieți / fete este de 6:5 (1,2-1,3:1)

Majoritatea acestor tumori se localizează în spațiul retroperitoneal – 57-75 %, din care 32-40 % sunt localizate în suprarenale, 25-35 % – în regiunea paravertebrală, 2-5,6 % – în regiunea pelviană, 12-17 % reprezintă o tumoră primară nedeterminată, dar deja cu metastaze prezente.

Neuroblastomul poate fi localizat în locul apariției primare, pe când la unii copii afectează ganglionii limfatici din vecinătate. În 10-15 % cazuri, NB evoluează sub forma „ceasului de nisip”, cu distribuție în spațiile intervertebrale sau în canalul medular la unul sau la câteva nivele. Neuroblastomul are tendința spre metastazare în oase, măduva osoasă,

ganglionii limfatici și poate să se maturizeze spontan în ganglioneurom. Metastazarea în pulmoni este foarte rară.

Numai 25 % din pacienți, la stabilirea diagnosticului, prezintă o formă localizată a neuroblastomului. În mai mult de 50 % din cazuri, în momentul diagnosticării se atestă metastaze atât în ganglionii limfatici regionali, cât și în ficat, măduva osoasă. Neuroblastomul cauzează aproximativ 12-15 % din totalul deceselor pediatrice prin cancer.

Prognosticul este nefavorabil la copiii cu diagnosticul de neuroblastom diseminat cu metastaze în ficat, oase, piele etc., dacă diagnosticul este pus la vârsta mai mare de 18 luni.

La 5-7 % de pacienți sunt prezente simptome de compresie a măduvei spinării, producând dureri spinale, parapareză sau paraplegie, dereglări de funcție a organelor pelviene, dereglări de sensibilitate.

1.3. Concluzii

- Tumorile organelor și țesuturilor intra- și retroperitoneale la copii sunt cel mai frecvent diagnosticate prin metode imagistice, fiind stabilite dimensiunile, topografia, benignitatea sau malignitatea lor. Tratamentul chirurgical al acestor tumori se va efectua și prin tehnica endoscopică sau prin chirurgia convențională.

- Prin evaluarea imagistică postoperatorie a distribuției metastazelor se va decide operabilitatea tumorii primare, iar tratamentul chirurgical sau/și chimio-/radioterapia se va aplica cu mult discernământ, în timp util, într-o permanentă colaborare între medicii-specialiști.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București, 2003.
2. Bot I., Horge M. Tumori chistice ovariene la copii. In: *Conexiuni Medicale*, 2007, nr. 3-4, pp. 10-13.
3. Bayrakdar F. *Tumorile abdominale*. MedNews.
4. Ghidirim Gh., Mișin I., Ignatenco S., Șor E. Chist al mezoului descendent. In: *Chirurgia*, 2000, nr. 6.
5. Graziana Digicomo, Roberta Pia Serra, Elena Turrini et al. State of the art and perspectives in pediatric hepatocellular carcinoma. In: *Biochemical Pharmacology*, 2023, vol. 207, p. 115373.
6. Ionescu A. *Chirurgia marelui epiploon*. 1997, 290 p.

7. Mesină C., Pasalega M., Calot F. ș.a. Limfangiomul intestinal hemoragic – prezentare de caz clinic. In: *Chirurgia*, 2006, vol. 101(2), pp. 199-202.
8. Popescu V. Masele abdominale maligne la copil: evaluare, diagnostic și atitudine terapeutică. In: *Revista Română de Pediatrie*, 2006, vol. IV(3).
9. Popoiu M.C., David V.L ș.a. Neuroblastomul în România: unde ne situăm și ce este de făcut. In: *Management în Sănătate*, 2012, vol. XVI(1), pp. 27-29.
10. Mariana Moiceanu, Doina Pleșca, Felicia Buruiană ș.a. Metode de evaluare a durerii la copii și adolescenți. In: *Revista Română de Pediatrie*, 2006, vol. LV(1), pp. 54-64.
11. Katrina Williams, Denise Thomson, Iva Seto, et al. Standard 6: Age Groups for Pediatric Trials. In: *Pediatrics*, 2012, vol. 129(Suppl. 3) pp. 153-161.
12. Адамян Л.А., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. В: *Проблемы репродукции*, 2011, № 1, с. 28-34.
13. Аханзарипов З.А., Момынкулов А.О., Нугманов Н.Н. и др. Объёмные образования брюшной полости у детей. В: *Педиатрия и детская хирургия*, 2009, № 2.
14. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. *Клиническая онкология*. Москва, 2009.
15. Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Усенко Т.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика и тактика ведения тератомы яичника у плода и новорожденного. В: *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*, 2011, т. 1, № 2, с. 98-105.
16. Вишневская Е.Е. Экстрагенитальные заболевания, симулирующие новообразования гениталий девочек. В: *Медвестник*, 2010, № 42(981).
17. Вишневская Е.Е. Экстрагенитальные заболевания, симулирующие новообразования гениталий девочек. В: *Медвестник*, 2010, № 43(982).
18. Гахраманов А.Д., Иванов А.А., Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С. Хирургическое лечение рака печени. В: *Практическая онкология*, 2008, т. 9(4).
19. Глузман Д.Ф., Надгорная В.А., Скляренко Л.М. и др. Цитологические варианты неходжкинских лимфом у детей. В: *Онкология*, 2005, т. 7, № 4, с. 320-326.
20. Думбрайс К.О., Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. и др. Исследования возможных механизмов регуляции роста различных новообразований у детей. В: *Детская онкология*, 2001, т. 3, № 1.
21. Журило И.П., Латышов К.В., Литовка В.К., Лепихов П.А., Абдулин Р.Ф. Гигантская киста селезёнки у ребёнка с хроническим лейкозом. В: *Питання дитячої хірургії, інтенсивної терапії і реанімації у практиці педіатра*, 2012, т. 1(36).

22. Журило И.П., Музалев А.А., Литовка В.К. и др. К вопросу о возможности выполнения органосохраняющих вмешательств при гигантских кистах селезёнки. В: *Український Журнал Хірургії*, 2008, № 1.
23. Коршикова Р.Л., Харкевич О.Н., Виктор С.А. и др. Клинические особенности опухолей яичников у девочек от 0 до 18 лет. В: *Сборник трудов и материалов республиканской научно-практической конференции „Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности”*, 2010, с. 32-36.
24. Кочуков В.П., Ложкевич А.А. и др. Киста большого сальника. В: *Трудный пациент/Архив* № 1, 2012.
25. Курзанцева О.М. Сложности в диагностике гигантской кавернозной гемангиомы печени, клинический пример. В: *SonoAce-Ultrasound*, 2010, № 21.
26. Литовка В.К., Грона В.Н., Журило И.П. и др. Лимфангиомы брыжейки кишечника у детей. В: *Український журнал хірургії*, 2011, № 3(12), с. 149-153.
27. Литовка В.К., Латышов К.В., Литовка Е.В. Наблюдение бессимптомного течения лимфангиомы брыжейки кишечника у ребёнка. В: *Питання дитячої хірургії, інтенсивної терапії і реанімації у практиці педіатра*, 2011, т. 3(30), с.124-125.
28. Морозов Д.А., Горемыкин И.В. и др. Кистозные новообразования селезёнки у детей. В: *Хирургия. Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011, т. 7, № 3.
29. Морозова О.В. Поражение желудочно-кишечного тракта при неходжкинской лимфоме у детей. В: *Педиатрия*, 2003, № 4, с. 15-19.
30. Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Петрова Н.Н. Особенности диагностики злокачественных опухолей у детей. В: *Медработник*, 2008.
31. Стенина О.И., Чакветадзе С.С., Яновская Э.И. и др. Перекрут и некроз правых придатков матки у девочки грудного возраста. В: *Заметки из практики*, 2011.
32. Суанова З.А., Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В. Неходжконские лимфомы кишечника – первичное экстранодальное поражение. В: *Современная онкология*, 2010, № 3.
33. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга. В: *Анналы хирургической патологии*, 2012, т. 17, № 1.
34. Шароев Т.А., Бурков И.В., Ковалёв Д.В. и др. Лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у детей. В: *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации*, 2012, т. II, № 2, с. 58-62.

**TUMORILE REGIUNII OROMAXILOFACIALE LA COPII:
PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC, MANIFESTĂRI
CLINICE, DIAGNOSTICARE ȘI TRATAMENT**

Silvia Railean, Aurelia Spinei, Cristina Poștaru, Denis Ursu, Diana Uncuța,
Egor Porosencov, Roman Lupan, Serghei Ciupac, Gheorghe Granciu

2.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate

La copii și adolescenți apare un spectru larg de leziuni orale, inclusiv leziuni ale țesuturilor moi și celor dure ale cailor bucale, în regiunea maxilofacială. Tumorile scheletului maxilofacial pediatric reprezintă o provocare majoră în practica clinică din cauza complexității regiunii capului și gâtului și datorită proceselor de dezvoltare permanentă. Deși rare, aceste afecțiuni includ un șir de leziuni cu un grad diferit de potențial de malignizare.

Regiunea capului și gâtului cuprinde unitățile anatomice localizate mai sus de umeri, cu excepția celor conținute de cutia craniană. Iar regiunea oromaxilofacială include oasele maxilarelor, limba, obrazii, planșeul cavității bucale, palatinul moale și cel dur, glandele salivare, în special glanda parotidă, dinții cu particularitățile lor de creștere și dezvoltare atât în dentiția primară, cât și în dentiția permanentă, părțile moi acoperitoare, care pot fi gazdă a mai multor forme de neoplasme.

Leziunea tumorală este definită ca fiind creșterea patologică a părților moi sau osoase, rezultând în mase tumorale benigne, maligne sau intermediare. Tumorile regiunii maxilofaciale se caracterizează prin tumori benigne, maligne, precum și intermediare. Tumorile intermediare fac parte cele care după conținut nu prezintă metastaze în organe și sisteme ale organismului, iar după caracter au creștere infiltrativă cu tendința de răspândire în părțile adiacente și care generează disfuncții ale sistemului de respirație, masticație, deglutiție, auz etc.

Particularitățile anatomofiziologice ale regiunii oromaxilofaciale la copii

Între adulți și copii există mai multe diferențe anatomice, fiziologice,

cognitive, sociale și psihologice. Toate acestea au un impact asupra modului în care bolile se manifestă la copii și la tineri, precum și asupra modului în care se oferă asistență medicală. Datorită complexității morfofuncționale a regiunii, în vecinătate cu zone topografice vitale, a faptului că vizează o zonă deosebit de expusă, leziunile tumorale prezintă caracteristici proprii anatomoclinice, evolutive și terapeutice.

Din punct de vedere anatomic, cavitatea bucală reprezintă un organ al sistemului digestiv care este delimitat anterior de buze, posterior de orofaringe, superior de palatul dur și palatul moale, iar inferior – de limbă și planșeul bucal. Cavitatea bucală este căptușită de mucoasa obrajilor și se extinde de-a lungul dinților superiori, inferiori și parodonțiului. Dinții superiori sunt încorporați în maxilar, iar dinții inferiori sunt încorporați în mandibulă, care se articulează cu oasele temporale ale craniului. În spatele cavității bucale, între nazofaringe și hipofaringe (arcada palatoglosă), se proiectează orofaringele – partea mijlocie a faringelui care se extinde de la uvulă până la nivelul osului hioid. Se deschide anterior în cavitatea bucală prin istmul bucofaringian (isthmus faucium). În acest loc, orofaringele este delimitat de baza limbii (posterior 1/3) și de marginea superioară a valeculei epiglactice. Lateral, este format din amigdalele palatine, fosa amigdaliană și stâlpii amigdalieni, aflați între arcadele palatoglose și palatofaringiene. Superior, peretele său este format din suprafața inferioară a palatului moale și uvulă.

La nou-născuți și sugari, căile respiratorii sunt foarte fine și nu produc mucozități. Trompa lui Eustachio este scurtă și dreaptă, iar distanța dintre trahee și bronhii e scurtă. Amigdalele și vegetațiile adenoide sunt mari în timpul copilăriei și sunt implicate în producerea de anticorpi. Obstrucția tractului respirator apare în mod obișnuit la copii din cauza căilor respiratorii scurte. Frecvența respiratorie este mai mare, iar trecerea alimentelor la sugari și nou-născuți are loc foarte rapid.

Dinții se găsesc la intrarea în cavitatea bucală și constituie aproximativ 20 % din zona structurală a gurii. Din punct de vedere anatomic, dintele este format dintr-o coroană și o rădăcină, iar joncțiunea celor două regiuni este cunoscută ca margine cervicală. Dinții au un rol important în prelucrarea alimentelor datorită diferitelor acțiuni efectuate

de suprafețele lor ocluzale în timpul mestecării. La copii și adolescenți, perioadele de formare a dintelui în dentiția primară și dentiția permanentă, procesele de formare a rădăcinilor, precum și rizaliza radiculară au loc continuu în perioade de timp scurte, ceea ce are o importanță majoră în apariția leziunilor tumorale.

Cavitatea bucală este căptușită de o membrană mucoasă ce constă dintr-un țesut epitelial de căptușeală și un țesut conjunctiv subiacent. Funcțiile mucoasei bucale constau în protecție, senzație de gust și masticatie. Mucoasa cavității bucale la copii este flexibilă și permite o mișcare liberă a buzelor, limbii și mușchilor obrazilor.

Trei perechi majore de glande salivare (parotide, submandibulare și sublinguale) și de la 600 până la 1000 de glande salivare minore, împrăștiate în cavitatea bucală și orofaringe, formează saliva care menține gura umedă și joacă un rol esențial în mestecat, înghițire și digestie.

Glandele parotide sunt situate inferior și anterior meatului acustic extern, situate posterior de ramul mandibular și anterior de procesul mastoid al osului temporal. Glanda parotidă furnizează aproximativ 25 % din volumul salivar total.

Glandele submandibulare sunt situate superior mușchilor digastrici și sunt împărțite în lobi superficiali și profunzi de către mușchiul milohioidian. Glanda submandibulară produce aproximativ 65 % din volumul total de salivă.

Glandele salivare sublinguale sunt situate anterior de glanda submandibulară, inferior de limbă și cel mai aproape de mucoasa bucală ce căptușește podeaua gurii. Glanda salivară sublinguală produce circa 3-5 % din volumul salivar total.

Glandele salivare minore sunt localizate în principal în buze, limbă, mucoasa bucală și palat, deși pot fi găsite și de-a lungul amigdalelor, supraglotei și sinusurilor paranazale. Fiecare glandă salivară minoră are un singur canal ce secretă salivă seroasă, mucoasă sau mixtă direct în cavitatea bucală.

Mușchii masticatori ai regiunii oromaxilofaciale sunt responsabili de acțiunile de masticatie, deglutiție, salivație, mișcările mandibulare în cele trei planuri, deschiderea gurii, precum și de mișcările aparatului

articulator de vorbire. Această grupă de mușchi este reprezentată de mușchii maseter, temporal, pterigoidian medial și pterigoidian lateral. Mușchiul maseter reprezintă cel mai important mușchi masticator.

Limba reprezintă de asemenea un organ compus predominant din mușchi striat căptușit de un epiteliu bucal ce conține numeroase structuri specializate, legate de senzația gustativă (celule receptoare care pot simți gustul datorită papilelor gustative, inclusiv papilele filiforme, papilele fungiforme, papilele valate și papilele foliate). Pe plan intern, la copii regiunea anterioară este totuși mare și reprezintă aproximativ 2/3 din lungimea limbii, este vizibilă, foarte mobilă și îndreptată înainte spre suprafețele linguale ale dinților incisivi inferiori. Regiunea posterioară reprezintă 1/3 din lungimea limbii, are baza pe planșeul cavității bucale și este aderentă la osul hioid, epiglotă și palatul moale, procesul stiloid și aproximează orofaringele.

Funcțiile de bază ale regiunii oromaxilofaciale sunt deglutiția, salivarea și masticăția. Saliva și procesul de salivare sunt esențiale pentru menținerea sănătății țesuturilor bucale, permițându-le să îndeplinească în mod adecvat o serie de funcții esențiale pentru senzația gustativă, masticăție, digestie, deglutiție și vorbire. De asemenea, saliva contribuie la protecția și repararea țesuturilor, diluarea substanțelor toxice și curățarea de microorganisme și reziduuri.

Saliva este o secreție exocrină realizată de glandele salivare minore și cele majore (parotide, submandibulare și sublinguale) care se exprimă în cavitatea bucală. Saliva constă din aproximativ 99 % apă, care conține o varietate de electroliți (sodiu, potasiu, calciu, clor, magneziu, bicarbonat, fosfat), carbohidrați (glucoză, glicozaminoglicani), proteine (reprezentate de enzime, imunoglobuline și alți factori antimicrobieni, glicoproteine ale mucoasei), urme de albumină și unele polipeptide și oligopeptide) și urme de alte produse biologice (uree, amoniac). Saliva are un pH de la 6 la 7 și variază în funcție de fluxul salivar.

Procesul de masticăție este un mecanism fiziologic complex, implicat în stadiile incipiente ale digestiei și absorbției nutrienților. În timpul mestecării, particulele de alimente sunt reduse în dimensiune și consistență datorită manipulării alimentelor de către țesuturile moi orale

și zdrobirii acestora de către suprafețele dinților. Mestecatul implică participarea diferitelor structuri anatomice, cum ar fi dinții, osul (mandibula și maxila), mușchii accesorii și masticatori și activități senzorial-motorii.

Există mai mulți factori care determină performanța sistemului masticator și, deci, a masticației. Printre acestea se numără: cantitatea și zona ocluzală totală a dinților, forța de mușcătură, controlul neuromuscular al mișcării maxilarului, manipularea alimentelor de către limbă, obraji și dinți, procesul de rupere, gustul și textura alimentelor, numărul de cicluri de mestecat până la înghițire.

Procesul de deglutiție include efortul voluntar de a ingera alimente și un efort involuntar de preparare și transport al bolului alimentar. În stadiile incipiente ale deglutiției bolul, compus din particule alimentare legate între ele sub forțele vâscoase determinate de componentele salivei, este transportat din cavitatea bucală și faringee la esofag.

Pe scurt, mecanismele de înghițire ar putea fi rezumate după cum urmează: în cavitatea bucală, unde are loc pregătirea inițială a înghițirii, alimentele sunt mestecate, umezite și combinate.

Aproape toate componentele moi și dure ale cavității bucale și orofaringelui conțin rețele bogate de inervație vasculare și sensibile la mișcare. Masticația este modelată de factori de dezvoltare precum creșterea musculoscheletică, maturizarea neuronală, intrarea aferentă periferică și învățarea motorie. Herring (1985) a concluzionat că primele etape ale dezvoltării motorii orale sunt „dominate de formarea progresivă a conexiunilor neuromusculare și ale SNC”, în timp ce modificările ulterioare sunt reprezentate ca secundare creșterii musculoscheletice. De exemplu, s-a observat că reorganizarea căilor motorii centrale coincide cu trecerea timpurie de la supt la mestecat (Iriki et al. 1988), în timp ce modificările mai treptate ale modelelor de activare musculară prin dezvoltare au fost corelate cu modificările ontogenetice ale aspectului cranian și maxilar.

Cancerul este una din problemele majore în lume și se plasează pe al doilea loc drept cauză a deceselor în SUA. În fiecare an sunt constatate circa 38.000 de cazuri noi de cancer al cavității bucale și laringelui. Totodată,

aproape 11.000 de persoane decedează anual din cauza cancerului. Copiii diferă de populația generală nu numai datorită dimensiunilor mici ale corpului, ci și din motivul că anumite leziuni au o predilecție pentru această grupă de populație, cum ar fi histiocitoza cu celule Langerhans și unele tipuri de limfom, leucemie și hemangiom.

În ciuda sugestiilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind evaluarea epidemiologică a leziunilor bucale, majoritatea studiilor privind afecțiunile bucale la copii includ investigarea cariilor, a bolii parodontale, malocluziei și traumatismelor dentare, precum și cercetările epidemiologice efectuate asupra leziunilor orofaciale la copii și adolescenți, s-au concentrat pe leziuni specifice, cum ar fi malignitatea maxilofacială, tumorile glandelor salivare și leziunile odontogenice. Probabil, cauza este că tumorile regiunii orale și maxilofaciale la copii sunt considerate foarte rare. Totodată, adevărata incidență a acestora este greu de stabilit din cauza deficitului de rapoarte din literatură și pentru că majoritatea articolelor publicate sunt fie rapoarte de caz izolate, fie serii de cazuri care abordează un diagnostic histologic specific.

În baza publicațiilor și relatărilor mai multor autori constatăm că tumorile la copii și adolescenți în regiunea capului și gâtului constituie de la 3 % la 10 % din toate tumorile acestei regiuni, precum și de la 2 % până la 5 % din toate tumorile pediatrie. În structura tumorilor la copii, variantele solide constituie cca 20 %, dintre care sarcoamele alcătuiesc 25-30 %, în timp ce la adulți rata lor ajunge la doar 1 %.

Totodată, analizând structura cercetărilor, s-a constatat că majoritatea lor sunt studii unilaterale. Astfel, Emil Crasnean și coaut., în studiul efectuat în 2023 pe 82 de copii și adolescenți pe o perioadă de peste 10 ani, în baza clasificării OMS, a constatat că chisturile odontogene alcătuiau 60,9 %, fiind urmate de tumorile odontogene cu 20,7 % și tumorile neodontogene cu 18,2 %. Tot în acest studiu s-a constatat că cele mai frecvente leziuni osoase au fost chisturile radiculare inflamatorii (31,7 %), urmate de cheratochisturile odontogene (18,2 %) și chisturile dentigere (10,9 %). Tumorile odontogene și neodontogene au fost mai puțin frecvente, cu o prevalență mai mare a odontomului (9,76 %) și agranulomului cu celule gigant (6,1 %), pe când celelalte tumori ale

maxilarului au avut o prevalență mai mică de 4 %.

Etiologia tumorilor la copii

S-a constatat că, în etiologia tumorilor la copii, un rol important îi revine factorului genetic. Implicarea factorului genetic este caracteristică în special pentru dezvoltarea retinoblastomului, nefroblastomului și a cancerului tiroidian medular.

Majoritatea tumorilor la copiii mici au un caracter congenital. Tumorile maligne se dezvoltă adeseori în caz de malformații. Unele tumori la copii au un caracter ereditar. Tumorile la copii se dezvoltă în condițiile unei imunități compromise. Unele dintre ele au capacitatea să regreseze (cel mai frecvent pot regresa nefroblastoamele). Tumorile la copii se mai pot dezvolta prin blastomogeneză transplacentară. În oncogeneză este implicat factorul de iradiere în timpul sarcinii, dacă mama este supusă chiar și unei roentgenografii de rutină. Tumorile la copii pot apărea și în legătură cu vârsta mamei (de peste 40 de ani). Marea lor majoritate se dezvoltă din țesut embrionar ca rezultat al dereglării embriogenezei. Celulele ectopice, neutilizate în formarea țesuturilor respective, pot exista o perioadă indefinită de timp fără să se manifeste în vreun fel. Sub influența unor factori externi sau interni, aceste celule ectopice pot provoca dezvoltarea unui proces tumoral. Savanții au presupus implicarea factorului virotic în etiologia tumorilor la copii. Acest fapt a fost confirmat în etiologia limfomului Berkitt, răspândit la copiii de 4-8 ani din țările africane. Actualmente, se fac cercetări pentru a demonstra rolul virusurilor în etiologia leucemiilor.

Prezintă interes deosebit „teoria controlului imunologic”. Conform acestei teorii, în organismul omului sănătos există predispoziții pentru malignizarea unor celule, dar mecanismele de apărare ale organismului nu permit aceste transformări. Un sistem imun deficitar nu poate opri blastomogeneza. În ultimii ani a fost formulată încă o ipoteză a blastomogenezei la copii – „blastomogeneza transplacentară”. Conform acestei teorii, majoritatea tumorilor la copii se dezvoltă sub influența substanțelor nocive care pătrund prin placentă. Transplacentar, la făt ajung toate medicamentele folosite în practica obstetriciană. Prin placentă se absorb și substanțele nocive precum alcoolul, tutunul și alte

substanțe chimice. S-a constatat că la copiii născuți de mame fumătoare apar probleme de sănătate de patru ori mai frecvent decât la cei cu mame nefumătoare.

Totuși, etiologia tumorilor rămâne necunoscută și putem vorbi doar de factorii de risc din mediu, de infecțiile virale, malnutriția cornoică, traumatisme, alcool, tutun etc. În prezent apar tot mai multe sugestii privind factorul etiologic de origine genetică. Incidența reală a tumorilor la copii și adolescenți este dificil de stabilit din cauza relațiilor confuze. Leziunile tumorale la aceste categorii de pacienți prezintă variații considerabile în funcție de vârstă, de prevalență și localizarea geografică. Telfan și coaut. (2014) au raportat că la copii și adolescenți leziunile neoplazice sunt adesea benigne și sunt de origine mezenchimală.

Tumorile la copii ce au localizare în regiunea capului și a gâtului sunt unice în felul lor după etiologie, patogenie, diagnostic, tratament și reabilitare. În același timp, aceasta este o regiune cu condiții multiple de formare a leziunilor tumorale, care necesită un spectru larg de metode de diagnostic diferențiat.

Conform informațiilor relatate de autori în publicațiile lor, tumorile la copii pot avea localizare în oasele faciale și în maxilare (maxilarul superior și cel inferior sau mandibulă). În funcție de originea leziunilor tumorale, acestea sunt clasificate în *primare*, care își au originea în oasele faciale sau ale maxilarelor, și *secundare*, ca fiind de origine metastatică. Tumorile secundare sau metastazele din regiunea oaselor faciale și ale maxilarelor la copii și adolescenți se întâlnesc foarte rar. De obicei, ele sunt întâlnite în tumorile avansate, în care este cunoscută originea lor primară. Totodată, atunci când originea tumorilor nu este cunoscută, diagnosticul diferențiat se face în baza examenelor clinic, radioimagnostic, morfologic prin colectarea materialului din regiunile oaselor maxilofaciale. Astfel, tumorile suspecte la metastaze cu localizare în regiunea oaselor maxilofaciale sunt neuroblastomul, angiosarcomul, retinoblastomul, leucemia.

Tumorile primare ale oaselor faciale și maxilare la copii și adolescenți sunt de origine neodontogenă. Tumorile primare se întâlnesc mai rar decât la adulți, sunt mult mai agresive și cu un potențial mai mare de recidivare.

Aceasta se întâmplă din motivul particularităților copiilor, și anume al potențialului de creștere a celulelor în dezvoltarea copiilor. Mai frecvent sunt întâlnite osteomul și osteoblastomul, histiocistoza X (Langerhans), fibromul desmoplastic, tumora inflamatoare miofibroblastică, fibromul juvenil osifiant, sarcomul Ewing, osteosarcomul și limfomul primar intraosos.

Leziunile tumorale se pot dezvolta în toate regiunile organismului, dar cele cu localizare în maxilarul superior și cel inferior au caracteristici specifice. Prezența dinților, cu perioadele lor de creștere și dezvoltare, le conferă tumorilor particularități care nu se mai întâlnesc în alte regiuni ale organismului uman. Astfel, în maxilare se întâlnesc tumori odontogene și neodontogene. Tumorile ce provin din structurile care formează dintele se numesc *odontogene*, iar cele care își au originea din alte țesuturi, în afara celor ale dinților, sunt numite *neodontogene*.

La copii, tumorile odontogene ale maxilarelor sunt cele mai frecvente. Chisturile inflamatorii odontogene sunt cele mai frecvente, constituind aproximativ 96 %. Informațiile disponibile sugerează că tumorile maxilarelor la copii au un aspect histologic benign. Dar această constatare deseori nu prognozează natura lor agresivă și din această cauza există necesitatea de a le gestiona nu numai prin examen morfologic, dar și în baza comportamentului lor biologic.

Copiii din a doua decadă de viață formează cea mai mare proporție din pacienții cu tumori ale maxilarului. Această perioadă corespunde vârstei în care are loc o trecere majoră de la dentiția de lapte la dentiția permanentă, precum și la dezvoltarea completă a dentiției permanente. Această etapă activă a dezvoltării dinților reprezintă o perioadă crucială pentru dezvoltarea tumorilor odontogene la această grupă de vârstă.

Tumorile părților moi

Regiunea capului și gâtului este alcătuită din scheletul facial susținut de țesutul moale de acoperire și care înconjoară cavitatea bucală. În această regiune sunt incluse glandele salivare pereche submandibulare și sublinguale, glandele salivare minore ale buzei inferioare, mușchii și structurile planșeului gurii. Tumorile părților moi sunt frecvente la copii, iar cel mai des sunt întâlnite cele care provin din țesutul vascular și limfatic.

Afecțiunile maligne ale capului și gâtului sunt rare în rândul populației pediatrice și reprezintă 12 % din toate cancerurile pediatrice, conform bazei de date a Institutului Național al Cancerului și Programului de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (SEER). În timp ce tumorile epiteliale sunt mai frecvente la adulți, tumorile din copilărie sunt mai frecvent derivate din celulele mezenchimale și endoteliale.

Datorită particularităților anatomofiziologice ale regiunii unde inferior mandibula formează o limită pentru triunghiul anterior al gâtului, care este separat doar de triunghiul posterior de mușchiul sternocleidomastoidian, care conține ganglioni limfatici în care tumorile maligne se răspândesc în principal din regiunea capului și gâtului, formând canale prin care tumorile maligne se răspândesc și din părțile inferioare ale corpului.

Sarcoamele pediatrice ale țesuturilor moi sunt o grupă eterogenă de tumori maligne ce provin din țesutul mezenchimal primitiv și reprezintă 6 % din toate tumorile din copilărie (3 % rhabdomyosarcoame; 3 % alte sarcoame ale țesuturilor moi). Cele mai frecvente canceruri pediatrice ale capului și gâtului sunt limfomul (Hodgkin și non-Hodgkin), rhabdomyosarcomul, carcinomul tiroidian, carcinomul nazofaringian, tumorile maligne ale glandelor salivare, sarcomul osteogenic, fibrosarcomul, carcinomul mucoepidermoid.

Patologia orală. Tumorile cavității bucale

La nivel mondial, cele mai frecvente leziuni orale la copiii sunt mucocelul, leziunile fibroase, granulomul piogenic, foliculul (sacul) dentar, virusul papiloma uman, inflamația cronică, leziunile cu celule gigantice, hipercheratoza, fibromul periferic osifiant, gingivita, hiperplazia gingivală, hemangiomul, ulcerul, limfangiomul, sialadenita, limfomul Burkitt, macula melanotică, adenomul pleomorf, nevul melanocitic, neurofibromatoza.

Leziunile nou-născutului

Chisturile palatine ale nou-născutului includ leziunile „albe” – perlele Epstein și nodulii Bohn. Tumorile congenitale sunt epulisul congenital, tumora neuroectodermală melanotică a nou-născutului. La copii și adolescenți sunt întâlnite: chistul de erupție, mucocelul, papilomul scuamos,

negii obișnuiți (verruca vulgaris), fibromul iritant, hiperplazia gingivală spongioasă juvenilă localizată, granulomul piogen.

Diagnosticul. Leziunile tumorale menționate mai sus, în procesul de diagnosticare necesită o evaluare inițială a copiilor afectați de leziuni tumorale care trebuie să includă istoricul clinic și explorarea fizică. Se vor lua în considerare următorii factori: vârsta, sexul, istoricul genetic familial, debutul leziunii, evoluția și starea prezentă, semnele și simptomele prezente, datele clinice precum durerea, parestezia, paralizia.

Majoritatea tumorilor la copiii mici sunt localizate în regiuni greu accesibile. Aceste tumori pot crește un timp îndelungat fără a provoca senzații subiective. Dureri sau senzații de disconfort pot apărea doar în cazurile în care tumoarea apasă pe un nerv sau pe vasele sangvine. În toate cazurile suspecte, medicii trebuie să excludă în primul rând o tumoare malignă, să examineze pacientul pentru a exclude sau a confirma tumora. În diagnosticul tumorilor la copii trebuie de ținut cont de faptul că, în cazul copiilor, simptomele generale predomină asupra celor speciale. Din aceste simptome generale fac parte: paliditatea accentuată, pierderea în greutate, devierile în comportament, slăbiciunea și astenia, tulburările funcției tractului gastrointestinal (grețuri, vome, constipații sau diaree, dureri în abdomen), subfebrilitatea, anemia, valorile ridicate ale VSH (viteza de sedimentare a hematiilor).

Factorii locali, care sunt informativi și au o semnificație deosebită în diagnosticul tumorilor din regiunea capului și gâtului, trebuie luați în considerare. Aceștia includ: decolorarea leziunii, sângerarea leziunii, timpul de creștere și gradul de distrugere sau de invazie a structurilor anatomice adiacente, mobilitatea sau fixarea leziunii, consistența, conținutul și dimensiunea tumorii.

Alte semne și simptome importante care ne-ar putea determina să suspectăm prezența unei leziuni maligne sunt pierderea considerabilă în greutate, astenia, adinamia, temperatura ridicată sau paloarea tegumentului. Este important să se țină cont de instrumentele auxiliare de diagnostic, precum examenele de laborator, raze X computerizate sau tomografia 3-D, rezonanța magnetică sau chiar ultrasunetele, toate aceste instrumente sunt indispensabile pentru diagnostic. Interpretarea

rezultatelor imagistice la copiii cu tumori neodontogene ale scheletului facial este o provocare. Imagistica multimodală permite evaluarea detaliată a extinderii anatomice și crește exactitatea diagnosticului. De asemenea, contribuie cu informații importante pentru prognostic și stratificarea riscului și îmbunătățește evaluarea preterapeutică, precum și monitorizarea pacienților după tratament.

Chiar dacă aceste studii nu sunt concludente pentru a stabili un diagnostic, ele vor indica cu mare precizie dacă leziunea își are originea în țesuturi moi sau dure, dimensiunea ei, dacă conține material solid, lichid sau mixt, dacă este sau nu încapsulată, precum și cantitatea de distrugere a structurilor adiacente, relația dintre tumoră și structurile nervoase, vasculare sau anatomice relevante.

Tumorile de origine primară la copii prezintă frecvent o creștere locală rapidă, cu invazie locală și distrugere tisulară semnificativă, care de multe ori nu se potrivește cu aspectul lor histologic benign. În ciuda acestui comportament rapid și distructiv, leziunile la copii sunt în mod normal benigne, cu toate acestea, tratamentul trebuie să se bazeze pe comportamentul lor biologic și clinic, care este de obicei agresiv. Depistarea timpurie a acestor leziuni este de cea mai mare importanță pentru a evita complicațiile grave derivate din tratamentele chirurgicale radicale.

Clinica. Cele mai frecvente simptome clinice (84 %) în tumorile pediatrice sunt prezența tumefierii, durerii, edemului în diferite regiuni craniofaciale, precum și tulburările funcționale legate de erupția dentară întârziată. Cu toate acestea, mai mulți autori au constatat că majoritatea pacienților au fost asimptomatici (42,68 %).

Aproximativ unul din patru pacienți acuză lipsă de dinți. O mare parte din pacienți se prezintă în primele două luni de la debutul simptomelor, dar timpul de prezentare primară la medic a constituit în medie opt luni. Tumorile orofaciale cauzează adesea o desfigurare semnificativă a esteticului facial, aceasta putând fi motivul pentru prezentare timpurie la spital. Tumorile maxilofaciale primare la copii și adolescenți nu sunt frecvente. Totuși, afectarea tisulară cauzată de aceste leziuni are un impact puternic, deoarece ele modifică în mod direct creșterea și dezvoltarea regiunii oromaxilofaciale, precum și statutul psihosocial al copiilor.

Este necesar de remarcat faptul că, uneori, comportamentul agresiv al tumorii la copii nu se potrivește cu rezultatele histopatologice, ceea ce determină un management de tratament personalizat. În aceste situații, managementul terapeutic poate fi determinat de localizarea tumorii, precum și de rezultatele radiografice, vârsta copilului, localizarea geografică a acestuia etc.

Perry și coaut. au observat că unii pacienți pot fi asimptomatici și pot fi selectați după o constatare incidentală pe o radiografie. În diagnosticul tumorilor de cap și gât, maxilofaciale sau orofaciale, de asemenea are o mare importanță faptul dacă ele au tendința de a afecta maxilarul și mandibula, descrisă de mai mulți autori în literatura de specialitate. La persoanele cu afectare a scheletului, radiotransparența multioculară a fost cea mai frecventă prezentare observată. S-a înregistrat o afectare mai frecventă a maxilarului decât a mandibulei, cu partea stângă de două ori mai afectată decât partea dreaptă, care de asemenea pot fi un ajutor în stabilirea diagnosticului și a manifestărilor clinice. Sunt documentate cazuri când tumorile au implicat atât mandibula, cât și maxilarul, atunci acestea erau de cele mai multe ori (78,6 %) maligne. Pe când o tumoare bine circumscrisă la examenul radiografic se poate elimina cu ușurință, având o probabilitate redusă de recidivă [5].

Tratamentul. Rapoartele cu privire la tumorile regiunii oromaxilofaciale la copii sunt rare, astfel încât nu există o experiență bogată în diagnosticarea acestor leziuni și în prezicerea comportamentului lor biologic. De asemenea, foarte puțini chirurghi au documentat o experiență vastă în gestionarea acestor leziuni. Un pacient diagnosticat cu cancer în regiunea capului și gâtului este preluat de echipa multidisciplinară, iar chirurgii, radiologii, oncologii și morfopatologii discută strategiile de tratament pentru fiecare pacient în parte. Amploarea sau stadiul cancerului în momentul diagnosticului este un factor-cheie care definește prognosticul și este un element critic în determinarea tratamentului adecvat. Cel mai util sistem de stadializare din punct de vedere clinic este sistemul TNM (T – tumoră, N – noduli, M – metastaze) de metastaze a nodului tumoral, elaborat în colaborare de Comitetul American Mixt pentru Cancer (AJCC) și Uniunea Internațională pentru Controlul

Cancerului (UICC). Sistemul TNM clasifică cancerele după dimensiunea și extinderea tumorii primare, implicarea ganglionilor limfatici regionali și prezența sau absența metastazelor la distanță.

Însă, un număr mare de copii se prezintă cu tumori benigne. O clasificare ce ar considera gradul de răspândire a tumorilor în regiunea capului și gâtului în bibliografia studiată nu există. Totodată, potențialul de efecte adverse asupra creșterii cauzate de leziunile tumorale sau de intervențiile chirurgicale în regiunea orală și maxilofacială duce la sporirea semnificativă a potențialului de riscuri și complicații în populația pediatrică.

Leziunile tumorale care implică regiunea oromaxilofacială pot afecta negativ creșterea, dezvoltarea și funcția organelor localizate în această regiune. Prin urmare, evaluarea detaliată a pacientului în creștere trebuie efectuată înainte de intervenția chirurgicală pentru a minimiza riscul de deteriorare a complexului facial aflat în creștere, iar tratamentul trebuie aplicat în funcție de localizarea tumorii, extensia și comportamentul ei biologic. Histopatologic, leziunile benigne au adesea un comportament agresiv local, iar leziunile cu aspect clinic benign sunt de obicei maligne.

În tratamentul tumorilor regiunii capului și gâtului la copii, cea mai eficientă este metoda complexă, care include chimioterapie, radioterapie și chirurgie. În ultimii ani, este utilizată pe larg metoda chirurgicală, datorită perfecționării tehnicii operatorii, asistenței anesteziologice și posibilităților terapiei intensive postoperatorii. Sunt cunoscute câteva tipuri de intervenții chirurgicale: 1) de diagnostic (folosite pe larg la copii); 2) curative (radicale, relativ radicale, paliative); 3) celuloeductive; 4) de reabilitare; 5) simptomatice.

Chirurgia în tumorile solide trebuie să fie standardizată, dar să țină cont de particularitățile biologice individuale ale proceselor tumorale, ceea ce permite o estimare corectă în cercetările științifice.

Tumorile maxilarului la copii se întâlnesc cu o frecvență mult mai mică decât la adulți, dar fiind o apariție neobișnuită, și copiii cu aceste leziuni necesită o abordare „neobișnuită” interdisciplinară și multidisciplinară, pentru a atinge obiectivele pe termen lung. În acest scop se recomandă:

- Monitorizarea copiilor cu tumori pe perioada de creștere și dezvoltare;
- Menținerea creșterii normale a scheletului facial și a sistemului dentar pe toată perioada de creștere și dezvoltare, adică până la vârsta de 18-21 de ani;
- Menținerea funcției de vorbire și deglutiție;
- Înlocuirea dinților lipsă prin metode ortopedice;
- Majoritatea tumorilor maxilarelor pediatrice sunt benigne și pot fi adesea tratate cu abordări chirurgicale mai conservatoare, păstrând structura maxilarelor și a feței.

Un aspect important în managementul tumorilor pediatrice ale regiunii oromaxilofaciale este evaluarea comportamentală. Îndrumarea comportamentală a copiilor în perioada preoperatorie și cea operatorie reprezintă o provocare deosebită. Mulți copii beneficiază de modalități dincolo de anestezia locală și inhalarea de protoxid de azot/oxigen pentru a minimiza anxietatea lor. Managementul copiilor sub sedare sau anestezie generală necesită o pregătire și o expertiză extinsă. O atenție specială ar trebui acordată evaluării situației sociale, stării emoționale, psihologice și nivelului cognitiv al pacientului pediatru înainte de operație. Copiii au multe temeri neexprimate cu privire la experiența chirurgicală, iar susținerea lor psihologică necesită ca medicul să fie conștient de starea lor emoțională. Răspunsurile la întrebările privind intervenția chirurgicală sunt importante și trebuie date în prezența părintelui.

Considerații peri- și postoperatorii. Managementul metabolic al copiilor după o intervenție chirurgicală deseori este mai complex decât cel aplicat adulților. O atenție deosebită trebuie acordată aportului caloric, gestionării lichidelor și electroliților și înlocuirii sângelui. Managementul cuprinzător al pacientului pediatric după o intervenție chirurgicală orală și maxilofacială extinsă se realizează cel mai bine într-o unitate care are experiență în gestionarea pacienților tineri (adică un spital pentru copii).

Concluzii. Tratarea pacienților cu cancer al capului și gâtului este extrem de complexă. În general, leziunile tumorale benigne și cele

maligne la copii nu sunt foarte frecvente, ele având o frecvență mai mare în rândurile populației adulte. Din aceste considerente, atunci când aceste leziuni apar la copii, ele reprezintă cazuri de interes științific mai mare, precum și o provocare pentru stabilirea diagnosticului și a planului de tratament. Deoarece sunt leziuni agresive, tratamentul chirurgical este frecvent unul radical, cu toate consecințele sale inerente. Din acest motiv, în cazurile date stabilirea unui diagnostic precis este crucială înainte de a întreprinde orice tratament. Pentru a putea pune diagnosticul, trebuie să fie stabilite toate caracteristicile clinice și radiografice ale tumorii; de asemenea, este nevoie de patologi cu o vastă experiență de intervenție în zona maxilofacială. Comportamentul clinic al acestor tumori poate fi variabil și deseori nu se potrivește cu modelul histologic.

2.2. Particularitățile clinice evolutive ale tumorilor orale și maxilofaciale la copii în baza secției de chirurgie OMF pediatrică a IMSP IMC, clinica *Emilian Coțaga*

Există doar câteva studii care au descris și au examinat incidența, particularitățile manifestărilor clinice și ale tratamentului în baza rezultatelor obținute privind tumorile pediatrice. În cadrul Proiectului de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, rezultatele cercetării au avut ca scop de a adapta programele de screening, diagnostic timpuriu, prevenire, tratament și recuperare a copiilor cu managementul tumorilor pediatrice în conformitate cu *Planul global de acțiune pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile*, lansat de OMS, prin care se urmărește reducerea mortalității premature prin cancer cu 25 % până în anul 2025.

În acest scop, la baza clinicii de chirurgie orală și maxilofacială pediatrică din incinta IMSP IMC, clinica *Em. Coțaga*, cât și a Catedrei de chirurgie oromaxilofacială pediatrică și pedodontie *Ion Lupan* a USMF *Nicolae Testemițanu*, în perioada anilor 2020-2023 se desfășoară Programul de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, Prioritatea strategică *Sănătate*, înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 20.80009.8007.06. Scopul proiectului este de a efectua diagnosticul

și reabilitarea timpurie chirurgicală și funcțională complexă a copiilor cu tumori benigne și maligne în regiunea capului și gâtului în baza elaborării strategiei de tratament chirurgical în funcție de aspectele anatomice, histopatologice și imunologice.

Utilizarea metodelor moderne de evidență statistică (standard european), cu examinarea bolnavilor primari de către specialistul-oncolog în teritoriul cap și gât pentru confirmarea morfologică și stadializarea corectă a maladiei.

Pentru realizarea scopurilor enunțate, au fost trasate mai multe obiective: caracteristica comparativă a eficacității metodelor tradiționale de tratament al tumorilor benigne și maligne la copii în teritoriul cap și gât și a rezultatelor obținute la folosirea multiplă a factorilor cu efect tumoricid; estimarea impactului particularităților anatomoclinice, patomorfologice și imunologice asupra eficacității tratamentului tumorilor benigne și maligne; elaborarea unui program complex de tratament preoperatoriu, operatoriu și postoperatoriu al tumorilor benigne și maligne, în raport cu perioadele de dezvoltare a copiilor, specificând indicațiile și contraindicațiile; studierea indicilor imunității celulare și tumorale în momentul stabilirii diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal; aprecierea impactului tratamentului imunomodulator administrat asupra duratei perioadei fără recidive și metastaze benigne și maligne în regiunea capului și gâtului; elaborarea unui algoritm optim de tratament și reabilitare socială a pacienților cu tumori ținând cont de particularitățile anatomomorfologice și imunologice în ameliorarea rezultatelor la distanță.

Catedra de stomatologie pediatrică a fost fondată în anul 1986 conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 80-1 & 2 și al rectorului Institutului de Stat de Medicină din Chișinău nr. LC-678 din 18.09.1986. Organizator al Catedrei de stomatologie pediatrică și primul șef al acesteia a fost Pavel Godoroja, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale.

La 3 septembrie 2007, conform ordinului rectorului Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* nr. 355A din 10.09.2007 catedra dată a fost reorganizată în Catedra de chirurgie oromaxilofacială pediatrică și pedodonție, iar în calitate de șef a fost numit Ion Lupan, profesor

universitar, doctor habilitat în științe medicale, membru corespondent al AȘM.

În septembrie 2010, catedra respectivă a fost reorganizată în Catedra de chirurgie oromaxilofacială pediatrică, pedodonție și ortodonție. În august 2019, aceasta a fost reorganizată în Catedra de chirurgie oromaxilofacială pediatrică și pedodonție *Ion Lupan*. Un rol crucial în dezvoltarea catedrei l-a avut și doctorul habilitat în științe medicale, profesorul universitar, academicianul Gheorghe Țibîrnă, care a fost și autorul proiectului de stat.

O bună parte din asistența chirurgicală cuprinde procesele infecțioase (odontogene și neodontogene) și traumatismele regiunii capului și gâtului.



Pavel Godoroja, fondatorul Catedrei de stomatologie pediatrică (1986), doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar (5.11.1941 – 23.09.2009)

Malformațiile congenitale și cele dobândite, tumorile regiunii cap și gât la copii ca aspect al activității chirurgicale a secției de chirurgie oromaxilofacială pediatrică include asistența planică a copiilor născuți cu patologii congenitale craniofaciale variate și dobândite. Tumorile de asemenea reprezintă o mare parte din activitatea chirurgicală a secției respective.

În cadrul Proiectului de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, la catedra de profil a fost efectuat un studiu de cohortă longitudinal retrospectiv. Au fost considerați eligibili toți pacienții pediatrici din Republica Moldova cu tumori ale părților moi, oaselor faciale și maxilare, care s-au adresat în secția de chirurgie maxilofacială pediatrică. Acest studiu prezintă o analiză retrospectivă, precum și experiența noastră cu privire la tumorile orale și maxilofaciale la copii.



Ion Lupan, fondatorul secției de chirurgie oromaxilofacială pediatrică (1986), doctor în științe medicale, profesor universitar, membru corespondent al AȘM. (19.01.1952 – 22.11.2017)

Gheorghe Țibîrnă, autorul și conducătorul Proiectului de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM (16.02.1944 – 11.06.2022)



Criteriile de includere au fost următoarele: au fost analizate toate fișele medicale (examene imagistice și histopatologice disponibile) ale pacienților cu leziuni ale maxilarului în vârstă de nou-născuți și până la 18 ani, tratați în perioada ianuarie 2020 – noiembrie 2023. Criteriile de excludere au fost: patologie inflamatorie și infecții, leziuni traumatice ale țesuturilor moi și vasculare. Toți subiecții au fost supuși unui examen imagistic prin TC și RMN, după caz OPG sau CBCT în timpul prezentării lor. Cazurile cu patologie tumorală au fost grupate în: congenitale, tumori ale părților moi, tumori ale oaselor maxilofaciale odontogene și neodontogene. Tumorile maxilarelor au fost grupate conform clasificării OMS din 2022 după următoarele tipuri de patologii: tumori odontogene (OT), tumori neodontogene (non-OT) și chisturi odontogene (OC).

Comparația dintre grupuri a fost efectuată utilizând testul Chi-pătrat și, respectiv, testul exact al lui Fisher atunci când frecvențele așteptate au fost mai mici de 5. Un test t și un test Mann-Whitney U au fost folosite pentru a compara valorile cantitative între grupuri. Pentru a raporta rezultatele statisticilor inferențiale, a fost determinată valoarea p și a fost utilizat un nivel de semnificație $p < 0,05$.

Analizând adresările pacienților cu leziuni tumorale în funcție de

organele afectate, am constatat că 40,3 % revin celor cu localizare în regiunea orală, maxilofacială și a capului și gâtului. În total, în patru ani de desfășurare a proiectului de stat, au fost selectați 489 de copii și adolescenți cu diferite tipuri de leziuni tumorale osoase și ale părților moi ale regiunii oromaxilofaciale, cap și gât, care s-au adresat la departamentul de chirurgie orală, maxilofacială pediatrică și a capului și gâtului în intervalul de timp selectat (2020-2023) și care au îndeplinit criteriile de includere. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește vârsta ($p=0,16$) între băieți și fete. Vârsta medie a participanților a fost de $11,23 \pm 3,78$ ani (intervalul de vârstă de la 1 la 18 ani). Majoritatea pacienților pediatrici cu patologie tumorală în regiunile orală, maxilofacială, cap și gât au avut vârsta în limitele 7-12 ani, cu o tendință de ușoară creștere la vârstele 12-18 ani, ceea ce corespunde stadiului dentiției mixte (51,2 %), urmat de stadiul de dentiție permanentă (39 %).

Tabelul 2.1.

Repartizarea copiilor cu patologie tumorală în funcție de vârstă

	Vârstă (ani)	Frecvență	Procent	Procentaj valid	Procent cumulativ
Valid	≤3	39	15	15.1	15.1
	3-7	66	25.4	25.6	40.7
	7-12	71	27.3	27.5	68.2
	12-18	82	31.5	31.8	100
	Total	258	99.2	100	
Erori	Sistem	2	0.8		
Total		260	100		

În baza analizei incidenței patologieilor tumorale după organe și sisteme, efectuată în cadrul proiectului, s-a constatat că 40,4 % le constituie cele cu localizare în regiunea orală și cea maxilofacială.

Rezultatele au arătat prevalența la copii a tumorilor benigne (71 %), urmate de tumorile congenitale (18,4 %) și de cele maligne (11 %).

Totodată, la 407 copii a fost depistată patologia tumorală a părților moi, aceștia constituind 83 % din totalul celor care s-au adresat în departamentul de chirurgie oromaxilofacială pediatrică. Copiii cu tumori localizate în țesutul osos au constituit 15 % din totalul celor cu patologie

tumorală. Tumorile neodontogene au alcătuit 6,1 %, iar cele odontogene – 1 %. Chisturile odontogene, inclusiv cele radiculare, sunt incluse în clasificarea OMS (2015) a patologieilor tumorale la copii. În această cercetare, 8 % de copii au avut chisturi odontogene de origine infecțioasă; a 33 % a fost depistată patologie tumorală în părțile moi ale regiunii oromaxilofaciale.



Figura 2.1. Tumoră neodontogenă a maxilarului superior

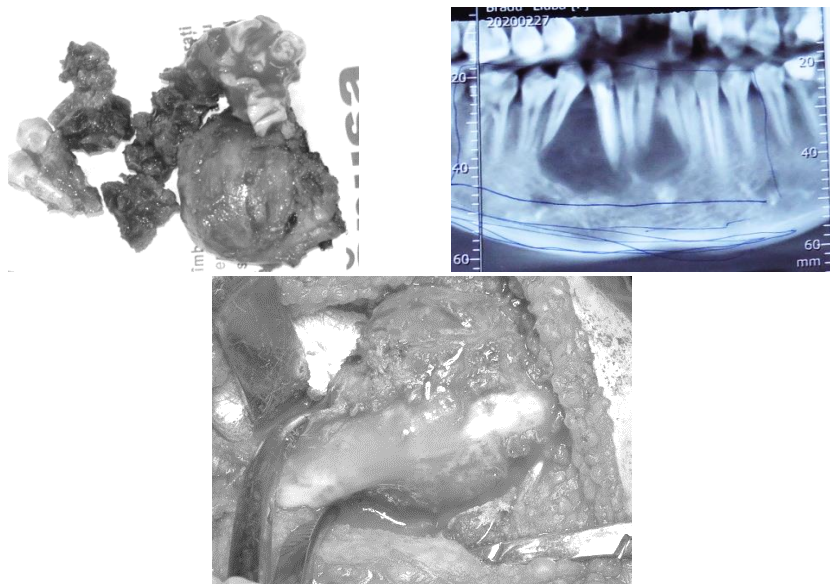


Figura 2.2. Tumoră neodontogenă a mandibulei



Figura 2.3. Tumoare gigantocelulară osteogenă cu localizare în regiunea mandibulei

O bună parte din subiecții care au fost tratați în secția de chirurgie orală, maxilofacială, cap și gât au fost cei cu patologie tumorală congenitală, constituind 51 %. Un număr mic de copii au fost depistați cu tumori maligne solide – 2,2 %.

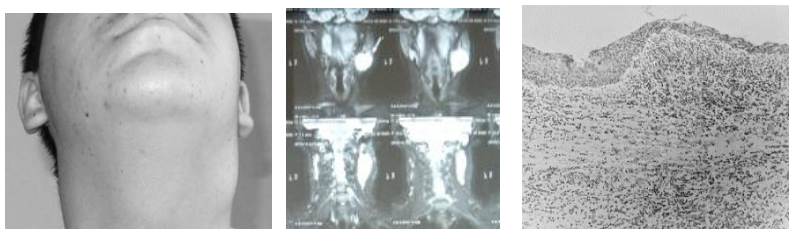


Figura 2.4. Tumoră de origine congenitală în regiunea cervicală

Pacienții, 489 de copii cu vârsta sub 18 ani, au fost tratați după confirmarea histopatologică a diagnosticului. Diagnosticul, incidența și

vârsta la prezentare au fost principalele măsuri de rezultat, iar rezultatele au arătat că 98 % au avut tumori benigne și 2 % au fost maligne. Cea mai frecventă tumoare benignă a fost fibromul, iar cea mai frecventă tumoră malignă a fost sarcomul. Cele mai des întâlnite au fost odontomul odontogen și osteoblastoclastomul neodontogen. Cel mai frecvent loc al tumorilor țesuturilor moi a fost limba, iar al tumorilor osoase – mandibula. Aproximativ o treime din tumori s-au dezvoltat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani. Majoritatea angioamelor s-au dezvoltat la copiii sub 6 ani, majoritatea ameloblastoamelor – la cei peste 12 ani. Un aspect important în studiul nostru a fost constatarea că numărul pacienților cu hemangioame care au necesitat tratamente chirurgicale a scăzut considerabil, acestea constituind 9 % din totalul de tumori. Motivul principal a fost, în primul rând, aplicarea metodei conservative de tratament cu efect de regresie maximală a țesutului tumoral, și în al doilea rând, conștientizarea părinților, dar și a medicilor care demonstrează depistarea timpurie a tumorii și aplicarea la timp a tratamentului conservativ la sugari și copii de vârstă fragedă.

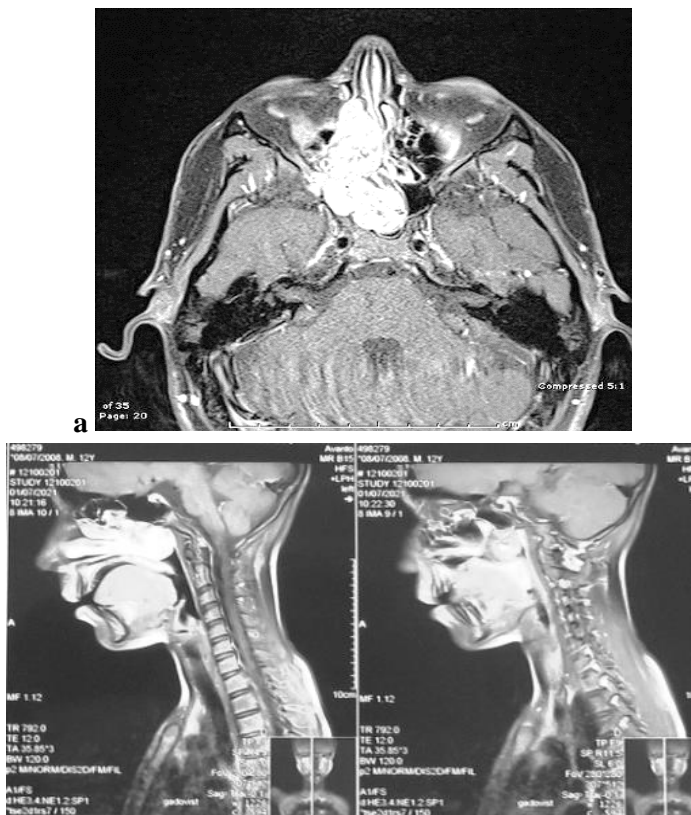
Edemul, durerea și tulburările funcționale legate de erupția dentară întârziată au fost cele mai frecvente simptome în tumorile pediatrice. Cu toate acestea, majoritatea pacienților erau asimptomatici. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește simptomele clinice ale pacienților la prezentare între diferitele tipuri de tumori studiate.

Cea mai frecventă procedură chirurgicală a fost enuclearea, urmată de chistectomie și marsupializare. Pentru subiecții cu chisturi infecțioase, chistectomia a fost principala metodă de tratament chirurgical utilizată, iar în cazul tumorilor neodontogene sau odontogene, enuclearea a fost efectuată la majoritatea pacienților. Postoperatoriu, majoritatea copiilor au avut nevoie de reabilitare anatomică și funcțională pe perioada de creștere.

2.3. Prezentare de caz

Cazul clinic 1. Copilul M., cu vârsta de 13 ani, s-a adresat în clinica de chirurgie orală și maxilofacială pediatrică la 13 septembrie 2021. Acuzele

prezentate: dereglări funcționale ce au inclus pierderea totală a respirației nazale, cu sângerări periodice. Copilul și părinții nu au putut stabili când anume a dispărut total respirația nazală. Din anamneză s-a constatat că copilul s-a născut la termen, cu greutatea de 3000 g, lungimea 30 cm. A fost alăptat pe perioada primului an de viață. Dezvoltarea copilului a decurs conform standardelor. După spitalizare pacientului i s-a efectuat examen imagistic pentru stabilirea localizării tumorii și alegerea tacticii de tratament (fig. 2.5 a, b).



b

Figura 2.5. Cazul clinic 1

Intervenția chirurgicală s-a efectuat cu anestezie generală, cu intubare prin cavitatea bucală. Incizia a fost executată pe plica nazolabială și superior

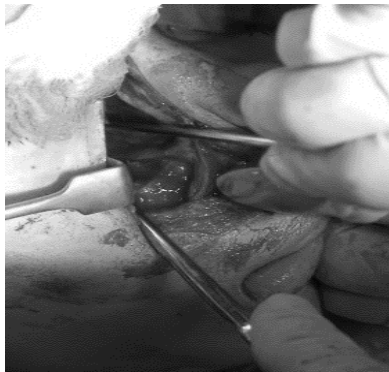
paranasal (*fig. 2.6 a*). Țesuturile moi s-au separat până la fosa canină și rădăcina nasului și cu ajutorul unei freze s-a perforat cavitatea sinusului maxilar (*fig. 2.6 b*). Apoi a fost perforat inferior peretele lateral al cavității nazale, cu obținerea accesului spre nazofaringe (*fig. 2.6 c*).



a



b



c

Figura 2.6. Intervenția chirurgicală

Tumora a fost înlăturată integral porționat cu o pensă hemostatică (*fig. 2.7 a*). După hemostaza definitivă s-a aplicat tamponament cu meșă de xeroform, capătul căreia a fost exteriorizat prin meatul nazal inferior. Plaga a fost suturată pe straturi anatomice (*fig. 2.7 b*).



a



b

Figura 2.7. Finalizarea intervenției chirurgicale

Aspectul macroscopic (*fig. 2.8 a*) și cel microscopic (*fig. 2.8 b*) confirmă diagnosticul final al formațiunii ca angiofibrom juvenil.



a



b

Figura 2.8. Aspectul macroscopic (a) și aspectul microscopic (b) al tumorii

Cazul clinic 2. În clinica noastră s-a prezentat pacienta de 3 ani, de sex feminin, cu acuze de asimetrie facială ușoară pe stânga, lăcrimare abundentă, o ușoară proeminență a globului ocular pe stânga, apariția unei formațiuni în regiunea palatinală retroalveolară pe stânga. Din spusele mamei, toate acestea au fost observate cu o lună în urmă. Din anamneză: copil de la a II-a sarcină, născut la 39 de săptămâni, masa 2900 gr, vaccinat conform calendarului. Boli infecțioase suportate: infecție enterovirală la 2 ani. Din anamneza epidemiologică: contact cu bolnavi infecțioși, inclusiv cu Covid 19, neață. Tegumentele roz-pale, curate. T=36,5 °C. Sistemul respirator: murmur vezicular, bilateral, fără raluri, frecvența respiratorie

28 min. Sistemul cardiovascular: zgomotele cordului ritmice, clare. FCC 100 min. Abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul la rebordul costal. Splina nu se palpează. Scaun prezent, format. Micțiunile libere, indolore.

La examenul obiectiv se atestă o asimetrie facială cauzată de tumefacția țesuturilor în regiunea infraorbitară pe stânga. Se atestă o ușoară exoftalmie, tegumentele nu sunt modificate la culoare. Endobucal în regiunea maxilarului superior pe stânga, retromolar cu extindere pe palat, în proiecția dinților 64, 65 se atesta o neoformațiune, mucoasa ce acoperă tumefacția este ușor hiperemiată, la palpare e densă, indoloră. Diagnosticul la internare: tumoră în regiunea maxilarului superior pe stânga. A fost indicată consultația orelistului, oftalmologului, s-a planificat TC spiralată cu contrast a ariei OMF pentru aprecierea ariei extinderii formațiunii tumorale. Concluzia oftalmologului: OS stenoza căilor lacrimale, exoftalm moderat (consecința a extinderii tumorii în regiunea căilor lacrimale și a orbitei).

La tomografia computerizată se atestă extinderea formațiunii în cavitatea sinusului maxilar, cavității nazale și orbitei pe stânga, cu creștere în cavitatea bucală (fig. 9 a, b; fig. 10).

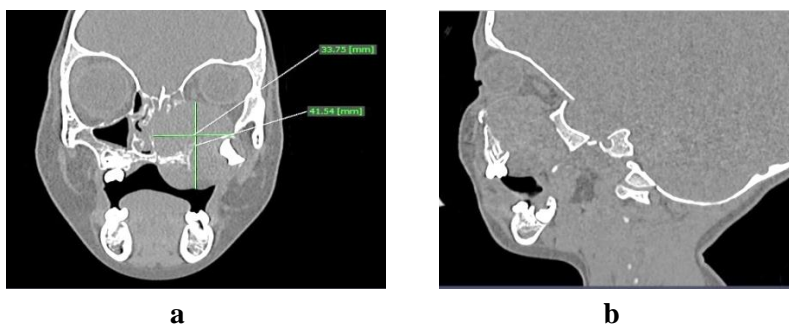


Figura 2.9. Cazul clinic 2; imagini TC

A fost efectuată intervenția chirurgicală cu excizia parțială a tumorii cu scop de biopsie. Prelucrarea câmpului operatoriu cu soluție antiseptică. S-a efectuat incizia mucoperiostului la nivelul maxilei de la dinte 61 până la dinte 65 (dinții 65, 64 sunt mobili gr. II) prin sulcusurile dinților pe partea palatină, continuând incizia în zona retromolară. A fost decolat lamboul mucoperiostal, după care s-a vizualizat tumoarea ce se prezenta printr-un țesut flasc și granular. Au

fost colectate bucăți din tumoare, s-a ajuns la corticala palatului, aceasta fiind fenestrată cu un orificiu de aproximativ 2,0 cm. S-au colectat de asemenea bucăți de corticală, s-a ajuns în sinusul maxilar, care de asemenea este umplut de țesut tumoral, din care s-au mai colectat bucăți. Prelucrare cu sol. betadine. Suturarea plăgii cu fire de catgut 4/0. Hemostaza pe parcursul operației.



Figura 2.10. Cazul clinic 2; imagini TC

Investigația histopatologică: tumoră malignă de origine limfoidă cu activitate mitotică înaltă (12-14 cv), cu răspândire infiltrativ-distructivă în țesutul osos adiacent. Notă: pentru fenotiparea tumorii este necesară investigația imunohistochimică (fig. 11 a, b). Copilul a fost îndreptat la Institutul Oncologic pentru continuarea tratamentului.

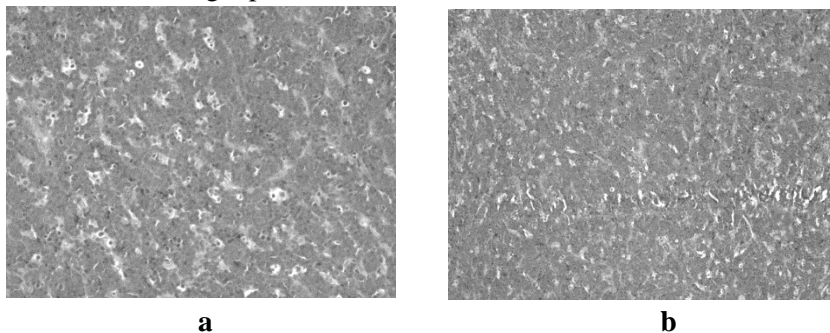


Figura 2.11. Investigația imunohistochimică

Cazul clinic 3. Pacientă de sex feminin, vârsta 13 ani, s-a adresat cu acuze la o formațiune în regiunea mandibulei pe dreapta, cu edem în regiunea submandibulară. Din anamneză: formațiunea a fost observată întâmplător la examenul radiologic în timpul consultației medicului-stomatolog. Copil născut la timp, masa 3350 gr, a suportat IVRA, bronșite, pneumonie; vaccinat conform calendarului. Nu se află în evidența medicului-specialist. Boli infecțioase nu a suportat. Anamneza epidemiologică: contact cu bolnavi infecțioși, inclusiv cu Covid 19 neagă. Tegumentele roz-pale, curate. T=36,7 °C. Sistemul respirator: murmur vezicular bilateral, raluri absente. Frecvența respirației 16 min. Sistemul cardiovascular: zgomotele cordului ritmice, clare. FCC 76 min. Sistemul digestiv: abdomenul suplu, indolor la palpare. Ficatul la rebordul costal. Splina nu se palpează. Scaun prezent, format. Mictiunile libere, indolore. Status local: ușoară asimetrie facială în etajul inferior al feței cauzată de edemul neaccentuat din regiunea submandibulară pe dreapta. Tegumentele nemodificate, marginea bazilară ștearsă, la palpare indoloreă, moale, reductibilă. Mucoasa cavității bucale nu e schimbată la culoare. Radiologic se determină o modificare a desenului trabecular al mandibulei pe dreapta, fără hotare bine delimitate în regiunea dinților 47-43, în regiunea apicală, fără lezarea rădăcinilor, cu subțierea corticalei bilateral (fig. 2.12–2.15).

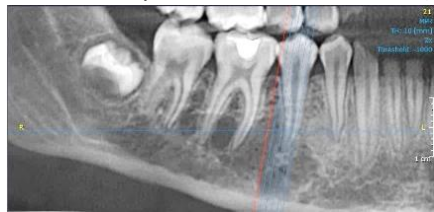


Figura 2.12. Cazul clinic 3

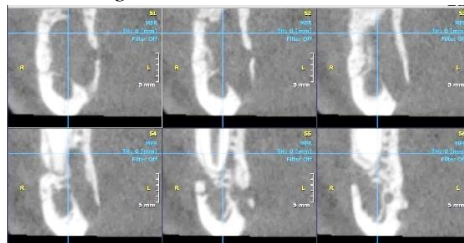


Figura 2.13



Figura 2.14

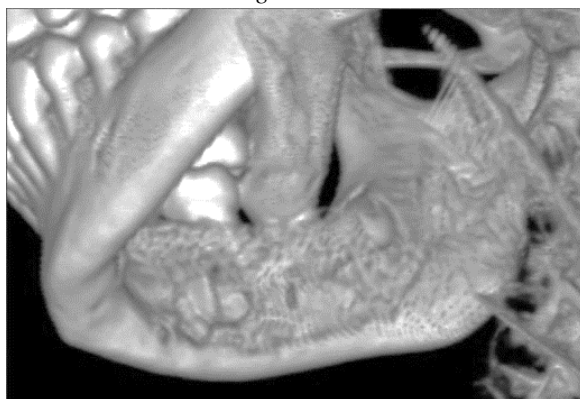


Figura 2.15

Concluzie imagistică: sugestiv prezența formațiunii osteolitice în proiecția corpului mandibular pe dreapta, fără semne de agresivitate, asociată cu edem moderat al țesuturilor moi adiacente (tumoră odontogenă adenomatoidă? tumoră odontogenă cheratohistică?).

Tratament: s-a decis înlăturarea tumorii pe cale chirurgicală cu acces submandibular (*fig. 2.16*). Pe partea linguală a mandibulei s-a depistat subțierea corticalei pe toată semiarcada mandibulei pe dreapta, care a fost străpunsă ușor, după care a fost constatăată o hemoragie în flux. A fost luată decizia de a executa un acces spre artera carotidă și ligaturarea arterei carotide externe. După aceasta ușor s-a stopat hemoragia. S-a efectuat embolizarea cavitații cu ceară și acoperire cu burete hemostatic de collagen. Din cauza hemoragiei abundente, s-a luat decizia de a colecta pentru biopsie numai nodulul limfatic adiacent formațiunii. Plaga a fost suturată pe straturi anatomice.

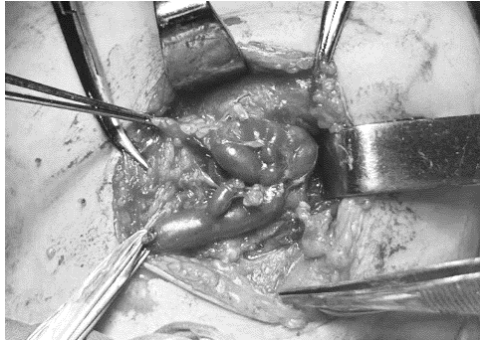


Figura 2.16. Intervenție chirurgicală cu acces submandibular

Rezultatul histopatologic: fragmente biopsice prezentate de nodul limfatic cu arhitectonică tipică, structura anatomică microscopică păstrată, perturbări microscopice nu se determină.

Cazul clinic 4. Pacient de 16 ani, de sex feminin, s-a prezentat cu acuze de prezență a unei formațiuni în regiunea mandibulei pe stânga, cu dureri periodice. Conform anamnezei, a fost operată de două ori în regiunea dată în Ucraina. Cu doi ani în urmă s-a adresat primar cu gingivoragie în reg. d. 34-35, fără dureri sau careva alte acuze, febră nu a avut. A fost efectuat tratament endodontic la d. 35, 36. Situația nu s-a ameliorat și d. 35 a fost extras după jumătate de an. Cu un an în urmă s-a adresat repetat, a fost extras d. 34 și s-a efectuat chiuretajul, din spusele mamei. În dinamică, plaga nu regenerează definitiv, simte puțin disconfort în regiunea dată în ultimele două săptămâni. Starea obiectivă: $t=36,6$ °C, FR 19 min, FCC 80 min, SpO₂ 99 %. Starea generală a pacientei – relativ satisfăcătoare, conștiința clară. Anamneza: copil din prima sarcină, prima naștere la termen. Vaccinat conform calendarului de imunizări. Anamneza alergologică neagravată. A suportat IRVA, angină, bronșită, pneumonie. Nu se află în evidența medicului. Contact cu boli infecțioase neagă. Tegumentele curate, roz-pale. Sistemul respirator: murmur vezicular, bilateral. Sistemul cardiovascular: zgomotele cordului ritmice. Sistemul digestiv: abdomenul suplu, indolor. Ficatul la rebordul costal. Splina nu se palpează. Scaun prezent. Mictiunile libere, indolore, Giordani negativ.

Din anamneza bolii, radiologic la prima adresare pe OPG se atestă o radiotransparență ușoară osoasă între rădăcinile d. 35-36 (*fig. 2.17*).

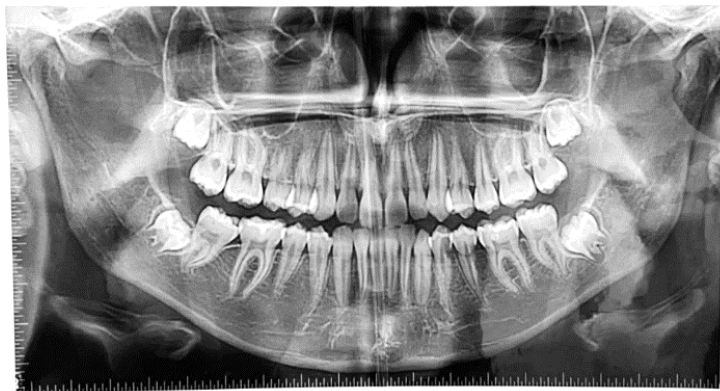


Figura 2.17. Cazul clinic 4; ortopantomografie

La examinarea CBCT se atestă o liză a corticalei vestibulare în regiunea d. 35 (*fig. 2.18*). În dinamică s-a efectuat radiografie OPG după tratamentul endodontic al d. 35, 36 (*fig. 2.19*). Deoarece după tratament situația nu s-a ameliorat, s-a luat decizia de extracție a d. 35, după cum observăm la OPG din figura 2.20. În momentul adresării în clinica noastră s-a efectuat CBCT, unde se atestă liză radiculară a rădăcinii meziale a d. 36, liză radiculară a peretelui distal a d. 33, defect de țesut osos în regiunea d. 34, 35, 36 (*fig. 2.21*).

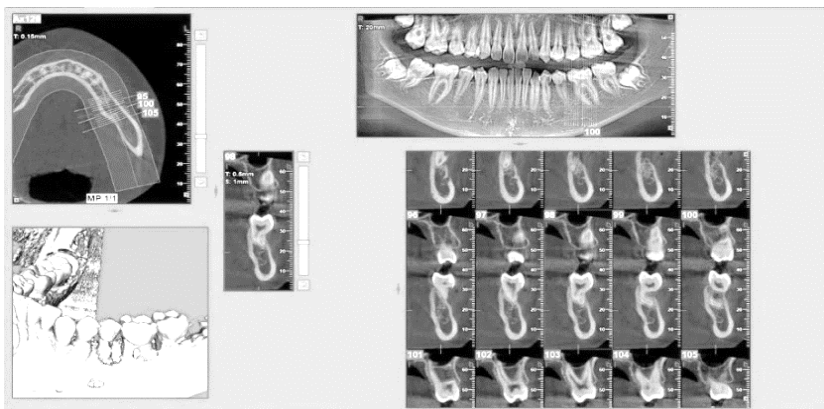


Figura 2.18. Tomografie computerizată cu fascicul conic

Батьюк [redacted]
Дата народження 07.06.06
Дата знімку 08.02.21
ID 1050



Scale: 119

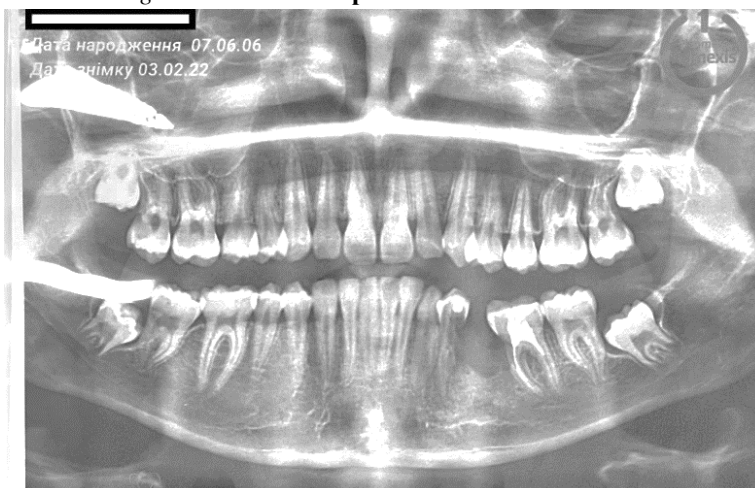


08.02.21 66.0kV 7.0mA 10.3c 51.0mScout

Клініка "СТОМА"
+38 (050) 856-06-55; +38 (06452) 3-20-81
м.Севєродонецьк, шосе Будівельників 11

Клініка
СТОМА

Figura 2.19. OPG după tratamentul endodontic



Дата народження 07.06.06
Дата знімку 03.02.22

Figura 2.20. OPG după extracția d. 35

Status local: hiperemia țesuturilor în regiunea d. 33-36. Lipsa d. 34, 35, în zona dată se atestă țesut de granulație, decubitus al mucoasei geniene în regiunea d. 36. La palpare se simte o îngroșare a mucoperiostului în zona dată, indolor la palpare; d. 33, 36 nu prezintă mobilitate (fig. 2.22 a, b).

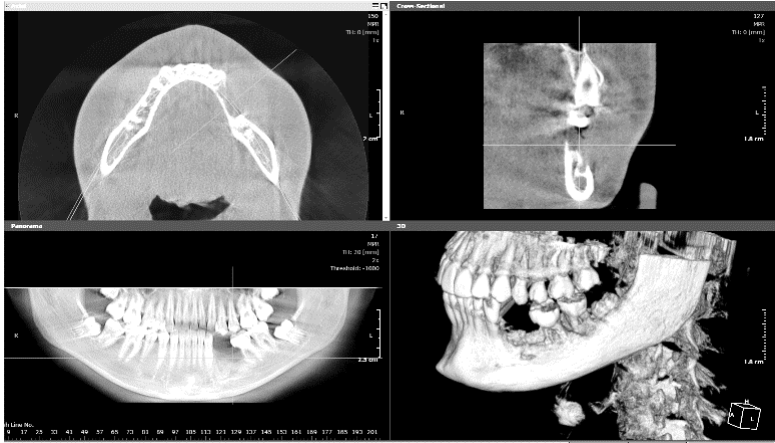


Figura 2.21. Imagini CBCT

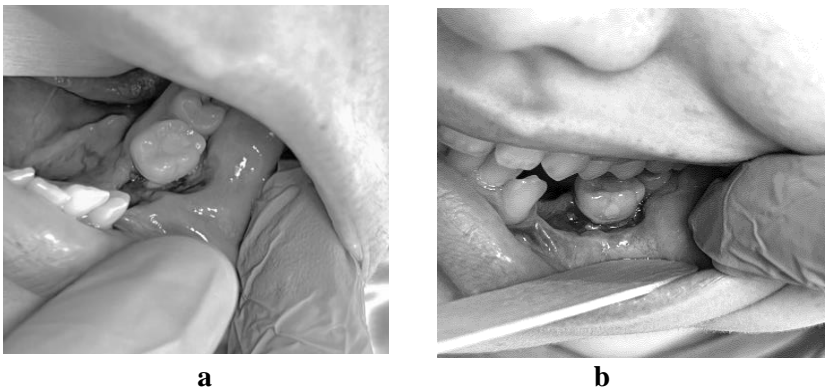
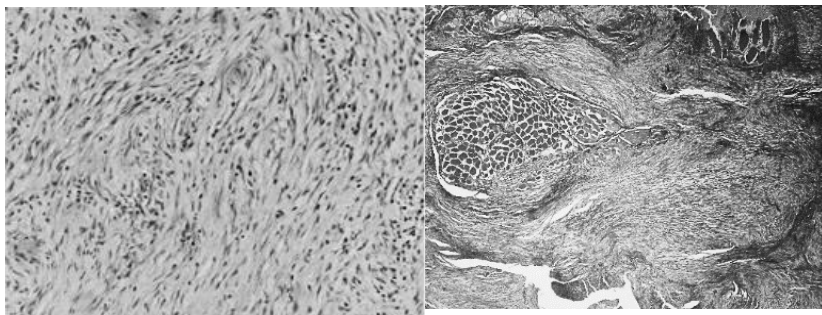


Figura 2.22

S-a efectuat intervenția chirurgicală de excizie a tumorii intraoral. A fost prelucrat câmpul operatoriu cu sol. antiseptică. S-a efectuat anestezie locală cu sol. articaină 4% – 1,7 ml. S-au extras d. 33, 36, chiuretaj. D. 33 cu rizaliză radiculară a peretelui distal, d. 36 cu rădăcina mezială rezorbată. S-a efectuat incizia mucoperiostului de la d. 33-37 pe vestibular și lingual, s-a excizat porțiunea cu țesut de granulație care acoperea zona defectului osos. A fost excizată o porțiune de os de aproximativ 0,5x1,0 cm, din regiunea d. 34,35, unde erau prezente resturi de țesut de granulație. S-a croit lambou din mucoasa obrazului. Plaga a fost suturată cu fire de vicril și polipropilen. Drenaj din lama de cauciuc.

Lamboul mucopericostal s-a fixat de os cu minișurub monocortical pe vestibular. Hemostaza pe parcursul operației.

Rezultatul histopatologic: particularitățile atestate sunt sugestive pentru fibromatoza juvenilă agresivă, cu impact asupra țesuturilor musculare și mai diminuate, indiferente față de țesutul osos (*fig. 2.23 a, b*).



a

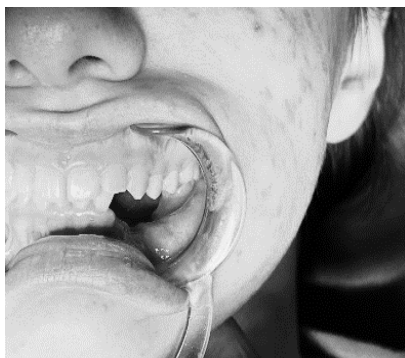
b

Figura 2.23. Rezultat histopatologic: fibromatoză juvenilă agresivă

Pacienta aflată în evidență în dinamică, peste șase luni – fără acuze (*fig. 2.24 a, b*). La distanța de 12 luni schimbări radiologice nu se atestă (*fig. 2.25*), a fost reabilitată cu PPMA (*fig. 2.26 a, b, c*). Ulterior se programează reconstrucția osoasă și protezare pe suport implantat după maturizarea scheletului facial.



a



b

Figura 2.24. Pacienta peste șase luni de la intervenție

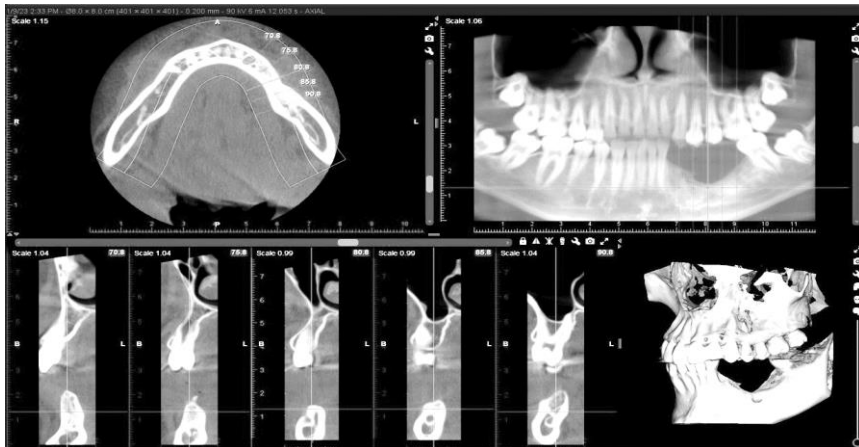
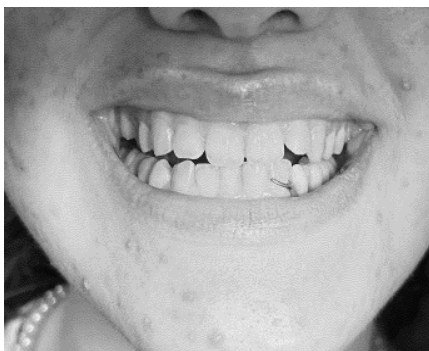


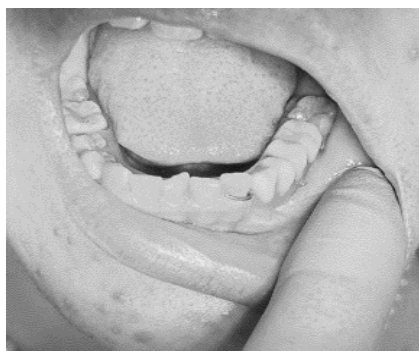
Figura 2.25. Pacienta peste 12 luni de la intervenție



a



b



c

Figura 2.26. Pacienta reabilitată cu PPMA

Bibliografie

1. Pindborg J.J., Kramer I.R.H. *Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts, and allied lesions* (International Histological Classification of Tumours No. 5). Geneva World Health Organization.
1. Aregbesola S.B., Ugboko V.I., Akinwande J.A., Arole G.F., Fagade O.O. Orofacial tumours in suburban Nigerian children and adolescents. In: *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2005, vol. 43, pp. 226-231.
2. Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J. *Oral and Maxillo-facial Pathology*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
3. Keszler A., Guglielmotti M.B., Dominguez F.V. Oral pathology in children. Frequency, distribution and clinical significance. In: *Acta Odontol. Latinoam*, 1990, vol. 5, pp. 39-48.
4. Benjamin Idemudia Akhiwu, Daniel Otasowie Osunde, Helen Oluwadamilola Akhiwu, et al. Paediatric jaw tumours: experience and findings from a resource limited tertiary health care center. In: *Pan Afr. Med. J.*, 2020, vol. 36, p. 111.
5. Minerva Becker, Salvatore Stefanelli, Anne-Laure Rougemont, Pierre Alexandre Poletti, Laura Merlini. Non-odontogenic tumors of the facial bones in children and adolescents: role of multiparametric imaging. In: *Neuroradiology*, 2017, vol. 59, pp. 327-342.
6. Saxena S., Kumar S., Pundir S. Pediatric jaw tumors: our experience. In: *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2012, vol. 16(1), pp. 27-30.
7. Kaban L.B., Troulis M.J. Text book of pediatric oral and maxillo-facial-surgery. In: *Philadelphia: Elsevier Saunders*. 2004, vol. 2, pp. 212-245.
8. Francisco Mercado Montariez. Aggressive mandibular tumors in pediatric patients. Report of 4 cases. In: *Revista Odontologică Mexicană*. 2016, vol. 20(2), pp. e125-e131.
9. Emil Crasnean, Alina Ban, Mihaela Hedeşiu, et al. Benign Pediatric Jawbone Lesions: A 10-Year Clinical and Radiological Pilot Study. In: *Children*, 2023, vol. 10(2), p. 335.
10. Telfah H., Fnaish M. Pediatric Oral and Maxillo facial Lesions: A 26 Year Retrospective Review. In: *Journ. of the Royal Med. Serv.*, 2014, vol. 21(1), pp. 30-34.
11. Amiralala Aghbali, Negin Arianpour, Sepideh Vosough Hosseini, Maedeh Vakili Saatloo. The incidence of oral and maxillofacial lesions in children over a 10-year period (2010-2020) in East Azerbaijan. In: *Oral Biol. Res.*, 2020, vol. 44(4), pp. 133-139.
12. Coffin C.M., Alaggio R. Adipose and myxoid tumors of childhood and adolescence. In: *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2012, vol. 15 (1 Suppl.), pp. 239-254.
13. Guideline on Management Considerations for Pediatric Oral Surgery and Oral Pathology. Clinical Affairs Committee, American Academy of Pediatric

- Dentistry. In: *Pediatr. Dent.*, 2016, vol. 38(6), pp. 315-324. PMID: 27931471.
14. Dustin A. Silverman, Ross Wanner, Patrick Walz, et al. *Pediatric Head and Neck Malignancies*. Edited by Ho-Hyun (Brian) Sun. Published: August 9 th, 2021, pp. 430-530.
 15. Perry K.S., Tkaczuk A.T., Caccamese J.F., Ord R.A., Pereira K.D. Tumors of the pediatric maxillofacial skeleton: a 20-year clinical study. In: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015, vol. 141(1), pp. 40-44.
 16. Taiwo A.O., Braimah R.O., Ibikunle A.A., et al. Oral and maxillo facial tumours in children and adolescents: clinicopathologic audit of 75 cases in an academic medical centre, Sokoto, Northwest Nigeria. In: *Afr. J. Paediatr. Surg.*, 2017, vol. 14(3), pp. 37-42.
 17. Kim M., Park J., Mah Y. Early diagnosis of Burkitt lymphoma on the mandible: a case report. In: *J. Korean Acad. Pediatr. Dent.*, 2016, vol. 43, pp. 452-460.
 18. Orem J., Mbidee E.K., Lambert B., Sanjose S., Weiderpass E. Burkitts lymphoma in Africa, a review of epidemiology and etiology. In: *Afr. Health. Sci.*, 2007, vol. 7(3), pp. 166-175.
 19. Heidary F., Rahimi A., Gharebaghi R. Poverty as a risk factor in human cancers. In: *Iran J. Public Health*, 2013, vol. 42(3), pp. 341–343.

**OPORTUNITĂȚI DE UTILIZARE A BIOMARKERILOR
BIOFILMULUI DENTAR ȘI FLUIDULUI ORAL ÎN
DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL TUMORILOR
CAVITĂȚII ORALE**

Aurelia Spinei, Silvia Railean

**3.1. Rolul microbiomului oral în diagnosticul și prognosticul
tumorilor cavității orale**

Generalități

Tumorile cavității orale (TCO) reprezintă o entitate extrem de eterogenă, care cuprinde o serie de tumori ce au ca punct de plecare cavitatea orală, hipofaringele, orofaringele, nazofaringele sau laringele, cu diferențe notabile din aspect epidemiologic, etiologic sau de abordare terapeutică. Igiena orală deficitară acționează sinergic, sporind riscul de cancer oral. Infecția bacteriană este una dintre cauzele majore ale inflamației cronice care facilitează proliferarea celulară crescută, mutageneza, activarea proteinelor oncogene și angiogeneza, care duc la dezvoltarea TCO. Numeroase specii bacteriene sunt implicate în cancerul oral. În pofida progresului obținut în tratamentul cancerului, TCO sunt frecvent diagnosticate în stadii târzii și există un risc înalt de dezvoltare a tumorilor secundare. Pentru a depăși aceste impedimente, cercetătorii întreprind eforturi pentru identificarea biomarkerilor de diagnostic timpuriu și de prognostic al TCO. Prezintă un mare interes studiul rolului microbiomului în carcinogeneza orală.

Microflora normală reprezintă un component indispensabil al macroorganismului, cu un rol important în menținerea homeostazei. Modificările cantitative și calitative din comunitățile microbiene sub acțiunea factorilor exo- și endogeni pot dereglă funcționarea normală a macroorganismului. Actualmente sunt cunoscute două modalități de comportament al bacteriilor: *planctonică*, în care organismele unicelulare plutesc liber într-un mediu lichid, și în asociații de conviețuire numite

biofilme. Conform conceptului actual, biofilmul reprezintă o unitate biologică activă, un ecosistem specializat ce asigură vitalitatea și conservarea tipurilor sale constitutive de microorganisme, precum și creșterea populației lor generale.

Conceptul de biofilm. Structura biofilmului oral

Conceptul de biofilm reprezintă o nouă paradigmă în microbiologie, 99% din bacteriile de pe Terra trăind asociate în consorții complexe, atașate suprafețelor. Stabilirea fenomenelor de diferențiere celulară și de specializare individuală a bacteriilor și comportamentul lor social au determinat savanții în domeniu să lanseze ipoteza că biofilmele sunt sisteme multicelulare primitive.

Microorganismele joacă un rol important, iar în unele cazuri au o valoare determinantă în apariția și dezvoltarea afecțiunilor cavității orale. Studiul biofilmelor devine astfel un domeniu interdisciplinar și multidisciplinar, antrenând microbiologi, ingineri, medici, ecologi, specialiști în evoluționism, microscopie, geneticieni, chimiști, fizicieni, matematicieni, igienști, toxicologi din întreaga lume. Cel mai important biofilm microbial al cavității orale este reprezentat de **placa dentară** – o masă gelatinoasă aderentă la suprafețele dentare, dar și la alte zone, cum ar fi obturațiile, restaurările implanto-protetice fixe sau mobile, implanturile dentare sau aparatele ortodontice fixe sau mobile ș.a. Cercetătorii în domeniu afirmă cu certitudine că bacteriile orale nu sunt colonii solitare, ci membri ai unui sistem ecologic complex și dinamic, în continuă schimbare și formare, constituind o agregare bacteriană din reprezentanți ai circa 200-400 de specii diferite.

Structura schematică a biofilmului dentar propusă de P.D. Marsh în 2005 este prezentată în figura 1. Conform opiniei expuse de autor, microorganismele din biofilmul dentar întrunesc un șir de proprietăți specifice:

- conviețuirea microorganismelor de diferite tipuri, care interacționează între ele;
- organizarea microorganismelor în microcolonii;
- microcoloniile sunt înconjurate de o matrice intermicrobiană

protectoare;

- mediile din interiorul microcoloniilor se deosebesc între ele după pH, concentrația O₂, capacitatea de asimilare a substanțelor nutritive ș.a.;
- comunicarea între ele prin quorum sensing și compoziție plurispecifică;
- sunt rezistente la antibiotice, preparate antimicrobiene și la reacțiile de apărare ale organismului.

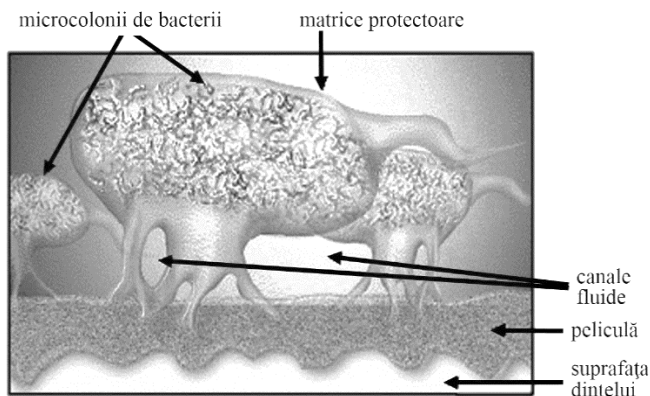


Figura 3.1. Structura biofilmului dentar (după P.D. Marsh, 2005)

Așadar, biofilmul dentar matur reprezintă o structură eterogenă complexă de microorganisme latente și în creștere, de enzime și de produsele lor metabolice. Matricea protectoare este penetrată de canale prin care circulă substanțele nutritive, enzimele, metaboliții, oxigenul ș.a. Fiecare microcolonie are micromediul său specific, diferențiind-se de altele prin nivelul pH-ului, gradul sau intensitatea asimilării substanțelor nutritive și concentrația de oxigen. Microorganismele din biofilm, fără a-și schimba sensibilitatea lor individuală, supraviețuiesc la acțiunea preparatelor antibacteriene, prezintă proprietăți complexe și paradoxale, cele mai importante fiind rezistența la agresiunea microorganismelor concurente și a factorilor externi nocivi.

Etapele de formare și compoziția biofilmului cavității orale

Conform opiniei expuse de J.S. Finkel, A.P. Mitchell (2011),

biofilmul microbial se formează în câteva etape consecutive: fixarea inițială, atașarea ireversibilă, maturizarea și dispersia celulelor din colonie (fig 3.2). Formarea biofilmului se începe cu fixarea reversibilă a bacteriilor planctonice de suprafețe prin forțe Van der Waals, gradul de aderență fiind dependent de prezența componentelor antibacteriene, structura macro- și microscopică a suprafeței, proprietățile hidrofobe sau hidrofile ale substratului etc. Dacă primele microorganisme nu sunt îndepărtate imediat de pe suprafață, ele se atașează ireversibil prin intermediul structurilor de adeziune celulară, cum sunt pilii. Creșterea și multiplicarea ulterioară a bacteriilor duce la colonizarea suprafețelor adiacente. Primii coloniști facilitează aderența altor celule prin furnizarea diverselor situsuri de adeziune, prin inițierea construcției matricei intermicrobiene care ține unit biofilmul. Unele specii nu sunt capabile să se atașeze de suprafețe, dar adesea se pot ancora la matrice sau direct la primii coloniști. În timpul colonizării, aceste celule sunt capabile să comunice prin „molecule semnal”, quorum sensing, sau folosind unele produse metabolice precum lactonele homoserin acilate (LHA). Odată inițiată colonizarea, biofilmul crește datorită diviziunii celulare și aderării celulelor noi. Etapa finală a formării biofilmelor reprezintă stadiul în care biofilmul este stabil, modificându-și doar forma și dimensiunile. În etapa de dispersie a celulelor din colonia microbială biofilmele se extind, colonizând noi suprafețe.

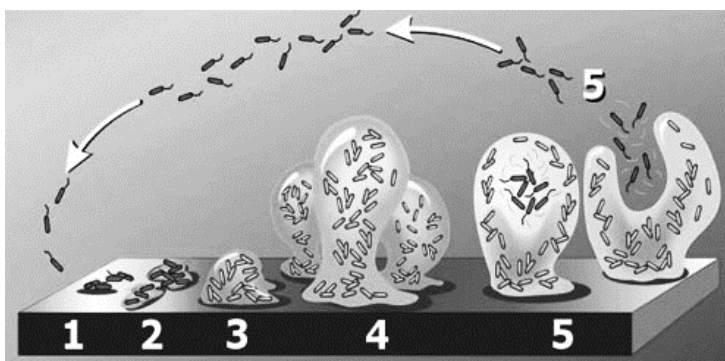


Figura 3.2. Etapele de formare a biofilmului (după J.S. Finkel, A.P. Mitchell, 2011 [26])

C. David (2015) confirmă opinia expusă de P.D. Marsh (2005) privind structura biofilmelor și menționează că biofilmul dentar, având forme asemănătoare ciupercilor (mushroom-like), este cel mai complex din toate biofilmele existente în natură și constituie un motiv suplimentar pentru studiere ulterioară. În formarea biofilmelor dentare, autorul distinge trei etape: 1) atașare și colonizare; 2) creștere și proliferare; 3) maturizare și detașare (*fig. 3.3*). Particularitățile biofilmului dentar sunt diversitatea mare de specii bacteriene regăsite în acesta și comunicarea între ele sau între microcomunități și quorum sensing. Scopul acestei comunicări este semnalizarea prezenței reciproce și modularea expresiei genetice ca răspuns la modificările densității populaționale. Patogenitatea biofilmului dentar este consecința rezistenței înalte a bacteriilor din componența sa față de substanțele antimicrobiene, precum și a incapacității celulelor de apărare ale gazdei de a le fagocita.

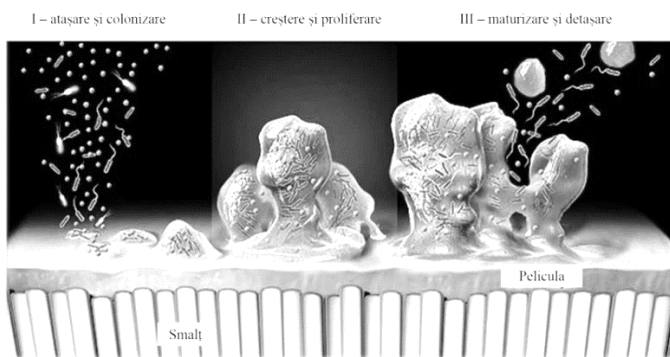


Figura 3.3. Etapele de formare a biofilmului dentar (după C. David, 2015)

Există dovezi că totuși cantitatea bacteriilor la suprafața biofilmului este redusă, totodată acestea fiind foarte active datorită resurselor nutritive provenite din lichidul ce irigă biofilmul. După o anumită perioadă de activitate la suprafața biofilmului, bacteriile tind să ajungă în interiorul acestuia, unde trec în stare latentă. Bacteriile din componența biofilmului interacționează reciproc. Astfel, produsele metabolice ale unor bacterii pot fi utilizate de către altele în calitate de sursă principală de hrană.

Compoziția biofilmului dentar se caracterizează printr-un anumit nivel de stabilitate sau echilibru între tulpinile bacteriene, rezistente la modificarea mediului înconjurător: hrană, igienă, reacții de apărare ale organismului, modificările zilnice ale cantității de salivă etc. Această stabilitate, numită „homeostază microbiană”, se menține datorită echilibrului determinat de multiplele interacțiuni intermicrobiene, cum ar fi sinergismul și antagonismul. Cercetările recente au demonstrat că numeroasele procese fiziologice, inclusiv producerea de metaboliți și de substanțe biologice active, se produc diferit în biofilm, comparativ cu cele ce au loc în culturile pure de bacterii. Deosebiri sunt evidente la nivelul peretelui celular și al sistemelor de transport membranal. Comunitățile microbiene sunt capabile să minimizeze impactul factorilor de mediu prin generarea, în urma metabolismului, a unui număr mare de microclimate ce asigură supraviețuirea și dezvoltarea ulterioară a bacteriilor.

Pentru comunitatea bacteriană din cadrul biofilmului este specific un sistem genetic unic sub formă de plasmide – ADN-uri circulare ce determină codul de conduită a membrilor biofilmului (relațiile trofice, energetice și interacțiunea cu mediul exterior), denumit „comportament social” (quorum sensing) al microorganismelor. Reacția microorganismelor la factorii mediului extern este diferită, în funcție de reacția specifică a fiecărui tip de bacterii în monocultură. O astfel de organizare a biofilmului asigură stabilitatea sa fiziologică și funcțională, asigurând supraviețuirea competitivă a microorganismelor într-o nișă ecologică.

În natură, bacteriile catabolizează macromolecule complexe. În cavitatea orală, proteinele și glicoproteinele (mucinele) endogene reprezintă sursele principale de carbon și de azot pentru microflora persistentă. Culturile pure ale bacteriilor orale pot metaboliza doar aceste molecule și în cantități foarte mici. De exemplu, *Streptococcus oralis* și *Actinomyces naeslundii*, exercitând o acțiune sialidazică, pot distruge radicalii terminali ai acizilor salivari, creând noi substraturi utilizate de alte microorganisme, cum ar fi *Lactobacillus rhamnosus* și *Porphyromonas gingivalis*. Asocierea acestor tipuri de bacterii duce la creșterea biomasei totale, favorizând atașarea suplimentară a lanțurilor de

oligozaharide. Astfel, catabolismul acestor molecule complexe ale gazdei determină o activitate sinergică a tipurilor de bacterii care interacționează între ele, iar fiecare în parte – cu profilurile complementare ale enzimelor. Acest fapt explică persistența unui echilibru dinamic între membrii consorțiului biofilmului dentar și mediul lui extern.

Zona exterioară a biofilmelor este bine aprovizionată cu oxigen, spre deosebire de mediul intern, caracterizat printr-o anaerobicitate relativă. Microorganismele anaerobe supraviețuiesc în urma atacului toxic al oxigenului grație interacțiunii lor cu tulpinile consumatoare de oxigen, care reduc semnificativ concentrația oxigenului. Asocierile fizice specifice dintre membrii comunităților microbiene din cavitatea orală asigură protecția anaerobilor de efectele toxice ale oxigenului. Coagregarea (sau coadeziunea) este un proces esențial în formarea unor astfel de biofilme, cum ar fi placa dentară ce contribuie la fixarea inter-și intraspecifică a bacteriilor. În situația unei coagregări insuficiente a consumatorilor de oxigen (*Neisseria subflava*) cu anaerobii obligați, prezența altor microorganisme (*Fusobacterium nucleatum*) sporește semnificativ această interacțiune. De exemplu, *Fusobacterium nucleatum* exercită funcția de legătură între alte două perechi de tulpini care interacționează mai slab.

O varietate impresionantă de bacterii din biofilmul oral au nevoie pentru creștere de un interval optim al valorilor pH-ului, totodată, în unele cazuri ele pot supraviețui și în situația depășirii intervalului confortabil al Ph-ului. Unele microorganisme posedă strategii moleculare speciale, care le ajută să se adapteze rapid la schimbările pH-ului. În plus, ele pot modifica pH-ul local, în special în biofilme, prin intermediul enzimelor codificate genetic, care reglează producerea de acizi sau de alcaline. Aceste enzime sunt activate atunci când pH-ul atinge valori critice pentru creșterea bacteriilor.

Structura spațială eterogenă a biofilmelor asigură creșterea și multiplicarea concomitentă a diferitelor tipuri de microorganisme, fapt care nu ar fi posibil într-un mediu omogen [40]. Cercetările in vivo ale biofilmelor din culturi mixte prin metoda microscopiei fotonice activate și fluorescență cu utilizarea coloranților specifici au confirmat prezența

unui mediu eterogen în interiorul biofilmului oral complex, cu variații ne semnificative ale valorilor pH-ului [41].

Habitatele biofilmelor orale sunt suprafața tunicii mucoase, suprafața dentară, șanțul gingival, punga parodontală, canalul radicular. Fiecare dintre aceste biofilme posedă particularități structurale specifice care rămân stabile (homeostaza microbiană). În zonele afectate de un proces patologic predomină agenții patogeni care lipsesc sau se găsesc în cantități mici în stare normală.

Investigațiile microbiomului uman prin tehnologia de secvențiere de nouă generație, bazată pe utilizarea 16S rARN, au caracterizat aspectele structurale și funcționale ale comunităților bacteriene cultivabile și neculturable din diferite regiuni ale corpului uman în timpul condițiilor de sănătate și de patologie. Gena 16S rARN, care are o lungime de 1500 pb și este utilizată pentru identificarea comunităților bacteriene conține nouă regiuni hipervariabile (V1-V9). O singură regiune hipervariabilă nu este capabilă să distingă între toate bacteriile. Dintre cele nouă regiuni hipervariabile, regiunea V3 la V4 oferă puterea maximă de discriminare pentru analiza grupurilor bacteriene. Această regiune generează un produs cu o lungime de 500 bp și este utilizată în studiul metagenomic. În baza de date a microbiomului uman sunt incluse 700 de tulpini bacteriene ce conviețuiesc în cavitatea orală. Modificările microbiomului oral provoacă inflamații care determină apariția TCO prin metabolismul direct al agenților cancerigeni [44].

Ecologia habitatului microbian

Microbiomul uman reprezintă toate microorganismele și genomul lor din corpul uman. **Microbiomul oral** este definit ca genomul microorganismelor din cavitatea orală. Microbiomul oral este considerat un biomarker ideal în comparație cu alți biomarkeri de la gazdă pentru tumorile cavității orale. În cavitatea orală și nazofaringiene conviețuiesc peste 700 de specii bacteriene și se menține un mediu ideal pentru dezvoltarea microbiomului. Bacteriile aerobe creează o nișă localizată pentru anaerobi, care se dezvoltă împreună pentru a menține homeostazia. Temperatura de 37 °C în cavitatea orală și pH-ul de la 6,5 la 7,5 din salivă oferă un habitat stabil pentru aceste specii bacteriene.

Saliva oferă nutrienți microbiomului și îl menține hidratat. Bacteriile aerobe și cele anaerobe formează împreună biofilme orale care previn schimbările din mediul lor. Populația microbiomului oral variază în funcție de salivă și diferite habitate ale cavității orale: mucoasa bucală, placa supragingivală și subgingivală, pungile parodontale, suprafața dinților și limba. Dintre aceste habitate, limba are cea mai mare diversitate de microbiote, iar microorganismele prezente facilitează colonizarea bacteriilor în alte regiuni ale cavității orale prin salivă. Modificările condițiilor de mediu cresc potențialul bacteriilor patogene de a provoca diferite boli.

Majoritatea bacteriilor din salivă sunt atașate de celulele epiteliale umane exfoliate. Diverși receptori și molecule de aderență (adezine) ale speciilor bacteriene asigură colonizarea pe suprafețele orale prin mecanismul „blocare și cheie”. Bacteriile se leagă cu receptori complementari pe suprafețele mucoasei gazdei. Este important de menționat că *Veillonella atypica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Selenomonas subspecies*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* și *Capnocytophaga* sunt depistate la suprafața limbei, în timp ce *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus faecalis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae*, *Actinomyces*, *Lactobacilli*, *Veillonella* și *Treponema* sunt atestate exclusiv în cavitatea orală, dar nu și în orofaringe.

Creșterea numărului de bacterii anaerobe, cum ar fi subspeciile *Bacteroidaceae* și *Spirochetes*, a fost atestată în zona subgingivală cu aport mai mic de oxigen. Formarea biofilmului pe suprafețele dinților are loc prin matrice care este alcătuită din substanțe polimerice extracelulare. Supraexpunerea la carbohidrați fermentabili modifică echilibrul dintre comensali și agenții patogeni. Zaharoza este combinația de zaharuri hexozice, cum ar fi glucoza și fructoza, care sunt utilizate pentru a sintetiza glucanii și fructanii. Substanțele polimerice extracelulare sunt alcătuite din exopolizaharide, cum ar fi glucanii, acidul lipoteicoic, proteinele asemănătoare amiloidului, glicoproteinele, ADN-ul extracelular și proteinele-gazdă. Fermentarea glucozei și fructozei produce acid lactic

care afectează configurația și constituirea biofilmelor dentare. Substanțele polimerice extracelulare oferă locuri pentru aderența la celulele bacteriene. Dieta bogată în carbohidrați induce formarea exopolizaharidelor, producerea de metaboliți acizi și favorizează acumularea microorganismelor acidogene și acidurice în cariile dentare.

Streptococcus mutans, *Lactobacilli*, subspeciile *Bifidobacterium*, *Scardovia* și *Actinomyces* sunt asociate cu caria dentară. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Filifactor alocis* și *Peptoanaerobacter stomatis* sunt asociate bolilor parodontale. Dintre acestea, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* și *Treponema denticola* sunt considerate agenți patogeni predominanți în parodontita cronică. *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus oralis* și *Streptococcus mitis* sunt comensali importanți ai cavității orale. *Streptococcus gordonii* în asociere cu *Porphyromonas gingivalis* provoacă pierderea osoasă. Comunitățile cariogene, cum ar fi *Corynebacterium*, *Granulicatella*, *Propionibacterium* și anumite tulpini de *Leptotrichia* au un potențial zahararolitic înalt și produc acizi. Unele bacterii acidogene, cum ar fi subspeciile *Prevotella* și *Atopobium*, de asemenea au fost depistate în componența biofilmelor cariogene.

Bacteriile comensale conviețuiesc în echilibru cu răspunsul imun al gazdei. *Streptococul* este genul predominant al biomului oral sănătos. Speciile bacteriene comensale și patogene ocolesc răspunsul imun al gazdei prin formarea biofilmului. Streptococii produc adevine orale, cum ar fi PaG, SspA, antigenul I/II, proteine care leagă amilaza și proteinele de tip 1 asociate cu fimbriile. *Streptococcus gordonii* și *Porphyromonas gingivalis* utilizează AI-2 din biofilmul oral. *Streptococcus gordonii* reduce formarea plăcii dentare prin producerea de peroxid de hidrogen, care inhibă creșterea *Actinomyces naeslundii*. *Fusobacterium nucleatum* se poate asocia cu *Streptococcus cristatus*. Streptococii, *Actinomyces* și *Lactobacillus* inhibă creșterea speciilor bacteriene, făcând microambientul acid prin schimbarea pH-ului. Subspeciile *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* și *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* din biofilm provoacă inflamația țesuturilor parodontiului.

Porphyromonas gingivalis îmbunătățește activitatea tirozin kinazei Ptk1 și a căii de semnalizare dependente de fosforilarea tirozinei prin adevine fimbriale FimA și Mfa1 ca răspuns la metabolitul streptococic 4-amino benzoat (pABA). Interacțiunea dintre proteina adezină Mfa1 și proteinele de suprafață streptococice precum SspA sau SspB activează tirozin fosfataza Ltp1 care defosforilează Ptk1 și reduce producția de adezină. pABA produsă de *Streptococcusgordonii* inactivează tirozin fosfataza Ltp1 a *Porphyromonas gingivalis*, reducând astfel nivelul de defosforilare al tirozin kinazei Ptk1. Factorul de transcripție CdhR este inactivat de Ptk1, iar Ptk1, la rândul său, crește expresia genei FimA ce codifică adevinele fimbriale.

Factorii care afectează populația microbiotică orală

Temperatura, pH-ul, condițiile atmosferice, salinitatea, potențialul redox și apa din salivă afectează formarea biofilmelor în cavitatea orală. Saliva este utilizată în calitate de mediu de transport (al nutrienților, peptidelor și glucidelor parțial dizolvate) în formarea biofilmelor orale.

Factorii precum vârsta gazdei, condițiile de mediu, cum ar fi pH-ul, nivelurile de oxigen și nutriția în habitatele din cavitatea orală, stilul de viață al gazdei, cum ar fi obiceiurile alimentare, consumul de tutun și alcool și igiena orală modulează compoziția microbiotei orale. Formarea biofilmului în placa dentară este asociată cu inițierea cariei dentare și apariția bolilor parodontale. Acumularea de biofilme este restricționată de epitelul oral. Glicoproteinele salivare reglează atașarea bacteriilor pe suprafețele orale, fie îmbunătățind, fie împiedicând aderența acestora.

Componentele salivare, imunoglobulina A, lactoferina, lactoperoxidaza, lizozima, staterina și histatinele constituie sursa nutrițională pentru microbiomul oral. Lactoperoxidaza este responsabilă de producerea hipotiocianatului din peroxid de hidrogen. Hipotiocianatul a prezentat efecte antimicrobiene prin suprimarea glicolizei bacteriene. Un alt component salivar cu potențial antimicrobian este nitritul, transformat din nitrații alimentari de către bacteriile orale. Nitritul produs de microbiomul oral este redus în continuare la oxid nitric, care previne creșterea bacteriilor cariogene.

Efectele benefice ale bacteriilor orale rezidente

Bacteriile comensale pot spori eficacitatea imunoterapiei proceselor tumorale. *Bifidobacterium* administrat pe cale orală a controlat creșterea tumorii cu aceeași eficiență ca și proteina programată de moarte celulară 1 ligand 1 (PD-L1) în terapia cu anticorpi specifici. Abordarea complexă a administrării orale atât a *Bifidobacterium*, cât și a anticorpului specific PD-L1 a prevenit numai creșterea tumorii. *Bifidobacterium* pe cale orală accelerează răspunsul imun antitumoral și modifică eficacitatea inhibitorilor punctului de control ca agent imunoterapeutic prin schimbarea compoziției microorganismelor intestinale. Bacteriocinele *Streptococcus dentisani* inhibă creșterea speciilor bacteriene cariogene. Peptidele antimicrobiene cum ar fi bacteriocinele produse de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus salivarius* în cavitatea orală distrug alte bacterii.

Particularitățile microbiomului oral din saliva pacienților cu tumori ale cavității orale

Cantități mari de *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus mitis*, *Capnocytophaga gingivalis* și *Fusobacterium periodonticum* sunt atestate în saliva pacienților cu TCO [93-95]. Totodată, numărul de *Aggregatibacter*, *Lautropia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Leptotrichia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Gemellaceae* și *Aggregatibacter* a fost semnificativ mai mare la subiecții sănătoși în comparație cu pacienții cu TCO.

Creșterea numărului *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*: *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus Salivarius* și *Lactobacillus rhamnosus*, abundența *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus salivarius*: *Streptococcus vestibularis*, *Prevotella oris* și *Rothia mucilaginosa*, precum și micșorarea numărului de *Prevotella melaninogenica* și *Prevotella pallens*, s-au depistat în probele de salivă colectate de la pacienții cu stadii avansate de cancer oral. Creșterea numărului lactobacililor în salivă anihilează legarea altor bacterii de celulele epiteliale orale ale gazdei, iar acidul lactic produs de lactobacili inhibă creșterea multor altor bacterii și previne deacetilarea histonelor care determină transcrierea genelor. Astfel, acidul lactic îmbunătățește autofagia celulelor epiteliale.

Existența bacteriilor viabile în profunzimea tumorilor a oferit un

argument în plus pentru ipoteza că bacteriile supraviețuiesc în microclimatul tumoral. Taxonii bacterieni *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces* și *Clostridium* aparținând anaerobilor și *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* și subspeciile de *Streptococcus* au fost depistate în abundență în situsurile de cancer. M. Perera, N.N. Al-Hebshi, I. Perera și coaut. (2018) au elucidat creșterea numărului de *Capnocytophaga*, *Pseudomonas* și *Atopobium* la nivel de gen și *Campylobacter concisus*, *Prevotella salivae*, *Prevotella loeschii* și *Fusobacterium* oraltaxon 204 la nivel de specie la pacienții cu TCO, iar creșterea *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oral* taxon 070, *Lautropia mirabilis* și *Rothia dentocariosa* – la subiecții cu polip fibroepitelial. Factorii de virulență, cum ar fi LPS, flageli și exotoxina U în *Pseudomonas aeruginosa*, au jucat un rol semnificativ în inflamația în carcinogeneză.

Rolul microbiomului oral în inflamație

Inflamația provocată de infecții, de factorii de mediu și terapie induce angiogeneză, progresarea tumorii și metastaze. Infecția bacteriană provoacă apariția și progresarea proceselor oncogene. Celulele-gazdă au receptori de recunoaștere a modelelor (PRR), cum ar fi familia receptorilor de tip taxă (TLR), care recunosc tiparele moleculare asociate cu agenții patogeni sau modelele moleculare asociate leziunii (DAMP) ce activează răspunsul imun înnăscut. Endotoxinele bacteriene (LPS), subprodusele metabolice ale infecției bacteriene și activitatea enzimatică crescută din cauza infecției bacteriene pot induce mutații somatice în genomii gazdei și modifică calea de semnalizare.

Activarea factorului de transcripție a factorului nuclear kB (NF-kB) este o caracteristică esențială a dezvoltării tumorilor asociate bacteriilor. În timpul infecției, bacteriile gramnegative eliberează endotoxine precum LPS din membrana lor exterioară. LPS bacteriene leagă PRR-urile foarte sensibile, cum ar fi TLR-urile, în special TLR4, care la rândul lor activează producția de citokine inflamatorii asociate prin calea de semnalizare NF-KB. Acest fenomen de semnalizare este unul dintre factorii majori în inflamația indusă de bacterii, determinând carcinogeneza. Lipopolizaharida de la un potențial agent patogen precum *Porphyromonas gingivalis* sau *Fusobacteriumnucleatum* este respon-

sabilă de activarea sistemului imunitar la nivel celular în bolile parodontale. Endotoxina bacteriană facilitează producția factorului de necroză tumorală α (TNF- α) din macrofage. Citokinele inflamatorii, cum ar fi IL-1 β , IL-6 și TNF- α , condiționează deteriorarea țesutului parodontal. Interleukina-1 β poate fi implicată în resorbția osoasă și pierderea atașamentului, care sunt proprietăți caracteristice parodontitei. TNF- α provoacă generarea radicalilor liberi în timpul sepsisului.

Produsele bacteriene cum ar fi endotoxinele (LPS), enzimele (de exemplu, proteaze, colagenaze, fibrinolizină și fosfolipază) și subprodusele metabolice (de exemplu, H₂S, amoniac și acizi grași) pot induce modificări genetice permanente în celulele epiteliale ale gazdei, care determină proliferarea și/sau supraviețuirea celulelor epiteliale. Microorganismele cauzează inflamații prin activarea neutrofililor, macrofagelor, monocitelor, limfocitelor, fibroblastelor și celulelor epiteliale, care conduc la secreția de citokine și metaloproteaze ale matricii. Bacteriile generează specii reactive de oxigen (de exemplu, peroxid de hidrogen și radicali de oxigen), specii reactive de azot (oxizi nitrici), lipide reactive și metaboliți (de exemplu, malondialdehidă, 4-hidroxi-2-nonenal) în celulele epiteliale, care determină deteriorarea ADN-ului din celulele epiteliale ce contribuie la fenotipul bolii. Flagelii bacterieni au fost considerați structuri inflamatorii cheie în reglarea inflamației asociate TCO.

Rolul *Porphyromonas gingivalis* și *Fusobacterium nucleatum* în progresarea tumorilor cavității orale

Porphyromonas gingivalis induce supraexprimarea receptorilor B7-H1 și B7-DC în celulele epiteliale orale care sunt responsabile de dezvoltarea inflamației cronice prin creșterea producției de IL-1, IL-6, IL-8 și TNF- α . *Porphyromonas gingivalis* și *Fusobacterium nucleatum* condiționează invazia celulară în cancerul oral. *Porphyromonas gingivalis* induce supraexprimarea metaloproteinazei pro-matrice-9 (pro-MMP-9), determină tranziția epitelială la tranziția mezenchimală și sporește producția de MMP-1 și MMP-10. *Fusobacterium nucleatum* induce supraproducția de MMP-13 (colagenaza 3), de protein kinază p38 cu activare mitogenă, Etk/BMX, kinaza S6 p70 și kinaza RhoA care

determină invazia și migrația celulară. *Porphyromonas gingivalis* induce proliferarea celulară prin activarea și fosforilarea kinazelor dependente de ciclină și reduce nivelul de expresie a TP53 prin posesia fimbriilor (FimA adhesin). *Porphyromonas gingivalis* induce proliferarea celulelor epiteliale bucale prin reglarea în sus a β -cateninei și degradarea proteolitică dependentă de gingipaină. *Fusobacterium nucleatum* induce proliferarea celulei epiteliale orale prin activarea a 12 kinaze. Aderența fusobacteriană FadA de *Fusobacterium nucleatum* se leagă de E-caderină și, la rândul său, activează β -catenina. *Porphyromonas gingivalis* inhibă apoptoza mitocondrială intrinsecă indusă chimic în celulele epiteliale gingivale prin activarea transductorului JAK1/signal și activator al transcripției 3 (STAT3) și semnalizării PI3K/Akt. De asemenea, induce supraexpresia miR-203, care reduce supresorul citokinei de semnalizare 3 ce inhibă apoptoza prin activarea STAT3. Nucleozid difosfat kinaza din *Porphyromonas gingivalis* inhibă apoptoza dependentă de adozin trifosfat prin receptorul purinergic P2X7 în celulele epiteliale gingivale.

Infectarea cu *Porphyromonas gingivalis* activează mai multe căi antiapoptotice, cum ar fi semnalizarea Jak1/Akt/Stat3. Lipopolizaharidele *Porphyromonas gingivalis* conțin 2-ceto-3-deoxioctonat fosforilat, care inhibă apoptoza mitocondrială intrinsecă a celulelor epiteliale. *Porphyromonas gingivalis* îmbunătățește Bcl2 (antiapoptotic); raportul Bax (proapoptotic) și inhibă eliberarea citocromului c din mitocondrii. De asemenea, colonizează în interiorul celulelor epiteliale gingivale și previne apoptoza prin inducerea ligării adozin trifosfatului cu receptorii purinergici ai receptorilor P2X7. Nucleozid difosfat kinaza *Porphyromonas gingivalis* inhibă apoptoza și favorizează supraviețuirea celulelor epiteliale ale gazdei [88, 108]. Reducând activarea adozin trifosfatului receptorilor P2X7 pe celulele dendritice care perturbază activarea inflamazomului NLRP3/ASC/caspază-1, previne secreția de IL-1 β și IFN- γ din celulele T CD8+.

Porphyromonas gingivalis accelerează progresarea prin faza-S a ciclului celular prin prevenirea activității genei supresoare tumorale p 53. Expresia indusă de receptorii B7-H1 și B7-DC pe celulele HNSCC și

celulele epiteliale gingivale primare a fost raportată de mai mulți autori. Exprimarea receptorului B7-H1 inhibă celulele T-efectoare prin inducerea celulelor T-reglatoare. Exprimarea receptorului B7-H1 determină evaziunea imună în cancerul oral. Căile ERK1/2-Ets1, p38 HSP27 și PAR2/NF-KB sunt activate de infecția cu *Porphyromonas gingivalis* pentru a induce expresia pro-MMP-9. Gingipainele (cistein proteinazele) din componența *Porphyromonas gingivalis* transformă pro-MMP-9 în MMP-9, care condiționează invazia migrației celulare și metastaza în carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului (HNSCC).

Flagelul bacterian și lipopolizaharidele sunt structuri inflamatorii puternice. Lipopolizaharida induce reacții inflamatorii ce favorizează cancerul. LPS din componența *Fusobacterium nucleatum* conține 2-ceto-3-deoxioctonat și heptoză, care pot inhiba calea apoptotică intrinsecă a celulelor epiteliale orale. Infectarea celulelor epiteliale umane de către *Fusobacterium nucleatum* crește producția de MMP-13 (colagenaza 3) prin activarea protein kinazei p38 activată de mitogen. La rândul său, aceasta provoacă migrația celulară prin stimularea Etk/BMX, S6 kinaza p70 și RhoA kinaza. *Fusobacterium nucleatum* activează p38 care, la rândul său, activează HSP-27 și induce secreția de MMP-9 și MMP-13 (colagenaza 3), ce determină invazia tumorii și metastazele. Lipopolizaharida *Fusobacterium nucleatum* este implicată în inflamații și leziuni dăunătoare mediate de citokine ale celulelor epiteliale gingivale prin activarea translocăției genei NF-kB în nucleu, care conduce la producerea de citokine inflamatorii precum IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL -8 și MMP-uri. *Fusobacterium nucleatum* din celulele epiteliale gingivale activează inflamazomul NLRP3 care include HMGB1 (proteina box-1 grupă cu morbiditate înaltă), proteină asemănătoare speckului asociată cu apoptoza și caspază-1. Molecula de adeziune FadA a *Fusobacterium nucleatum* se leagă de E-caderină și activează semnalizarea β -cateninei ce reglează proliferarea celulară și răspunsurile inflamatorii în oncogeneză. Antigenele *Porphyromonas gingivalis* au fost de asemenea depistate. În carcinomul gingival cu celule scuamoase. Exprimarea receptorului B7-H1 în celulele carcinomului limbii este indusă de infecția cu *Porphyromonas*

gingivalis care provoacă producția de pro-MMP-9 prin căile ERK1/2-Ets1, p38/HSP27 și PAR2/NFκB. *Porphyromonas gingivalis* induce expresia pro-MMP-9 în mucoasa orală, celulele dendritice și monocite, activează PAR2 care crește NF-κB, ceea ce duce la supraexprimarea pro-MMP-9. Proenzima pro-MMP-9 este activată de gingipaine (arginina-X [Arg-gingipain A și B (RgpA și RgpB)] și lizina-X [Lys-gingipain (Kgp)] – proteine cisteinice specifice) ale invaziei *Porphyromonas gingivalis*. Matricea metaloproteinazei-9 degradează colagenul IV din membranele bazale și matricea extracelulară, determinând progresarea tumorii.

Porphyromonas gingivalis este considerată un factor de risc potențial pentru cancerul oral [51], inducând tranziția epitelial-mezenchimală prin reglarea descendentă a E-caderinei și acumularea nucleocitoplasmatică a β-cateninei, care determină agresivitatea și/sau potențialul metastatic în cancerul oral. De asemenea, această bacterie crește nivelul PI3K/Akt, care inactivează GSK3β, ceea ce mărește expresia factorilor de transcripție Snail și Slug. Este cunoscut faptul că Snail, Slug și β-catenina îmbunătățesc expresiile Zeb1, vimentinei, MMP-2, -7 și -9.

Microorganismele induc răspunsul imunitar la inflamație în celulele-gazdă, care îmbunătățește rata mutației în celulele normale și declanșează transformarea malignă a celulelor normale ale gazdei [39]. *Porphyromonas gingivalis* provoacă deteriorarea țesuturilor parodontale locale și evită sistemul imunitar al gazdei. Expunerea pe termen lung la *Porphyromonas gingivalis* induce proliferare celulară, migrația și invazia prin reglarea genelor legate de tumori precum FLI1, GAS6, PDCD1LG2, CD274 și lncRNACCAT1 [105]. Astfel, rămâne de investigat dacă profilarea expresiei acestor gene ar putea fi folosită ca biomarker.

Porphyromonas gingivalis induce expresia moleculelor de suprafață celulară care activează complexul TLR2-TLR1, iar acesta determină secreția de enzime (gingipainele HRgpA și RgpB) care au efect asupra componentei complementului C5 pentru a genera o concentrație mare de ligand C5a pentru receptorul C5a1 (C5aR1). *Porphyromonas gingivalis* induce calea de semnalizare a diafragmei C5aR1-TLR2 în neutrofile și macrofage care separă un element de protecție a gazdei – TLR2-MyD88 de TLR2-MyD88-like adaptor (toll-interleukin 1 receptor domain

containing adaptor protein, TIRAP; MyD88 adapter-like, Mal) – PI3K, care blochează fagocitoza și conduce la propagarea inflamației. *Porphyromonas gingivalis* inhibă expresia chemokinelor ce influențează celula IL-8 și T helper 1 (CXCL9, CXCL10 și CXCL11) chiar și în prezența *Fusobacterium nucleatum*. *Porphyromonas gingivalis* inhibă inflamația dependentă de MyD88, dar induce citokinele inflamatorii dependente de PI3K atât la neutrofile, cât și la macrofage. Receptorii de tip toll de pe suprafețele celulelor epiteliale recunosc *Fusobacterium nucleatum* care induce căi de semnalizare proinflamatoare. *Porphyromonas gingivalis* modifică aceste căi prin reducerea expresiei CXCL10 prin inactivarea STAT1 și IRF1 în celulele epiteliale, neutrofile și monocite. De asemenea, secretă serin fosfatază SerB în celulele epiteliale, care activează NF-κB prin defosforilare la serina 536 reziduu al subunității p65 a NF-κB. Subunitatea p65 activată inhibă activarea transcripțională a IL-8.

Remarcăm că progresele recente în tehnologiile metagenomice pot fi utile în identificarea microbiomului legat de tumorile cavității orale, inclusiv cancerul oral, genomul acestora, proprietățile de virulență și interacțiunea lor cu imunitatea gazdei. Modificarea comunităților microbiene comensale orale are o aplicabilitate potențială ca instrument de diagnostic și de prognostic în tumorile cavității orale. Pentru a dezvolta abordări terapeutice extrem de precise și eficiente, poate fi necesară identificarea microbioamelor orali specifici.

3.2. Perspective de utilizare a biomarkerilor fluidului oral în depistarea timpurie a tumorilor cavității orale și evaluarea riscului de malignitate orală

Generalități

Biopsia lichidă este o abordare adecvată pentru diagnosticarea patologiilor multiple, oferind noi oportunități de implementare a metodelor neinvazive, rapide și rentabile în identificarea și monitorizarea tratamentului diverselor patologii. Utilizarea fluidelor corporale, cum ar fi sângele, saliva, urina și alte tipuri de probe în investigațiile clinice, se explică prin prezența a numeroși potențiali biomarkeri ce pot fi legați de

diferite stadii ale bolii. Biopsiile lichide vizează analiza materialului circulant derivat din tumori, cunoscut sub denumirea de „circulom tumoral”, ale cărui componente pot fi utilizate ca potențiali biomarkeri direcți sau indirecti.

Fluidul oral (FO) reprezintă un mediu biologic specific foarte bine organizat, cu proprietăți unice, universale, este un mediu dinamic ce reflectă toate schimbările din organism, inclusiv procesele patologice. În decursul ultimelor decenii s-au făcut primii pași în studierea manifestărilor diverselor maladii în organizarea structurală a FO. Cercetătorii în domeniu depun eforturi pentru adoptarea utilizării mostrelor de FO și consolidarea folosirii acestui fluid în algoritmi de diagnosticare datorită unui șir de proprietăți ale acestuia:

- colectare neinvazivă;
- protocoale simple de colectare;
- probe neinfectate;
- eliminare ușoară;
- transportare simplă;
- metodă profitabilă din punct de vedere economic;
- colectare sigură și eficientă;
- o mai bună acceptare și colaborare din partea pacienților.

FO poate deveni un instrument de diagnostic util în depistarea timpurie a diferitelor tipuri de cancer la nivelul capului și gâtului. Utilizarea biomarkerilor FO pentru depistarea la timp a cancerului oral, cu rata de supraviețuire de cinci ani, este încă foarte scăzută (62 %), dar a trezit recent un mare interes în comunitatea științifică. Mai mult de 90 % din cancerelor orale sunt carcinoame bucale cu celule scuamoase (OSCC), iar majoritatea OSCC sunt diagnosticate în stadiile lor avansate, subliniind astfel necesitatea noilor abordări în diagnosticul clinic pentru detectarea cât mai devreme a acestora.

În prezent, în literatura de specialitate au fost raportați peste 100 de biomarkeri ai OSCC [119-125]. Acești biomarkeri sunt de tip transcriptom, proteom, metabolom, microbiom sau o combinație a acestora.

Proteinele tumorale salivare (proteoamele) pot fi folosite pentru a

detecta anumite tipuri de cancer. Astfel, s-a raportat că creșterea antigenului tumoral CA15-3 și a anticorpilor pentru markerii proteici tumorali c-erbB2, CA-125 și P53 din salivă poate fi considerată și ca biomarker FO pentru cancerul oral și extraoral. Proteinele inflamatorii precum IL-6 și IL-8 s-au dovedit a fi crescute la pacienții cu cancer al tractului digestiv și cu antecedente de cancer. În mod similar, nivelurile de IL-4, IL-10, IL-13 și IL-1Ra sunt crescute în saliva pacienților cu OSCC. Este de remarcă că nivelul IL-1RA a fost cel mai ridicat în leziunile OSCC slab diferențiate, comparativ cu leziunile OSCC bine sau moderat diferențiate. Un studiu a constatat că nivelurile de TNF- α au fost mai mari la pacienții cu tumori moderat sau slab diferențiate decât la cei cu tumori bine diferențiate și în stadiul IV. Mai mult, există o corelație pozitivă între gradarea histologică OSCC și TNF- α și alți biomarkeri cunoscuți, cum ar fi interferon-gamma (IFN- γ) și IL-1 β . Alte studii au arătat că hialuronidaza, supraexprimarea glicoproteinei zinc- α -2 în saliva pacienților cu cancer, precum și alte proteine (MRP14, M2BP, CD59, catalaza, profilina, M2BP, involucrina, histona H1, S100A12 și S100P) ar putea fi utilizate în diagnosticarea cancerelor orale. Acești biomarkeri, în ciuda unui potențial promițător, au o fiabilitate încă prea dependentă de metodele și tehnicile de analiză utilizate, dar și de starea inflamatorie a cavității bucale, ceea ce ar constitui o piedică în analiza acestor citokine, necesitând să se ia în considerare cu prudență aceste rezultate.

Pacienții cu OSCC au un marker specific al stresului oxidativ, malondialdehida (MDA), metabolom prezent în saliva lor, care este mai sensibil și mai specific și pare a fi un instrument de diagnostic mai bun în comparație cu MDA seric. De asemenea, sunt prezente câteva variații ale altor molecule, cum ar fi factorul de creștere transformant-beta-1 (TGF- β 1), factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și endotelina. În plus, modificările de concentrație ale valinei, acidului lactic și fenilalaninei au permis diferențierea între un subiect sănătos, un subiect bolnav și un subiect cu afecțiuni precanceroase, cu sensibilitate ridicată (90 %) și specificitate interesantă (83 %). În mod similar, un studiu recent raportează diferențe semnificative în comparație cu subiecții sănătoși în concentrația de

colină, betaină, acid pipercolinic (cu conținut ridicat de OSCC) și L-carnitină (scăzută în OSCC). În cele din urmă, noi tehnici analitice au identificat cinci markeri metabolici noi pentru OSCC: propionilcolina, N-acetil-L-fenilalanina, sfinganina, fitosfingozina și S-carboximetil-L-cisteina [125].

Odată cu dezvoltarea tehnologiei de secvențiere cu randament ridicat, cercetătorii au conștientizat importanța microorganismelor (microbiomului) în dezvoltarea cancerului oral. Diversitatea speciilor și abundența relativă a bacteriilor în saliva pacienților cu tumori bucale este mai mare decât la persoanele sănătoase, dar ar trebui luată în considerare eliminarea factorilor de confuzie precum parodontoza [122, 126].

În unele studii, biomarkerii FO evaluați au fost mai predictivi în stadiile primare decât în stadiile avansate ale OSCC. Combinația unora dintre acești biomarkeri (interleukină-8, colină, acid pipercolinic, L-fenilalanină și S-carboximetil-L-cisteină) poate spori acuratețea testului de diagnostic. Asocierea a cinci proteine (M2BP, MRP14, profilină, CD59 și catalaza) a fost capabilă să discrimineze cancerul oral cu o precizie clinică de peste 90 % (sensibilitate de 90 % și specificitate de 83 %). Biomarkerii ARN salivari pentru OSCC prin intermediul analizei micromatricilor (microarrays analysis), inclusiv transcrierile IL8, IL-1 β , DUSP1, HA3, OAZ1, S100P și SAT discriminează cancerul oral cu 91 % sensibilitate și 91 % specificitate. Așadar, biomarkerii FO reprezintă o abordare promițătoare pentru detectarea cancerului oral. Cu toate acestea, există încă unele probleme de cercetat pentru ca această abordare să fie o metodă de diagnosticare fiabilă, foarte sensibilă și specifică.

În decursul ultimelor decenii au fost întreprinși primii pași în studiul influenței diverselor maladii asupra organizării structurale a lichidelor biologice. Astfel, a fost implementată o nouă tehnologie de diagnosticare – *cercetarea morfologică a lichidelor biologice*. Structurile lichidelor biologice investigate se obțin pe calea transferului fazic al acestora din stare lichidă în stare solidă prin deshidratare. Experimental s-a demonstrat că informația conținută în faza lichidă, la nivel molecular, în procesul de deshidratare este transferată la nivel microscopic sub forma

diferitelor structuri care devin vizibile pentru cercetător. Deși caracteristica spectroscopică a FO în afecțiunile mucoasei orale potențial maligne și în cancerul oral a fost studiată pe larg, potențialul său ca biomarker imagistic este puțin explorat. Studiul efectuat de N. Sharma și coaut. în 2021 pune în evidență acceptabilitatea imaginilor microscopice ale salivei arborizate în screeningul rapid și rentabil al diferitelor leziuni orale, inclusiv al cancerului bucal.

Așadar, toate aceste studii demonstrează că biomarkerii FO pot fi utilizați pentru a diagnostica mai multe tipuri de cancer oral, în special în stadiile incipiente. Cu toate acestea, nu toți biomarkerii au același grad de precizie și în prezent doar unii dintre ei și-au dovedit fiabilitatea. Utilizarea biomarkerilor combinați, pe de altă parte, pare să aibă ca rezultat o precizie mai bună, cu sensibilitate și specificitate mai ridicate, în comparație cu folosirea biomarkerilor izolați. Pentru asigurarea preciziei depistării timpurii a cancerului oral cu aplicarea biomarkerilor FO, ne-am propus să apreciem în FO al copiilor cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului (RCG) biomarkerii combinați – morfologici și din grupa proteoamelor, citokina TNF- α .

Pentru realizarea acestui obiectiv am efectuat un studiu clinic de tip caz-martor în perioada 2020-2023 în cadrul desfășurării proiectului din Programul de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii* (cifru: 20.80009.8007.06). Studiul a inclus un eșantion de 72 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, repartizați în două loturi identice după structură. Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 36 de copii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului. În lotul-martor (L_0) au fost incluși 36 de copii convențional sănătoși. Criteriile de includere a subiecților în studiu au fost: copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, cu tumori maligne în regiunea capului și a gâtului (RCG), acordul informat în formă scrisă al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în cercetare. Criteriile de excludere a copiilor a fost lipsa acordului informat în formă scrisă al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în studiu.

S-au completat fișele de evidență statistică pentru 36 de copii cu tumori maligne în RCG, care au inclus datele colectate: anamneza, rezultatele exa-

menului obiectiv, ale investigațiilor paraclinice, gradul de extindere a tumorii și stadiul clinic, diagnosticul stabilit după rezultatul studiului morfologic, metodele de tratament ș.a. Pentru efectuarea investigațiilor imunochimice, FO a fost colectat nestimulat, dimineța à jeun, în eprubete de plastic sterile, care au fost transportate la Laboratorul Științific de Biochimie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* și Laboratorul Institutului de Chimie Macromoleculara *Petru Poni* din Iași, România. TNF- α în FO a fost apreciată prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid. Studiul modificărilor cristalografice ale FO a fost efectuat prin metoda elaborată de P. Leous (2011) [135]. FO a fost colectat cu o pipetă sterilă în cantitate de 0,2-0,3 ml din zona planșeului cavității orale. Apoi, pe o lamă de sticlă au fost aplicate trei picături de FO. Deshidratarea picăturilor de FO s-a produs în termostat la $T = 37^{\circ}\text{C}$, fiind protejate de praf. Micropreparatele au fost examinate la microscopul optic AmScope B120C-E1. Studiul modificărilor cristalografice a inclus estimarea gradului de microcristalizare (GMC) după examinarea picăturilor uscate de FO, rezultatele fiind exprimate în puncte medii în funcție de tipurile identificate de formare a cristalelor: 0-1,0 – grad foarte scăzut; 1,1-2,0 – scăzut; 2,1-3,0 – satisfăcător; 3,1-4,0 – înalt; 4,1-5,0 – foarte înalt. Riscul devierii GMC a fost apreciat după formula: riscul devierii GMC = $(RR-1)/RR \times 100$, unde RR este riscul relativ.

Efectuarea studiului în cadrul Proiectului de cercetare *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii* a fost avizată favorabil de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF *Nicolae Testemițanu* (avizul din 25.02.2021). Astfel, cercetarea a fost realizată în conformitate cu cerințele etice, cu obținerea acordului scris al părinților copiilor.

Datele obținute au fost analizate prin teste parametrice și teste neparametrice ale *Software Excel* și *Epi Info*, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora. Procesarea statistică a datelor a inclus metode perante de evaluare statistică, inclusiv criteriul *Student* cu stabilirea nivelului de semnificație $p < 0,05$. Ca rezultat al examenului complex, copiii din lotul de cercetare au fost diagnosticați cu următoarele tumori maligne: limfoame 33,33 \pm 9,62 % cazuri, carcinoame cu celule scuamatoase – 38,89 \pm 7,27 %, rabdomiosarcom al glandei parotide –

13,89±8,64 %, limfom Hodgkin – 11,11±7,63 %, osteoblastoclastom – 2,78±4,96 % din cazuri. Distribuția tumorilor depistate după localizare și după stadiile bolii este prezentată în figurile 3.4 și 3.5.

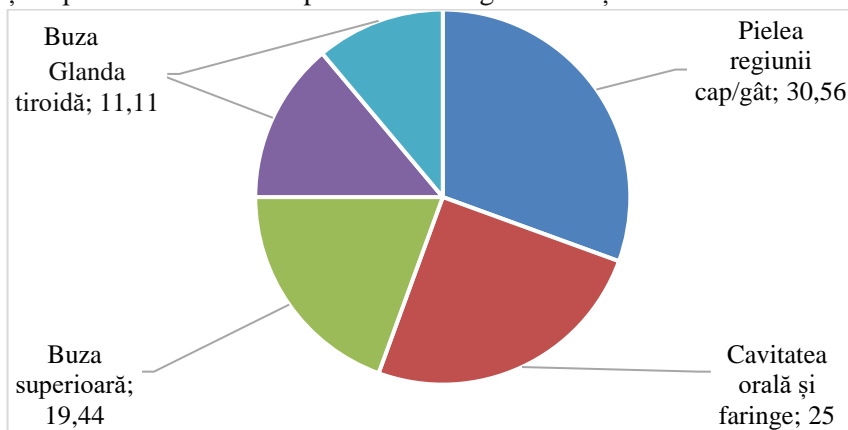


Figura 3.4. Distribuția tumorilor după localizare (%)

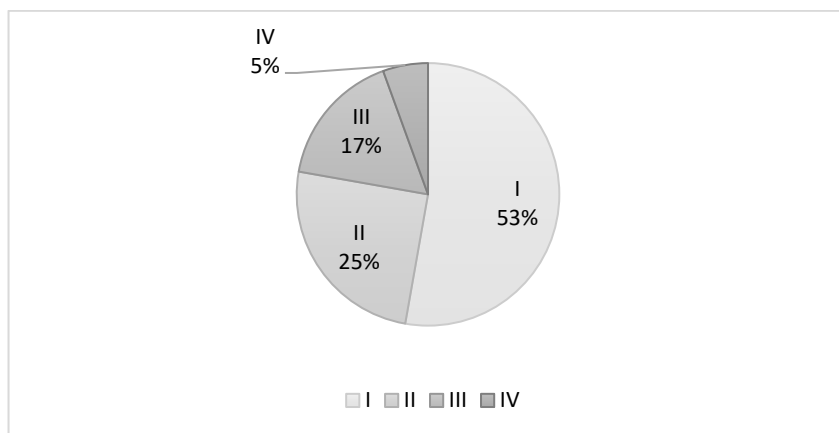


Figura 3.5. Distribuția tumorilor după stadii

Analiza imunoenzimatică a depistat creșterea statistic semnificativă a nivelului TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG (66,78±4,33 pg/ml, $p < 0,001$) în raport cu copiii convențional sănătoși (5,47±1,21 pg/ml). Cele mai crescute valori ale acestei citokine au fost depistate în probele de FO colectate la pacienții cu carcinoame cu celule

scuamatoase ($59,34 \pm 6,62$ pg/ml) și toate tipurile de tumori maligne în stadiile I ($73,11 \pm 3,28$ pg/ml) și II ($62,97 \pm 3,46$ pg/ml), iar în stadiile III și IV nivelul TNF- α a fost substanțial redus ($34,21 \pm 7,12$ pg/ml și $33,63 \pm 4,66$ pg/ml). În lotul de copii convențional sănătoși, nivelul TNF- α în FO a fost în limitele normei ($5,47 \pm 1,21$ pg/ml).

Studiul structurii cristaline, obținute în urma deshidratării picăturilor de FO, permite examinarea la microscopul optic a sedimentului rămas pe lama de sticlă, iar structura microcristalină a acestuia se modifică în funcție de starea de sănătate a cavității orale. Au fost cercetate zonele centrale, tranzitorii și periferice ale fasciilor de FO. De regulă, în zona centrală s-a observat acumularea structurilor cristalizate, în zona tranzitorie – cristale solitare, iar în cea periferică – zona amorfă. Astfel, în zona periferică a fasciilor FO se observă prevalența figurilor de tip „cruciate” și „prismatice”. Tabloul dendritic din zona centrală este reprezentat prin formațiuni liniare, prin structuri de tip „coada calului” sau „ferigă”.

La examinarea MCG FO al copiilor convențional sănătoși s-au depistat structuri microcristaline cu aspect clar în formă de „arbore” sau „ferigă” (*fig. 3.6 A*). La subiecții cu tumori maligne în RCG predomina structura cruciată sau totalmente denaturată a microcristalelor de FO (*fig. 3.6 D*), cristalizarea patologică a compușilor minerali în mediul proteic (*fig. 3.6 E*) și o cantitate mare de incluziuni organice amorfe, zona periferică era lărgită și se observau elemente de distrugere a integrității structurale.

În baza rezultatelor obținute au fost specificate principalele tipuri de microcristalizare (MC) a FO (*fig. 3.6*). Pentru I tip de MC este caracteristică prezența structurilor cristaline prismatice de dimensiuni mari, fuzionate, având forma de „ferigă” (*fig. 3.6 A*). Pentru obiectivizarea cantitativă a datelor, tipul I de MC a fost apreciat cu 5 puncte. Structurile fractale fuzionate aleatoriu sunt caracteristice pentru tipul II de MC, apreciat cu 4 puncte (*fig. 3.6 B*). În cazul tipului III de MC, în zona centrală sunt prezente cristale separate cu formă stelată, iar la periferie se mențin cristalele fractale de dimensiuni mai mari (3 puncte,

fig. 3.6 C). Tipul IV de MC este caracterizat prin prezența cristalelor separate în formă de ramură sau tijă, repartizate relativ uniform pe toată suprafața picăturii deshidratate (2 puncte, fig. 3.6 D). O mare cantitate de cristale separate, de formă stelată, ovală și neregulată, situate izometric, sunt caracteristice pentru tipul V de MC (1 punct, fig. 3.6 E). În cazul lipsei complete a cristalelor, este constatat tipul VI de MC (0 puncte).

La copiii din lotul de cercetare s-a constatat un grad scăzut de microcristalizare a FO, constituind GMC $L_1=1,31\pm 0,52$ puncte și fiind de 2,84 ori mai redus comparativ cu acest indicator apreciat la copiii din lotul-martor GMC $L_0=3,72\pm 0,22$ puncte ($p>0,5$), datele însă nefiind statistic semnificative. La copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile I și II, GMC FO este de 3,07 ori mai redus ($p<0,05$) în comparație cu valorile acestui indicator la copiii convențional sănătoși.

Analiza structurii cristaline a FO a depistat unele modificări cristalografice specifice la copiii cu tumori maligne în RCG comparativ cu cei convențional sănătoși: predomină tipurile IV-V de microcristalizare, structura cristalelor este dereglată considerabil, pe întreaga suprafață a fasciei fiind prezente cristale cruciate de diferite dimensiuni, iar zona periferică este lărgită și fisurată, atestându-se în abundență elemente de deteriorare a integrității structurii. Este cunoscut faptul că și caracterul evidențiat, lărgit și fisurat al zonei periferice a picăturilor de FO reflectă conținutul majorat de proteine în lichidul oral și derularea proceselor patologice provocate de radicali liberi, iar gradul distrugerii fasciei variază ca urmare a perturbării integrității structurii studiate [130]. Numărul tot mai mare de biomarkeri ai FO descoperiți, asociați cu analiza bazată pe tehnologii din ce în ce mai eficiente, permite să evidențiem saliva/fluidul oral în calitate de alternativă a utilizării sângelui pentru cercetarea clinică [111, 112, 117, 119]. Posibilitatea utilizării biomarkerilor din FO în studiul stării de sănătate se datorează proprietăților acestui lichid biologic, care reflectă starea psihoemoțională, intensitatea metabolismului, gradul de severitate al proceselor inflamatorii ș.a [1, 2]. Modificările din compoziția FO sunt asociate și cu administrarea unor

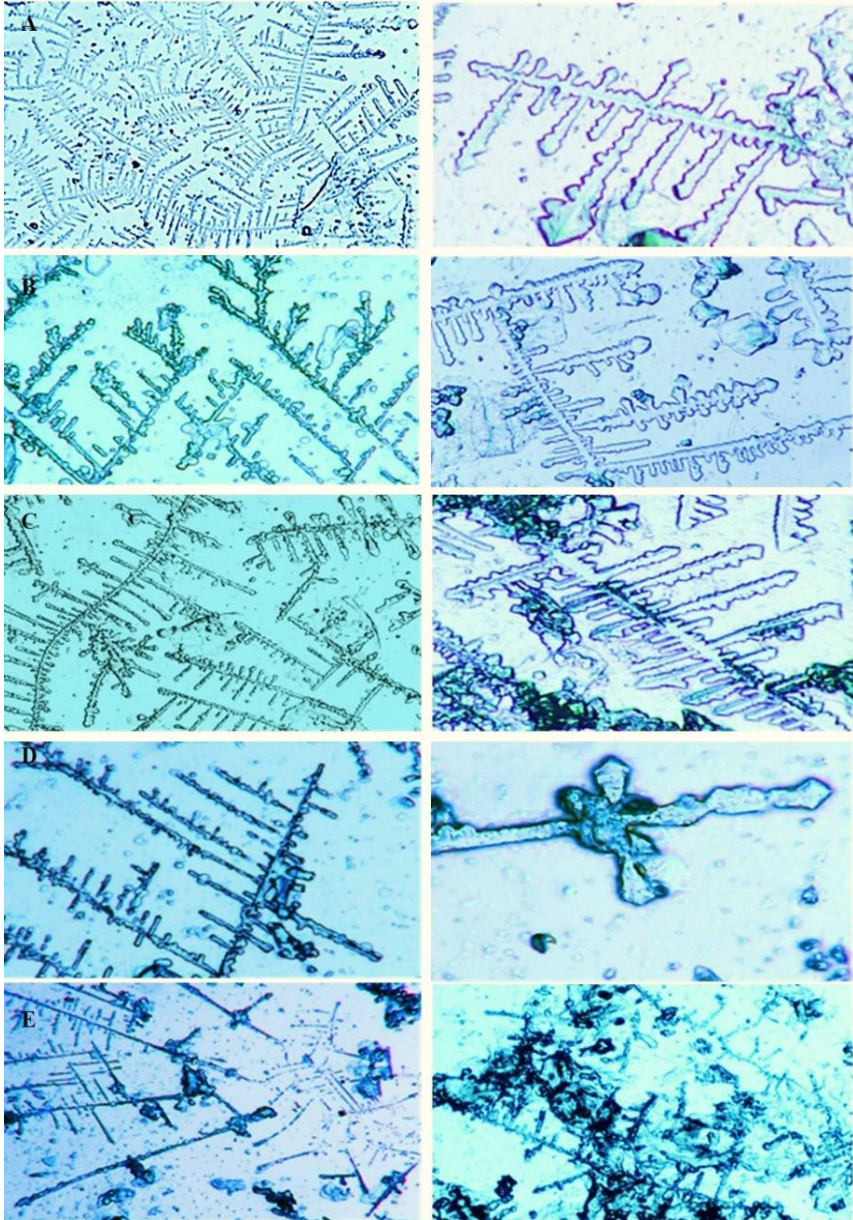


Figura 3.6. Tipurile de microcrystalizare a fluidului oral: A – tipul I; B – tipul II; C – tipul III; D – tipul IV; E – tipul V

medicamente.

Principalele avantaje ale studiului FO – neinvazivitatea, simplitatea colectării și accesibilitatea prelevării substratului studiat – oferă noi perspective în cadrul studiilor clinice.

Identificarea biomarkerilor FO face posibilă diagnosticarea bolilor în stadiul lor incipient, în special în diagnosticul cancerului oral. Cu toate acestea, cercetările asupra salivei și aplicațiile acesteia pentru diagnosticul bolilor sistemice se află încă în etapa inițială.

În studiul efectuat de noi anterior am apreciat biomarkerii combinați – morfologici și din grupa proteomelor, citokina TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG. S-a depistat creșterea statistic semnificativă a nivelului TNF- α în FO al copiilor cu tumori maligne în RCG în raport cu cei convențional sănătoși. Este de menționat că cele mai crescute valori ale TNF- α au fost depistate în probele de FO colectate de la copiii cu carcinoame cu celule scuamatoase și cu toate tipurile de tumori maligne în stadiile I și II. Studiul structurii cristaline obținute în urma deshidratării picăturilor de FO a depistat unele modificări cristalografice specifice la copiii cu tumori maligne în RCG comparativ cu cei convențional sănătoși. S-a atestat o relație inversă semnificativă puternică ($r = -0,83$, $p < 0,01$) între nivelul TNF- α în FO și GMC al FO la copiii cu tumori maligne în RCG în stadiile I și II. Totodată, la copiii convențional sănătoși, dar și la cei cu tumori maligne în RCG în stadiile III și IV, nu s-a observat interdependența dintre nivelul TNF- α în FO și GMC al FO. Considerăm că aceste semne distinctive ale biomarkerilor combinați din FO ar putea fi folosite în diagnosticul timpuriu al formelor incipiente de tumori maligne în RCG. Supozițiile noastre sunt confirmate de cercetările mai multor autori care au depistat creșterea TNF- α în FO al bolnavilor cu forme incipiente de cancer oral, dat fiind faptul că TNF- α are o gamă largă de funcții imunologice, atât efectoare, cât și reglatoare, iar efectele acesteia la nivelul țesuturilor și sistemelor biologice pot fi extrem de extinse și complexe. TNF- α este o citokină efector, producerea căreia în timpul răspunsului imun la orice stimul determină inițial dacă răspunsul va fi citotoxic, umoral, celular sau alergic.

Determinarea semnelor distinctive ale modificărilor cristalografice

în FO, generate de modificările funcționale și metabolice, sporește exactitatea stabilirii diagnosticului și eficiența predicției maladiilor. Metoda de deshidratare (cristalizarea biolichidelor pe lama de sticlă) poate oferi o viziune de ansamblu asupra stării de sănătate a întregului organism. Modificarea formei cristalelor este consecința schimbărilor proprietăților fizico-chimice ale salivei.

Identificarea particularităților morfologice ale fluidului oral poate servi drept test de predicție, care identifică dereglarea mecanismelor de protecție ale cavității orale. Metoda de cercetare a cristalogenezei FO poate fi aplicată nu doar în diagnosticul și predicția afecțiunilor cavității bucale, cristalogeneza fiind și un indicator sensibil al funcționalității întregului organism. Aceasta va contribui la elaborarea metodologiei înalt informative și neinvazive de diagnosticare a stărilor premorbide și de diagnostic oportun al modificărilor survenite în starea de sănătate a populației.

3.3. Concluzii

1. Cercetările recente s-au axat pe rolul bacteriilor în carcinogeneza orală. S-a stabilit că o structură metagenomică de 16 ARN ribosomal (ARNr) cu NGS a contribuit în mod semnificativ la specificul microbiomului oral care determină apariția TCO, inclusiv a cancerului oral.

2. Dezvoltarea tehnologiilor, a bioinformaticii va fi utilă pentru identificarea microbiomului oral și a genomului, proteomului și metabolismului. Aceste date pot fi utile în identificarea microbiomului TCO, a proprietăților lui de virulență și a interacțiunii cu imunitatea gazdei.

3. Identificarea microbiotei orale și a rolului său funcțional cu aplicarea tehnologiei de secvențiere de generație nouă, bazată pe utilizarea 16S rARN, ar putea fi implementată atât în diagnosticarea timpurie, cât și în tratamentul complex al pacienților cu TCO.

4. A fost elucidat rolul activ al microbiomului oral în formarea biofilmului și rolul acestuia în progresarea TCO, inclusiv a cancerului oral, prin modificarea fiziologiei gazdei.

5. Aprecierea biomarkerilor combinați în probele de FO (nivelului TNF- α și particularităților morfologice) reprezintă o analiză neinvazivă inovativă pentru depistarea timpurie a tumorilor, evaluarea riscului la

malignitate orală, ceea ce poate adăuga valoare rezultatului studiului histologic.

6. Identificarea moleculelor din FO sau din alte fluide legate direct sau indirect de tumorile din RCG are un potențial de predicție a evoluției tumorilor sau de urmărire a răspunsului terapeutic într-un mod neinvaziv, permițând astfel dezvoltarea medicinei personalizate, iar cercetările suplimentare ar putea duce în viitor la progrese în aplicarea FO în oncologia de precizie.

7. Pentru utilizarea clinică a biomarkerilor FO, este necesar, pe de o parte, să se elaboreze protocoale standardizate, iar pe de altă parte, să se efectueze studii ample în care să se excludă influența diferitelor variabile de confuzie.

Bibliografie

1. Gupta B., Johnson N. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. In: *PLoS One*, 2014, vol. 9(11), p. e113385.
2. Lax A., Thomas W. How bacteria could cause cancer: one step at a time. In: *Trends Microbiol.*, 2012, vol. 10(6), pp. 293-299.
3. Multhoff G., Molls M., Radons J. Chronic inflammation in cancer development. In: *Front. Immunol.*, 2011, vol. 2, p. 98.
4. Perera M., Al-hebshi N., Speicher D., Perera I., Johnson N. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to periopathogenic bacteria. In: *J. Oral Microbiol.*, 2016, vol. 8(1), p. 32762.
5. Dewhirst F., Chen T., Izard J., et al. The human oral microbiome. In: *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192(19), pp. 5002-5017.
6. Lim Y., Totsika M., Morrison M., Punyadeera C. Oral microbiome: a new biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers. In: *Theranostics*, 2017, vol. 7(17), pp. 4313-4321.
7. Dawes C. Estimates, from salivary analyses, of the turnover time of the oral mucosal epithelium in humans and the number of bacteria in an edentulous mouth. In: *Arch. Oral Biol.*, 2003, vol. 48(5), pp. 329-336.
8. Avila M., Ojcius D., Yilmaz O. The oral microbiota: living with a permanent guest. In: *DNA Cell. Biol.*, 2009, vol. 28(8), pp. 405-411.
9. Mager D., Haffajee A., Devlin P., et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, nonrandomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. In: *J. Transl. Med.*, 2005, vol. 3(1), p. 27.

10. Itzek A., Gillen C., Fulde M., et al. Contribution of plasminogen activation towards the pathogenic potential of oral Streptococci. In: *PLoS One*, 2010, vol. 5(11), p. e13826.
11. Lamont R., Koo H., Hajjshengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. In: *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, vol. 16(12), pp. 745-759.
12. Flemming H.C. Why microorganisms live in biofilms and the problem of biofouling. In: Costerton J.W. (Ed.) *Springer series on Biofilms, Marine and industrial biofouling*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg. 2009, vol. 4, pp 3-11.
13. Băținaș A.C. *Comunități de microorganisme în biofilmele din stația de tratare și rețeaua de distribuție a apei potabile din județul Cluj*. Rez. tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2012. 35 p.
14. Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J. Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2013, nr. 3(4), p. 10306.
15. Short F., Murdoch S., Ryan R. Polybacterial human disease: the ills of social networking. In: *Trends in Microbiology*, 2014, nr. 22(9), pp. 508-516.
16. Falsetta M., Klein M., Colonne P. et al. Symbiotic Relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* Synergizes Virulence of Plaque Biofilms In Vivo. In: Deepe G.S. (ed.). *Infection and Immunity*. 2014, nr. 82(5), pp. 1968-1981.
17. Maloy S., Schaechter M. The era of microbiology: a Golden Phoenix. In: *International Microbiology*, 2006, nr. 9, pp. 1-7.
18. Costerton J.W., Wilson M. *Introducing biofilms*. *Biofilms*. UK: Cambridge University Press, 2004, pp. 1-4.
19. Webb J.S. Differentiation and dispersal in biofilms. In: Kjelleberg S., Givskov M. (Eds.) *The biofilm mode of life: mechanisms and adaptations*. UK: Horizon Bioscience, Norfolk. 2007, pp. 165-174.
20. West S.A., Diggle S.P., Buckling A. et al. The social lives of microbes. In: *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*, 2007, nr. 38, pp. 53-77.
21. Mihai A., Balotescu-Chifiriuc C., Lazăr V. ș.a. Biofilme microbiene în medicina dentară cu referire la reabilitarea implanto-protetică. In: *Revista de chirurgie oromaxilofacială și implantologie*, 2010, nr. 1(1), pp. 9-13.
22. Marsh P.D. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. In: *J. Clin. Periodontol.*, 2005, nr. 32 (suppl. 6), pp. 7-15.
23. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces. In: *Emerging Infectious Diseases*, 2002, nr. 8(9), pp. 881-890.
24. Dreeszen P.H. *Biofilm*. Edstrom Industries, INC. 2003, pp. 2-18.
25. Fontana C.R., Abernethy A.D., Som S. et al. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. In: *Journal of Periodontal Research*, 2009, nr. 44(6), pp. 751-759.

26. Finkel J.S., Mitchell A.P. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. In: *Nature Reviews Microbiology*, 2011, nr. 9, pp. 109-118.
27. Stănescu F., Băncescu G., Constantinescu M., Defta C. Biofilmul microbial ca formă de organizare și comunicare superioară a bacteriilor. In: *Revista română de stomatologie*, 2012, nr. 4, pp. 284-290.
28. David C. Therapeutic Mouthrinses: Reaching Beyond Mechanical Plaque Control for Reduction in Dental Plaque and Gingivitis. In: *Inside Dental Hygiene*. 2015 RN.
29. Pentelescu C., Delean A., Pop D. ș.a. Biofilm Ring Test® – o nouă metodologie de evaluare in vitro a eficacității apelor de gură. In: *Clujul Medical*, 2012, vol. 85(3), pp. 330-334.
30. Lear G., Lewis G.D. *Microbial Biofilms: Current Research and Applications*. Norfolk: Caister Academic Press, 2012. 220 p.
31. ten Cate J. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. In: *Odontology*, 2006, nr. 94, pp. 1-9.
32. Marsh P.D., Featherstone A., McKee A.S. et al. A microbiological study of early caries of approximal surfaces in schoolchildren. In: *J. Dent. Res.*, 1989, nr. 68, pp. 1151-1154.
33. Bradshaw D.J., Marsh P.D. Analysis of pH-driven disruption of oral microbial communities in vitro. In: *Caries Res.*, 1998, nr. 32, pp. 456-462.
34. Kendall M.M., Sperandio V. Quorum sensing by enteric pathogens. In: *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2007, nr. 23, pp. 10-15.
35. Rogers A.H. *Molecular Oral Microbiology*. Norfolk: Caister Academic Press, 2008, p. 65-108.
36. Allais G. Der orale biofilm. In: *Новое в стоматологии*, 2006, nr. 4(136), pp. 4-14.
37. Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Kazmerak K.M., Palmer R.J. Coaggregation and coadhesion in oral biofilms. In: *Community structure and co-operation in biofilms*. Society for General Microbiology Symposium. Cambridge: Cambridge University Press. 2000, nr. 59, pp. 65-85.
38. Marquis R.E. Oxygen metabolism, oxidative stress and acid-base physiology of dental plaque biofilms. In: *J. Ind. Microbiol.*, 1995, nr. 15, pp. 198-207.
39. Bradshaw D.J., Marsh P.D., Watson G.K., Allison C. Role of *Fusobacterium nucleatum* and coaggregation in anaerobe survival in planktonic and biofilm oral microbial communities during aeration. In: *Infect. Immun.*, 1998, nr. 66, pp. 4729-4732.
40. Marsh P.D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. In: *BMC Oral Health*, 2006, nr. 6 (Suppl. 1), p. 14.
41. Marsh P.D. Dental plaque as a microbial biofilm. In: *Caries Res.*, 2004, nr. 38, pp. 204-211.

42. Gilbert P., Maira-Litran T., McBain A.J. et al. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities. In: *Adv. Microb. Physiol.*, 2002, nr. 46, pp. 203-255.
43. Marsh P.D. Role of the oral microflora in health. In: *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2000, nr. 12, pp. 130-137.
44. Becker M.R., Paster B.J., Leys E.J., et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2002, nr. 40, pp. 1001-1009.
45. Tanner A.C., Milgrom P.M., Kent R., et al. The microbiota of young children from tooth and tongue samples. In: *J. Dent. Res.*, 2002, nr. 81, pp. 53-57.
46. Tanner A.C., Milgrom P.M., Kent R., et al. Similarity of the oral microbiota of pre-school children with that of their caregivers in a population-based study. In: *Oral Microbiol. Immunol.*, 2002, nr. 17, pp. 379-387.
47. Welin J., Wilkins J.C., Beighton D., et al. Effect of acid shock on protein expression by biofilm cells of *Streptococcus mutans*. In: *FEMS Microbiol. Lett.*, 2003, nr. 227, pp. 287-293.
48. Len A.C., Harty D.W., Jacques N.A. Stress-responsive proteins are upregulated in *Streptococcus mutans* during acid tolerance. In: *Microbiology*, 2004, nr. 150, pp. 1339-1351.
49. McNeill K., Hamilton I.R. Effect of acid stress on the physiology of biofilm cells of *Streptococcus mutans*. In: *Microbiology*, 2004, nr. 150, pp. 735-742.
50. Marsh P.D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? In: *Microbiology*, 2003, nr. 149, pp. 279-294.
51. Guideline on perinatal oral health care. In: NGC: 007120. American Academy of Pediatric Dentistry. *Pediatr Dent.*, 2008-2009, nr. 30 (Suppl. 7), pp. 163-169.
52. Bradshaw D.J., Marsh P.D., Hodgson R.J., Visser J.M. Effects of glucose and fluoride on competition and metabolism within *in vitro* dental bacterial communities and biofilms. In: *Caries Res.*, 2002, nr. 36, pp. 81-86.
53. Brailsford S.R., Shah B., Simins D., et al. The predominant aciduric microflora of root-caries lesions. In: *J. Dent. Res.*, 2001, nr. 80, pp. 1828-1833.
54. Loesche W.J. The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease. In: *Dent. Update*, 1992, p. 1968-1974.
55. Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Blehert D.S., et al. Communication among oral bacteria. In: *Microbiol. Molec. Biol. Rev.*, 2002, nr. 66, pp. 486-505.
56. Suntharalingam P., Cvitkovitch D.G. Quorum sensing in streptococcal biofilm formation. In: *Trends Microbiol.*, 2005, nr. 13, pp. 3-6.
57. de Soet J.J., Nyvad B., Kilian M. Strain-related acid production by oral streptococci. In: *Caries Res.*, 2000, nr. 34, pp. 486-490.
58. Sogi G.M., Bhaskar D.J. Relationship between frequency of brushing and teeth cleaning method and mode on dental caries experience and oral
59. hygiene status of Davangere school children. In: *J. Pierre Fauchard Acad.*,

- 2001, nr. 15, pp. 75-79.
60. Davies R., Bedi R., Scully C. ABC of oral health: oral health care for patients with special needs. In: *Br. Med. J.*, 2000, nr. 321, pp. 495-498.
 61. Marsh P.D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. In: *Adv. Dent. Res.*, 1994, pp. 8263-8271.
 62. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. In: *J. Clin. Periodontol.*, 1986, p.p 13905-13911.
 63. Becker M. R., Paster B.J., Leys E.J. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2002, pp. 401001-401009.
 64. Munson M.A., Banerjee A., Watson T.F., Wade W.G. Molecular analysis of the microflora associated with dental caries. In: *J. Clin. Microbiol.*, 2004, pp. 423023-423029.
 65. Aas J.A., Griffen A.L., Dardis S.R., et al. Bacteria of Dental Caries in Primary and Permanent Teeth in Children and Young Adults. In: *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, nr. 46(4), pp. 1407-1417.
 66. Lear G., Lewis G.D. *Microbial Biofilms: Current Research and Applications*. Norfolk: Caister Academic Press, 2012. 220 p.
 67. David J., et al. Biofilms on Indwelling Urethral Catheters Produce Quorum-Sensing Signal Molecules in situ and in vitro. In: *Applied and Environmental Microbiology*, 1998, vol. 64(9), pp. 3486-3490.
 68. Chen T., Yu W., Izard J., et al. The human oral microbiome database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. In: *Database (Oxford)*, 2010.
 69. Jakubovics N., Kolenbrander P. The road to ruin: the formation of disease-associated oral biofilms. In: *Oral Dis.*, 2010, vol. 16(8), pp. 729-739.
 70. Aruni A., Dou Y., Mishra A., Fletcher H. The biofilm community – Rebels with a cause. In: *Curr. Oral Health Rep.*, 2015, vol. 2(1), pp. 48-56.
 71. Sintim H., Gu'rsoy U. Biofilms as „Connectors” for oral and systems medicine: a new opportunity for biomarkers, molecular targets, and bacterial eradication. In: *OMICS*, 2016, vol. 20(1), pp. 3-11.
 72. Zhang K., Ou M., Wang W., Ling J. Effects of quorum sensing on cell viability in *Streptococcus mutans* biofilm formation. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, vol. 379(4), pp. 933-938.
 73. Baker J., Bor B., Agnello M., Shi W., He X. Ecology of the oral microbiome: beyond bacteria. In: *Trends Microbiol.*, 2017, vol. 25(5), pp. 362-374.
 74. Rosier B., Marsh P, Mira A. Resilience of the oral microbiota in Health: mechanisms that prevent dysbiosis. In: *J. Dent Res.*, 2018, vol. 97(4), pp. 371-380.
 75. Zaura E., Keijsers B., Huse S., Crielaard W. Defining the healthy „core microbiome” of oral microbial communities. In: *BMC Microbiol.*, 2009, vol. 9, p. 259.

76. Verma M. Mechanistic and Technical Challenges in Studying the Human Microbiome and Cancer Epidemiology. In: *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2017, vol. 16(2), pp. 150-158.
77. Acharya A., Chan Y., Kheur S., et al. Salivary microbiome of an urban Indian cohort and patterns linked to subclinical inflammation. In: *Oral Dis.*, 2017, vol. 23(7), pp. 926-940.
78. Sarkar A., Stoneking M., Nandineni M. Unraveling the human salivary microbiome diversity in Indian populations. In: *PLoS One*, 2017, vol. 12(9), p. e0184515.
79. Sivan A., Corrales L., Hubert N., et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. In: *Science*, 2015, vol. 350(6264), pp. 1084-1089.
80. Gholizadeh P., Eslami H., Kafil H. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. In: *Biomed. Pharmacother.*, 2017, vol. 89, pp. 918-925.
81. Laprise C., Shahul H., Madathil S., et al. Periodontal diseases and risk of oral cancer in Southern India: results from the HeNCE life study. In: *Int. J. Cancer*, 2016, vol. 139(7), pp. 1512-1519.
82. Yao Q., Zhou D., Peng H., et al. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. In: *Tumor Biol.*, 2014, vol. 35(7), pp. 7073-7077.
83. Shi B., Chang M., Martin J., et al. Dynamic changes in the subgingival microbiome and their potential for diagnosis and prognosis of periodontitis. In: *MBio*, 2015, vol. 6(1), p. e01926-14.
84. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. In: *Trends Immunol.*, 2014, vol. 35(1), pp. 3-11.
85. Gao L., Xu T., Huang G., et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. In: *Protein Cell.*, 2018, vol. 9(5), pp. 488-500.
86. Wang K., Lu W., Tu Q., et al. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. In: *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, p. 22943.
87. Lee W., Chen H., Yang S., et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. In: *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7(1), pp. 1-11.
88. Furquim C., Soares G., Ribeiro L., et al. The salivary microbiome and oral cancer risk: a pilot study in Fanconi anemia. In: *J. Dent Res.*, 2017, vol. 96(3), pp. 292-299.
89. Guerrero-Preston R., Godoy-Vitorino F., Jedlicka A., et al. 16 S rRNA amplicon sequencing identifies microbiota associated with oral cancer, human papilloma virus infection and surgical treatment. In: *Oncotarget.*, 2016, vol. 7(32), pp. 51320-51334.
90. Guerrero-Preston R., White J.R., Godoy-Vitorino F., et al. High-resolution

- microbiome profiling uncovers *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus gasseri/johnsonii*, and *Lactobacillus vaginalis* associated to oral and oropharyngeal cancer in saliva from HPV positive and HPV negative patients treated with surgery and chemo-radiation. In: *Oncotarget.*, 2017, vol. 8(67), pp. 110931-110948.
91. Karpin'ski T. Role of Oral microbiota in cancer development. In: *Microorganisms*, 2019, vol. 7(1), p. E20.
 92. Bo'rnigen D., Ren B., Pickard R., et al. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. In: *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7(1), p. 17686.
 93. Al-Hebshi N., Nasher A., Maryoud M., et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. In: *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7(1), p. 1834.
 94. Lim Y., Fukuma N., Totsika M., et al. The performance of an oral microbiome biomarker panel in predicting oral cavity and oropharyngeal cancers. In: *Front Cell. Infect. Microbiol.*, 2018, vol. 8, p. 267.
 95. Hayes R., Ahn J., Fan X., et al. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. In: *JAMA Oncol.*, 2018, vol. 4(3), pp. 358-365.
 96. Al-Hebshi N., Alharbi F., Mahri M., Chen T. Differences in the bacteriome of smokeless tobacco products with different oral carcinogenicity: compositional and predicted functional analysis. In: *Genes*, 2017, vol. 8, p. 106.
 97. Meurman J.H. Oral microbiota and cancer. In: *J. Oral Microbiol.*, 2010, vol. 2.
 98. Kang M., Oh J., Kim H., et al. Prevalence of oral microbes in the saliva of oncological patients. In: *J. Bacteriol. Virol.*, 2009, vol. 39(4), pp. 277-285.
 99. Hiranmayi K., Sirisha K., Ramoji Rao M., Sudhakar P. Novel pathogens in periodontal microbiology. In: *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 2017, vol. 9(3), pp. 155-163.
 100. Ganly I., Yang L., Giese R., et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. In: *Int. J. Cancer*, 2019, vol. 145(3), pp. 775-784.
 101. Banerjee S., Tian T., Wei Z., et al. Microbial signatures associated with oropharyngeal and oral squamous cell carcinomas. In: *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7(1), p. 4036.
 102. Perera M., Al-Hebshi N., Perera I., et al. Inflammatory bacteriome and oral squamous cell carcinoma. In: *J. Dent. Res.*, 2018, vol. 97(6), pp. 725-732.
 103. Gaonkar P., Patankar S., Tripathi N., Sridharan G. Oral bacterial flora and oral cancer: The possible link? In: *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2018, vol. 22(2), pp. 234-238.
 104. Hsiao J., Chang C., Lee W., et al. The interplay between oral microbiome,

- lifestyle factors and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma. In: *Carcinogenesis*, 2018, vol. 39(6), pp. 778-787.
105. Vesty A., Gear K., Biswas K., et al. Microbial and inflammatory-based salivary biomarkers of head and neck squamous cell carcinoma. In: *Clin. Exp. Dent. Res.*, 2018, vol. 4(6), pp. 255-262.
 106. Singleton D., Adrion A., Aitken M. Surfactant-induced bacterial community changes correlated with increased polycyclic aromatic hydrocarbon degradation in contaminated soil. In: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2016, vol. 100(23), pp. 10165-10177.
 107. Vogelmann R., Amieva M. The role of bacterial pathogens in cancer. In: *Curr. Opin. Microbiol.*, 2007, vol. 10(1), pp. 76-81.
 108. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. In: *Biomed. Pharmacother.*, 2016, vol. 84, pp. 552-558.
 109. Yang S., Huang H., Fan W., et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. In: *Oral Oncol.*, 2018, vol. 77, pp. 1-8.
 110. Spinei A., Spinei I., Țibîrnă Gh. Terapia fotodinamică antimicrobiană – o strategie pentru prevenirea cariilor dentare la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, nr. 4(64), pp. 182-190.
 110. Spinei A., Chiriac A., Spinei I., Țibîrnă Gh. Rolul microbiomului oral în diagnosticul și prognosticul tumorilor cavității orale. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, nr. 70(2), pp. 68-74.
 111. Adeoye J., Alade A.A., Zhu W.Y., et al. Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for oral cancer diagnosis: Systematic review and meta-analysis. In: *Oral Dis.*, 2022, vol. 28(3), pp. 541-558.
 112. Araújo A., Santos-Silva A., Kowalski LP. Diagnostic accuracy of liquid biopsy for oral potentially malignant disorders and head and neck cancer: an Overview of Systematic Reviews. In: *Curr. Oncol. Rep.*, 2023, vol. 25(4), pp. 279-292.
 113. Cănjău S., Todea C., Sinescu C. ș.a. Micro-ARN-urile salivare ca biomarkeri pentru malignitatea orală. In: *Revista Română de Stomatologie*, 2016, vol. 62(3), pp. 69-74.
 114. Dahiya N., Acharya A.S., Bachani D., et al. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. In: *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2016, vol. 17(7), pp. 3095-3099. PMID: 27509935.
 115. De Rubis G., Krishnan S.R., Bebawy M. Liquid biopsies in cancer diagnosis, monitoring, and prognosis. In: *Trends Pharmacol. Sci.*, 2019, vol. 40, pp. 172-186.
 116. Dimitriu N., Spinei A. Relația dintre microcristalizarea fluidului oral și afectarea copiilor prin carie dentară. In: *Medicina stomatologică*, 2022, vol. 61(1), pp. 12-20.
 117. Elmahgoub F. Could salivary biomarkers be useful in the early detection

- of oral cancer and oral potentially malignant disorders, and is there a relationship between these biomarkers and risk factors? In: *Evid. Based Dent.*, 2022, vol. 23(1), pp. 30-31.
118. Gualtero D.F., Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: a systematic review. In: *Acta Dentol. Scand.*, 2016, vol. 74(3), pp. 170-177.
 119. Hema Shree K., Ramani P., Sherlin H., et al. Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta-analysis. In: *Pathol. Oncol. Res.*, 2019, vol. 25(2), pp. 447-453.
 120. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martin Carreras-Presas C., Aro K., et al. Saliva diagnostics – current views and directions. In: *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2017, vol. 242(5), pp. 459-472.
 121. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., Kaczor T., et al. Emerging technologies for salivaomics in cancer detection. In: *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, vol. 21(4), pp. 640-647.
 122. Khurshid Z., Zohaib S., Najeeb S., et al. Human Saliva collection devices for proteomics: an update. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17(6), p. 846. PMID: 27275816; PMCID: PMC4926380.
 123. Nappier S.S., Speight P.M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions; an overview of the literature. In: *J. Oral Pathol. Med.*, 2008, vol. 37(1), pp. 1-10.
 124. Nazarenko I. Extracellular Vesicles: Recent Developments in Technology and Perspectives for Cancer Liquid Biopsy. In: *Recent Results Cancer Res.*, 2020, vol. 215, pp. 319-344.
 125. Park N.J., Zhou H., Elashoff D. et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. In: *Clin. Cancer Res.*, 2009, vol. 15, pp. 5473-5477.
 126. Rapado-González Ó., Martínez-Reglero C., Salgado-Barreira Á., et al. Salivary biomarkers for cancer diagnosis: a meta-analysis. In: *Ann. Med.*, 2020, vol. 52(3-4), pp. 131-144.
 127. Roi A., Boia S., Rusu L., et al. Circulating miRNA as a Biomarker in Oral Cancer Liquid Biopsy. In: *Biomedicines*, 2023, vol. 11, p. 965.
 128. Roșu M.C., Mihnea P.D., Ardelean A., et al. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer. In: *J. Med. Life*, 2022, vol. 15(1), pp. 4-6. PMID: 35186129.
 129. Sharma N., et al. Multifractal Texture Analysis of Salivary Fern Pattern for Oral Pre-Cancers and Cancer Assessment. In: *IEEE Sensors Journal*, 2021, vol. 21(7), pp. 9333-9340.
 130. Spinei A., Picos A.M., Romanciuc I., Berar A., Mihailescu A.M. The study of oral liquid micocrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. In: *Clujul Medical*, 2014, vol. 87(4), pp. 269-277.
 131. Spinei A., Chiriac A., Spinei I., Toma V., Foia L. Impactul factorului de

- necroză tumorală α fa asupra afectării prin carie dentară a copiilor cu tumori maligne. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2022, nr. 73(2), pp. 84-91.
132. Țibîrnă A., Țibîrnă Gh., Railean S., Spinei A., Guțul Gh. Particularitățile adenomului și cancerului folicular al glandei tiroide la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 64(4), pp. 137-140. ISSN 1857-0011.
133. Țibîrnă Gh., Gudumac E., Mereuță I., Railean S., Spinei A. ș.a. Epidemiologia tumorilor benigne și maligne la copii în Republica Moldova (1 an de activitate – 2020). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, nr. 70(2), pp. 8-23.
134. Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X. Salivary proteomics in biomedical research. In: *Clin. Chim. Acta*, 2013, vol. 415(16), pp. 261-265.
135. Леус П.А. *Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии*. Минск: БГМУ, 2011. 67 с.
136. Spinei A., Chiriac A., Spinei I., Railean S., Toma V., Foia L. Proprietățile fluidului oral la copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2023, nr. 78(3), pp. 23-31.

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE, DE
DIAGNOSTIC ȘI DE TRATAMENT AL TUMORII WILMS
LA COPII**

Eva Gudumac, Vergil Petrovici, Jana Bernic, Natalia Lișița, Irina Livșiț

4.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate

Tumorile cu localizare renală la copii, în ultimii decenii, manifestă o tendință de creștere și cuprind un spectru larg de tipuri morfologice, de la cele benigne la cele maligne, canceroase, inclusiv cu grad înalt de malignitate. Neoplasmul renal la copii este statistic raportat ca o tumoare rarisimă, însă fiind cea mai frecventă formă de cancer în rândul acestora. În mai mult de 9 din 10 cazuri de cancer renal (95 %) este depistat nefroblastomul, cunoscut ca „tumoarea Wilms”, fiind cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la copiii sub cinci ani și cea mai frecventă tumoare după neuroblastomul spațiului retroperitoneal. Tumoarea Wilms este înregistrată și în perioada de adolescență, precum și la adulți, dar cu o incidență rară. După localizare, nefroblastomul are o prevalență maximă a localizării unilaterale și doar în circa 5-7 % din 100 de copii diagnosticați cu tumoarea Wilms pot fi afectați ambii rinichi, de regulă are o localizare în unul din polii renali. Ca etiopatogenie se specifică în mare parte factorul congenital, autozomal dominant. Unele studii subliniază prioritatea dereglărilor de maturare perinatală cu persistarea remanescențelor celulare nefronice imature, inclusiv până la 3-4 ani, care postnatal, sub acțiunea diverșilor factori, evoluează în componenta celulară malignă, canceroasă cu frecvențe în tumoarea Wilms.

Clinic, maladia în majoritatea cazurilor are un debut asimptomatic, sărac și nespecific, care se datorează dimensiunilor mari, uneori gigante, atestate la diagnosticul primar. Totuși, grație tehnologiilor imagistice, în majoritatea cazurilor tumoarea Wilms este diagnosticată la limita rinichiului implicat, înainte de apariția metastazării. Diagnosticul diferențiat al tipului canceros cu siguranță este cel histologic. Tumoarea

Wilms, în ultimii ani, este una dintre cele mai curabile tumori renale la copii. Totuși, diagnosticul și eficiența tratamentului sunt obținute doar prin activitate în echipă interdisciplinară, începând cu medicul de familie, chirurgul-pediatru, apoi cu implicarea morfopatologului și oncopediatrilor. Astfel, conform unor studii, rata de curabilitate în această tumoare constituie 92 % în formele localizate la nivel de organ și 75 % în cele de gradul IV al procesului tumoral. Tratamentul contemporan al tumorii Wilms la copii variază în funcție de stadiul maladiei canceroase, al nefroblastomului, și include tratament combinat în stadiile I-II și tratament complex în stadiile III-IV, dar obligatorie este etapa intervenției chirurgicale.

În contextul celor menționate, actualitatea studiului dat constă în prezentarea rezultatelor și a experienței reușite a echipei noastre medicale privind managementul diagnosticului și tratamentului în tumoarea Wilms la copii, efectuat în colaborare medicală interdisciplinară și interinstituțională la nivelul Republicii Moldova.

Studiul vizează aspectele clinico-evolutive, particularitățile diagnosticului, rezultatele tratamentului medico-chirurgical și polichimioterapeutic în tumora Wilms la copii cu vârsta între 2,5 și 5 ani, cu elucidarea unui caz clinic.

Studiul este bazat pe analiza fișelor de observație clinică, a documentației paraclinice, imagistice, a protocoalelor intervenției chirurgicale și a rezultatelor histopatologice ale unui eșantion de 20 de cazuri, copii cu diagnosticul stabilit de nefroblastom (tumoare Wilms), rezolvat medico-chirurgical și polichimioterapeutic în CNȘP de Chirurgie Pediatrică *Natalia Gheorghiu* al IMSP IMC în colaborare cu Secția de oncopediatrie a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. Particularitățile tumorii și ale perioadei postoperatorii (după trei ani de la rezolvarea cazului) au fost analizate în conformitate cu sistemul de stadializare pentru GOC și tipul histologic conform clasificărilor Societății Internaționale de Oncologie Pediatrică (SIOP, 2001). Ca material la raportarea cazului clinic au servit datele managementului clinic și de diagnostic, chirurgical, polichimioterapeutic, extrase din fișa de observație nr. 2017960 (a. 2020) a pacientului K.A., cu vârsta de 2 ani

și 7 luni, perioada de aflare în secțiile de urologie și RTI chirurgicală ale IMSP IMC 22.06.2020 – 06.08.2020 și rezultatul examenului morfopatologic 2054/12041 (BM2191). Investigațiile și colectarea materialului pentru examinările morfopatologice s-au efectuat conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF *Nicolae Testemițanu* (aviz favorabil din 13.05.2015, proces-verbal nr. 55).

Analiza eșantionului de cazuri a stabilit incidența maximă a tumorii renale Wilms diagnosticată primar la vârsta de 2,5-5 ani, fiind relativ egală la ambele sexe. În baza anamnezei premorbide, la copii nu s-a stabilit prezența stigmatelor, malformații concomitente externe și ale organelor somatice. Perioada perinatală, din declarațiile părinților, a evoluat fără particularități, perioada postnatală în 65,0 % (13) cazuri a evoluat cu antecedente ale infecției respiratorii, helmintoză cu oxiuri, inclusiv apendiculară 5 % din cazuri.

Conform statutului morbid, clinic și imagistic, tumoarea Wilms la toți copiii examinați a fost stabilită în faze avansate ale bolii, debutul premorbid inițial fiind cu o simptomatologie săracă. La adresarea primară, 30 % (6) din copii au prezentat hipertensiune arterială, 20 % (4) acuzând dureri abdominale, din care în trei cazuri un debut cu abdomen acut chirurgical în urma unui traumatism la săniuș, cu ruptura tumorii preexistente, fiind atestat inclusiv la un copil cu vârsta de cinci ani. În 15 % (3) cazuri, motivul adresării a fost doar subfebrilitatea la limita 37,2-37,5 °C. Cu o prevalență de 35 % (7) cazuri, prezența tumorii renale a fost depistată ocazional în cadrul controlului prin USG.

În conformitate cu datele imagistice (USG, TC, RMN), în 90 % (18) cazuri a fost stabilită predominarea neoplasmului Wilms cu localizare unilaterală, cu o prevalență maximă de 45,0 % (9) din cazuri cu localizare în polul renal inferior, iar în 25,0 % (5) cazuri – în polul superior. În 20,0 % (4) cazuri s-a atestat o tumoră gigantă, cu implicarea a 70-85 % din parenchimul renal. Afectarea bilaterală a înregistrat o incidență de 10,0 % (2) cazuri, din care un caz cu evoluție nesindromatică la vârsta de trei ani în cadrul nefroblastomului recidivant familial la a doua soră negemelară. Examinările imagistice și de revizuire intraoperatorie în

65,0 % (13) cazuri au atestat ganglioni limfatici regionali subcentimetici și doar în 30,0 % (7) din cazuri s-a depistat prezența limfadenopatiei locoregionale reactive, din care o incidență de 15,0 % (3) a constituit-o limfadenopatia metastatică, într-un caz atestată la vârsta de 4 ani și 8 luni, cu concreșterea în sinusul renal confirmată la examenul histologic retrospectiv.

Este de menționat că, în toate cazurile evaluate, tumoarea a avut dimensiuni impresionante de la 4,8 x 5,2 până la dimensiuni mari de 9,5 x 8,4 x 7,9, cu deformarea și asimetria flancului respectiv al abdomenului. În 55,0 % (11) din cazuri, tumoarea a prezentat o expansiune extrareală până la 50-60 % din formațiune, dar cu particularități ale dereglărilor structurale, circulatorii, uneori inflamatorii ale parenchimului renal.

În toate cazurile după examinare, inclusiv al TC cu vazografie, tratamentul a inclus chirurgie imediată în 15 % (3) cazuri cu abdomen acut și în 85 % (17) cazuri administrarea tratamentului oncochimioterapeutic preoperatoriu în scopul micșorării tumorii. Prevalența maximă de 50,0 % (10) a constituit-o tumoarea Wilms în stadiul I, câte 20,0 % (4) în stadiul II și stadiul III și o frecvență de 10,0 % (2) în stadiul V. În 30 % (6) din cazuri, tumoarea Wilms în stadiul V (2 copii), stadiul II (1 copil) și în stadiul I (3 copii) a fost sensibilă la tratament chimioterapic, care s-a finalizat cu tumoriectomie prin enucleare, într-un caz (stadiul V) fiind înlăturată prin metoda laparoscopică. După chimioterapie, copiii au fost supuși tratamentului chirurgical prin tumoriectomie.

Examenul histologic al tumorii rezolvate prin urgență chirurgicală la trei copii în traumatism a relevat particularități trifazice ale componenței tumorale, în două din cazuri cu predominare a blastomului, comparativ cu componența stromal-epitelială.

În cazurile cu utilizarea chimioterapiei s-a atestat eficacitatea acesteia (fig. 4.1, 4.2): în 5,0 % (1) cazuri – necroza completă a tumorii, aspecte regresive cu o prevalență de 25,0 % (5) cazuri – predominarea aspectelor de necroză coagulativă, câmpuri de celule ratatinate, mici, aspecte de fibroză, hialinoză de diversă intensitate, hipocelularitate, aglomerări de macrofage spumate, trombi vasculari în rezoluție, hemosideroză, hemoragii în hemoliză etc. Persistarea aspectului mixt în

coraporturi egale a fost atestată în 20,0 % (4) cazuri, iar în 15,0 % (3) cazuri – persistarea aspectului blastemic, iar cu câte 10,0 % (2) au predominat aspectele stromal și epitelial.

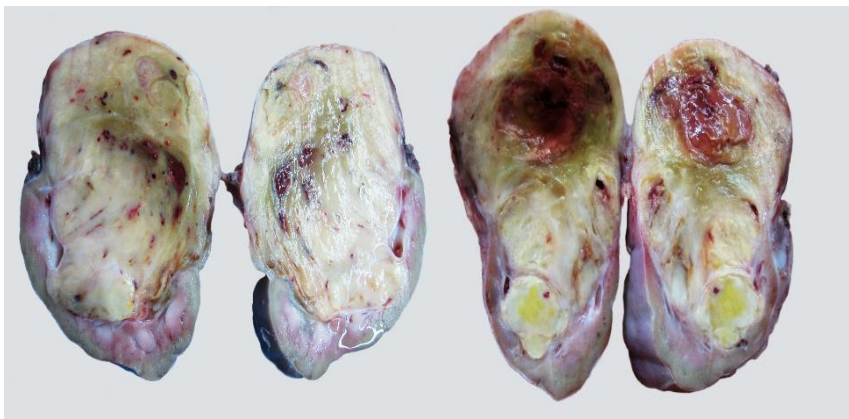


Figura 4.1. Pacientul N.E., cu debut la vârsta 2,1 ani. Aspect macroscopic după chimioterapia tumorii Wilms în stadiul II

Figura 4.2. Pacientul S.M., cu debut la vârsta de 5 ani. Aspect macroscopic după chimioterapia tumorii Wilms în stadiul III

În conformitate cu particularitățile histologice, cu activitatea și viabilitatea componentelor tisular-celulare ale tumorii Wilms după chimioterapia preoperatorie, în coraport cu particularitățile histologice, acestea au fost apreciate ca tumori: *favorabile* „cu risc redus” – 35 % (7); *incert favorabile* „cu risc intermediar” – 45,0 % (9); *nefavorabile* „cu risc înalt” – 5,0 % (1) din cazuri pe contul prezenței focarelor cu aspecte celulare anaplazice și mitoze unice în focar.

În funcție de diagnosticul stabilit, toți pacienții au urmat tratament postoperatoriu cu intervale variate conform protocoalelor naționale și internaționale. În perioada de evaluare la un interval de la tratamentul finalizat de 3 ani, 5 ani și 7 ani nu s-au atestat recidive sau metastaze, inclusiv în cazurile rezolvate fără chimioterapie preoperatorie, copii aflându-se în continuare sub monitorizarea medicului de familie.

Astfel, ținem să menționăm că un diagnostic timpuriu, un tratament adecvat și rezultativ, monitorizarea eficientă determină rata crescută de

curabilitate a tumorii Wilms la copii. Însă, aceasta presupune muncă și coordonarea în echipă: a pediatrului, medicului de familie, urologului-pediatru, morfopatologului, oncopediatrului, ceea ce duce la prevenirea răspândirii și metastazării neoplasmului renal. În contextul celor expuse, raportăm particularitățile, diagnosticul și aspectele tratamentului unui caz de tumoare Wilms cu diagnostic stabilit tardiv.

4.2. Prezentare de caz

Pacientul K.A., în vârstă de 2 ani și 9 luni (născut la 11.11.2017), copil de la a VII-a graviditate, naștere la termen, evoluția prenatală fără particularități, masa 3700 g, talia 52 cm, vaccinat conform vârstei. În antecedente – frecvente infecții virale. Stigme, malformații absente.

Din anamneză: se consideră bolnav de la vârsta de 2 ani și 5 luni, când mama copilului a observat mărirea în dimensiuni a abdomenului în cadrul debutului unei infecții virale acute, secundată în dinamică de febră până la 38 °C. La locul de trai a fost solicitată asistența medicului de familie, monitorizarea tensiunii arteriale a înregistrat indici sporți ai TA: 130/80. Examenul prin USG a organelor interne și a sistemului urinar a stabilit prezența unei formațiuni tumorale de dimensiuni mari a rinichiului pe stânga, confirmată ulterior prin TC, când s-au concretizat dimensiunile tumorii cu limitele de 7,2 x 8,4 x10,0 cm (*fig. 4.3*).



Figura 4.3. USG: aspecte comparative ale rinichilor – tumoră renală a rinichiului din stânga

În legătură cu dimensiunile tumorii, după un interval rezervat de două luni, copilul a fost consultat și internat în Departamentul de chirurgie al IMSP IMC pentru o preexaminare clinico-paraclinică și de

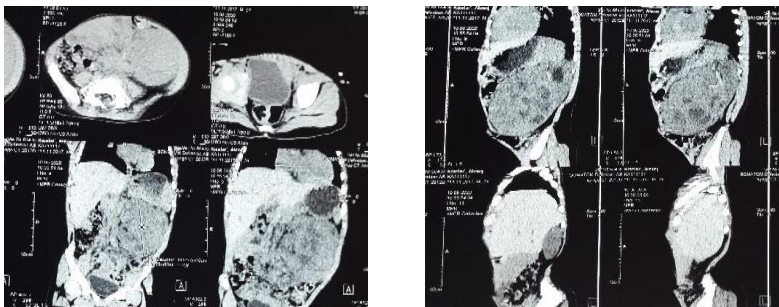


Figura 4.4. TC: aspecte morfologice imagistice ale tumorii Wilms, rinichiul stâng, și viscerale abdominale

laborator, cu recuperare funcțională cu aprecierea conduitei în dinamică. Ulterior a fost transferat pentru chimioterapie neoadjuvantă în Secția de oncologie pediatrică a IMSP IO, unde a urmat o cură de chimioterapie conform schemei:

- a. Vincristină 0,7 mg – 1, 8 15, 22, 29, 36 zi;
- b. Ciclofosfan 300 mg – 1 zi;
- c. Doxorubicină 15 mg – 2 zi;
- d. Dactinomycină 0,5 mg – 8, 29 zi.

Ulterior, pacientul a fost reinternat în IMSP IMC în secția de urologie a Departamentului de chirurgie pediatrică al CNȘP *Natalia Gheorghiu* pentru tratament chirurgical.

Examinarea USG de control și monitorizare a stabilit o morfologie imagistică sugestivă pentru micșorarea comparativă a dimensiunilor tumorii până la limita de 85x62 mm, fiind solidă cu câteva formațiuni chistice, localizată în polul de jos al rinichiului pe stânga, acesta fiind moderat mărit – lungimea 92 x A/P 52 mm, comparativ cu cel din dreapta – lungimea 87 x A/P 34 mm, se vizualizează o formațiune de 85x62 mm (*fig. 4.4*). Ecografica organelor abdominale prezintă particularități de ecogenitate și dimensiuni corespunzătoare normei. Totuși, luând în considerare perioada de două luni de la prima TC, s-a recurs la examinarea tomografică repetată a abdomenului cu contrastarea dinamică (fazele arterială, nefrogenă și urografică). Secțiunile tomografice, au pus în



Figura 4.5. TC: aspecte morfologice imagistice după o cură de chimioterapie cu efect pozitiv

evidență rinichiul stâng cu prezența unei mase tumorale masive solide, cu extindere subcapsulară, localizată retroperitoneal, cu răspândire abdominală și antrenare a polului inferior și a suprafeței anterioare a

rinichiului stâng, raportată nivelului Th 12-L5, de configurație ovoidă, bine conturată, orientativ cu dimensiuni de 9,2 cm (vert.) x 8,2 cm (transv.) x 9,3 cm (A/P), cu textură eterogenă în faza nativă și post-contrast, cu marcarea multiplelor zone necrotice și calcinatelor intrastromale. Efect de dislocare cranială a splinei și a pancreasului (corp și coadă).

Conturul anterolateral al formațiunii de volum aderă intim la peretele abdominal anterolateral pe stânga – particularități sugestive pentru riscul invaziei. Comparativ, rinichiul drept de dimensiuni nemodificate (diametrul longitudinal 8 mm), parenchimul omogen, distanța corticomedulară respectată. Câmpurile pulmonare bazale fără modificări patologice. Organele abdominale fără particularități. Multipli noduli limfatici mezenterici, cu diametrul maximal al axului scurt – 9 mm (dimensiuni subcentimetice), de configurație poligonală, fără semne de degenerescență necrotică centrală.

Rezultatul TC repetate a confirmat prezența în regiunea retroperitoneală a tumorii renale cu particularități solide, localizată retroperitoneal cu extindere abdominală în regiunea polului inferior al rinichiului stâng: sugestiv nefroblastomului? S-a stabilit prezența modificărilor efectului chimioterapiei după prima serie a primei cure de tratament PChT neoadjuvantă, fiind bine determinate, dar comparativ cu primul examen TC având o micșorare nesemnificativă a tumorii. Sistemul ganglionar regional și mezenterial prezintă o limfadenopatie subcentimetrică (fig. 4.5).

Analizele de laborator efectuate preoperatoriu (hemoleucograma – hemoglobina 101 g/l; eritrocite $3,30 \times 10^{12}/l$; hematocritul 31,00 %; leucocite $10 \times 10^9/l$; trombocite $429,00 \times 10^9/l$) reflectă persistarea unei stări ferodeficitare.

Analiza biochimică a sângelui: ALAT 23,90 u/l; amilaza 57,40 u/l; ASAT 43,30 u/l; bilirubina totală 5,70 mcmmol/l; calciul 2,07 mmol/l; creatinina 30,40 mcromol/l; fibrinogenul 3,10 g/l; glucoza 3,70 mcmmol/l; indicele protrombinic 97,40 %, potasiul 3,10 mmol/l; proteina totală 65,30 g/l; sodiul 142,00 mmol/l, ureea 2,60 mmol/l. Indicatorii atestați

sunt fără careva devieri evidente.

Examenul sumar al urinei: cantitatea 100 ml, culoarea galbenă, reacția neutră, proteine 1,14, epiteliu plat – unice, leucocite 10-12 în c/v., eritrocite nemodificate 6-8 în c.v., rezultatul relevă date de leucociturie, ce presupune un proces inflamator la nivelul sistemului urinar. Macrohematuria macroscopică (eritrocite nemodificate) este unul dintre semnele clinice – triada clasică: hematurie (15 %), tumoră (50 %), durere abdominală (25 %).

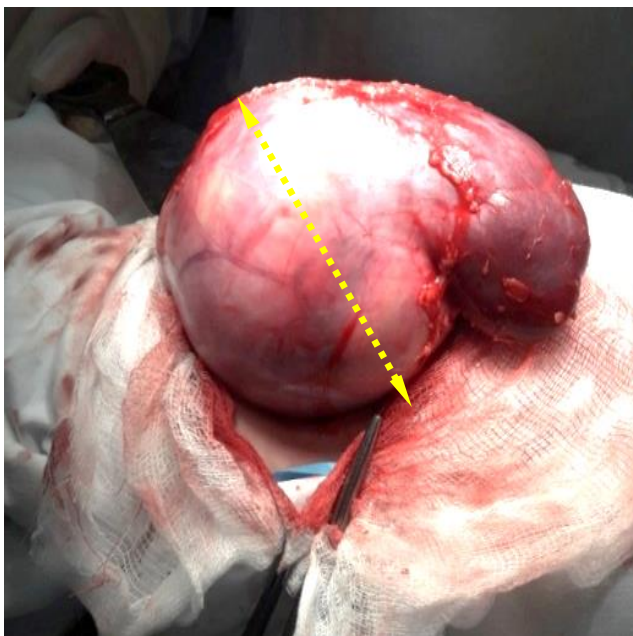


Figura 4.6. Aspect macroanatomic intraoperatoriu al rinichiului și tumorii polului inferior (săgeată galbenă)

În baza atestării efectului chimioterapeutic preoperatoriu pozitiv, a examinărilor paraclinice cu prezența indicilor la limita normei, s-a recurs la intervenția chirurgicală cu anestezie (30.07.2020, la vârsta de 2 ani și 7 luni), efectuată prin abord de lombotomie pe stânga, unde s-a determinat rinichiul, polul superior – macroscopic neimplicat în procesul tumoral, ulterior fiind mobilizat. S-a depistat hilul renal. Ultimul a fost

mobilizat, luat pe clema Fiodorov. S-a efectuat nefrectomia. Ulterior a fost mobilizat polul inferior al rinichiului, care era aderat la peritoneu (fig. 4.6), după care a fost ligaturat, suturat și excizat. Rinichiul neted, dur la palpare, cu dimensiuni $\approx 9,0 \times 8,5 \times 9,0$ cm, pe alocuri cu sectoare de culoare galbenă, a fost înlăturat complet și expediat integral la examen morfopatologic. Capsula intactă. Ganglionii limfatici regionali și paraaortali nu erau măriți.

Hemoleucograma postoperatorie (31.07.2020, în a 2-a zi): hemoglobina $117,00 \times 10^9/l$; eritrocite $3,90 \times 10^{12}/l$; leucocite $- 7,00 \times 10^9/l$; hematocritul 37,0 %).

Examenul macroscopic al piesei anatomochirurgicale (rinichiul stâng) a confirmat un rinichi $14 \times 9,5 \times 8,7-4,5$ cm, masa comună 455,0 g, tumoral anatomic deformat la polul inferior pe contul neoplasmului ușor ovoid $9,0 \times 8,7$ cm cu elasticitate variabilă. În secțiuni parenchimul tumoral de culoare palidă-gălbuie, neuniform bombat, lobular în 3 pseudonoduli (apical – a; medial – b; hilar – c) parțial delimitați și circumscriși într-o capsulă comună, concreșcută cu capsula renală; hilul renal deformat, pelvisul și caliciile ușor dilatate, deplasate spre polul superior. Parenchimul renal al polului inferior și segmentul medial cu aspecte de compresie și de stază. Lobulii apical și hilar cu aspecte necrotico-hemoragice brune, cu predilecție totală a celui hilar. Lobul medial mărit cu transformare chistică lacunară și conținut seros,

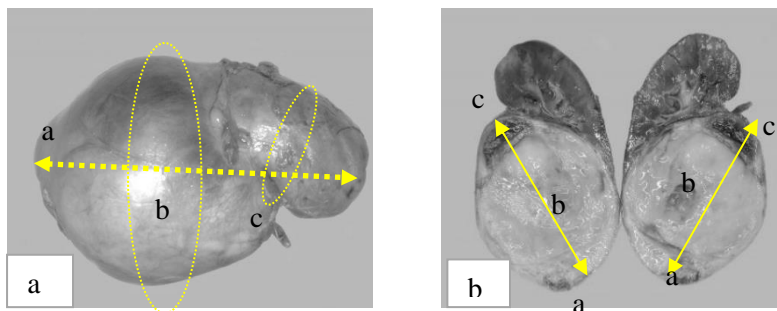


Figura 4.7. Aspectul rinichiului și tumorii Wilms după chimioterapie, în funcție de lobuli cu aspect viabil și regresiv; a) aspect general lobular-nodular; b) Structura macroscopică lobular nodulară cu particularități de regresare a tumorii

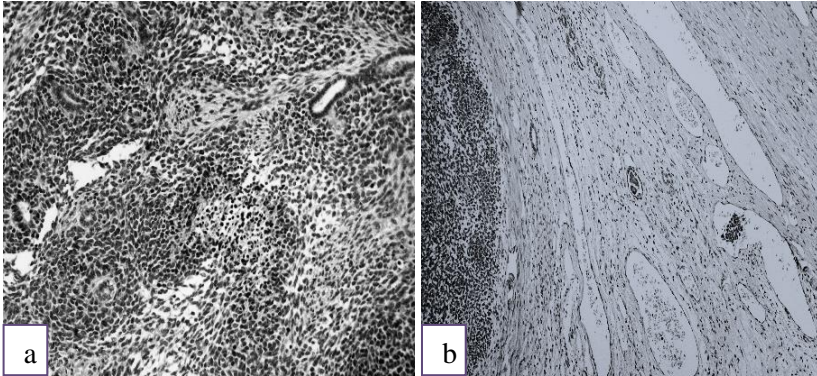


Figura 4.8. Aspecte ale viabilității tumorii Wilms.

- a) componentă celulară blastematosă cu aspect de apoptoză, mici focare de necroză; b) focar cu componentă celulară blastematosă, în capsula tumorii complexe timorale blastematoase viabile

parenchimul cu aspecte de lichifiere, cu predominarea aspectului bombat omogenizat albicios, viabil (*fig. 4.7*).

Din raportul histologic s-a stabilit tumoarea Wilms, histologic corespunzătoare stadiului I, în care în 55 % se atestă particularități regresive, din care în 35 % au predominat cele necrotico-hemoragice induse de chimioterapie și 35 % fiind particularități viabile cu pattern mixt trifazic (epitelial, stromal, blastematos) și 10 % fiind prezente structuri de tip adenom renal. În funcție de patternul tisular-celular viabil, componenta stromală constituie 32 %, componenta blastematoasă – 43 %, în diverse aspecte cu focare de apoptoză, necroză microfocală, iar componenta epitelială – 25 %. Aplazie celulară nu s-a relevat. În unele spații stromale s-a determinat hipocelularitate, reziduuri tubulare, în vase unice din aria stromei intratumorale, fiind atestate simplaste celulare blastematoase. La nivelul capsulei comune – modificări fibrotice (*fig. 4.8 a, b*).

Astfel, rezultatele examinărilor imagistice, intraoperatorii și histologice au stabilit, la pacientul cu vârsta de 2 ani și 5 luni, preexistența nefroblastomului nesindromatic în stadiul I, tipul histologic – intermediar „incert favorabil”, cu prezența diferențierii parțiale chistico-lacunare, neanaplazic, cu aspecte de regresivitate și necroză. Diagnostic: T2NOMO. După intervenția chirurgicală, copilul a fost monitorizat, examinat prin USG,

postoperatoriu fără complicații, plaga postoperatorie s-a cicatrizat primar. Copilul se află în evidența oncopediaterului și a medicului de familie.

Discuții

Așadar, în opinia noastră, acest caz merită atenția medicilor din asistența medicală neonatală, pediatrică, deoarece reprezintă o regularitate în depistarea tardivă a bolii la copii, deși există dovezi în transmiterea congenitală, autosomal dominantă a bolii.

Tumorile renale reprezintă 6-7 % din malignitățile renale la copii. Tumoarea Wilms este un neoplasm embrionar fetal renal, cu morfologia asemănătoare perioadei embriogenezei și dezvoltării fetale, diagnosticat în peste 2/3 cazuri la copilul sub vârsta de cinci ani, în 5-7 % tumorile sunt bilaterale. Tratamentul este multimodal, chirurgical, chimoterapie, radioterapie, adaptat în funcție de stadializare, de gradul de extensie anatomică a tumorii. Doar munca în echipă a urologului, oncologului, radiologului și morfopatologului permite obținerea vindecării în 85-90 % cazuri.

4.3. Concluzii

1. Medicul de familie trebuie să efectueze examene de bilanț conform graficului, la timp și amănunțit, pentru a surprinde din timp orice modificare patologică.

2. Curabilitatea impune diagnosticarea timpurie a tumorii, ceea ce necesită cunoașterea simptomatologiei de debut de către medicul de familie.

Bibliografie

1. Cresswell G.D., Apps J.R., Chagtai T., et al. Intra-Tumor Genetic Heterogeneity in Wilms Tumor: Clonal Evolution and Clinical Implications. In: *EBio Medicine*, 2016, vol. 9, pp. 120-129.
2. Cajaiba M.M., Dyer L.M., Geller J.I., et al. The Classification of Pediatric and Young Adult Renal Cell Carcinomas Registered on the Children's Oncology Group (COG) Protocol AREN03B2 after Focused Genetic Testing. In: *Cancer*, 2018, vol. 124, pp. 3381-3389.
3. Wobker S.E., Matoso A., Pratilas C.A., et al. Metanephric Adenoma-Epithelial Wilms Tumor Overlap Lesions: An Analysis of Braf Status. In: *Am. J. Surg. Pathol.*, 2019, vol. 43, pp. 1157-1169.

4. Yu W., Wang Y., Jiang Y., Zhang W., Li Y. Genetic Analysis and Clinicopathological Features of ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma in a Large Series of Resected Chinese Renal Cell Carcinoma Patients and Literature Review. In: *Histopathology*, 2017, vol. 71, pp. 53–62.
5. Littooij A.S., Nikkels P.G., Hulsbergen-van de Kaa C.A., et al. Apparent Diffusion Coefficient as It Relates to Histopathology Findings in Post-Chemotherapy Nephroblastoma: A Feasibility Study. In: *Pediatr. Radiol.*, 2017, vol. 47, pp. 1608–1614.
6. Scurtu C., Sfriand D., Vidlescu R., Smarandoiu M. Diagnostic și tratament în tumorile cu celule germinale maligne la copii. In: *Lucrările Congresului de Chirurgie Pediatrică*. București, 2019, pp. 23-24.
7. Dogaru C.A. Tumora Wilms – patologie rară. Importanța diagnosticului rapid. In: *Revista Medicală Română*, 2012, vol. LIX, nr. 1, pp. 69-71.

**TUMORI SECUNDARE LA COPIII EVALUAȚI ÎN CENTRUL
DE ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRICĂ
DIN REPUBLICA MOLDOVA.**

Rodica Golban, Natalia Lisița, Luminița Dediu

5.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate

În ultimii ani, rata de supraviețuire a copiilor cu neoplasme maligne a crescut vădit ca rezultat al utilizării programelor intensificate de chimioterapie și radioterapie. Aplicarea pe scară largă a tratamentului multicomponent, combinat și complex, crește inevitabil riscul apariției unor tumori secundare induse de radiații sau de medicamentele antitumorale. A doua tumoră malignă se poate dezvolta atât în copilărie și adolescență, cât și în perioada de adult. Etiologia dezvoltării unei a doua tumori maligne la adulți este multifactorială, incluzând aspectele de mediu și factorii stilului de viață. Incidența cumulativă a celei de a doua afecțiuni maligne la nivel global în primii 20 de ani constituie 2,5-4 %.

Un raport al Children Cancer Survivor Study (CCSS, studiu asupra copiilor supraviețuitori cu cancer) a arătat că incidența cumulată la al doilea neoplasm malign la copiii supraviețuitorii a crescut de la 3,2 % la 20 de ani de urmărire la 9,3 % la urmărirea de 30 de ani, iar în 2009, Registrul German al Cancerului în Copilărie (GCCR) a raportat o incidență cumulativă de 3,3 % pe 25 de ani a unei tumori secundare. Conform datelor din Registrul Australian de Cancer Pediatric, a fost estimată incidența cumulativă a apariției celui de-al doilea cancer în rândul copiilor cu vârsta între 0 și 14 ani, timp de 20 ani, care a constituit 2,1 %. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC) descrie tumorile secundare maligne ca un al doilea neoplasm de topologie și/sau morfologie diferită la un pacient. Recidivele, metastazele, infiltrațiile sau transformările nu sunt clasificate ca a doua afecțiune malignă [5]. Recidiva sau progresarea cancerului primar a fost cauza principală de deces la 58 % din supraviețuitorii la cinci ani. La 20 de ani

de la diagnosticul inițial, copiii supraviețuitori de cancer au un risc de patru până la șase ori mai mare de a dezvolta un nou cancer decât populația generală. La 18,5 % copii cu cancer, neoplasmul secundar s-a dovedit a fi a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate târzie.

Generalități

Cancerul este principala cauză a mortalității infantile, fiind a doua cauză de deces în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 14 ani în Statele Unite ale Americii (depășit doar de accidente) și este a patra cauză de deces în rândul adolescenților cu vârsta între 15 și 19 ani.

În 2019, circa 11.060 de copii au fost diagnosticați cu cancer, dintre care 1190 au decedat ca urmare a bolii de bază. La moment, rata de supraviețuire după tratamentul cancerului la copii în SUA și Europa depășește 80 %. Pe măsură ce supraviețuirea pacienților pediatrici (0-19 ani) continuă să crească, efectele adverse pe termen lung, ca urmare a terapiilor anticanceroase aplicate, de asemenea este în creștere.

Cele mai frecvente tipuri de cancer care apar la copii sau adolescenți sunt [8]:

- 1) leucemia acută (aproximativ 28 % din cazuri);
- 2) tumorile cerebrale și alte tumori ale sistemului nervos central (26 %);
- 3) limfoamele (19 %);
- 4) osteosarcomul și sarcomul Ewing (4 %);
- 5) neuroblastomul (6 %);
- 6) tumora Wilms (4-6 %);
- 7) rabdomiosarcomul (3 %);
- 8) retinoblastomul (2 %).

Cele mai frecvente neoplasme maligne ale copilăriei sunt hemoblastozele, care reprezintă 44,8 % la băieți și 33,7 % la fete în structura incidenței cancerului.

Tumorile multiple primare, în conformitate cu momentul detectării lor, sunt de obicei împărțite în *sincrone* și *metacrone*. Două sau mai multe tumori maligne dintr-un corp sunt considerate sincrone, detectate concomitent sau în decurs de până la șase luni, metacrone sunt tumorile depistate la diverse intervale ce depășesc șase luni. În prezent, se poate considera stabilit faptul că tumorile metacrone de toate localizările

predomină asupra celor sincrone [9].

Factorii care influențează durata perioadei latente sunt: a) vârsta: pacienții-adolescenți au de obicei un interval mai scurt înainte de apariția unei a doua tumori; b) tipul de tratament aplicat: terapia ce include etoposida poate duce la dezvoltarea mai rapidă a tumorilor; c) intensitatea terapiei: cu cât este mai intens tratamentul, cu atât perioada de latență posibilă este mai scurtă. De obicei, perioada latentă înainte de dezvoltarea leucemiei mieloide acute (LMA) secundare este destul de scurtă și constituie 2-3 ani, în timp ce tumorile secundare solide au o perioadă de latență mai lungă (5-7 ani).

Factorii de risc:

- factori legați de gazdă (sindroame de cancer ereditare și polimorfisme genetice implicate în capacitatea de reparare a ADN-ului sau metabolizarea medicamentelor;

- RB1, BRCA1/2, NF1, TP53, MLH1, MSH2, MSH6 VHL47, DICER1;

- tipul de cancer primar și tratamentele anticancer (agenți chimioterapeutici și/sau radioterapie) primite de pacienți;

- vârsta copilului la momentul tratamentului;

- expunerea la agenți alchilanți, asociată cu un risc crescut de malignități hematologice;

- expunerea primelor tumori maligne cu inhibitori de topoizomează are un risc crescut de a dezvolta tumori solide și leucemie mieloidă acută;

- expunerea la radiații ionizante asociată terapiei a fost însoțită de un risc relativ de 2,7 ori de a dezvolta tumoare secundară.

Cel mai frecvent, tumorile secundare se dezvoltă după tratamentul unei hemoblastoze: în 28,5 % – după leucemie acută, în 16,6 % – după limfom, iar în 21,3 % cazuri – după tumori cerebrale [9].

Conform unui studiu internațional realizat în Europa, care a inclus 16.540 de pacienți, după tratamentul leucemiei și limfomului în copilărie, pe parcursul a 30 de ani de urmărire, numărul cumulativ de tumori secundare a fost de 2,4 %, 12,7 % și 2,5 % pentru leucemie, LH și,

respectiv, LNH. Cele mai frecvente tumori secundare după leucemie au fost tumorile sistemului nervos central, LNH, cancerul tiroidian, LH, cancerul de sân și neoplasmalele de piele. Cele mai frecvente tipuri de cancer care s-au dezvoltat după LNH au fost cancerul tiroidian și tumorile SNC.

Studiul Schmiegelow a urmărit 642 de copii cu a doua afecțiune malignă care s-a dezvoltat după tratamentul pentru leucemia limfocitară acută (LLA). Studiul a inclus 18 centre medicale între 1980 și 2007. LMA secundară s-a dezvoltat în 186 de cazuri, SMD – în 69, tumori cerebrale (nu meningiom) – în 116 cazuri. Iar 85 % din pacienții cu tumori cerebrale au primit radioterapie (RT) craniană pentru tratamentul primei lor tumori. RT joacă un rol major în geneza unei a doua tumori cerebrale. Conform unui studiu al Grupului internațional de studiu BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), s-a demonstrat că riscul unei tumori cerebrale la pacienții care au primit tratament pentru LLA este de 19 ori mai mare decât în populația generală.

Mulți autori au observat o incidență înaltă a tumorilor cerebrale după LLA (în speciaii tumori gliale, în contrast cu incidența ridicată a meningioamelor secundare după tumorile primare ale SNC). Incidența cumulativă a fost mai mică de 2 %.

LNHca a doua tumoare este extrem de rar. Conform grupului de cercetare BFM, LNH secundar a reprezentat 0,4 % din toți pacienții înregistrați cu LNH. Tumorile secundare se pot dezvolta la orice perioadă de timp din momentul diagnosticării primei tumori.

5.2. Prezentare de caz

Conform tabelului 5.1, anual în Republica Moldova se înregistrează în jur de 90 cazuri de tumori maligne la copii. Pe primul loc între acestea se află leucemiile acute, cu 31,8 % în 2020, 38,6 % în 2021 și 37 % în 2022.

Vom analiza trei cazuri de a doua tumoare la copii și adolescenți de diferite vârste (de la 2 la 17 ani). În structura primelor tumorii, în 66,7 % din cazuri a existat hemoblastoză, iar în 33,3 % – tumori solide. În tratamentul pacienților s-a folosit radioterapie și medicamente antitumorale cu efecte mutagene. A doua tumoare a fost diagnosticată la trei

până la opt ani după încheierea tratamentului pentru prima tumoră. Leucemia mieloblastică acută, LNH și glioblastomul au fost tumorile secundare întâlnite în cazurile cercetate. Efectul tratamentului celei de-a doua tumori a depins de momentul apariției și de varianta histologică și localizarea celei de-a doua tumori, precum și de toxicitatea terapiei anterioare. Din cei trei pacienți, 2 (66,6 %) sunt astăzi în viață.

Tabelul 5.1.

Tumori maligne înregistrate în RM în anii 2020-2022

	Tipul tumorii	2022	2021	2020
1.	Leuceemie acută	29	34	28
2.	Limfom non-Hodgkin	6	4	11
3.	Limfom Hodgkin	5	6	11
4.	Tumoare cerebrală	15	16	11
5.	Tumoră osoasă	4	8	2
6.	Tumoră a țesuturilor moi	2	5	5
7.	Hepatoblastom	1	2	0
8.	Nefroblastom	7	0	4
9.	Neuroblastom	2	6	6
10.	Cancerul glandei tiroide	1	2	2
11.	Cancerul nazofaringelui	0	0	0
12.	Tumoră a organelor reproductive	1	2	5
13.	Retinoblastom	3	1	1
14.	Alte tumori	2	2	2
	TOTAL	78	88	88

Cazul clinic 1. Baiat, 11 ani, copil din I sarcină, I naștere, născut natural, masa la naștere 3860 g, 53 cm. La vârsta de trei ani copilul a fost diagnosticat cu LLA. A primit polichimioterapie intensivă conform programului ALL BFM 2000, protocolul I, protocolul M și protocolul II, terapie de menținere (tratament intensiv: vincristină opt administrări, doxorubicină opt administrări, peg asparaginază trei administrări, citarabină 24 de administrări, metotrexat doze mari patru administrări, ciclofosamidă trei administrări, terapie de menținere doi ani cu mercaptopurină zilnic și metotrexat săptămânal), cu obținerea remisiunii la a

33-a zi. Tratamentul a fost suportat relativ satisfăcător.

La opt ani de remisiune completă, pe parcursul a 2-3 săptămâni, copilul acuză cefalee, grețuri și vomă, crampe în membrul superior stâng, se determină HTA. Tratamentul simptomatic neurologic – fără efect. Pe o perioadă de două săptămâni apare strabism convergent pe stânga, diplopie, hiperchineză membrului stâng – sub formă de crize. A fost suspectată recidiva extramedulară, neuroleucemie. La RMN cerebrală (fig. 5.1) – leziuni intracerebrale supratentoriale, emisfera dreaptă, dimensiune maximă frontal, paramedian pe dreapta (60x42x45 cm), cu contraste periferice, edem perilezional, implicarea corpului calos, efect de masă cu deplasarea structurilor mediane cu 8 mm spre stânga. Luând în considerare perioada adresării pacientului și perioada incipientă a pandemiei din aprilie 2020, riscul major de infecție COVID 19, a fost imposibil de efectuat biopsia tumorii cerebrale. A fost inițiat tratamentul de probă antirecidivant conform programului ALL Rez BFM 2002, efectuat blocul F1 (metotrexat, vincristină, asparaginază, puncție lombară cu administrarea intratecală de metotrexat, citarabină, prednisolon).

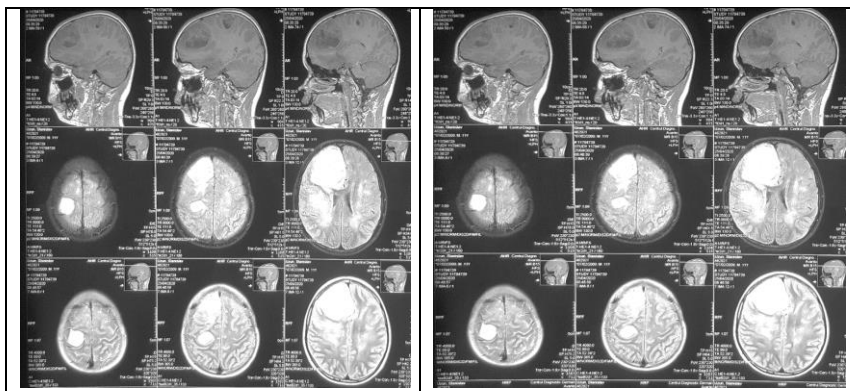


Figura 5.1. RMN cerebrală cu contrast a pacientului

După finalizarea I bloc de inducere, starea s-a agravat, absența eficacității tratamentului efectuat, accentuarea simptomatiei neurologice, edem cerebral, în dinamică – RMN cerebrală cu substanță de contrast: Comparativ cu RMN precedentă, se atestă o dinamică dimensională stabilă, cu excepția dimensiunilor anteroposterioare ale leziunii frontale,

paramedian pe dreapta, și accentuarea schimbărilor infiltrative la nivelul corpului calos.

Luând în considerare lipsa eficacității tratamentului efectuat anterior și agravarea stării pacientului, a fost efectuată trepanbiopsia osteoplastică, cu ablația totală a procesului de volum frontal pe dreapta. Morfopatologic s-a constatat glioblastom (OMS gr. IV).

Pacientul a urmat radioterapie, doza sumară 39,6 Gy (22 fracții, câte 1,8 Gy) pe fundal de temozolamidă, și cicluri de PCHT cu temozolamidă. Tratamentul aplicat nu a avut eficacitate. Cazul dat s-a soldat cu deces.

Cazul clinic 2. Băiat, 14 ani, născut la termen de la I sarcină, I naștere, prin cezariană, 3450 g, 52 cm. Copilul a fost diagnosticat primar la vârsta de 10 ani cu sarcom Ewing al sinusului maxilar stâng. A primit polichimioterapie timp de 11 luni după schema VIDE (6 cicluri) și CAV (8 cicluri), plus radioterapie a regiunii sinusului maxilar stâng, DS 54 Gy a – 30 de fracții. S-a obținut remisiune completă, PET TC negativ.

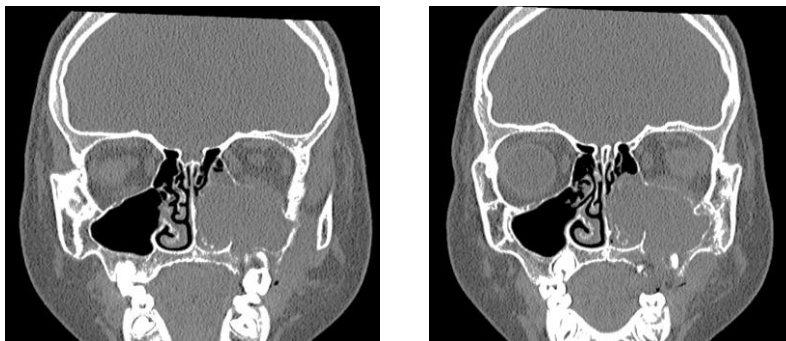


Figura 5.2. Imagini TC a sarcomului Ewing al sinusului maxilar stâng

La trei ani după finalizarea tratamentului anticanceros, copilul acuză: dureri în cutia toracică, sindrom febril persistent. La radiografia cutiei toracice se depistează formațiune tumorală a mediastinului superior pe dreapta. La TC cu contrast a cutiei toracice și mediastinului: neoplasm în proiecția mediastinului anterosuperior Limfadenopatie paratraheală superioară și inferioară pe dreapta. Tromboza v. cave superioare. Efectuată biopsia tumorii mediastinului anterior, rezultatul histologic și imunohistochimic – limfom non-Hodgkin limfoblastic T celular. O

perioadă de 2,5 ani a primit polichimioterapie conform programului EURO LB-02 (tratament intensiv: vincristină 8 administrări, doxorubicină 8 administrări, peg asparaginază 3 administrări, citarabină 24 administrări, metotrexat doze mari 4 administrări, ciclofosamidă 3 administrări, terapie de menținere doi ani cu mercaptopurină zilnic și metotrexat săptămânal). Tratamentul a fost suportat cu toxicitate a pielii, pancitopenie, neutropenie febrilă, mucozită gr. III-IV, necroză aseptică de cap femural stâng gr. III.



Figura 5.3. Complicațiile tratamentului

După șase luni de la finalizarea tratamentului specific a fost efectuată artroplastia totală necimentată a articulației șoldului stâng. La etapa dată copilul duce un mod de viață normal.

Cazul clinic 3. Băiat, 5 ani, născut din a II-a sarcină, a II-a naștere,



Figura 5.4. Pacientul la etapa dată

născut la termen, 3500 g, 51 cm. În august 2019, la TC abdominală se determină: prezența masei tumorale masive retroperitoneale în regiunea rinichiului drept, posibil complicată de invadarea focalizată a ficatului și a venei cave inferior (probabil nefroblastom?). A fost efectuat tratament specific – polichimioterapie neoadjuvantă o cură: vincristină 6 administrări, dactinomicină 2 administrări, doxorubicină 2 administrări. Regresare tumorală 70 %. La mijlocul lunii octombrie 2019, a fost efectuat tratament chirurgical în volum de „nephrectomie pe dreapta, colecistectomie; rezultatul histologic – nefroblastom. Intraoperatoriu capsula tumorală s-a rupt, postoperatoriu a fost efectuată radioterapie în DS – 12 Gy, în asociere cu vincristină 0,6 mg i/v săptămânal.

Timp de șapte luni, pacientul a primit tratament specific PChT (8 cure) conform protocolului SIOP Umbrella 2016. La examenul PET TC – negativ.

După doi ani de remisiune, copilul face infecții respiratorii frecvente – bronșite, laringotraheite, pneumonie. Peste două luni, este efectuată analiza generală a sângelui și se determină: Hb 80 g/l, leucocite $95 \times 10^9/l$ (mielocite 1 %, segmentate 2 %, monocite 25 %, celule blastice 64 %), trombocite $55 \times 10^9/l$. Efectuată puncția medulară, morfologic și imunohistochimic este confirmat diagnosticul de leucemie mielomonoblastică acută M4 – în medulogramă 60 % celule blastice, CD33+/CD34+/CD117+/CD13+/MPO+.

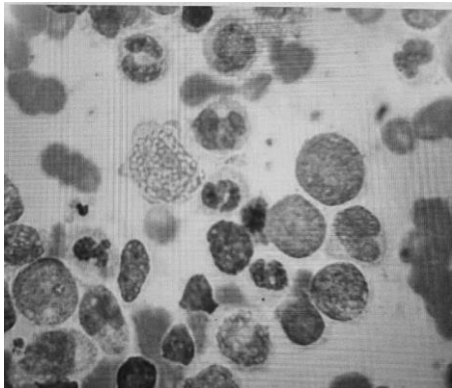


Figura 5.5. Examenul histopatologic: leucemie

Pe parcursul a trei luni au fost efectuate trei cure de chimioterapie cu citarabină și vyxeos. MRD – negativ. S-a determinat necesitatea de transplant, luând în considerare riscurile majore de recădere. Condiționare pretransplant busulfan, ciclofosfan, melfalan. A fost efectuat transplant alogenic de celule stem ale măduvei osoase, donator familiar HLA identic (Italia).

Complicații de scurtă durată după transplant: bradicardie sinusală, hipertensiune arterială, hepatotoxicitate gr. I, aspergiloză. Chimerismul 100 %. La etapa dată, copilul este în stare generală satisfăcătoare.



Figura 5.6. Pacientul la etapa dată

Perspective clinice

Unul din 10 supraviețuitori care au suportat cancer în copilărie va dezvolta o a doua malignitate în decurs de 35 de ani, și anume: leucemie

acută secundară, tumoră a sistemului nervos central, tiroidei sau glandei mamare. Din acest motiv, este foarte important ca acest grup de pacienți să ia în considerare cancerul, chiar dacă au simptome foarte nespecifice. Oboseala, epuizarea, durerile de cap, tulburările de vedere sau greața și vărsăturile pot fi simptomele inițiale ale unei tumori neurologice. Paloarea anormală, anemia, pierderea poftei de mâncare cu scădere în greutate, sângerările frecvente gingivale sau nazale pot fi primele simptome ale leucemiei. Deoarece tumorile tiroidiene și cele mamare sunt aproape asimptomatice în stadiile foarte incipiente, este necesară monitorizarea regulată prin tehnici imagistice.

5.3. Concluzii

Conform datelor din literatură privind cancerul infantil, combinațiile de factori și riscurile – vârsta, sexul, predispoziția genetică, intensitatea chimioterapiei și radioterapiei, pot conduce la dezvoltarea unui al doilea cancer, ceea ce necesită o abordare individuală pentru acest grup de pacienți. Luând în considerare riscul înalt pentru al doilea cancer în populația oncologică pediatrică, este necesară urmărirea pe termen lung pentru depistarea timpurie și managementul în timp util, monitorizarea clinică, de laborator. Doar vigilența oncologică crescută în raport cu a doua tumoare va duce la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului și a calității vieții pacienților cu un al doilea cancer, ceea ce va permite diagnosticarea cât mai devreme, în etapele incipiente, și va crește eficacitatea terapiei.

Bibliografie

1. Leone G., Mele L., Pulsony A., et al. The incidence of secondary leukemias. In: *Haematologica*, 1999, vol. 84, pp. 937-945.
2. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные опухоли. Руководство для врачей*. М.: Медицина, 2000, с. 7-29.
3. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P., et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. In: *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27(14), pp. 2356-2362.
4. Scholz-Kreisel P., Kaatsch P., Spix C., et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. In: *Dtsch*

- Arztebl. Int.*, 2018, vol. 115(23), pp. 385-392. PMID: 29960606; PMCID: PMC6041965.
5. Kaatsch P., Grabow D., Spix C. German 2016. Disponibil: www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte.html.
 6. Nakata K., Ito Y., Magadi W., et al. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: a population-based study (1993-2010). In: *Cancer Sci.*, 2018, vol. 109(2), pp. 422-434.
 7. Abrahão R., Ribeiro R., Brunson A., et al. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. In: *Annals of Cancer Epidemiology*, 2020, vol. 4.
 8. Kee Kiat Yeo. *Overview of Pediatric Cancer*. Harvard Medical School.
 9. Maule M., et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007, vol. 99, pp. 790 – 800.
 10. Ho W.-L., Hung G.-Y., Yen H.-J., et al. Characteristics and outcomes of second cancers in patients with childhood cancer: A report from the Taiwan Pediatric Oncology Group. In: *Journal of the Formosan Medical Association*, 2022, vol. 121(1, Part 2), pp. 350-359.
 11. The Children's Oncology Group. *Secondary cancer*. Disponibil: <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/secondarycancer>
 12. Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. In: *Support Care Cancer*, 2008, vol. 16, pp. 339-345.
 13. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. In: *Nat. Rev. Cancer*, 2002, vol. 2(2), pp. 124-132.
 14. Loning L., Zimmermann M., Reiter A., et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. In: *Blood*, 2000, vol. 95(9), pp. 2770-2775.
 15. Landmann E., Oschlies I., Zimmermann M., et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. In: *Br. J. Haematol.*, 2008, vol. 143(3), pp. 387-394.
 16. Eguiguren J.M., Ribeiro R.C., Pui C.H., et al. Secondary non-Hodgkin's lymphoma after treatment for childhood cancer. In: *Leukemia*, 1991, vol. 5(10), pp. 908-911.

**PARTICULARITĂȚILE LEZIUNILOR TUMORALE ALE
REGIUNII OTORINOLARINGOLOGICE
LA COPII**

Polina Ababii, Vasile Gavriluța, Lucian Danilon, Mihail Maniuc

6.1. Introducere. Revizuirea literaturii de specialitate

Identificarea, diagnosticul diferențiat și tratamentul formațiunilor tumorale ORL prezintă întotdeauna anumite dificultăți și necesită o abordare multidisciplinară și o terapie individualizată, ținând cont de localizarea, volumul, tipul și alte caracteristici ale tumorii. În practica de zi cu zi, atenția principală a otorinolaringologului se concentrează în primul rând pe diagnosticul și tratamentul celor mai frecvente boli ale organelor ORL, care se caracterizează prin simptome foarte specifice. Patologia tumorală a regiunii ORL la copii este rară. Conform estimărilor, ea alcătuiește mai puțin de 1 % din toate tumorile organismului.

Regiunea ORL cuprinde unitățile anatomice ale căilor respiratorii superioare (nasul cu anexele paranazale, faringele, laringele) și ale urechii (externă, medie, internă).

Neoplasmele căilor respiratorii superioare alcătuiesc în medie 3-4 % din totalul tumorilor. Mai mult de jumătate din acestea sunt localizate în laringe, pe locul doi se situează tumorile farinfiene, pe locul trei – cele ale nasului și sinusurilor paranazale. Tumorile în regiunea urechii se întâlnesc destul de rar.

Tumorile nazale. Cavitatea nazală și sinusurile paranazale reprezintă locul de origine a unui grup complex de tumori cu o mare varietate histologică. Din țesutul epitelial derivă papilomul, adenomul, chistul dermoid etc., din cel mezodermic – fibromul, hemangiomul, condromul și osteomul, din cel nervos – neurofibromul, neurinomul etc. Angiofibromul nazofaringelui ocupă o poziție intermediară.

Tumorile epiteliale sunt cele mai frecvente, reprezentând peste 65 % din tumorile nazosinusale. Majoritatea se localizează în fosele nazale,

urmează sinusul maxilar, etmoid, frontal și sfenoidal. Cel mai frecvent, tumorile se localizează pe sept și se însoțesc cu obstrucția nazală și epistaxis.

Trebuie de remarcat faptul că vârsta joacă un rol important în apariția tumorilor benigne ale nasului și sinusurilor paranasale. Cel mai frecvent această patologie apare la copii, ceea ce confirmă actualitatea și necesitatea studierii prevalenței sale, diagnosticului și tratamentului în populația pediatrică.

Multiple lucrări din ultimii ani demonstrează că un număr mare de tumori vasculare revine *angiofibromului nazofaringian juvenil*, acesta reprezentând aproximativ 0,5-1 % din toate tumorile capului și gâtului. Denumit și „fibrom sângerând al pubertății masculine”, este o tumoră dură, având obișnuit o inserție largă pterigosfenocoanală. Este o neoplazie pseudomalignă prin hemoragiile repetate și abundente pe care le provoacă, prin caracterul său recidivant și prin tendința de extensie în regiunile învecinate, cu distrugerea țesuturilor din jur dacă nu se aplică tratamentul adecvat. Tumora a fost descrisă pentru prima dată de S. Chauveau în 1906, deși este menționată chiar și în perioada lui Hipocrate.

Angiofibromul juvenil se determină în principal la băieții pubertari (12-14 ani), deși poate debuta sub vârsta de 10 ani. Localizarea extranasofaringiană a tumorii apare la vârste mai înaintate (în medie aproximativ 30 de ani) și mai des la femei. Bolnavul cu o astfel de tumoră prezintă două simptome principale: obstrucția nazală și hemoragia.

Papilomatoza respiratorie recurentă este o afecțiune cauzată de virusul HPV, tipurile 6 și 11, și constă într-o proliferare conjunctiv-epitelială a mucoasei respiratorii, localizându-se cu precădere la nivelul corzilor vocale, și este una dintre cele mai frecvente boli tumorale ale tractului respirator superior, care apare atât la copii, cât și la adulți.

Papilomatoza laringiană a fost descrisă pentru prima dată de Marcellus Donalus (sec. XVII) ca „nevi laringieni”, iar termenul de „papilom” a fost propus de S. MacKenzie în 1871, studiind bolile proliferative ale laringelui. Papiloamele reprezintă 3,5 % din toate neoplazmele benigne ale organelor ORL, care poate afecta toate organele unde există un strat tegumentar sau epiteliu de tranziție: piele, mucoasă a tractului respirator,

cavitate bucală, faringe și alte organe.

Relevanța problemei papilomatozei laringiene, indiferent de localizarea procesului, se datorează atât recurenței frecvente, cât și creșterii rapide cu tendință spre malignizare la maturi. Potrivit multor autori, frecvența variază de la 20 % la 45 % din toate tumorile benigne.

Incidența și prevalența reală a papilomatozei recidivante nu sunt cunoscute, fiind variabile în funcție de vârstă, de prezentare la medic, de țară și statutul socioeconomic al populației studiate. În literatura de specialitate se estimează o incidență ce constituie 1,4-4,3 la 100.000 copii și o prevalență de 1,11-2,59 la 100.000 copii

La copii și adolescenți, această patologie tumorală constituie 90 % și se caracterizează printr-o evoluție agresivă, cu intervenții chirurgicale repetate și recidive frecvente, comparativ cu adulții. Formațiunile papilomatoase, chiar dacă sunt benigne din punct de vedere histologic, au un potențial sporit de obstrucție și degenerare malignă.

Această patologie a laringelui duce deseori la stagnare în dezvoltarea fizică și psihică a copilului, cu dereglări funcționale majore, lipsindu-l de posibilitatea de a frecventa sistematic instituția de învățământ și de a petrece timpul cu familia și prietenii.

Chiar dacă rolul virusului HPV în etiologia papilomatozei laringiene a fost demonstrat, în prezent continuă să se facă studii privind patogenitatea, imunitatea și tehnicile noi de tratament.

Papilomatoza laringiană, diagnosticată în copilărie ori în adolescență, continuă evoluția și în maturitate la aproximativ 15-20 % din bolnavi. La adulți are unele particularități, principala fiind pericolul de malignizare. Deși este o problemă relativ rară, tratamentul papilomatozei necesită cheltuieli semnificative pentru îngrijiri medicale. Evoluția bolii poate fi ușoară, cu o remisiune de lungă durată sau chiar permanentă, dar adesea boala evoluează grav. În caz că sunt afectați plămâni, prognosticul este mai puțin favorabil și decesul survine în 25-75 % din cazuri.

Pe parcursul vieții, copiii sunt supuși la multiple intervenții chirurgicale și spitalizări frecvente. Papilomatoza laringiană juvenilă (PLJ) are un impact negativ asupra calității vieții atât a copilului, cât și a familiei sale. De asemenea, se evidențiază morbiditatea crescută și cheltuieli

considerabile pentru sistemul de sănătate.

Papilomatoza laringiană se prezintă sub forma unor multiple formațiuni tumorale papilare la nivelul corzilor vocale, de unde se pot extinde spre benzile ventriculare, epiglotă și, în cazuri mai rare, spre trahee și bronhii.

Papilomatoza laringiană este o afecțiune de origine virală, ce se caracterizează prin multiple papiloame recidivante. În literatura de specialitate se întâlnesc mai multe sinonime pentru denumirea bolii, acestea fiind: papilomatoza orală floridă, papilomatoza laringiană juvenilă, papilomatoza laringiană a adultului, papilomatoza respiratorie recurentă.

Pacienții au vârsta cuprinsă între prima zi de viață și 84 de ani. La copii, apogeul se cuprinde între 2 și 4 ani, iar la adulți – între 20 și 40 de ani. Ambele sexe sunt afectate în egală măsură la copii, iar la adulți predomină la bărbați începând cu vârsta de 30 de ani. Copiii sunt afectați mai des și au vârsta până la 5 ani în 75 % cazuri. Incidența bolii este de 4,5 la 100.000 copii în SUA și de 3,6 la 100.000 în Danemarca. Incidența bolii în Canada constituie 0,24 la 100.000 și variază de la o provincie la alta în limitele de 0,20-0,31. Multiplele lucrări din ultimii ani demonstrează că vârsta medie de apariție a papilomatozei recidivante a laringelui constituie 3,76 ani, uneori fiind diagnosticată chiar și la nou-născuți.

Factorul viral are rolul principal în etiologia bolii, acesta este virusul papiloma uman (HPV, Human Papillomavirus), genotipul 6 și 11. Genotipurile 16 și 18 se depistează mult mai rar și se asociază cu o evoluție mai severă și malignizare. În prezent se cunosc aproximativ 120 de tipuri de HPV. Ele fac parte din familia Papovaviridae. Denumirea provine din inițialele principalelor virusuri incluse în această familie – papilomavirus, polyomavirus și virusuri vacuolizante. Există doar trei papovavirusuri patogene pentru om: HPV, virusul JC din grupul polyomavirus, care a fost implicat în leucoencefalopatia progresivă multifocală, și virusul BK din aceeași grupă, care se activează în condiții de imunosupresie, în special la pacienții cu transplant renal.

Relația dintre HPV genital și cel oral; transmitere și

Contagiozitate

În 1956 a fost sugerată ideea de relație între infecția genitală maternă și

papilomatoza laringiană la copil. Genotipul 6 și genotipul 11 de HPV sunt întâlnite cel mai frecvent la nivel genital și sunt factori etiologici ai condiloamelor acuminate. Circa 50 % din mamele care au copii cu papilomatoză laringiană juvenilă sunt purtătoare de leziuni papilomatoase cervicovaginale. La o treime din copiii născuți de mame infectate s-a depistat ADN viral pozitiv în nazofaringe. Aceste elemente susțin teoria transmiterii infecției de la mamă la făt. Cu toate acestea, s-a demonstrat că acești copii nu dezvoltă obligatoriu papilomatoză și boala poate surveni în absența simptomelor sau leziunilor papilomatoase la mamă. Numărul copiilor afectați, născuți prin cezariană, este de 0,9 %, ceea ce e mai puțin decât în populația generală – 9,17 %. Într-un studiu epidemiologic, care a comparat populația cu papilomatoză laringiană juvenilă și cea de control, a fost demonstrat că copiii afectați erau mai frecvent nou-născuți pe cale naturală și de la mame tinere.

Modul de transmitere a virusului HPV la acest nivel la copii nu este încă stabilit complet. Modul principal s-a presupus a fi infecția verticală transmisă prin canalul de naștere în timpul travaliului, observat la aproximativ 1 % din femeile însărcinate, iar la cele care aveau condiloame genitale 50 % din copii au prezentat papiloame la nivelul corzilor vocale. Totuși, nu toți copiii cu mame bolnave au suportat maladia. Există o corelație directă între imunitatea copilului, momentul apariției afecțiunii, durata expunerii la virus, volumul de virus la care a fost expus și trauma la nivel local. Nașterile prin cezariană reduc gradul apariției papilomatozei respiratorii, totuși trebuie de ținut cont de existența posibilității transmiterii virale în uter.

Particularități histologice

Leziunile se dezvoltă de obicei pe ventriculi sau pe coardele vocale. Pe parcursul evoluției, papiloamele se pot extinde pe tot laringele, pot să-l depășească și să ajungă în faringele inferior sau în arborele traheo-bronșic. Toate aceste zone au caracteristici histologice comune: joncțiuni între două tipuri de epitelii – epitelii columnar pseudostratificat ciliiar (stratificat pavimentos) și epitelii scuamos.

Aspect macroscopic (*fig. 6.1*): papiloamele se dezvoltă sub formă de

conglomerate de elemente de 0,5 mm, cenușii, albe sau roz. Leziunile pot fi pediculate sau sesile.

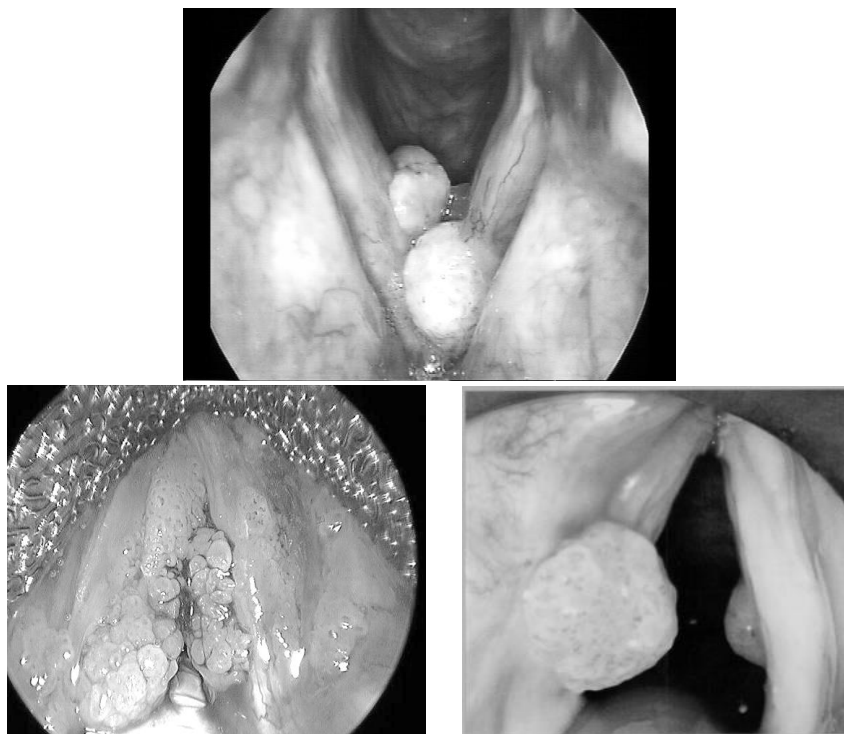


Figura 6.1. Aspectul macroscopic al papiloamelor

Aspect microscopic (*fig. 6.2*): papiloamele se prezintă ca o proliferare tumorală benignă a epiteliului malpighian, bine diferențiat, hiperplaziat. Prezintă o expansiune exofitică a epiteliului pavimentos pluristratificat și cheratinizat care acoperă axa fibrovasculară. În ansamblu, tumoarea are un aspect arborescent. Epiteliul de suprafață poate avea diferite grade de hiperplazie, displazie sau de discheratoză. Prezența coilocitelor (celule vacuolizate cu incluziuni citoplasmatic) este specifică pentru infecția virală. Papiloamele laringiene pot fi acoperite de un strat cornos, ceea ce în normă nu se atestă. Celulele sunt regulate, mitozele – rare și dispersate, membrana bazală este permanent intactă și corionul neinvadat. Uneori sunt atipii celulare, ceea ce face dificil diagnosticul diferențiat cu un epiteliom. Atipiile

celulare sunt cu atât mai numeroase, cu cât maladia este mai răspândită și are o evoluție mai severă.

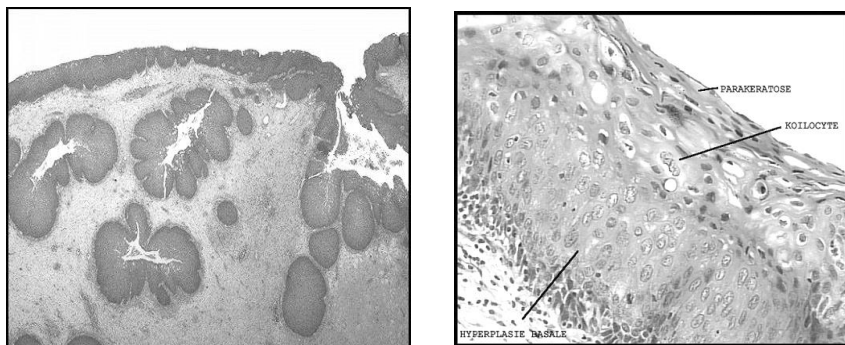


Figura 6.2. Aspectul microscopic al papiloamelor

Copiii diagnosticați înainte de vârsta de trei ani au în medie un număr mai mare de intervenții chirurgicale pe an și au riscul de 1,8 ori mai mare de a avea două structuri anatomice afectate. Această relație se explică prin dimensiunile mici ale căilor respiratorii înainte de vârsta de trei ani și, în consecință, sunt necesare mai multe intervenții chirurgicale pentru a le menține degajate. În prezent, niciun studiu nu a arătat vreo legătură între severitatea bolii și sexul sau etnia copilului.

Mai frecvent sunt afectați copiii născuți de mame primipare. Aceasta se explică prin perioada mai lungă a dilatării colului uterin la prima naștere și expunerea mai îndelungată a fătului la virus. Nu s-a demonstrat vreo legătură între vârsta mamei mai mică de 20 de ani și o evoluție mai severă a bolii.

Factorii genetici ai gazdei au fost analizați ca fiind factori etiologici. Începând cu anul 2003, cercetările în domeniu arată că unele alele ale antigenelor leucocitelor umane (HLA, Human Leukocytes Antigens) ale complexului major de histocompatibilitate (CMH), clasa a II-a, ar fi asociate cu un risc sporit de îmbolnăvire și o evoluție mai severă a maladii. Alelele DRB1*0102, DQB1*0201, DQB1*0202 sunt dominante în cazurile severe de PLJ la caucazieni, ceea ce sugerează că unele alele specifice ar putea juca un rol important în severitatea bolii. Aceste alele se asociază cu o supresie a interferonului gamma (γ), ceea

ce face ca boala să progreseze mai rapid. HLA DQB1*0602 din contra – protejează caucazienii de forma severă a bolii.

Factori clinici asociați mamei

Mamele care au condiloame pe perioada sarcinii au un risc sporit de transmitere a bolii la copil. Travaliul cu o durată mai mult de zece ore este un factor de risc semnificativ în dezvoltarea papilomatozei laringiene la nou-născut. Wiatrak (2004) și colegii săi au arătat că condiloamele vulvare la mamă au un rol esențial în transmiterea bolii la copil, dar nu și o frecvență mai mare de intervenții chirurgicale. Chiar dacă operația cezariană scade riscul de transmitere a bolii, ea nu protejează în totalitate. Astfel, cazurile de papilomatoză dobândite după operația cezariană au fost deja clasificate ca fiind severe. Studiile anterioare au detectat până la 13,5 % de HPV în cordonul ombilical și între 5 % și 65 % în lichidul amniotic la femeile însărcinate.

Tabloul clinic și metodele de diagnostic

Există trei forme clinice ale bolii: juvenilă, cu debut la adult și debut la copil cu persistență în maturitate. Boala cu debut juvenil pare să fie mai agresivă și deseori necesită intervenții chirurgicale.

Leziunile se localizează mai frecvent la nivelul laringelui, atât la copii, cât și la maturi. Orice simptom laringian poate fi un semn de alarmă. În timpul copilăriei, diagnosticul se suspectează atunci când pacientul prezintă disconfort laringian, dispnee, răgușeală, stridor, disfonie, tuse cronică, infecții respiratorii recurente, disfagie. În cazuri grave se atestă cianoză, retard în dezvoltare. În tabloul clinic al papilomatozei laringiene are o deosebită importanță triada de simptome: răgușeală progresivă, stridor și detresă respiratorie. Simptomele sunt mai pronunțate la copii decât la maturi, dar acestea scad din intensitate la pubertate. La adulți, simptomul principal este răgușeala. Cu toate acestea, răgușeala poate fi o consecință a unei leziuni de dimensiuni mici cu localizare la nivelul corzilor vocale, dar papiloamele de dimensiuni mari pot să nu se manifeste timp îndelungat, fiind la distanță de corzile vocale.

În unele cazuri poate fi stabilită o extensie extralaringiană a bolii, sediul fiind cavitatea bucală, traheea, bronhiile și esofagul. Papiloamele parenchimului pulmonar apar foarte rar și în general sunt asimptomatice.

La bronhografie se prezintă ca niște noduli periferici necalcificați. Aceste leziuni se răspândesc, necrozează și se transformă în cavități deschise. În stadiile târzii se observă bronșectazii, pneumonii și o alterare progresivă și ireversibilă a țesutului pulmonar. Progresarea leziunilor la nivelul plămânilor este insidioasă și are o durată de mai mulți ani. În prezent nu este raportat niciun tratament activ al papilomatozei parenchimului pulmonar.

Stridorul și disfonia persistente și progresive, cu posibilă dezvoltare a insuficienței respiratorii, sunt principalele semne ale papilomatozei laringiene la copil. În lipsa unei insuficiențe respiratorii severe, este necesar de a discuta foarte atent cu părinții pentru a colecta anamneza. Părinții sunt întrebați referitor la simptomele observate, când au apărut, dacă a fost copilul intubat, posibilul traumatism al căilor respiratorii. Examinarea cu fibroscopul pune în evidență leziunile cu aspect verucos sau papilomatos. Pentru diagnosticul acestei leziuni sesile într-o culoare cu mucoasa adiacentă, examenul cu nazofibroscopul este mai puțin performant comparativ cu laringoscopia directă prin endoscopie rigidă cu anestezie generală. Acest examen trebuie realizat minuțios pentru a detecta chiar și cele mai mici leziuni care uneori se localizează pe fața inferioară a corzilor vocale. De asemenea, trebuie evitată orice iritație a mucoasei pentru a nu induce leziuni papilomatoase iatrogene. Traumatismul mucoasei infectate de virusul HPV duce la metaplazie cu risc sporit de apariție a papiloamelor.

Papiloamele pot avea sediu la orice nivel al tractului respirator, totuși laringele este afectat în 97,9 % cazuri, iar plămânii – în 2,5 % cazuri. Diagnosticul se face de obicei la vizualizarea excrescențelor verucoase și este confirmat prin biopsie în sala de operație. Histologic se prezintă ca o tumoare epitelială benignă cu un miez fibrovascular și este asociată cu paracheratoză, coilocitoză și acantoză. Deși papiloamele pot fi găsite oriunde pe tractul aerodigestiv, se pare că există o predilecție pentru zonele în care se atestă o joncțiune a epiteliiilor scuamos și ciliar. Aceasta include vestibulul nazal, suprafața nazofaringiană a palatului moale, regiunea medie a suprafeței laringiene a epiglotei, marginile superioare și inferioare ale ventriculelor, suprafața inferioară a corzilor

vocale, carina și pintenii bronșici. Virusul poate fi detectat chiar și în mucoasa normală adiacentă leziunii. Se consideră că aceasta asigură un rezervor pentru regenerarea papiloamelor.

Evoluția clinică a papilomatozei laringiene recurente variază de la un pacient la altul și este puțin previzibilă. Ea depinde de vârsta la diagnosticare, de localizarea papiloamelor, de tipul de HPV și de sechelele ce rămân după numeroase intervenții chirurgicale. Unii pacienți au remisiune spontană a bolii în timpul adolescenței, posibil legată de modificările endocrine la această vârstă sau de factori imunologici. La alți copii, boala persistă și la vârsta adultă, deși de multe ori severitatea și necesitatea în proceduri endoscopice se reduc treptat.

Diagnosticul se stabilește în baza tabloului clinic și a următoarelor investigații instrumentale:

- 1) laringoscopia directă;
- 2) laringotraheobronhoscopia;
- 3) biopsia – examenul histomorfopatologic, imunohistochimic.

Este obligatorie repetarea acestuia la fiecare reintervenție, pentru a controla menținerea caracterului benign al leziunii. În 4,2 % cazuri, la examenul histopatologic se determină malignizarea procesului patologic.

La examenul laringoscopic, papilomul pare o masă exofită pediculată, roz-roșiatică în cazul papiloamelor necheratinizate și albicioasă în cazul celor cheratinizate. Sunt situații în care tumorile multiple vegetante ocupă întreg endolaringele, fără a se putea preciza localizarea exactă sau locul de origine al papiloamelor.

Principii de tratament chirurgical și medicamentos

Tratamentul este complex, dar obținerea vindecării nu este o certitudine. Adesea în evoluția papilomatozei juvenile instalarea pubertății conduce la vindecare spontană. Terapia are două scopuri importante: tratarea simptomelor și evitarea obstrucției respiratorii, a sechelelor cicatriceale, cu păstrarea funcției laringiene și tratarea infecției cu HPV.

Tratamentul chirurgical de bază este excizia papiloamelor. În prezent sunt folosite tehnica chirurgicală cu microdebrider și diferite tipuri de laser (CO₂, KTP, laser cu colorant). Obiectivul este de a reduce

riscul de cicatrice iatrogenă, care este frecvent o consecință a intervențiilor numeroase din cauza recidivelor frecvente.

Tratamentul de elecție rămâne laringoscopia suspendată, cu ablația papiloamelor.

Vaporizarea cu laser CO₂ a patului restant se pare că permite scăderea numărului de recidive și, implicit, rezultate mai bune. Mulți autori ajung la concluzia că utilizarea penselor are un risc mai mic de apariție a cicatricilor decât utilizarea laserului CO₂. Ei propun ca la copiii de până la 10 ani să fie utilizată numai metoda clasică de înlăturare a papiloamelor.

Standardul curent este terapia chirurgicală cu excizia tuturor papiloamelor, păstrarea structurilor anatomice normale și limitarea cicatricilor. Tratamentul preferat al majorității specialiștilor este excizia papiloamelor cu laser CO₂ prin endoscopie laringiană. Această metodă a înlocuit instrumentele manuale folosite pentru excizia papiloamelor. Laserul CO₂ se bazează pe un mecanism de distrugere controlată a țesuturilor prin disecare și cauterizare. Există totuși riscul intraoperatoriu de a atinge cu laserul tubul endotraheal și de a provoca explozie, mai ales într-o atmosferă bogată în oxigen. Laserul se utilizează din anul 1970 cu scop de tratament al papiloamelor, iar după estimările unor autori, peste 90 % din specialiști folosesc această metodă [9].

Microchirurgia clasică permite ablația leziunilor friabile precum sunt papiloamele. Ea nu expune la arsura țesuturilor sănătoase și nu pune în pericol sonda de intubare traheală. Metoda permite palparea elementelor anatomice chiar la nivelul epiglotei. Dezavantajele acestei metode sunt hemoragia mai mare decât în cazul laserului și tehnic este dificil de excizat papiloamele cu localizare mai profundă. Asocierea laserului CO₂ cu tehnicile de microchirurgie clasică este posibilă și chiar recomandată de unii autori.

Tratamentul adjuvant se aplică cu scop de a diminua activitatea virală și de a ameliora imunitatea pacientului contra virusului HPV. Cercetările actuale se fac în direcția vaccinurilor și autovaccinurilor, medicamentelor antivirale și fototerapiei. Cele mai studiate pe loturi mari de pacienți sunt interferonul și cidofovirul. Niciun tratament adjuvant disponibil

în prezent nu permite eradicarea definitivă a virusului, dar s-a obținut un progres considerabil în domeniu prin limitarea recidivelor și a extensiei papiloamelor.

Metoda general acceptată de tratament de reducere a episoadelor de recidivă în papilomaroza juvenilă este terapia cu interferon. În prezent se folosesc în principal formele recombinante injectabile de interferoni. La copii, în special la vârsta fragedă, utilizarea pe termen lung a formelor injectabile provoacă în mod natural o reacție negativă. Din acest motiv, la copii este recomandabil să se utilizeze interferon recombinant sub formă de supozitoare rectale (viferon).

Sumând datele din literatură referitoare la patologia tumorală a căilor respiratorii superioare, se poate de constatat următoarele: majoritatea autorilor menționează factorul viral cu rol principal în etiologia bolii, acesta fiind virusul papiloma uman, genotipurile 6 și 11, care se depistează în 90-92 % cazuri și care își iau începutul din candidoamele genitiliilor de la mamă în timpul nașterii. Însă, mecanismele patogenetice ale dezvoltării acestei patologii nu au fost studiate suficient.

S-a demonstrat că cea mai frecventă localizare este laringele (90 %), răspândirea extralaringiană a fost identificată la 30 % din copii și numai în 16 % leziunile se răspândeau, în ordine descrescătoare a frecvenței, în cavitatea orală, trahee, bronhii și esofag. Acești bolnavi, alcătuind o parte importantă a ramurii de specialitate, au tendința spre dereglări respiratorii severe, cu obstrucția progresivă a căilor respiratorii, ce pune în pericol viața copilului.

Papilomatoza laringiană este o boală rară a tractului respirator superior, care poate avea o evoluție clinică dramatică și diversă. Deși unii pacienți se bucură de o remisiune spontană timpurie, alții suferă de recidive frecvente cu o durată de zeci de ani, la care uneori se adaugă complicații catastrofale, cum ar fi stenoza cronică cicatricială de laringe cu impunerea unei canule traheostomice sau de transformare malignă.

Actualmente nu există niciun tratament radical pentru această patologie. Metoda chirurgicală contribuie la dezobstrucția căilor respiratorii. Intervențiile chirurgicale repetate pot cauza sechele la nivelul

laringelui și uneori chiar diseminarea leziunilor papilomatoase. Impactul papilomatozei recidivante a laringelui asupra calității vieții copilului este semnificativ. Din aceste considerente, este necesar de a acorda o atenție deosebită pacienților cu papilomatoză recidivantă a laringelui.

Numărul majorat de pacienți cu astfel de maladie din ultimii ani, rezultatele tratamentului nu totdeauna satisfăcătoare, formează imperativul pentru a căuta noi metode de diagnostic în stadii timpurii, ceea ce ar permite elaborarea ulterioară a metodelor eficiente de tratament și de profilaxie.

Așadar, problema evaluării papilomatozei recidivante la copiii de vârstă fragedă este de actualitate în otorinolaringologia pediatrică.

6.2. Particularități de tratament al tumorilor benigne și al celor maligne în otorinolaringologia pediatrică

În cadrul Proiectului de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, la IP USMF Nicolae Testemițanu, Catedra de otorinolaringologie, cu localizare în sediul IMSP IMC, Clinica *Em. Coțaga*, secția de otorinolaringologie pediatrică a fost efectuat un studiu de cohortă longitudinal retrospectiv.

Criteriile de includere: au fost analizate toate fișele medicale (examene imagistice și histopatologice disponibile) ale pacienților cu formațiuni tumorale ale organelor ORL în vârstă de la nou-născut la 17 ani, tratați în perioada ianuarie 2020 – octombrie 2023.

Din datele reprezentate în tabelul 6.1 putem constata că o parte considerabilă din patologiile tumorale ORL la copii o constituie papilomatoza laringiană juvenilă. Mult mai rar sunt întâlnite formațiuni în regiunea nasului, faringelui și urechii.

Au fost selectați 45 de pacienți cu diagnosticul de papilomatoză laringiană juvenilă (PLJ). Examinarea clinico-funcțională a pacienților a inclus următoarele elemente: colectarea datelor anamnestice; examenul clinic; examenul otorinolaringologic; laringoscopia directă; biopsia – examenul histomorfopatologic, imunohistochimic.

Tabelul 6.1.

Tumori benigne înregistrate în anii 2020-2023

	Tipul tumorii	2023	2022	2021	2020
1.	Papilomatoză laringiană juvenilă	9	13	12	11
2.	Polipi nazali	2	3	4	5
3.	Polip coanal	2	2	1	3
4.	Chist al sinusului maxilar	3	4	4	5
5.	Chist auricular		1		1
5.	Chist cervical	1	1	2	2
	TOTAL	17	24	23	27

Metodele de diagnostic utilizate au fost: examenul clinic general, testele de laborator și examenul otorinolaringologic. Metodele de tratament au fost microlaringoscopia suspendată (MLSS) cu ablația papiloamelor și terapie medicamentoasă.

La prelucrarea datelor au fost aplicate și teste neparametrice de analiză: testarea diferențelor semnificative ale valorilor în baza criteriului t-Student. Analizei ulterioare au fost supuși numai acei indici care se aflau în intervalul probabilității de 95 % și mai mult ($p < 0,05$).

Analiza a condus la determinarea structurii, dinamicii și tendinței papilomatozei recidivante a laringelui la copiii din Republica Moldova. Sinteza a permis generalizarea rezultatelor analizate în mod complex, compararea acestora, evidențierea legăturilor cauzale, descoperirea legăturilor existente, formularea concluziilor și a propunerilor pentru implementarea rezultatelor obținute.

Rezultate obținute

Conform datelor obținute în urma analizei pacienților cu PLJ, repartitia pe sexe în lotul nostru de studiu a fost următoarea: 25 (62 %) de pacienți sunt de sex masculin și doar 20 (38 %) sunt de sex feminin, prin urmare, se observă, o predominare a băieților (*fig. 6.1*).

În ceea ce privește numărul de MLSS repartizate conform sexului pacientului, rezultatele arată că, din 149 de MLSS efectuate, băieții mai frecvent au urmat tratament chirurgical. Astfel, 25 de băieți au fost operați în total de 79 de ori (53%) și 20 de fete au fost operate de

70 de ori (47 %), (fig. 6.2).

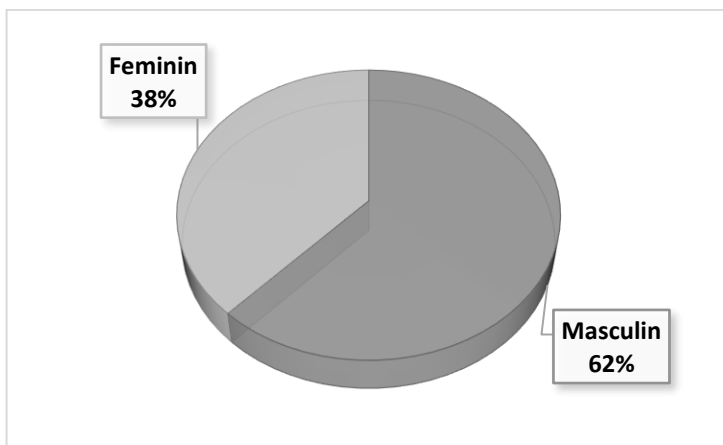


Figura 6.1. Repartizarea pacienților cu PLJ după sex

Analiza datelor obținute denotă că în 72 % din copii locuiesc în mediul rural, în comparație cu subiecții născuți în mediul urban (28 %), diferența fiind reprezentativă (fig. 6.3)

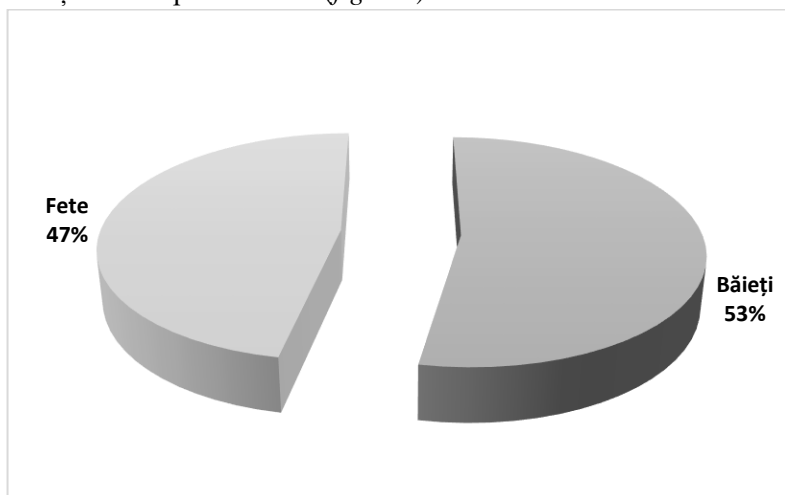


Figura 6.2. Numărul de MLSS repartizate conform sexului pacienților

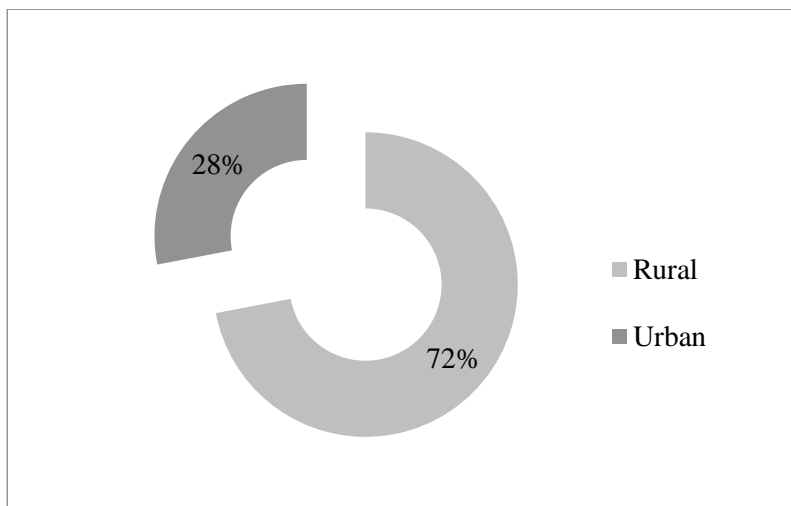


Figura 6.3. Repartizarea pacienților conform locului de trai

Analizând repartizarea după vârstă a pacienților cu papilomatoză laringiană juvenilă, s-a constatat că prevalează grupa de vârstă 1-3 ani (48 %), ceea ce constituie aproximativ jumătate din lotul total de bolnavi. ceea ce se explică, în literatura de specialitate, prin faptul că maladia regresează la pubertate.

Papilomatoza respiratorie recurentă poate afecta persoane de orice vârstă. În cohorta noastră, circa 48,3 % din pacienți au prezentat primele simptome înainte de vârsta de trei ani.

În continuarea studiului, a fost acordată o atenție deosebită simptomelor cum ar fi: disfonia, dispneea inspiratorie, disfonia cu dispnee inspiratorie. Rezultatele obținute demonstrează că în cazul copiilor cu papilomatoză respiratorie recurentă, 27 % au manifestat disfonie ca prim simptom cu care se adresează. Dispneea inspiratorie, la o voce normală, a fost prezentă la doar 4 % pacienți ca prim simptom. La un număr considerabil de bolnavi (69 %) era prezentă și disfonia, și dispneea inspiratorie.

Menționăm că, în general, atât disfonia, cât și dispneea inspiratorie în majoritatea cazurilor a coincis cu suprapunerea unui puseu viral, respectiv infecție de căi respiratorii superioare (*fig. 6.4*). Papiloamele

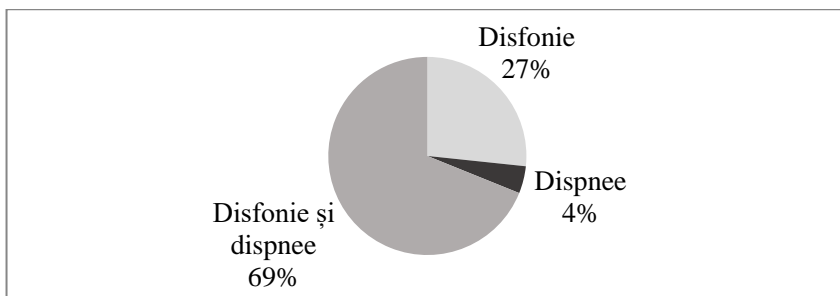


Figura 6.4. Pacienți cu disfonie sau/și dispnee

inițial apar în laringe, dar de multe ori pot fi afectate cavitatea nazală și cea bucală, faringele, traheea, plămâni, esofagul. Rezultatele cercetărilor efectuate asupra localizării topografice a papiloamelor relevă următoarele: a fost constatată afectarea corzilor vocale la 43 (96 %) pacienți din lotul de studiu. Comisura anterioară a fost afectată în 86 % cazuri. Benzi ventriculare s-au atestat în aproximativ 53 % cazuri. O localizare nu mai puțin importantă este epiglota – 40 % cazuri. La 22% din bolnavi a fost afectat spațiul subglotic, urmat de comisura posterioară cu 21 % (fig. 6.5).

Repartizarea pacienților după gradul de extindere a formațiunilor tumorale s-a efectuat conform clasificării propuse de I.V. Voznesenskaia. Sub forma de extindere a tumorii gradul I se subînțelege afectarea izolată a unei structuri anatomice (de exemplu, o coardă vocală) și se notează ca P (I); dacă tumoarea se extinde pe două unități anatomice identice după structură și funcție (ambele corzi vocale), se determină ca afectare limitată de gradul doi și se înregistrează ca P (II). În forma răspândită a procesului de gradul I, tumoarea se extinde pe diferite părți ale laringelui, care diferă după structura anatomică și funcție (corzile vocale, ventriculi, comisura anterioară, aritenozii, epiglota) și se înregistrează ca P III(I); în forma răspândită de gradul II, tumoarea ocupă toate etajele laringelui și se înregistrează ca P III(II). La răspândirea extralaringiană a papiloamelor se înregistrează ca P III(III).

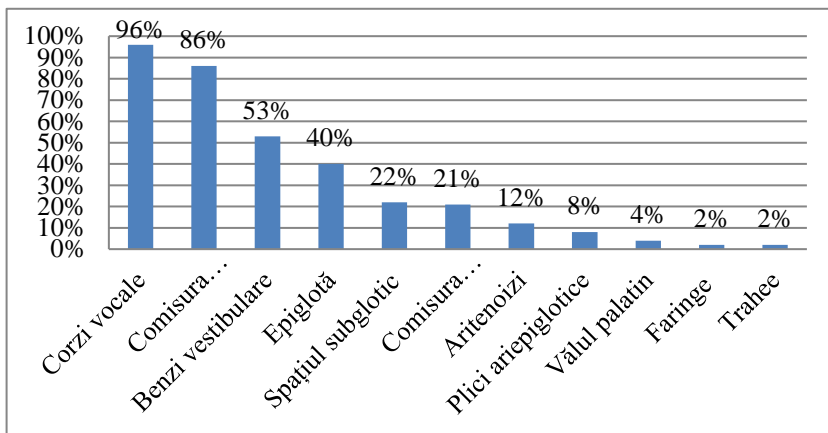


Figura 6.5. Localizarea topografică a papiloamelor

Conform acestei clasificări, pacienții au fost repartizați în modul următor: forma limitată II s-a constatat la 7 (15,5 %) copii, forma răspândită I – la 17 (37,8 %) pacienți, forma răspândită II – la 5 (33,3 %), forma răspândită III – la 6 (13,3 %) copii (fig. 6.6).

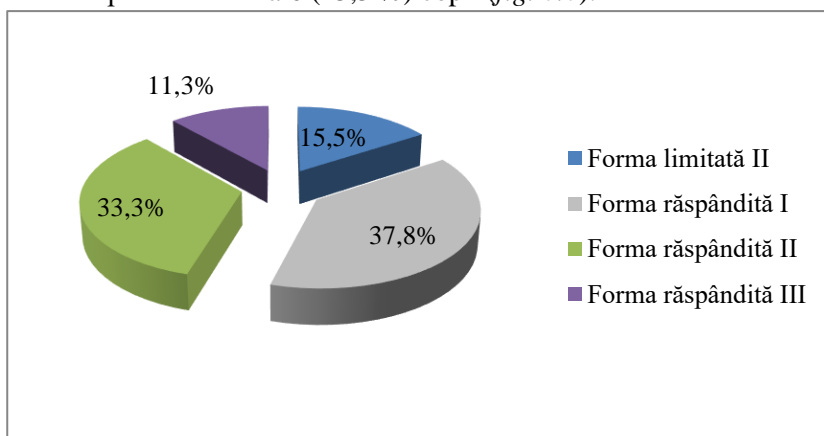


Figura 6.6. Repartizarea pacienților după gradul de extindere a formațiunilor tumorale

Studiul efectuat în secția ORL a confirmat că PLJ este o patologie recidivantă. Cei mai mulți pacienți (42,2 %) au suportat în medie 2-4 intervenții. Alți 15 (33,3 %) pacienți au avut o singură intervenție, 7 (15,5 %)

– între 5 și 7 intervenții, iar 4 pacienți (8,8 %) au fost operați de 7-10 ori (figura 6.7).

Studiul retrospectiv elucidează că numărul total de intervenții chirurgicale realizate în clinică are o tendință de scădere. Acest rezultat

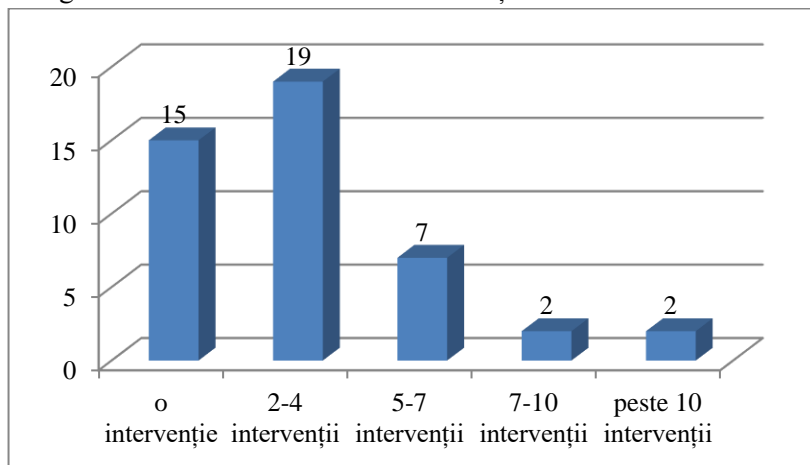


Figura 6.7. Numărul de intervenții chirurgicale în PLG

ar putea fi explicat prin controlul sistematic al femeilor înainte de sarcină și tratamentul condiloamelor acuminat. Alt factor ar fi reducerea numărului de populație.

Tumorile maligne ale regiunii ORL la copii au fost întâlnite mai rar și s-au referit la ureche.

Prezentare de caz

Cazul clicic 1. Pacientul P.C., de sex masculin, în vârstă de 6 ani este internat în mod planic în Clinica *Em. Coțaga*, secția ORL, cu acuze de respirație nazală dificilă, eliminări auriculare periodice din urechea stângă, scăderea moderată a auzului pe stânga. Obiectiv: otoscopic, conductul auditiv extern al urechii stângi e blocat de o formațiune polipoasă roz-pală, cu secreții mucopurulente neînsemnate.

După spitalizarea pacientului s-a efectuat examenul imagistic prin TC a oaselor temporale pentru stabilirea localizării tumorii și a tacticii de tratament (fig. 6.8) – opacifierea celulelor mastoideene și a canalului auditiv extern pe stânga, opacifierea a mai mult de 2/3 din nazofaringe.

A fost stabilit diagnosticul: hipertrofie adenoamigdaliană gr. II-III. Otită cronică supurată cu polip obturant al conductului auditiv extern pe stânga. A fost indicată intervenția chirurgicală: adenoamigdalotomie. Ablația polipului conductului auditiv extern pe stânga cu miringotomie și explorarea cavității timpanice. Macroscopic s-a determinat mucoasa îngroșată, polipos schimbată, secreții mucopurulente scunde. Urmează tratament complex postoperatoriu, după care este externat la domiciliu în stare generală satisfăcătoare.

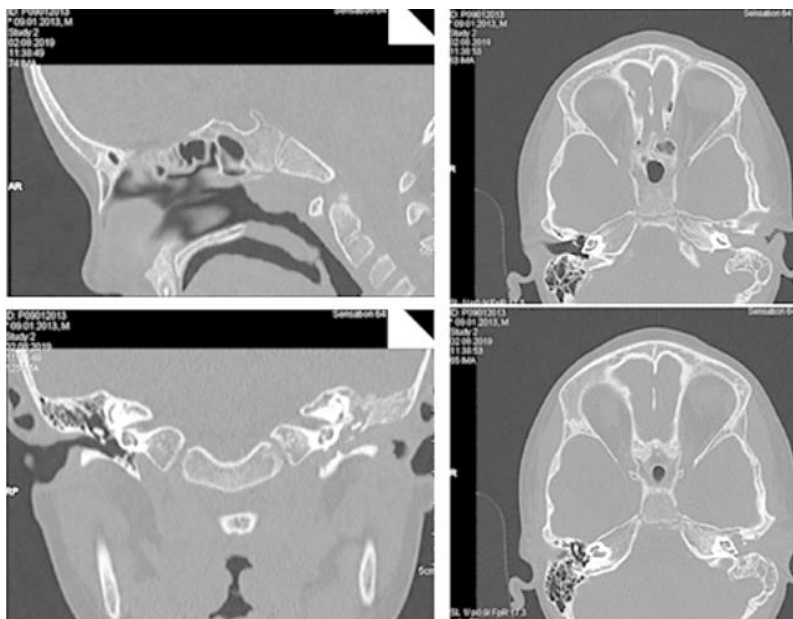


Figura 6.8. TC a oaselor temporale

După 10 zile este internat în mod urgent în Clinica ORL *Em. Coțaga* cu acuzele: asimetria feței, lipsa mimicii pe hemifața stângă, otodinie nesemnificativă pe stânga, cu accentuare la percuția mastoidei, hipoacuzie urechea stângă, eliminări purulente nesemnificative la nivelul urechii stângi, cefalee periodică.

Din spusele mamei, cu o zi în urmă au apărut otodinia pronunțată și pareza de nerv facial pe stânga. După administrarea unei doze de

ibuprofen, durerile și pareza au cedat semnificativ, după care în dimineața zilei până la spitalizare pareza de nerv facial s-a accentuat. Obiectiv: retroauricular pe stânga se determină o ușoară tumefacție cu hiperemie, sensibilă la palpare. Otoscopic: conductul auditiv extern pe stânga e blocat de o formațiune polipoasă, secreții mucopurulente moderate. a fost stabilit diagnosticul: mastoidită acută pe stânga. Otită cronică supurată pe stânga. Pareză de nerv facial pe stânga.

Se practică intervenția chirurgicală de urgență – aticoantromastoidotomia pe stânga. Intraoperatoriu: celulele mastoidiene, antrumul, aditus ad antrum și cavitatea timpanică invadate cu țesut patologic, mucoasa polipos modificată, mase cazeoase cu conținut purulent, care au fost înlăturate și prelevate pentru examen histologic. Lanțul osicular distrus. Cavitatea de evidare păstrată postoperatoriu deschisă, cu suturarea ulterioară a plăgii după șapte zile. Postoperatoriu: pareza nervului facial pe stânga se menține.

Între timp, se efectuează examenul imagistic prin RMN cerebrală cu următoarea concluzie: formațiuni de volum intracerebrale absente. Rezultatul histologic: proces inflamator granulomatos și polimorfocelular cu aspecte de granulații, unele fragmente parțial tapetate cu epiteliu scoamos. A urmat tratament conservativ, pareza de nerv facial cedează semnificativ. Pacientul este externat la domiciliu.

Peste 10 zile se prezintă la un consult postoperatoriu. Starea generală a copilului este apreciată ca gravă, cu acuze de cefalee pronunțată permanentă, slăbiciune generală, apatie, somnolență, otalgie nesemnificativă pe stânga, hipoacuzie urechea stângă, eliminări purulente scunde la nivelul urechii stângi, până la două episoade de vomă pe zi de șapte zile, fiind apreciate de către mama sa ca reacție la administrarea medicamentelor, ceea ce a determinat-o să nu solicite asistența medicală. Obiectiv: semne de pareză facială și meningiene nu se determină. Ganglionii limfatici occipitali posteriori de dimensiuni 0,4 x 0,4 cm, neaderenți, indolori la palpare, consistență elastică. Bolnavul este internat în secția de reanimare. Se efectuează RMN cerebrală cu contrast. Concluzie: date pentru component tisular patologic 46 x 44 x 43 mm, aspect malign la nivelul celulelor aerate mastoidiene și urechii medii pe

stânga. Extindere cu efect compresiv asupra lobului temporal pe stânga și emisfera cerebrală stângă fără semne certe de invadare. Invadarea sinusului transvers stâng (*fig. 6.9*).

Ținând cont de starea generală gravă și de rezultatele imagistice, a fost efectuată intervenția chirurgicală: Evidare petromastoidiană totală pe

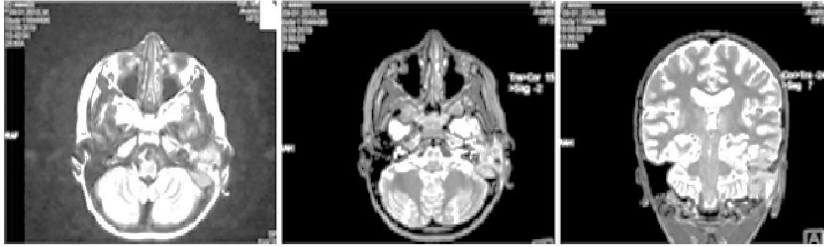


Figura 6.9. RMN cerebrală cu contrast

stânga, cu meatoplastie lărgită. Se pune în evidență cavitatea de evidare petromastoidiană cu conținut patologic tumoral, prelevat pentru examinare histopatologică, conținut purulent absent. S-a depistat defect în fosa cerebrală medie 0,6 x 0,8 cm, în fosa cerebrală posterioară 1 x 0,5 cm. Concluzia examenului histologic: țesuturile examinate sunt constituite din fragmente de țesut osos fibrilar, fragmente musculare și limfocelulare sugestive pentru limfom, cu particularități de infiltrație limfocelulară malignă în plastele musculare.



Figura 6.10. RMN cerebrală în dinamică

Pentru concretizarea tipului de limfom este necesară investigația

imunohistochimică. Concordat cu medicul-oncolog, pentru un tratament specializat bolnavul e transferat la Institutul Oncologic, Secția de oncohematologie pediatrică, unde a și fost inițiată chimioterapia, cu continuarea tratamentului în Clinica de Oncohematologie din Verona, Italia (șase cicluri de chimioterapie). Ultimele investigații ale pacientului nu atestă un metabolism patologic în zonele examinate ale corpului, semne de reparație tumorală lipsesc (*fig. 6.10*).

Cazul clinic 2. Pacientul B.A., de sex masculin, în vârstă de 3 ani, este internat de urgență în Departamentul de pediatrie al IMSP IMC, secția de neurologie, cu acuzele: asimetria feței (*fig. 6.11*), eliminări auriculare pe stânga, scăderea auzului pe stânga, dureri auriculare de 10-12 zile. Otoscopic: conductul auditiv extern pe stânga e blocat de o formațiune polipoasă roz-pală, cu secreții mucopurulente neînsemnate (*fig. 6.12*).



Figura 6.11. Pareză de nerv facial

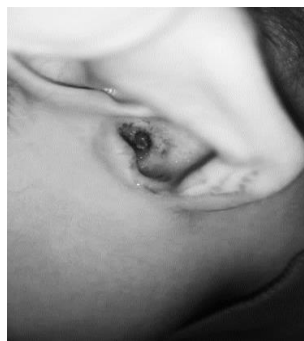


Figura 6.12. Formațiune polipoasă în conductul auditiv

Examenul imagistic depistează un proces expansiv extracranian de stâncă temporală, sugestiv mai mult pentru glomus timpanic sau condrosarcom. Otomastoidită pe stânga (*fig. 6.13*). Pacientul a fost consultat de medicul-oncolog, după care a fost transferat la Institutului Oncologic, Secția de oncohematologie pediatrică, pentru un tratament specializat, unde a și fost inițiată chimioterapia.

Cazul clinic 3. Pacientul G.A., de sex masculin, în vârstă de 4 ani, internat în mod urgent în secția ORL a Clinicii *Em. Coțaga* cu

următoarele acuze: cefalee, vomă repetată, sindrom bulbar, somnolență, scor Glasgow 12 p., asimetria feței, scăderea auzului, dureri auriculare. Se consideră bolnav de aproximativ 5-7 zile. Obiectiv: asimetria feței, poziția forțată, fotofobie; la palpare și percuție, în regiunea retroauriculară pe stânga dureri nu se atestă. Otoscopic: conductul auditiv extern pe stânga larg, liber, membrana timpanică cu aspect violaceu, nivelată. Examenul imagistic cerebral demonstrează tromboză purulentă

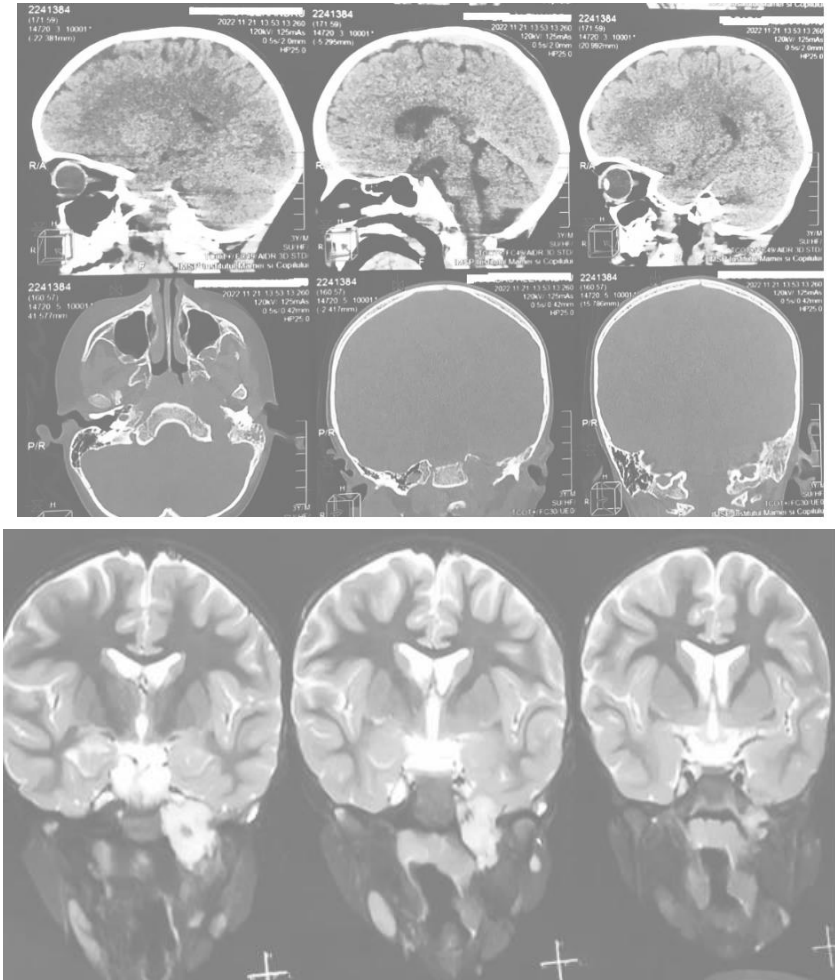


Figura 6.13. Proces expansiv extracranian de stâncă temporală

a sinusului cavernos pe stânga (posibil otogen?). Dilatare chistiformă a cisternei retrocerebeloase. Otită medie și mastoidită pe stânga, în asociere cu eroziune pronunțată a osului temporal la nivelul piramidei. Plagiocefalie pozițională unilaterală posterior pe stânga. Diagnosticul clinic: otită medie acută supurată pe stânga. Meningoencefalită acută de etiologie mixtă. Encefalită la trunchiul cerebral. Sinustromboză pe stânga. Pneumonie acută bilaterală polisegmentară, complicată cu sindrom toxic. Formațiune de volum a urechii medii pe stânga?

A suportat intervenție chirurgicală: evidare petromastoidiană pe stânga. Antrumul, cavitatea timpanică cu conținut patologic, care invadează sistemul osicular, canalul nervului facial, cu continuare spre tuba auditivă. S-a prelevat țesut pentru examenul histologic. A fost cerut consultul medicului-neurochirurg, fiind recomandată rezonanța magnetică nucleară. Ca rezultat, se atestă un proces expansiv al regiunii osului temporal stâng, cu extinderea în spațiul carotidian stâng, canalul auditiv stâng, unghiul pontocerebelar stâng, cu extindere nodulară neuniformă pe foițele meningiene adiacente, preontin și pe conturul lateral al sinusului cavernos stâng (fig. 6.14).

Bolnavul este transferat în Departamentul de chirurgie al IMSP IMC, secția de neurochirurgie, pentru tratament specializat.

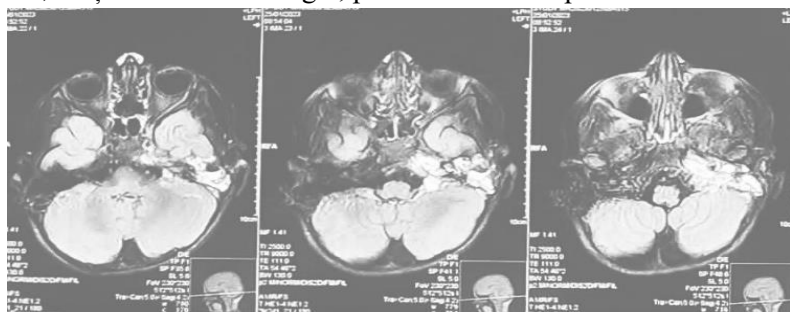


Figura 6.14. Proces expansiv al regiunii osului temporal stâng

6.3. Concluzii

Diagnosticul tumorilor necesită o atenție sporită, vigilența medicilor de diferite specialități și o abordare personalizată. Persistența și severitatea unui simptom trebuie considerate ca o prezentare malignă. Astfel,

dacă se suspectează un proces de volum, pacientul ar trebui să fie examinat folosind toate metodele moderne de cercetare disponibile, pentru a determina amploarea procesului tumoral. De asemenea, este necesară biopsia obligatorie a formațiunii, cu un studiu imunohistochimic.

Bibliografie

1. Ababii I., Cabac V., Danilov L., Osman V. Papilomatoza laringelui la copii – experiența Clinicii ORL pentru copii. In: *Conf. Naț. ORL cu participare internaț. Vol. de rezum.* Constanța, 2007, pp. 41-42.
2. Anca A., Zaineal V., Marinescu A. ș.a. Rolul tratamentului chirurgical în papilomatoza laringiană. In: *Congresul Național de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială cu Participare Internațională. Volum de rezumate.* 2018, pp. 58-59. ISSN 2537-3277, ISSN-L 2537-3277.
3. Armstrong L.R., Derkay C.S., Reeves W.C. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. In: *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.*, 1999, vol. 125(7), pp. 743-748.
4. Burk R.D., et al. Classification and nomenclature system for Human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages. In: *Acta Dermatovenerol.*, 2011, vol. 20(3), pp. 113-123.
5. Campisi P., Hawkes M., Simpson K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. In: *Laryngoscope*, 2010, vol. 120(6), pp. 1233-1245.
6. Carvalho C.M., et al. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. In: *Acta Otolaryngol.*, 2009, vol. 129(4), pp. 462-470.
7. Chadha N.K., et al. The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. In: *Otolaryngol. Head Neck. Surg.*, 2010, vol. 143(5), pp. 685-690.
8. Cuello G., Sánchez G.I., Jaramillo R., et al. Clinical characteristics and HPV type in recurrent respiratory papillomatosis in Colombia. In: *Salud Pública de México*, 2013, nr. 55(4), pp. 416-420. Derkay C.S., Darrow D. Recurrent Respiratory Papillomatosis. In: *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2006, vol. 115, pp. 1-11.
9. Donne A.J., et al. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. In: *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2010, vol. 74(1), pp. 7-14.
10. Egorov V., Mustafaev D., Kochneva A. Papillomatosis of the larynx in

- children: the current state of the problem. In: *Vestnik Oto-Rino-Laringologhii*, 2018, vol. 83(5), pp. 84-90.
11. Grøn A.L., Schultz J.H., Abildgaard J. Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis. In: *Ugeskr. Laeger.*, 2011, vol. 173(7), pp. 506-507.
 12. Hermann J.S., Pontes P., Weckx L.M., et al. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. Original article. In: *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2012, vol. 58(2), pp. 204-208.
 13. Ilmarinen T., Nissilä H., Rihkanen H., et al. Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. In: *Laryngoscope*, 2011, vol. 121(4), pp. 846-851.
 14. Kanazawa T., Fukushima N., Imayoshi Sh., et al. Rare case of malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis associated with human papillomavirus type 6 infection and p53 overexpression. In: *Springer Plus*, 2013, vol. 2, pp. 153-161.
 15. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. In: *Case Rep. Oncol.*, 2011, vol. 4(1), pp. 162-171.
 16. Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A., Perich B. The benign tumours and tumour-like conditions of the sino-nasal region in the children. In: *Russian Rhinology*, 2019, vol. 27(1), pp. 41-48.
 17. Kurita T., Umeno H., Chitose S., Ueda Y., Nakashima T. Laryngeal papillomatosis: a statistical analysis of 60 cases. In: *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2015, vol. 118(3), pp. 192-200.
 18. Michel R.M., San Giorgi, Helder H.M., et al. The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. In: *J. Laryngoscope*, 2016, vol. 126(10), pp. 2330-2339.
 19. *Otorinolaringologie: manual* (col. aut.: Ion Ababii, Mihail Maniuc, Alexandru Sandul ș.a., USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2019. 430 p.
 20. Peter Kin, Cho Goon, Lars-Uwe Scholtz, Holger Sudhoff. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) – time for a reckoning? In: *J. Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2017, vol. 2(4), pp. 184-186.
 21. Shetty N., Prabhash K., Joshi A., et al. Case of childhood laryngeal papillomatosis with metastatic carcinoma esophagus in adulthood. In: *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, 2013, vol. 34, pp. 34-37.
 22. Silverberg M.J., et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenileonset recurrent respiratory papillomatosis. In: *Obstet. Gynecol.*, 2003, vol. 101(4), pp. 645-645.

23. Wiatrak B.J., et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. In: *Laryngoscope*, 2004, vol. 114(11 Pt. 2, Suppl. 104), pp. 1-23.
24. Колесникова О.М. Ассоциация тяжелого течения респираторного папилломатоза с определенными HLA-DQ аллелями. В: *Вестник оториноларингологии*, 2016, № 4, с. 31-33.
25. Свистушкин В., Мустафаев Д. Папилломатоз гортани: современное состояние проблемы. В: *Вестник оториноларингологии*, 2013, № 2, с. 79-85.

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE, DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR INTRACRANIENE LA COPII

Ala Bajurea, Anatol Litovcenco, Maxim Sula, Angela Leancă

7.1. Introducere

Tumorile cerebrale ale sistemului nervos central constituie 2,5-3,5 la 100.000 de copii anual și, prin urmare, constituie o parte majoră a practicii zilnice în oncologia pediatrică. După leucemiile acute limfoblaste, tumorile primare ale sistemului nervos central ocupă locul doi ca frecvență a malignităților în pediatrie. În Republica Moldova, în structura cauzelor mortalității prin tumori maligne în populația minorilor, locul I îl ocupă tumorile organelor hematopoietice și ale sistemului limfoid (53,5 %), apoi urmează tumorile creierului și oaselor (14,0 %), neuroblastoamele (7,4-8,0 %). Tumorile cerebrale sunt extrem de eterogene în ceea ce privește țesutul, localizarea, modul de răspândire, manifestările clinice și vârsta apariției (de la perioada neonatală până la adolescență). Tumorile intracerebrale la copii pot proveni, teoretic, din orice structură: creier, meninge, glanda hipofizară, craniu, eventual țesut embrionar rezidual.

În funcție de localizarea lor față de tentoriu, tumorile se clasifică în tumori *supratentoriale* și tumori *infratentoriale*. Conform statisticilor, 60 % din tumorile intracerebrale la copii sunt situate infratentorial. La micuții de până la trei ani, în majoritatea cazurilor, sunt localizate supratentorial. După această vârstă, predomină tumorile de fosă posterioară. Cele situate intraventricular, la nivelul fosei posterioare, sunt asociate de o hidrocefalie secundară, obstructivă. La baza tuturor clasificărilor se află examenul histopatologic. Această investigație este considerată standartul de aur în stabilirea diagnosticului. În categoria tumorilor „benigne” intră craniofaringioamele, meningioamele și glioamele bine diferențiate. Tumorile gliale provin din astrocite, oligodendrocite, endimocite, celulele plexului coroidian și prezintă

grade foarte variabile de malignitate, ce reflectă tranziția de la benign (gradul I) la înalt malign (gradul IV). Gliomele maligne (în special glioblastomele) sunt considerate gliome difuze, fiind extrem de invazive în țesutul cerebral emergent. Clasificarea gliomelor conform autorilor se face după principiul T1-T4, având în vedere dimensiunile tumorii și invazia structurilor adiacente.

În etapa de stabilire a diagnosticului și la alegerea tacticii de tratament, se acordă o atenție deosebită TC cerebrale, IRM cerebrale, care sunt de elecție în monitorizarea și evaluarea stării structurilor cerebrale în perioada pre- și postoperatorie timpurie și târzie. Odată cu dezvoltarea tehnico-științifică, o valoare aparte are tomografia cu emisie de pozitroni (PET) – unica investigație capabilă de a diferenția formațiunile tumorale restante de zone cicatriciale cerebrale și care înlătură probabilitatea unei operații repetate.

Metodele de tratament al tumorilor intracerebrale s-au dezvoltat rapid în ultimele decenii. Pionierii neurochirurgiei au fost Cushing, Dandy, Keen, MacEwen și Horsley, care au pus bazele tratamentului chirurgical al tumorilor intracerebrale. Planificarea corectă preoperatorie include analiza și selectarea metodei de înlăturare radicală sau subtotală a tumorilor în conformitate cu cea de minimizare a deficitului neurologic postoperatoriu, prin identificarea intraoperatorie a centrilor importanți, și permit planificarea abordului chirurgical optim în etapa preoperatorie, optimizarea accesului chirurgical către tumorile din aceste localizări. Traumarea creierului în timpul intervențiilor neurochirurgicale poate fi prevenită dacă se practică reconstrucția tridimensională a câmpului operatoriu, ghidajul sonografic, monitoringul intraoperatoriu, vizualizarea structurilor anatomice ale vaselor mari.

Neurochirurgia modernă utilizează pe scară largă chirurgia fără bisturiu – radiochirurgia sau sistemul tehnologic CyberKnife, o metodă sofisticată, neinvazivă, ce presupune administrarea, cu o precizie foarte mare, a dozelor mari de iradiere în zona țintită. Această procedură este recomandată în cazul tumorilor de dimensiuni mici, situate în zonele cerebrale greu accesibile sau cu rata de afectare neurologică postoperatorie semnificativă. De asemenea, intervențiile prin

radiochirurgie se pot indica în cazul tumorilor restante. Dacă în perioada lui Cushing (1938) se pleda pentru utilizarea unei ablații radicale maxime a tumorii, în prezent, conform datelor cercetătorilor contemporani, rezecția maximală a tumorii se practică în următoarele condiții medicale, confirmate imagistic: volumul și caracterul infiltrativ al tumorii, stabilirea zonei de delimitare a tumorii față de țesutul cerebral sănătos. Această abordare profesională crește rata de supraviețuire a pacientului, reduce semnificativ gradul de invalidizare, sunt demonstrate rezultate bune la chimioterapie, ca urmare a penetrabilității barierei hematoencefalice în zona perifocală, ceea ce duce la o sensibilitate mai pronunțată la tratamentul medicamentos. Pentru rezolvarea cazului este necesară participarea unei echipe multidisciplinare, alcătuite din pediatru, oncolog, imagist, neurochirurg, neurolog și psiholog.

7.2. Evaluarea tumorilor neurochirurgicale la copii. Prezentare de caz

În cadrul Proiectului de Stat *Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii*, IP USMF Nicolae Testemițanu, în secția de neurochirurgie a IMSP IMC a fost efectuat un studiu de cohortă longitudinal retrospectiv. Acest studiu prezintă o analiză retrospectivă, precum și experiența noastră cu privire la tumorile intracraniene la copii. Criteriile de includere au fost: pacienți în vârstă de 0-18 ani cu diagnosticul stabilit de tumoare intracraniană, tratați în perioada 2019 – noiembrie 2023. Pentru efectuarea studiului au fost folosite fișele de staționar ale pacienților internați și tratați chirurgical, buletinele de investigații imagistice, protocoalele operatorii, rezultatele examenelor histopatologice.

Lotul de studiu a fost constituit din 81 de copii: 21 cu vârsta <3 ani și 60 cu vârsta >3 ani (*fig. 7.2*), dintre care 55 (68 %) băieți și 26 (32 %) fete (*fig. 7.1*). În funcție de localizare prevalează tumorile infratentoriale – 49 (60,4 %), urmează apoi cele supratentoriale – 32 (39,5 %) cazuri (*fig. 7.3*). Studiul histopatologic a decelat preponderența meduloblastomelor – 23 (28,4 %) cazuri și a astrocitoamelor – 22 (27,1 %). Tratamentul a fost complex: chirurgical, radioterapeutic și chimio-

rapeutic. S-au efectuat 76 de intervenții chirurgicale: ablația totală a tumorii – 23, ablația subtotală – 22, implantarea șuntului ventriculo-peritoneal – 4, ventriculocisternostomie – 1, neoperabile – 8 cazuri.

Tabelul 7.1.

Datele generale din secția de neurochirurgie a IMSP IMC, CȘPCP
Natalia Gheorghiu

Anii	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Total pacienți cu tumori internați	12	20	19	19	11	81
Distribuirea tumorilor intracraniene după vârstă:						
<3 ani	3	6	3	4	5	21
>3 ani	9	14	16	15	6	60
Incidența tumorilor intracraniene după sex M:F	8:4	10:10	12:7	14:5	11:0	55:26
După localizarea anatomică:						
tumori supratentoriale	5	7	8	8	4	32
tumori subtentoriale	7	8	9	11	5	40
de trunchi cerebral	0	5	2	0	2	9
Intervenții chirurgicale:	12	16	17	22	9	76
ablație totală	7	8	7	17	6	45
ablație subtotală	5	7	10	2	2	26
ventriculocisternostomie	0	1	0	0	0	1
implantarea șuntului ventriculoperitoneal	0	0	0	3	1	4
Cazuri neoperabile	0	4	2	0	2	8

Tabelul 7.2.

Repartizarea tumorilor intracraniene după natura histopatologică

Natura histopatologică	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Astrocitom gr. II		3	2		1	6
Astrocitom pilocitic	2	2	2	2	1	9
Astrocitom fibrilar		2	1	1	2	6
Astrocitom protoplasmic		1				1
Meduloblastom	6	3	7	5	2	23
Glioblastom		1				1
Gangliom de grad jos		1				1

Oligoastrociotom		1				1
Ganglioblastom		1				1
Teratom cu transformare malignă gr. IV		1				1
Ependimom	1			2		3
Ependimom anaplazic	2	1	2			5
Oligodendrogliom				1		1
Hemangiopericitom			1			1
Craniofaringiom	1	2		4	1	8
Cordom			1			1
Neurinom			1			1
Tumori metastatice		1				1
Glioame de trunchi			2	2	2	6
Papilomul plexului coroid				1	1	2
Limfom malign				1	1	2

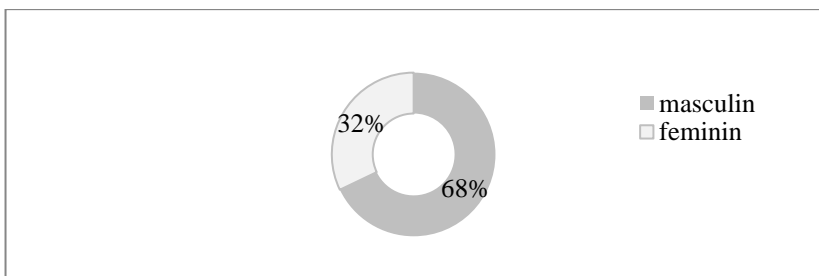


Figura 7.1. Incidența tumorilor intracraniene după sex

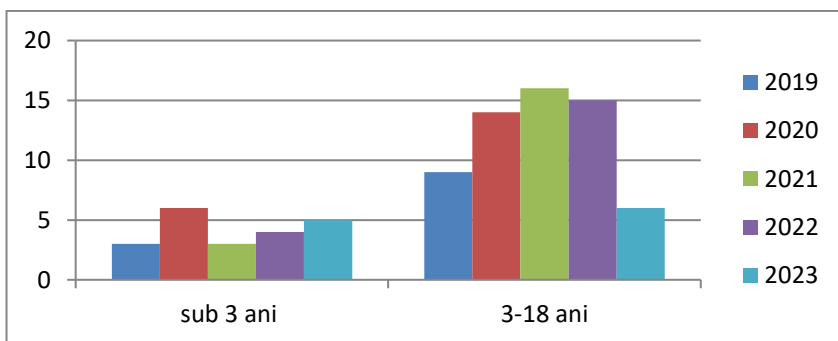


Figura 7.2. Distribuția tumorilor intracraniene după vârstă

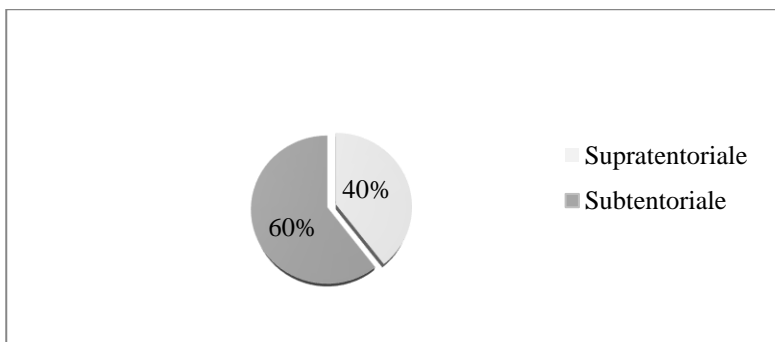


Figura 7.3. Distribuția tumorilor intracraniene după localizarea anatomică

Prezentare de caz

Meduloblastomul este o tumoră malignă întâlnită aproape în exclusivitate la copil, constituie 15-20 % din tumorile primare la copii, 1/3 din toate tumorile subtentoriale, localizat în 75 % cazuri pe linia medie, 25 % – lateral, băieții fiind de două ori mai afectați decât fetele.

Pacientul V., băiat, vârsta de 17 ani, din mediul rural, internat în secția de neurochirurgie a IMSP Institutului Mamei și Copilului cu acuze de cefalee pronunțată, dereglări de mers, vomă repetate, slăbiciune generală. Din istoricul bolii: pe parcursul ultimelor șase luni, copilul prezenta cefalee periodică, vomă repetate, tulburări de echilibru. Examenul neurologic pune în evidență hipotonie marcată în membre, sindrom bulbar, ataxie cerebeloasă, tulburări de mers. ROT D=S diminuate, meningism moderat. Examenul prin TC cerebrală a evidențiat un proces expansiv la nivelul fosei cerebrale posterioare (*fig. 7.4*).

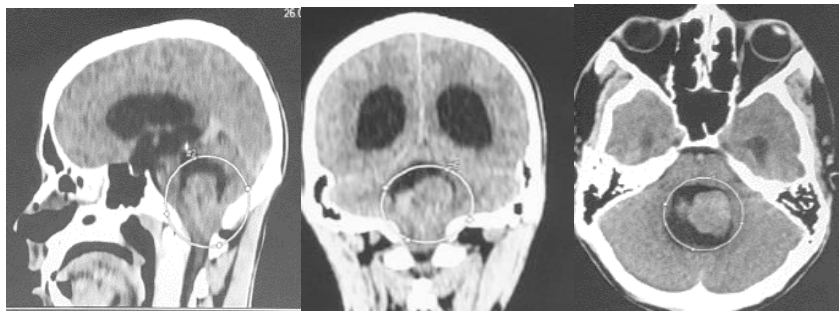


Figura 7.4. TC cerebrală preoperatorie

Pentru stabilirea diagnosticului și a tacticii de tratament, se investighează și prin RMN cerebrală cu substanță de contrast: date sugestive pentru proces expansiv intracranian (tumoare) de fosă cerebrală posterioară, la nivelul ventriculului IV hidrocefalie obstructivă triventriculară (fig. 7.5).

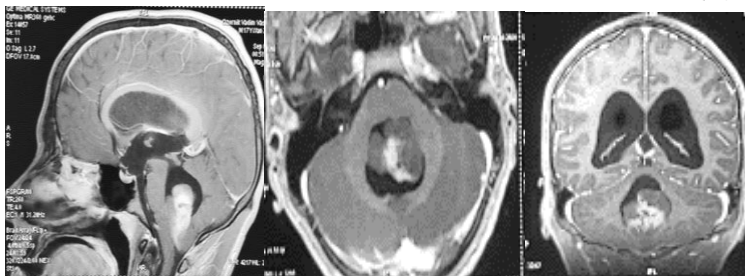


Figura 7.5. RMN cerebrală cu substanță de contrast, preoperatoriu

După confirmarea diagnosticului de proces expansiv (tumoare) intracranian de fosă cerebrală posterioară la nivelul ventriculului IV, hidrocefalie obstructivă triventriculară, sindrom cerebelos-atactic pronunțat, s-a intervenit chirurgical în două etape unimomentan: drenajul ventricular extern și ablația tumorii prin abord suboccipital median.

Aspectul macroscopic (fig. 7.6 a) și examenul histopatologic (fig. 7.6 b) definesc diagnosticul final al formațiunii ca meduloblastom desmoplazic.

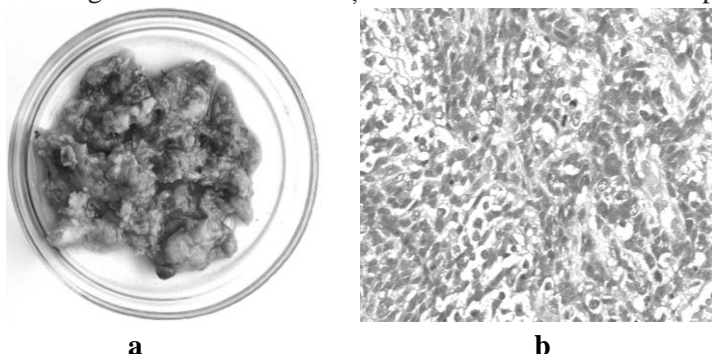


Figura 7.6. Aspect macroscopic (a); examen histopatologic (b)

Evoluția postoperatorie a pacientului a fost stabilă, fără complicații, cu cicatrizare primară a plăgii. Examenul neurologic evidențiază ataxie ușoară regresată la externare. Pacientul a fost îndreptat la IMSP Institutul

Oncologic pentru continuarea tratamentului. În dinamică – fără acuze și regresare toatălă a deficitului neurologic. La o lună (*fig. 7.7*) și la patru luni (*fig. 7.8*) după intervenție se atestă un rezultat imagistic satisfăcător, în care nu se relevă tumoră restantă sau recidivantă.

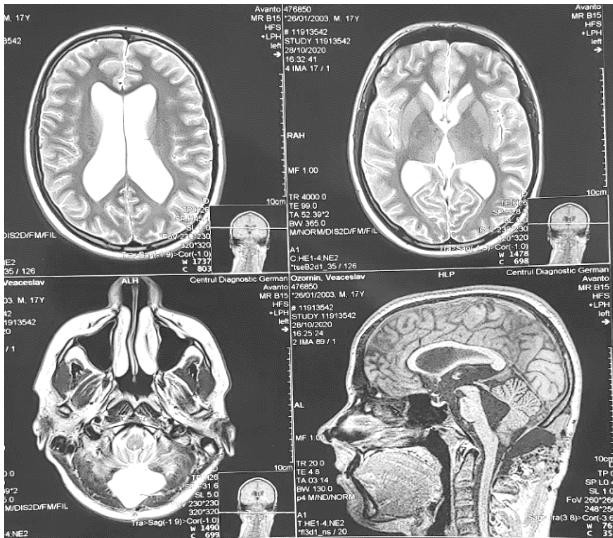


Figura 7.7. IRM cerebrală cu substanță de contrast, peste o lună postoperatoriu

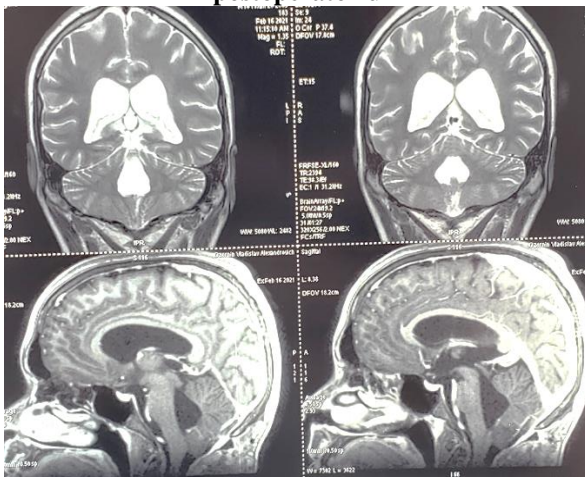


Figura 7.8. IRM cerebrală cu substanță de contrast, peste 4 luni postoperatoriu

Concluzii

Abordarea multidisciplinară, personalizată și eficientizarea screeningului și diagnosticului timpuriu, aplicarea multimodală a tratamentului, ce cuprinde asocierea chirurgiei cu radioterapia și chimioterapia, asigură obținerea unui rezultat satisfăcător, cu îmbunătățirea calității vieții și un prognostic mult mai bun.

Bibliografie

1. Battistella P.A., Ruffilli R., Viero F., et al. Brain tumors: classification and clinical aspects. In: *Pediatr. Med. Chir.*, 1990, vol. V(12), pp. 33-39.
2. Cohen M.E., Duffner P.K. (eds). *Brain Tumours in children. Principles of diagnosis and treatment* (2nd ed.). New York: Raven Press. 1994, pp. 127-146.
3. Țibîrnă Gh., Gudumac E., Mereuță I. ș.a. Epidemiologia tumorilor benigne și maligne la copii în Republica Moldova (1 an de activitate – 2020). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, vol. 2(70), pp. 8-23.
4. Abdul Rashid Bhat, Muhammed Afzal Wani, Altaf Rehman Kirmani. Infratentorial brain tumor subtypes in children and adults-surgical outcome in an ethnic population with a single regional tertiary center. In: *Chinese Neurosurgical Journal*, 2022, vol. 2, p. 10.
5. Corti C., Urgesi C., Massimino M., et al. Effects of supratentorial and infratentorial tumor location on cognitive functioning of children with brain tumor. In: *Childs Nerv. Syst.*, 2020.
6. Desandes E., Clavel J., Berger C., et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. In: *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, vol. 43, pp. 749-757.
7. Michaelis J., Kaletsch U., Kaatsch P. Epidemiology of childhood brain tumour. In: *Zentralbl. Neurochir.*, 2000, vol. 61, pp. 80-87.
8. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L., et al. *SEER cancer statistics review 1975-2000*. Bethesda, National Cancer Institute, 2000. 224 p.
9. Stiller C.A., Bunch K.J. Brain and spinal tumours in children aged two years incidence and survival in Britain, 1971-1985. In: *Br. J. Cancer*, 1992, vol. 66, pp. 550-553.
10. Heideman R.L., Packer R.J., Albright L.A., et al. *Tumors of the central nervous system. In „principles and practice of pediatric oncology”*. Eds. P.A. Pizzo, D.G. Poplack. J.B. Lippincott, 1989, pp. 505-553.
11. Özek M.M., Cinalli G., Maixner W., Sainte-Rose C. *Posterior fossa tumors at children*. Springer. Int. Pub. Swit. 2015, pp. 813-814.
12. Pollack I.F. Brain tumors. In: *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 331, pp. 1500-1507.
13. Popeia D. Tumors of central nervous system at child and teenager. In: *Rom. Pediat. J.*, 2009, vol. 2, p. 64.

14. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяный Н.И. Проблемы современной нейроонкологии. В: *Журн. АМН України*. 1999, т. 5(3), с. 426-441.
- 14 Зозуля Ю.А. *Глиомы головного мозга*. К.: УИПК „ЕксОб”, 2007. 636 с.
- 15 Alok Jaju, Kristen W. Yeom, Maura E. Ryan. MR Imaging of Pediatric Brain Tumors. In: *Diagnostics*, 2022, vol. 12(4), p. 961.
- 16 Angela Leanca, Timirgaz Valriu. Evaluarea tratamentului chirurgical al copiilor cu tumori intracerebrale asociate de hidrocefalie obstructivă (Revista literaturii). In: *BASM*, 2017, vol. 5(57), pp. 116-122.
- 17 Angela Leanca. Managementul copiilor cu tumori intracerebrale. In: *BASM*, 2021, vol. 2(70), pp. 91-96.
- 18 Ala Bajurea, Anatolii Litovcenco. Tumorile intracerebrale la copii. In: *Congresul consacrat aniversării a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020, pp. 626-627.
- 19 Alston R.D., Newton R., Kelsey A., et al. Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: Incidence and survival. In: *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2003, vol. 45, pp. 308-314.
- 20 Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. In: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2005, vol. 5, pp. 416-418.
- 21 Anna Boethun, Nadja Hawwa Vissing, Jon Foss-Skiftesvik. CNS infection in children with brain tumors: adding ventriculostomy to brain tumor resection increases risk more than 20-fold. In: *Child's Nervous System*, 2023.
- 22 Aukema E.J., Schouten-van Meeteren A.Y., Last B.F., Maurice-Stam H., Grootenhuis M.A. Childhood brain tumor survivors at risk for impaired health-related quality of life. In: *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2013.
- 23 Bell H., Ownsworth T., Lloyd O., Sheeran N., Chambers S. A systematic review of factors related to children's quality of life and mental health after brain tumor. In: *Psychooncology*, 2018.
- 24 Bhavya Pahwa, Deepak Agrawal. LINC-02. Gamma Knife Radiosurgery as an efficacious treatment for Pediatric Central Nervous System Tumors: A Retrospective Study of 61 Neoplasms. In: *Neuro-Oncology*, 2022.
- 25 Bleeker F.E., Hopman S.M., Merks J.H., Aalfs C.M., Hennekam R.C. Brain tumors and syndromes in children. In: *Neuropediatrics*, 2014.
- 26 Bornhorst M., Frappaz D., Packer R.J. Pilocytic astrocytomas. In: *Handb. Clin. Neurol.*, 2016.
- 27 Bouffet E., Lafay-Cousin L. Infant brain trials: Beyond feasibility. In: *Neuro-Oncol.*, 2022.
- 28 Brasme J.F., Chaulmeau M., Doz F., et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-base study. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2011, vol. 171, pp. 25-32.
- 29 Brown C.E., Bucktrout S., Butterfield L.H., et al. The future of cancer immunotherapy for brain tumors: a collaborative workshop. In: *J. Transl.*

- Med.*, 2022.
- 30 Cacciotti C., Fleming A., Duckworth J., et al. Late effects care for childhood brain Tumor Survivors: A Quality-Improvement Initiative. In: *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2022.
 - 31 Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar meduloblastomas. In: *Radiology*, 1969, vol. 93, pp. 1351-1359.
 - 32 Chitnis S., Hosseini R., Xie P. Brain tumor classification based on neural architecture search. In: *Sci. Rep.*, 2022.
 - 33 Christopher W. Mount, Luis Nicolas Gonzalez Castro. Advances in Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapies for the Treatment of Primary Brain Tumors. In: *Antibodies*, 2022, vol. 11(2), p. 31.
 - 34 Ciurea A.V., Iencean M.St. *Actualități în tumorile intracraniene*. București: Ed. Universitară, 2011.
 - 35 Clara Guido, Clara Baldari, Ilaria Elena Palamà. Nanoparticles for Diagnosis and Target Therapy in Pediatric Brain Cancers. In: *Diagnostics*, 2022.
 - 36 Conicella E., Raucci U., Vanacore N., et al. The child with headache in a pediatric emergency department. In: *Headache*, 2008, vol. 48, pp. 1005-1011.
 - 37 Cornejo P., Feygin T., Vaughn J., et al. Imaging of fetal brain tumors. In: *Pediatr. Radiol.*, 2020.
 - 38 Cotter J.A., Szymanski L.J., Pawel B.R., Judkins A.R. Intraoperative Diagnosis for Pediatric Brain Tumors. In: *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2022.
 - 39 Dagoberto Estevez-Ordonez, Sam E. Gary, James M. Johnston, et al.. Immunotherapy for Pediatric Brain and Spine Tumors: Current State and Future Directions. In: *Pediatric Neurosurgery*, 2022, vol. 58(5), pp. 313-336.
 - 40 Dang-Tan T., Franco E.L. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. In: *Cancer*, 2007, vol. 110, pp. 703-713.
 - 41 Dang-Tan T., Trottier H., Mery L.S., et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. In: *Pediatr. Blood Cancer*, 2008, vol. 51, pp. 468-474.
 - 42 Derek S. Tsang, Grace Tsui, David C. Hodgson, et al. A pilot study of machine-learning based automated planning for primary brain tumours. In: *Radiation Oncology*, 2022, vol. 17(1), p. 3.
 - 43 Desandes E., Berger C., Tron I., et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. In: *Eur. J. Cancer*, 2008, vol. 44, pp. 205-215.
 - 44 Litovcenco A., Bajurea A., Sula M. Ependimom anaplazic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2021, vol. 2(70), pp. 115-118.

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL TUMORILOR OSOASE BENIGNE LA COPII

Argentina Sandrosean, Petru Moroz

8.1. Introducere

Patologia osoasă, în diversitatea ei, a fost descrisă încă cu peste 400 de ani înaintea erei noastre de Hippocrate, iar mai apoi de Galen. Prima ediție a monografiei *Tumori osoase* a fost publicată în 1765 de către Antonio Matoni. Până în secolul al XX-lea, afectarea oaselor de anumite procese tumorale era cazuistică. În publicațiile fundamentale ale academicianului M. Volkov, în perioada 1960-1970, afecțiunile tumorale constituiau circa 15 % din toată patologia chirurgicală la copii. În Republica Moldova au fost efectuate cercetări importante în domeniul oncoosteologiei, care s-au finalizat cu susținerea tezelor de: doctor habilitat în științe medicale – prof. Ion Marin, prof. Anatol Țurcan; doctor în științe medicale – dr. Vera Vucolova.

În ultimii 20 de ani se atestă o creștere a frecvenței proceselor tumorale osoase la copii și, ca urmare, se determină dificultăți în abordarea corectă a tacticii de tratament. Multitudinea formelor histologice ale tumorilor, precum și localizarea diversă a proceselor provoacă discuții referitor la tipurile de rezecții osoase, formele și materialele de plastie ale defectului. Cert și incotestabil rămâne faptul că diagnosticul și tratamentul în stadiile incipiente, când osul nu este afectat major, duc la obținerea rezultatelor bune.

Una dintre cele mai importante clasificări ale tumorilor osoase este cea bazată pe datele histomorfologice:

I. Tumori producătoare de țesut osos *benigne*: osteom, osteom osteoid, osteoblastom; *maligne*: osteosarcom, osteosarcom juxtacortical.

II. Tumori producătoare de țesut cartilaginios *benigne*: condrom, osteocondrom, condroblastom, fibrom condromixoid; *maligne*: condrosarcom, condrosarcom juxtacortical, condrosarcom mezenchimal.

III. Tumoare cu celule gigante: osteoclastom.

IV. **Tumori spinale:** sarcomul Ewing, reticulosarcom osos, limfosarcom osos, mielom.

V. **Tumori vasculare benigne:** hemangiom, limfangiom, lomangiom; *maligne:* actosarcom.

VI. **Alte tumori ale țesutului conjunctiv benigne:** fibrom desmoplastic, lipom; *maligne:* fibrosarcom, liposarcom, mezenchimom malign, sarcom nediferențiat.

VII. **Alte tumori:** cordon, adamantinom al oaselor lungi, nevriemom, neurofibrom.

VIII. **Tumori neclasate.**

IX. **Afecțiuni pseudotumorale:** chist osos solitar, chist osos aneurismal, chist osos juxtacortical etc.

Frecvența tumorilor osoase benigne la copii este mai mare decât a celor maligne. Tumorile osoase întâlnite cel mai frecvent la copii sunt: osteocondromul, osteomul osteoid, osteoblastomul, osteoclastomul, fibromul condromixoid și afecțiunile pseudotumorale: chistul osos, displazia fibroasă.

Osteomul osteoid este o tumoare benignă solitară, prin producerea de țesut osos dens, în structura căreia se identifică o entitate particulară – nidusul. Reprezintă 10 % din tumorile benigne ale osului. Predomină la sexul masculin (4:1). Localizarea cea mai frecventă (50-70 %) este în oasele lungi: femur și tibie, regiunea proximală. Semnul clinic de bază este durerea locală sau la distanță și este specifică persistența durerii nocturne. Osteomul osteoid *cortical* se traduce printr-o zonă rotundă sau ovală, lacunară de până la 1 cm, înconjurată de o zonă de scleroză difuză, perifocală, întinsă și disproporționat de mare față de dimensiunea nidusului (lacunei). Canalul medular nu este afectat, iar osteogeneza periostală și scleroza osoasă perifocală pot ascunde nidusul, pentru evidențierea acestuia fiind necesare investigații suplimentare prin TC. Osteomul osteoid *spongios* este localizat periferic, de obicei la nivelul colului femural, zonei metafizare a oaselor tubulare. Reacția condensată din jurul nidusului este mult mai mică, uneori inexistentă. Tratamentul este chirurgical și constă în rezecția în bloc a tumorii, care trebuie să conțină obligatoriu nidusul.

Osteoblastomul sau osteomul osteoid gigant a fost descris de Lichtenstein (1952) și Dahlin (1954). Sediul de elecție se află la nivelul coloanei vertebrale și mai rar se întâlnește la oasele lungi (femur, tibie). Radiologic prezintă dimensiuni mult mai mari, ca un nidus opac sau fin granulat, și nu prezintă reacție periostală. Tratamentul este chirurgical.

Osteoclastomul este o tumoare activă, cu distrucție majoră a osului. A fost descrisă de Nelaton în 1860. Are o frecvență de 5-9 % din tumorile primitive. Localizarea metafizară la nivelul genunchiului (femur distal și proximal de tibie) are loc în 50-60 % cazuri. În tabloul clinic predomină dureri de tip reumatoid, majorare în volum a segmentului, impotență funcțională în articulația adiacentă. Poate să se producă și fractură pe os patologic. Radiologic se constată osteoliză majoră, se subțiază corticala, fără reacții periostale. Tumoarea este septată, apărând ca „bule de săpun”. Tratatamentul este chirurgical – rezecție marginală sau segmentară și aloplastia defectului osos.

Fibromul condromixoid este apreciat de Jaffe și Lichtenstein în 1948 ca o maladie de sine stătătoare, considerând-o o tumoare recidivantă cu posibilă malignizare în condrosarcom. Afectează preponderent regiunea metadiafizară distală de femur și tibie. Tabloul clinic frecvent este asimptomatic și numai în cazul unui traumatism se depistează radiologic prin fractură patologică. Tabloul radiologic este tipic, deosebit de alte tumori benigne ale osului.

Chistul osos este o leziune osoasă benignă cu conținut lichidian. Sediul de elecție este zona metadiafizară proximală de humerus, femur și tibie. Zona de creștere nu se afectează. Cel mai frecvent semn clinic este fractura patologică, întâlnită în 6 din 10 cazuri. Uneori apare o tumefacție localizată, cu durere moderată. Alteori depistarea are loc întâmplător cu ocazia unei radiografii făcute pentru alte afecțiuni. Conținutul chistului este sangvinolent sau gelatinos, cu pereții osoși subțiați, uneori cu punți osoase în interior. Radiologic se determină un focar de formă rotundă sau ovală. Creșterea chistului are loc în direcția diafizei. Nu se remarcă reacție periostală. Tratamentul este chirurgical – rezecție marginală, prelucrarea minuțioasă a pereților osoși, aloplastia defectului. Sunt publicații despre puncția chistului, evacuarea lui și injectarea de cortizon

retard, 2-3 punctii la interval de 3-4 săptămâni.

Așadar, ne-am pus scopul de a elucida particularitățile de diagnostic și de tratament chirurgical al tumorilor osoase benigne la copii. Studiul a fost bazat pe analiza fișelor de observație clinică, a documentației paraclinice, imagistice, a protocoalelor intervenției chirurgicale și a rezultatelor histopatologice în perioada 2020-2023 ale unui eșantion de 104 cazuri, copii internați în secția de ortopedie a CNȘP de Chirurgie Pediatrică *Natalia Gheorghiu*, IMSP IMC, cu diagnosticul stabilit de tumoare osoasă. Pentru evaluarea pacienților au fost utilizate metodele clinice, imagistice – radiografia, TC, RMN, scintigrafia osoasă, în scopul determinării exacte a localizării procesului patologic și/sau afectării periostului sau a țesuturilor înconjurătoare.

8.2. Rezultate proprii obținute. Prezentare de caz. Discuții

A fost afectat mai frecvent sexul masculin – în 61,5 % cazuri (64 pacienți), membrul inferior – 65,52 % cazuri (63 pacienți). După frecvență a predominat osteocondromul în 62,5 % cazuri (*tab. 8.1*).

Tabelul 8.1.

Repartizarea pacienților conform formei histologice a tumorii osoase

Nr. d/o	Tumoarea osoasă	Nr. de pacienți
1.	Osteocondrom	65
2.	Osteom osteoid	10
3.	Fibrom condromixoid	5
4.	Displazie fibroasă	6
5.	Osteom	3
6.	Osteoclastom	4
7.	Osteoblastom	2
8.	Condrom	3
9.	Condrioblastom	1
10.	Chist osos	5
	Total	104

În conformitate cu forma histologică a tumorii și afectarea osului, a fost determinat volumul intervenției chirurgicale. În osteocondroame s-a efectuat rezecția marginală a osului cu înlăturarea procesului patologic. În afecțiuni precum osteoclastomul, osteoblastomul, chistul osos,

fibromul condromixoid, s-a efectuat rezecția marginală a osului cu plastia osoasă a defectului, procedeul Volkov. În cazurile de displazie fibroasă, a fost efectuată rezecția segmentară a osului cu înlăturarea procesului tumoral, aloplastic și osteosinteza la necesitate [4].

Discuții

Osteocondromul este cea mai frecventă tumoare osoasă benignă. Nu prezintă dificultate pentru diagnostic și tratament. Este o tumoare osteocartilaginoasă solitară, situată în zona metafizară (*fig. 8.1*). Se mărește în volum odată cu creșterea copilului. Tratamentul chirurgical include înlăturarea ei în întregime, protejând zonele fizare și epifizare (*fig. 8.2*). Nu necesită plastie osoasă.



Figura 8.1. Radiografia pacientului cu osteocondrom al regiunii distale de femur

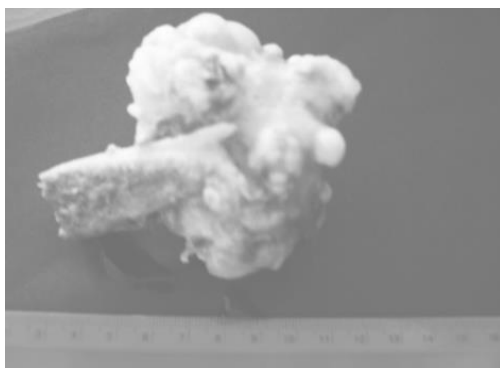


Figura 8.2. Preparatul macroscopic după înlăturare

Fibromul condromixoid la copil cel mai frecvent se depistează în urma unei fracturi patologice (*fig. 8.3*).

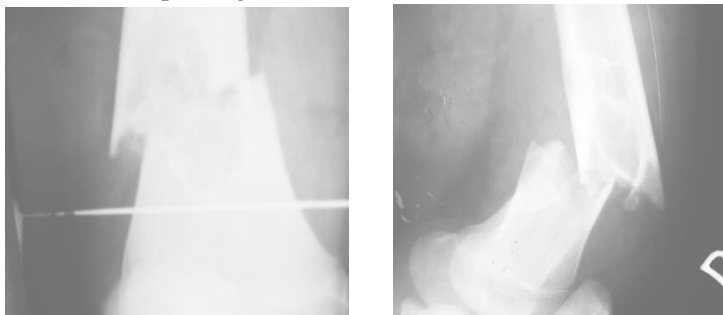


Figura 8.3. Radiografia pacientului cu fractură patologică distală de femur pe fundal de fibrom condromixoid

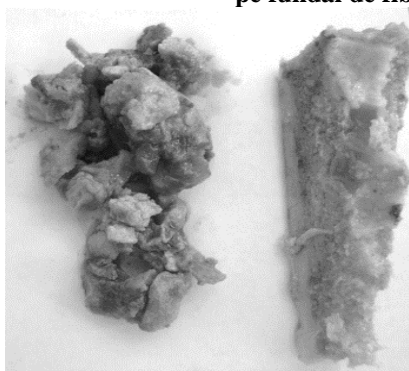


Figura 8.4. Preparatul macroscopic după înlăturare

Osteomul osteoid (OO) a fost constatat cu următoarele localizări: tibia distal, medial (*fig. 8.5*), fibula proximal și medial, radius distal, falange, coloana vertebrală. Semnul clinic de bază este durerea nocturnă. Absența durerilor nocturne exclude osteomul osteoid. Localizarea osteomului osteoid în regiunea proximală a femurului provoacă sindrom algic, cel mai frecvent la nivelul articulației genunchiului. Este necesară o cercetare minuțioasă a pacientului pentru excluderea unei posibile patologii la nivel de șold sau coapsă proximală. Au fost constatate eșecuri de diagnostic, care s-au soldat cu intervenții chirurgicale neadecvate și fără rezultat, tumoarea nefiind depistată.

Displazia fibroasă prezintă o localizare frecventă la femur – în 90 % cazuri. Afectarea osoasă, de regulă, este majoră și necesită plastic osoasă

a defectului sau, în unele cazuri, chiar rezecție segmentară a osului cu plastie și osteosinteză ulterioară.



Figura 8.5. Radiografia pacientului cu OO în regiunea metafizodiafizară proximală a tibiei

Figura 8.6. Radiografia după înlăturarea tumorii osoase și plastia defectului cu alotransplanturi osoase



Prezentare de caz

A prezentat interes următorul caz clinic. Pacientul U., cu vârsta de 16 ani, s-a adresat primar la consultație în noiembrie 2021 cu acuze de dureri în regiunea proximală a coapsei pe dreapta. Ca rezultat al examinării clinice și imagistice (*fig. 8.7*) a fost stabilit diagnosticul de formațiune tumorală în regiunea proximală a femurului pe dreapta și a fost indicat tratament chirurgical. Părinții, la acel moment dat, au refuzat efectuarea intervenției chirurgicale. La 19.03.2023, fiind la școală, a căzut ținând în brațe un coleg. În urma traumatismului a fost internat în mod urgent în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii *Valentin Ignatenco*, unde s-a stabilit diagnosticul de fractură patologică de femur și a fost aplicată tracția scheletică. La 04.04.2023, pacientul a fost transferat la IMSP IMC, CNȘP de Chirurgie Pediatrică *Natalia Gheorghiu*, secția de ortopedie pentru tratament chirurgical. În urma

examinării prin TC, s-a determinat creșterea formațiunii tumorale și fractura patologică a femurului (*fig. 8.8*).



Figura 8.7. Pacientul U., TC la prima adresare în 2021 cu acuze de dureri în șold pe dreapta

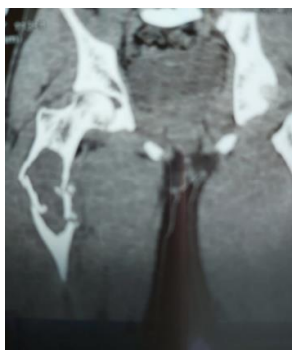


Figura 8.8. Imagine TC la același pacient în 2023, fractură patologică de femur

După pregătirea necesară, în mod planificat, la 10.04.2023 a fost efectuată intervenția chirurgicală – rezecția marginală de os femural, înlăturarea focarului patologic în întregime macroscopic. Defectul osos în urma ablației tumorii avea dimensiunile de 10 x 4 x 3 cm. A fost efectuată osteosinteza centromedulară cu tijă, plastia defectului cu alogrefă osoasă și autogrefă preluată de la osul tibial al pacientului. Imobilizarea ghipsată pelviopedană a fost indicată pentru două luni. A urmat tratament de recuperare, la debut fără sprijin pe membrul inferior, ulterior cu sprijin dozat în cârje. Examenul imagistic în dinamică prezintă proces de restabilire osoasă, cu prezența fixatorului intramedular (*fig. 8.9*).



Figura 8.9. Radiografia peste 5 luni după intervenția chirurgicală

8.3. Concluzii

1. Stabilirea diagnosticului clinic și imagistic de focar patologic osos benign constituie indicație pentru intervenția chirurgicală – înlăturarea focarului, cu examen histologic ulterior.

2. Tumorile localizate în zona metafizară, metaepifizară și metadiafizară necesită rezecție marginală cu ablație radicală și aloplastie, procedeu Volkov. Cele localizate în zona diafizară și agresive necesită rezecție segmentară cu aloplastie sau fără, în funcție de osul afectat și de vârsta pacientului.

3. Sindromul algic articular sau osos este un semn clinic care necesită o examinare foarte minuțioasă a pacientului în scopul excluderii diagnosticului de tumoare osoasă.

4. Nu sunt indicate proceduri de fizioterapie în caz de sindrom algic osos sau articular, dacă nu a fost apreciată clar geneza acestuia.

5. În caz de prezență a semnelor clinice, dar în absența datelor radiologice certe, se va face indicație pentru examinări imagistice suplimentare, inclusiv în dinamică.

Bibliografie

1. Antonescu D. Tumorile osoase benigne. In: *Patologia aparatului locomotor*. București: Ed. Medicală, 2006, vol. VI, pp. 620-628.
2. Herring J.A. , Benign musculoskeletal tumors. In: *Pediatric Orthopaedics*, 2008, vol. 3, pp. 2187-2253.

3. Moroz P., Sandrosean A., Sandrosean Iu. Plastia defectelor osoase difizare segmentare la copil. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015, nr. 1(46), pp. 359-362. ISSN 1857-0011.
4. Moroz P., Sandrosean A., Sandrosean Iu., Petrovici V. Rezeccii segmentare în tumorile benigne ale osului la copil. In: *Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău: Medicina, 2017, pp. 213-215. ISBN 978-9975-82-063-9.
5. Moroz P., Sandrosean A., Sandrosean Iu. Tratamentul chirurgical în tumorile osoase benigne la copii. In: *Materialele Congresului Național de Oncologie*. Chișinău, 2020.
6. Волков М.В. Новообразования скелета у детей. В: *Болезни костей у детей*. Москва: Медицина, 1974, с. 101-243.
7. Миронов С.П., Котельников Г.П. Первичные опухоли у детей. В: *Ортопедия*. Москва: Медицина, 2008, с. 487-502.
8. Марин И.М. *Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей*. Кишинёв: Штиинца, 1981. 190 с.

MALIGNITĂȚI ALE SISTEMULUI HEMATOLOGIC LA COPIII CU IMUNODEFICIENȚE

Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschii, Eva Gudumac

Imunodeficiențele primare (IDP) sau erorile înnăscute ale imunității (IEI – inborn errors of immunity) sunt un grup de entități cauzate de defectele genetice ale sistemului imun, care se manifestă prin infecții, autoimunități, autoinflamație și un risc înalt de apariție a malignităților.

Prevalența IDP nu este cunoscută cu exactitate în lume. Se estimează că aproximativ 1,5 milioane de persoane din Uniunea Europeană suportă una din formele IDP, dintre care 60.000 contractează maladii severe cu debut în copilăria fragedă. Cel mai frecvent tip de IDP este deficitul selectiv de IgA (aproximativ un caz la 310-2170 indivizi), urmat de imunodeficiența comună variabilă (CVID, 1/10.000 indivizi), sindromul de imunodeficiență combinată severă (SCID) fiind întâlnit mult mai rar (1/100.000–500.000 indivizi).

Defectele endogene, preponderent cu determinism genetic, ale unuia dintre componentele sistemului imun conduc la dereglarea sistemului de protecție al organismului, iar clinic se manifestă prin una din formele stărilor primare. Pe baza registrului ESID, prevalența IDP este de cel puțin 6:100.000 de locuitori, deși datele furnizate de Registrul ESID arată variabilitatea datelor este condiționată cel mai probabil de lipsa introducerii datelor în mai multe țări (din cauza lipsei forței de muncă și a banilor dedicate înregistrării datelor). Incidența minimă nu este încă cunoscută cu precizie, dar poate fi apropiată de 1:3000 până la 1:4000/an. Conform datelor Registrului Societății Europene pentru Imunodeficiențe (ESID – European Society for Immunodeficiencies), după 10 ani de activitate, numărul pacienților înregistrați a crescut substanțial, ajungându-se la cifra de 19.355 de pacienți înregistrați în Europa cu

diagnostic de imunodeficiență primară. Copiii cu vârsta mai mică de 15 ani reprezintă două treimi din numărul total de pacienți. Mai mult de jumătate din bolnavi (57 %) prezintă o imunodeficiență prin deficit de anticorpi, acesta fiind grupul cu cel mai mare număr de adulți.

Imunodeficiențele primare sunt considerate boli rare, unica excepție este considerată deficiența selectivă de IgA, care se întâlnește cu frecvența de 1:500 – 1:700. La polul opus se află imunodeficiența combinată severă (SCID) – cea mai gravă formă dintre tipurile de imunodeficiențe primare. Incidența generală a SCID este estimată la aproximativ 1:50.000 de născuți vii, cu diferențe regionale și incidențe mai mari în rândul populațiilor cu căsătorii consangvine. Boala afectează mai mulți bărbați din cauza variantei legate de X (SCID T-B+ din cauza deficienței lanțului gama), ce reprezintă aproximativ 30 % din cazurile de SCID din țările occidentale, iar conform altor surse – 40-50 % din toate cazurile.

Conform registrelor naționale sau continentale, prevalența minimă estimată a IDP variază de la 1,5 până la 18,8 la 100.000 de locuitori. Conform Registrului național francez pentru imunodeficiențe primare, în 2009 a fost estimată o prevalență minimă a IDP în Franța de 4,4:100.000 de locuitori, cu diferențe semnificative în prevalența regională ajustată în întreaga țară. Prevalența națională actuală a imunodeficiențelor primare în Franța constituie 8:100.000 de locuitori, numărul actual fiind de aproximativ 11:100.000.

Pe continentul american, datele epidemiologice variază semnificativ, fiind prezentate următoarele date: în perioada 2003-2012 au fost spitalizați 26.794 de pacienți pediatrici cu diagnosticul de IDP, prevalența națională a tuturor IDP constituind 66,6:100.000 în 2003, 82,2:100.000 în 2006, 97,4:100.000 în 2009 și 126,8:100.000 în 2012, fără vreo diferențiere în prevalență între defectele celulelor B și defectele celulelor T. Cele mai frecvente spitalizări au fost din contul copiilor cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani (15.105 spitalizări, 56 %), afectarea respiratorie constituind cea mai frecventă comorbiditate. Mortalitatea totală a fost de 1,99 %, preponderent în rândul copiilor cu vârsta între 0 și 5 ani (424 decese, 79,8 5%).

Se cunosc foarte multe lucruri despre implicarea sistemului imun în

protecția împotriva antigenelor non-self, cum ar fi virusuri, bacterii și paraziți. Dar studiile din ultimii ani au demonstrat rolul imunității în supravegherea proliferărilor excesive și tumorilor, fapt valid inclusiv prin riscul înalt de cancer în rândul pacienților cu imunodeficiențe primare, raportat de registrul societăților pentru imunodeficiențe primare.

Tumorile maligne reprezintă a doua cauză de deces în rândul copiilor și adulților cu IDP după infecții. Incidența exactă a malignităților nu este cunoscută, dar riscul de dezvoltare a cancerului pe parcursul vieții la copiii cu IEI a fost estimat de la 4 % până la 25 %.

În raportul Societății Australasiatice de Imunologie Clinică și Alergie (ASCIA), subtipurile de IDP complicate prin malignități au inclus, în mod predominant, deficiențele de anticorpi (77,8 %), deficiențele de complement (6,9 %), imunodeficiențele combinate (4,8 %), sindroamele de imunodeficiență bine definite (5,8 %), defectele congenitale ale numărului sau/și funcției fagocitelor (3,5 %) și bolile dereglării imune (1,2 %).

În comparație cu populația generală, în rândul pacienților cu IDP s-a observat un exces de risc relativ de malignitate de 1,6 ori mai mare. Din tot spectrul de cancere, în IDP afecțiunile maligne limfoide reprezintă 60-70 % din diagnosticele confirmate și afectează în mod disproporționat copiii în comparație cu cohortele de control. Mai frecvente sunt limfoamele non-Hodgkin (un risc de opt ori mai mare) și limfoamele cu celule B, fiind des întâlnite în rândul pacienților cu „deficiențe de anticorpi” și „sindroame de imunodeficiență bine definite”.

Cel mai important mecanism de dezvoltare a malignităților în IDP raportat este compromiterea imunosupravegherii mediate celular și funcția imună afectată, care joacă un rol semnificativ în protejarea împotriva tumorilor. Alte mecanisme sunt asociate în principal cu afecțiunile hematologice maligne, inclusiv defectele în repararea ADN-ului și stabilitatea genetică afectată, predispoziția genetică, virusurile oncogene, inflamarea tisulară persistentă și factorii iatrogeni, de exemplu radiațiile. Tipul de malignitate este foarte dependent de subtipul IDP și vârsta pacientului.

Deficiențele imune primare au trezit interes în hematologie și oncologie pe măsură ce spectrul lor s-a extins. Diagnosticul pune mai

multe probleme, precum diferențierea între limfom, limfoproliferarea benignă și inflamație, evaluarea semnificației valorilor anormale de laborator imunologice la diagnosticarea malignităților și a relevanței clinice a descoperirilor moleculare. Realizările autohtone în domeniul morbidității înregistrate prin IDP sunt modeste. În țară nu există screeningul prenatal și un registru național de evidență a acestor afecțiuni. Aceasta duce la diagnosticarea târzie a IDP, cu evoluție în complicații ireversibile.

Studiile imunologice ale grupului de cercetători în domeniu, dată fiind coexistența mai multor specialități medicale care se intersectează în domeniul maladiilor imunodeficitare (pneumologie, ORL, imunologie, pediatrie, terapie, oncologie), au evidențiat la copiii cu maladii infecțioase recurente (variind ca severitate de la infecții la nivelul urechilor, sinusurilor, tuse cronică la infecții pulmonare cu complicații pleuropulmonare purulente, bronșiectazii, meningită și septicemie, osteomielite, infecții purulente ale tegumentelor) următoarele sindroame imunodeficitare: gamaglobulinemie X-linkată Bruton, sindromul Louis Bar, sindromul Wiskott Aldrich, sindromul DiGeorge, imunodeficiență selectivă IgA. Evoluția IDP la copiii din studiu a fost însoțită de complicații severe, cu risc mare de mortalitate. Infecțiile respiratorii, gastrointestinale și cele cu caracter generalizat, ce caracterizau tabloul clinic la acești copii, au fost asociate în mod particular și cu afecțiuni maligne.

Bibliografie

1. Jonkman-Berk B.M., van den Berg J.M., Ten Berge I.J.M., et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. In: *Clin. Immunol.*, 2015, vol. 156(2), pp. 154-162.
2. 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. In: *Allergy Clin. Immunol.*, 2018, vol. 141(3), pp. 1028–1035.
3. Gangemi S., Allegra A., Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. In: *Leuk Res.* 2015;39(4):389-396.
4. Piquer G.M., Alsina L., Giner Muñoz M.T., et al. Non-Hodgkin lymphoma

- in pediatric patients with common variable immunodeficiency. In: *Eur. J. Pediatr.*, 2015, vol. 174(8), pp. 1069-1076
5. ESID Registry – *Working definitions for clinical diagnosis of PID*. 2017, p. 28.
 6. Casanova J.L., Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. In: *EMBO J.*, 2007, vol. 26, pp. 915-922.
 7. Vajdic C.M., Mao L., van Leeuwen M.T., et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? In: *Blood*, 2010, vol. 116(8), pp. 1228-1234.
 8. Tiri A., Masetti R., Conti F., et al. Inborn errors of immunity and cancer. In: *Biology* (Basel), 2021, vol. 10(4), p. 313.
 9. Filipovich A., Mathur A., Kamat D., Kersey J., Shapiro R.J.I. Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiencies. In: *Immunodeficiency*, 1994, vol. 5(2), pp. 91–112.
 10. Bomken S., van der Werf Ten Bosch J., Attarbaschi A., 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. In: *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 2912.
 11. Hauck F., Voss R., Urban C., Seidel M.G. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, vol. 141(1), pp. 59-68e4.
 12. www.apsid.com
 13. Suarez F., Mahlaoui N., Canioni D., et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. In: *J. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 33, pp. 202-208.
 14. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. In: *J. Clin. Immunol.*, 2015, vol. 35, pp. 696–726.
 15. Abolhassani H., Wang Y., Hammarstrom L., Pan-Hammarstrom Q. Hallmarks of cancers: primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity. In: *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, p. 720025.
 16. Haas O.A. Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. In: *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, p. 3136.
 17. Shapiro R.S. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. In: *Am. J. Hematol.*, 2011, vol. 86 (1), pp. 48-55.
 18. Grimbacher B. ESID REGISTRY WORKING PARTY. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. In: *Clinical & Experimental Immunology*, 2014, vol. 178, pp. 18-20.

9.1. Imunodeficiența primară comună variabilă și malignitățile sistemului limfatic

Imunodeficiența comună variabilă (IDCV) reprezintă un subtip de imunodeficiență primară ce se caracterizează clinic prin susceptibilitate crescută la infecții, niveluri scăzute de imunoglobuline (Ig) serice și răspunsuri deficitare prin anticorpi specifici.

Pe lângă multitudinea de infecții, pacienții pot avea și o multitudine de complicații neinfecțioase, inclusiv autoimunități și afecțiuni inflamatorii, boli granulomatoase, malignități limfoide și alte tipuri de cancer, care influențează mortalitatea și morbiditatea pacienților.

IDCV implică mai multe tulburări genetice diferite, cu o incidență estimată de 1:10.000 – 1:50.000, fiind printre cele mai frecvente forme simptomatice ale imunodeficiențelor primare, iar în alte studii prevalența este estimată la cifre de 1:25.000 printre caucazieni, fără specificitate de sex M/F.

Etiologia imunodeficienței comune variabile este necunoscută, fiind cauzată posibil de un defect intrinsec al limfocitelor B, posibil un deficit de CD19, cauzat de mutații în CD19; 16p11.2, precum și a unui defect intrinsec al limfocitelor T, posibil deficiență ICOS provocată de mutații în ICOS, 2q33, mutații în TNF, cum ar fi deficitul de TACI sau deficiența de BAFFR cauzată de mutații în TNFRSF13B și TNFRSF13C, 17p11.2 și 22q13.1-q13.31. Cercetătorii presupun că ar putea fi implicate și o serie de defecte monogenice de tipul imunodeficiențelor MSH5, CD81 și CD20. La aproximativ 20% din pacienți, unul din membrii de gradul întâi ai familiei are o deficiență selectivă de IgA. Această constatare ar demonstra implicarea factorilor genetici în apariția și dezvoltarea imunodeficienței comune variabile. Cu toate acestea, mutațiile din genele CR2, LRBA, NFKB1, NFKB2, IL21, TNFRSF13B, TNFRSF13C, CD8, IKZF1, PRKCD, MS4A1 și CD19 sunt enumerate în baza de date OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) ca fiind implicate în etiologia acestui sindrom imunodeficiar și, respectiv, stabilindu-se noi abordări terapeutice bazate pe căile afectate, care au îmbunătățit semnificativ prognosticul pacienților afectați. Au fost raportate și o serie de variante specifice în aceste gene, precum și în altele, dar care nu sunt enumerate

în baza de date OMIM (NOD2, MSH5, TNFRSF13B, HLA). Acestea conferă susceptibilitate către imunodeficiența comună variabilă sau fenotipuri similare de sindroame imunodeficitare (CTLA4, PLCG2, PIK3CD, PIK3R1). Majoritatea anomaliilor genetice descrise sunt rare, cu excepția mutațiilor din TNFRSF13B, care codifică activatorul transmembranar, modulatorul de calciu și ligandul ciclofilina (TACI). Această mutație este descrisă la aproximativ 8-10 % cazuri de imunodeficiență comună variabilă. Mutația în TACI condiționează, cel mai probabil, bolile autoimune și splenomegalia la pacienții cu IDCV. Defectele genelor BAFF-R, CD20 și CD81 au fost depistate doar în cazul familiilor consangvine, fiind dovada unei relații cauzale definite pentru identificarea familiilor afectate de această imunodeficiență.

Grupa de deficiențe incluse în termenul de „imunodeficiență comună variabilă” necesită o clasificare care să abordeze mecanismele patologice și totodată să prezinte o relevanță clinică. Este optimizată clasificarea pentru IDCV (EURO class), care separă această entitate în trei categorii: pacienți cu limfocite B aproape absente – mai puțin de 1 %, scăderea severă a numărului de limfocite B switch de memorie (<2 %) și extinderea subpopulației de limfocite CD21 de tranziție (>9 %) sau limfocite B CD21 scăzute (>10 %). În prima grupă sunt incluși pacienții cu defecte severe de diferențiere timpurie a limfocitelor B, în grupa a doua sunt cei cu o dezvoltare defectuoasă a centrelor germinative, așa cum se întâlnește în deficiența de constimulator inductibil (ICOS) sau de CD40L, iar efectele care stau la baza celei de a treia grupe nu sunt elucidate.

Semnele și sindroamele clinice specifice pacienților cu IDCV sunt infecțiile recurente, fenomenele autoimune și malignitățile [15, 16, 18]. Multiplele studii în domeniul imunodeficiențelor constată că IDCV își are debutul în copilărie cu infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare, cu evoluții recurente, morbiditatea respiratorie fiind de la bronșite supurative cu caracteristici de cronicizare până la bronhiectazii. În majoritatea cazurilor, debutul are loc în copilărie, studiile demonstrând că vârsta diagnosticării pacienților poate varia de la 3 ani la 71 de ani, cu două vârfuri – între 6 și 10 ani

și la vârsta adultului, între 26 și 40 de ani.

Cele mai frecvente tipuri de infecții respiratorii la pacienții cu IDCV sunt otita medie recurentă sau cronică, sinuzita, bronșita, pneumonia în monoentități sau asociate într-un sindrom de maladii recurente și cronice ale sistemului respirator. Se consideră că 3/4 din pacienții cu IDCV ar fi avut cel puțin un episod de pneumonie care a necesitat terapie antibacteriană înainte stabilirii diagnosticului de sindrom imunodeficiar. Pneumonia la acești pacienți poate avea evoluție severă, impunând spitalizare, iar de multe ori asociindu-se cu complicații pleuropulmonare – revărsat pleural, empiem, pneumatocele, abces pulmonar, bronșiectazii. Bronșiectaziile sunt cea mai frecventă complicație a infecțiilor respiratorii la pacienții cu IDCV, prevalența acesteia variind de la 27 % până la 90 %. Bronșiectaziile sunt adesea progresive, sacciforme, cu formarea de pneumatocele, constituind deseori cauza morbidității și mortalității.

Pe lângă complicațiile pulmonare condiționate de infecții, pacienții cu IDCV prezintă și o serie de complicații neinfecțioase – pneumonii interstițiale limfoide, boală pulmonară granulomatoasă și hiperplazie limfoidă, care sunt caracterizate ca boală pulmonară interstițială granulocitar-limfocitară. Unele relatări ale cercetătorilor indică de la 8% până la 22 % pacienți cu IDCV care, pe parcursul vieții, dezvoltă această complicație pulmonară interstițială asociată cu scăderea supraviețuirii.

Manifestarea gastrointestinală cea mai frecventă la pacienții cu IDCV este diareea tranzitorie sau persistentă, prezentă la 21-57 % din bolnavi. Alte manifestări sunt enteropatia cronică, bolile inflamatorii intestinale, gastritele și anemia pernicioasă. Enteropatia intestinului subțire în cazul acestor pacienți se aseamănă cu celiachia, cu vili scurți, hiperplazia criptelor și limfocitoză intraepitelială, manifestându-se prin diaree, scădere în greutate și malabsorbție.

Afectarea sistemului hepatobiliar în imunodeficiența comună variabilă este variată, incluzând anomalii idiopatice ale circulației portale, ciroză biliară primară, hepatită și hiperplazie regenerativă nodulară. Cea mai severă formă de afectare hepatică este hiperplazia regenerativă nodulară, fiind confirmată la circa 5 % din pacienți și frecvent asociată cu elevarea enzimelor hepatice, cu infiltrare limfocitară, fibroză stabilă și

enteropatie inflamatorie. La majoritatea pacienților se dezvoltă ciroză, cu apariția hipertensiunii portale.

Maladiile autoimune afectează aproximativ 20 % din pacienți, fiind în multe cazuri primul semn al acestei imunodeficiențe, în special la adulți. În citopeniile autoimune, mai frecvent sunt afectate eritrocitele și trombocitele, sunt mediate de anticorpi, iar studiile în domeniu indică o depistare la peste 50 % din pacienții cu autoimunități. Printre cele mai frecvente afecțiuni hematologice autoimune se numără purpura trombocitopenică imună și anemia hemolitică autoimună, care se pot realiza în tabloul clinic individual sub forma sindromului Evans.

Splenomegalia este o manifestare frecventă în IDCV și poate evolua cu sau fără istoric de citopenii. Sindromul de splenomegalie este asociat de obicei cu hepatomegalia, uneori cu limfadenopatia abdominală. Statisticile relevă aproximativ 6 % pacienți cu reacție granulomatoasă a ganglionilor limfatici, ficatului și splinei identificate prin cercetări histologice. Unele relatări ale cercetătorilor imunologi pun în evidență o corelare a nivelului seric al IgM cu infiltrațiile limfocitare policlonale din pneumonita interstițială limfoidă, granulomul inexplicabil, hepatomegalia inexplicabilă, splenomegalie și limfadenopatie extensivă și persistentă.

Tabloul clinic al pacienților cu IDCV include alopecia *areata* și alopecia *universalis*, care pot apărea dacă o persoană prezintă infecții recurente și alopecie, iar această formă de deficit imun trebuie luată în considerare pentru diagnosticul diferențiat. La pacienții cu IDCV, la nivel cutanat au fost observate granuloame nonnecrotizante de tip sarcoid, precum și granuloame necrotizante de tip tuberculoid.

Una dintre cauzele mortalității timpurii în IDCV sunt malignitățile, mai mult de 20 % din pacienții adulți cu CVID dezvoltând o formă de cancer. Cel mai frecvent este limfomul, dar au fost raportate cazuri de procese oncologice cu localizare nonhematopoietică. Într-un studiu multicentric, cu examinarea a 176 de pacienți din țările scandinave, cu imunodeficiență comună variabilă și rudele acestora, a fost raportat un risc de cancer gastric de 10 ori mai mare pentru subiecții cu IDCV.

Pacienții cu IDCV la nivelul imunității celulare nu prezintă particularități, limfocitele T fiind normale cantitativ și calitativ, iar

aceasta asigură o capacitate bună de apărare contra infecțiilor fungice și virale. În cazul imunității umorale, limfocitele B se caracterizează prin cantitate normală, dar cu deficit funcțional, cantitatea de imunoglobuline (Ig G, M, A) fiind sub limita inferioară. Investigarea imunității celulare prin citometrie în flux determină numărul absolut al limfocitelor B și T, cu analiza subpopulațiilor de limfocite T (CD4 și CD8), subseturilor de celule B și celule NK. Numărul de limfocite B de memorie (CD27+, IgM-IgD-) sunt frecvent determinate la valori numerice scăzute în sângele periferic al pacienților cu un fenotip mai sever al IDCV, cum este boala pulmonară interstițială granulocitar-limfocitară (GLILD), și poate să determine un prognostic nefavorabil. Anomaliile celulelor T apar la aproximativ 40 % din pacienții cu IDCV și includ anergia, limfopenia celulelor T și răspunsuri proliferative reduse la mitogeni și antigene.

La examenul obiectiv al acestor pacienți se evidențiază limfadenopatie sau splenomegalie, aceștia având un risc înalt de malignități limfoproliferative și boli autoimune.

Mai multe studii raportează o frecvență mare a malignității la pacienții cu IDCV. În general, incidența cancerului la acești pacienți este de aproximativ 10% și apare de obicei în deceniul 4-6 de viață, cu un risc de 5-12 ori mai mare decât în populația generală.

Studii recente au raportat că limfomul non-Hodgkin (LNH) este cea mai frecventă afecțiune malignă, urmată de tumorile epiteliale ale stomacului, sânelui, vezicii urinare și colului uterin. Dintre tumorile epiteliale la pacienții cu IDCV, adenocarcinomul gastric este cancerul cel mai răspândit.

Într-un studiu al Societății Australasiatice de Imunologie Clinică și alergice, riscurile înalte de tumori maligne la pacienții cu CVID, în comparație cu populația fără CVID, au fost de 12 ori pentru NHL, de 7 ori pentru cancerul de stomac, de 2,49 de ori pentru leucemie, de 2,24 de ori pentru cancerul de sân și, în mod surprinzător, de 146 de ori pentru cancerul de timus.

Caz clinic. Copilul T., de sex feminin, este internat în Clinica de pneumologie a IMC cu acuze de tuse umedă, frecventă, cu expectorații mucopurulente, dispnee, febră, rinoree mucopurulentă și slăbiciune generală.

Copilul este din familie nonconsangvină, de la prima sarcină care a decurs fără evenimente patologice, nașterea la termen, fără particularități. Se consideră bolnav de la șase ani, debut cu limfadenopatie cervicală, hepatosplenomegalie, pansinuzită, pneumonii recurente, sindrom febril periodic, fiind inițiate cure periodice de antibioterapie, cu dinamică slab pozitivă.

Starea pacientei se menține relativ stabilă până în 2015, când este internată cu febră 39,2 °C și sindrom algic sever, clinic și paraclinic fiind depistată splenomegalie, care este înlăturată ulterior. Examenul histologic efectuat la Institutul Oncologic *N.N. Blohin*, or. Moscova (24.06.2015), descrie un tablou morfoimunohistochimic ce corespunde limfomului T celular hepatosplenic. În cadrul cercetării se efectuează puncția sternală, rezultatul acesteia fiind fără modificări patologice.

Este efectuată splenectomia, care se soldează cu creșterea intensității și frecvenței tusei, ceea ce implică necesitatea administrării antibioterapiei și mucoliticelor, periodic, urmate de ameliorări slab semnificative de scurtă durată. Din considerentele evoluției trenante a afecțiunii pulmonare și datelor imagistice de atelectazie, este efectuată o bronhoscopie cu scop curativ și de diagnostic, care este urmată de o perioadă îndelungată fără febră și tuse.

În iulie 2017, la copil este stabilit diagnosticul: sinuzită maxilară; etmoidită bilaterală; frontită bilaterală totală, fiind inițiat tratamentul cu ceftriaxonă, cu dinamică pozitivă a stării generale. Dar în septembrie 2017, are loc o acutizare a sindromului febril și a tusei, copilul fiind internat în secția de pneumologie cu diagnosticul: pneumonie confluentă pe stânga; insuficiență respiratorie gr. II; boală bronșectatică a lobului inferior, exacerbare. Copilul este investigat clinic și paraclinic.

Tusea persistentă și atelectazia determinată imagistic au fost indicații pentru efectuarea unei videobronhoscopii care evidențiază: filamente sticloase în bronhul drept, mucoasa subțiată, hiperemiată, edemațiată. În bronhul stâng, pelicule fibrinoase dense, la înlăturarea cărora mucoasa sângerează. A fost preluat material pentru bacteriologie, în care se depistează *Str. B hemoliticus* 10⁵. Concluzia endoscopică: endobronșită cataral-purulentă bilaterală, gr. II-III, cu component alergic.

Șirul investigațiilor este continuat de efectuarea unei TC pulmonare

(fig. 9.1), care a evidențiat pe dreapta dilatări bronșiectactice cilindrice la nivelul segmentelor S7, îngroșare peribronhială moderată. În S7 arie de hiperatenuare de tip „sticlă mată” și consolidare subsegmentară – fibroatelectazie. Pe stânga – atelectazie polisegmentară în S8, S9, S10, în asocierie cu bronșiectazii tracționale. Tracție inferioară a fisurii oblice. Dilatări bronșiectactice cilindrice și varicoase și îngroșare peribronhovasculară pronunțată. Deplasarea moderată a mediastinului pe stânga. Concluzie: date imagistice sugestive pentru atelectazie polisegmentară pe stânga, în asocierie cu bronșiectazii tracționale. Boală bronșiectatică pulmonară bilateral în exacerbare (asociată cu bronșiolită). Arie fibroatelectatică subsegmentară S7 pe dreapta. Aderențe unice pleuropulmonare în segmentele bazale.

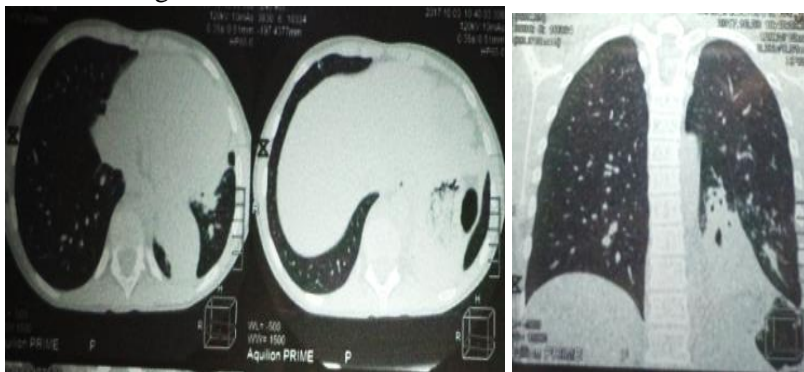


Figura 9.1. Bronșiectazii și atelectazie pulmonară la adolescentă cu imunodeficiență primară

În scop de diagnostic diferențiat, copilul este consultat de fiziatru, fiind exclus un proces specific prin microscopie și PCR MBT negative.

Este evaluat de medicul-hematolog, fiind recomandată o biopsie a ganglionului limfatic, care a descris un proces reactiv.

Sindromul febril prelungit, infecțiile respiratorii frecvente, cu evoluție severă, au impus efectuarea unor investigații speciale. Astfel, pentru excluderea fibrozei chistice, este realizat testul sudorii cu rezultate în limitele normei ($Cl_1=16,7$ mmol/L, $Cl_2=14$ mmol/L). Fiind suspectată și o posibilă maladie difuză a țesutului conjunctiv, sunt determinați Ac anti-nucleari 0,2 IU/ml (N 0-2), Ac anti-dsDNA 8,8 IU/ml (N 0-20), anti-

SLA 0,32 IU/ml (N 0-0,56), valorile fiind în limitele normei. Statutul imun monitorizat prin determinarea imunoglobulinelor serice: IgA=0,6 mg/ml (N 0,74-2,6 mg/ml); IgG=2,3 mg/ml (N 7,3-15,1 mg/ml); IgM=0,1 mg/ml (0,55-1,6 mg/ml); IgE 1,0 IU/ml (N <120 IU/ml) și imunofenotipare limfocitară: CD3=82 % (N 66-76 %); CD4=10 % (N 33-41 %); CD8=66 % (N 27-35 %); CD19=8,2 % (N 12-20 %) prezintă modificări caracteristice imunodeficiențelor primare care, prin confruntare cu datele clinice, sugerează un posibil diagnostic de imunodeficiență comună variabilă. Copilului îi este periodic administrată imunoglobulină intramuscular, de la vârsta de 13 ani devenind disponibilă și fiind administrată substituția lunară cu imunoglobulină umană intravenoasă.

În ianuarie 2019, pacienta a acuzat oboseală, transpirații nocturne și mărirea ganglionilor limfatici cervicali. Radiografia toracică a evidențiat revărsat pleural masiv bilateral (fig. 9.2). La USG cavității pleurale a fost descris ca: bilateral mult lichid, din partea anterioară dreapta – 76 mm, stânga – 90 mm, partea posterioară dreapta – 114 x 73 mm, stânga – 121 x 194 mm.



Figura 9.2. Pleurezie bilaterală la pacienta cu IDCV

În pofida antibioterapiei combinate și substituției cu imunoglobulină umană, pacienta decedează, examenul morfopatologic descriind prezența limfadenopatiilor mediastinale, iar examenul histopatologic relevând limfom non-Hodgkin.

Concluzii

Complicațiile infecțioase și cele neinfecțioase ale pacienților cu IDCV, neoplazia (în special afecțiunile maligne limfoide la pacienții mai tineri și afecțiunile maligne ale tractului gastrointestinal la cei vârstnici) devin o preocupare medicală majoră pentru medici și imunologi clinicieni, acestea necesitând evaluări intensive de screening și, în consecință, intervenții preventive și tratament aplicat în timp util.

Bibliografie

1. Amorim A., Gracia Róldan J. Bronchiectasis: Do we need aetiological investigation? In: *Rev. Port. Pneumol.*, 2011, vol. 17, pp. 32–40.
2. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). In: *Clin. Immunol.*, 1999, vol. 93(3), pp. 190–197.
3. Forte W.C. *Imunologia do Básico ao Aplicado*. São Paulo: Atheneu, 2015, pp. 339-339.
4. European Society of Immunodeficiencies – ESID. Geneva: ESID, 2021.
5. Kim C., Kim D. Bronchiectasis. In: *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 2012, vol. 73, pp. 249-257.
6. Kokron C.M., Errante P.R., Barros M.T., et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. In: *An. Acad. Bras. Cienc.*, 2004, vol. 76(4), pp. 707–726.
7. Panigrahi M.K. Common variable immunodeficiency disorder an uncommon cause for bronchiectasis. In: *Lung India*, 2014, vol. 31(4), pp. 394-396.
8. Ramzi Nasim, et al. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. In: *Pediatric Pulmonology*, 2020, vol. 55(2), pp. 292-299.
9. Saikia B., Gupta S. Common variable Immunodeficiency. In: *Indian J. Pediatr.*, 2016, vol. 83(4), pp. 338-344.
10. Wall Luke A., et al. Bronchiectasis in primary antibody deficiencies: a multidisciplinary approach. In: *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, p. 522.
11. Ahn S., Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. In: *Exp. Rev. Clin. Immunol.*, 2009, vol. 5, pp. 557-564.
12. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). In: *Clin. Immunol.*, 1999, vol. 93, pp. 190-197.
13. Chapel H., Lucas M., Lee M., et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. In: *Blood*, 2008, vol.

112, pp. 277-286.

14. Chapel H., Lucas M., Patel S., et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 130.
15. Aghamohammadi A., Rezaei N., Gharagozlu M., et al. Hodgkin lymphoma in two siblings with common variable immunodeficiency. In: *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2007, vol. 24, pp. 337-342.
16. Gompels M.M., Hodges E., Lock R.J., et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. In: *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, vol. 134, pp. 314-320.
17. Quinti I., Soresina A., Spadaro G., et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. In: *J. Clin. Immunol.*, 2007, vol. 27, pp. 308-316.
18. Cunningham-Rundles C., Cooper D.L., Duffy T.P., Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. In: *Am. J. Hematol.*, 2002, vol. 69, pp. 171-178.
19. Mellekjær L., Hammarström L., Andersen V., et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. In: *Clin. Exp. Immunol.*, 2002, vol. 130, pp. 495-500.
20. Desar I.M., Keuter M., Raemaekers J.M., et al. Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma in common variable immunodeficiency. In: *Neth. J. Med.*, 2006, vol. 64, pp. 136-140.
21. Dhalla F., da Silva S.P., Lucas M., Travis S., Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. In: *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, vol. 165, pp. 1-7.
22. De Petris G., Dhungel B.M., Chen L., Chang Y.H. Gastric adenocarcinoma in common variable immunodeficiency: features of cancer and associated gastritis may be characteristic of the condition. In: *Int. J. Surg. Pathol.*, 2014, vol. 22, pp. 600-606.
23. Vajdic C.M., Mao L., van Leeuwen M.T., et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? In: *Blood*, 2010, vol. 116, pp. 1228-1234.

9.2. Limfomul non-Hodgkin în sindromul Louis Bar

Sindromul Louis-Bar (ataxie-telangiectazie) trebuie considerat una dintre maladiile imunodeficitare, tulburările genetice predispuse la cancer, sindroamele de instabilitate cromozomială, sindroamele cu posibile defecte de reparare ale ADN, sindroamele progeroide și tulburările cu hipersensibilitate anormală la radiațiile X. Este o afecțiune eterogenă, cu

o prezentare clinică și genetică variabilă, evoluând în una dintre cele patru forme clinice (A, C, D, E): 1) ataxie-telangiectazie clasică (forma completă); 2) forma clinică cu absența unor caracteristici, radiosensibilă; 3) ataxie-telangiectazie clasică, fără radiosensibilitate; 4) forma clinică cu absența unor manifestări, fără radiosensibilitate. Deci, ataxia-telangiectazia (AT) este o afecțiune multisistemică autozomal-recesivă, caracterizată printr-o degradare neurologică progresivă, ataxie cerebeloasă, imunodeficiență mixtă cu susceptibilitate pentru infecții sinopulmonare, telangiectazii oculare și cutanate, predispoziție la malignități.

Se estimează că în Marea Britanie și Irlanda există în prezent aproximativ 150 de familii cu aproximativ 170 de cazuri cu ataxie-telangiectazie. Frecvența purtătorilor, conform estimărilor relatate în diferite publicații, ar fi egală cu 0,3 % sau cu aproximativ 1 din 300. Sindromul Louis Bar este considerat o maladie rară cu frecvența de 1:500.000 (1:400.000 în Marea Britanie) și trebuie diagnosticată cât mai devreme posibil, pentru a crește speranța de viață a pacienților, care actualmente constituie în medie 20-25 de ani.

Această afecțiune este cauzată de mutații genetice în gena ATM (ataxie-telangiectazie mutate), care are un rol important în repararea ADN-ului celular, localizată pe cromozomul 11q22.3-23.1, gena implicată în normă codifică o proteină nucleară care participă în recunoașterea timpurie a defectelor ADN dublu catenar. Au loc tulburări ale sintezei ADN, care determină sensibilitatea excesivă a cromozomilor la influențe radiologice și ionizante, cu apariția defectelor în structura cromozomilor și mutații patologice. Afectarea cromozomilor 7 și 14 ar fi responsabilă de frecvența infecțiilor și neoplaziilor. ATM este o kinază cu masă moleculară mare din familia PI3K, aceasta are un rol important în fosforilarea a sute de proteine implicate în activarea și coordonarea ciclului celular, în transcripția și expresia genelor, răspunsul la stresul oxidativ, apoptoză.

În literatura de specialitate au fost descrise peste 400 de mutații ale genei ATM la pacienții cu ataxie-telangiectazie, ceea ce face detectarea mutației costisitoare și cu potențial practic minor în programul de diagnostic. Majoritatea pacienților prezintă o formă clasică a sindromului

Louis Bar, cu genotip homozigot, ceea ce determină pierderea totală a proteinei ATM. Unii pacienți cu sindromul Louis Bar au mutații unice, în stare de heterozigot. Diversitatea recombinățiilor intracromozomiale este în creștere, fapt ce influențează polimorfismul clinic, riscul major pentru dezvoltarea diferitelor maladii oncologice. Poliploidia și dublarea numărului de cromozomi sunt prezente la ¼ din pacienți. Heterozigoții cu o diversitate de anomalii ale cromozomilor au un risc înalt de patologie oncologică.

Tulburarea diferențierii tisulare ar condiționa creșterea constantă a α -fetoproteinei (AFP). Aprecierea valorilor AFP la copiii suspecți are sensibilitate înaltă pentru confirmarea sindromului de ataxie-telangiectazie și este un marker tumoral. Este o glicoproteină asemănătoare albuminei, sintetizată în perioada fetală. După naștere, nivelul seric de AFP scade progresiv, ca la aproximativ 10 luni să atingă valori similare cu cele ale adultului.

Una dintre complicațiile grave asociate cu sindromul AT este riscul crescut de a dezvolta tumori hematologice. În fapt, studiile arată că de la 10 % până la 30 % din pacienții cu AT dezvoltă într-un moment dat o formă de tumoră hematologică.

Tipuri de tumori hematologice în sindromul AT

Limfoamele sunt printre cele mai frecvente tumori hematologice în sindromul AT, cu o incidență semnificativ crescută în comparație cu populația generală. Aproximativ 15-30 % din pacienții cu AT dezvoltă limfoame, inclusiv limfom cu celule B sau limfom cu celule T.

Un aspect important al patogeniei limfomului în AT este implicarea ATM în repararea ADN-ului celular și în menținerea stabilității genetice, defectul acesteia favorizând acumularea de leziuni genetice și mutații în celulele limfatice, creând un mediu propice pentru dezvoltarea limfomului. De asemenea, sistemul imunitar al pacienților cu AT este afectat, acesta fiind responsabil de detectarea și distrugerea celulelor anormale sau infectate. În sindromul AT, sistemul imunitar este deficitar, ceea ce poate permite celulelor limfatice maligne să se înmulțească necontrolat [3-9, 12]. În plus, în patogenia limfomului în AT au fost implicate inflamația cronică și stresul oxidativ. Leziunile și inflamația țesuturilor,

precum și producția crescută de radicali liberi, pot provoca deteriorarea ADN-ului și creșterea riscului de dezvoltare a limfoamelor.

Leucemiile sunt mai puțin frecvente decât limfoamele, dar totuși au o incidență semnificativă în rândul pacienților cu AT. Aproximativ 10 % din acești pacienți dezvoltă leucemii acute, cum ar fi leucemia mieloidă acută (LMA) sau leucemia limfoblastică acută (LLA).

Anemiile aplastice sunt tulburări hematologice care pot afecta aproximativ 10 % din pacienții cu AT.

Managementul tumorilor hematologice în sindromul AT reprezintă o provocare, dată fiind complexitatea acestei afecțiuni și starea generală a pacienților. Tratamentul poate implica chimioterapie, radioterapie sau chiar transplant de celule stem hematopoietice, în funcție de tipul și stadiul tumorii. Este esențial ca acești pacienți să fie supravegheați îndeaproape de către o echipă medicală specializată și să beneficieze de un plan de îngrijire adaptat nevoilor lor individuale. De asemenea, suportul psihologic și social este vital pentru a ajuta pacienții și familiile lor să facă față diagnosticului de tumoră hematologică și tratamentului aplicat.

Sindromul de ataxie-telangiectazie este o afecțiune rară, care implică o serie de complicații, inclusiv un risc înalt de a dezvolta tumori hematologice. Înțelegerea mecanismelor subiacente ale acestei predispoziții și gestionarea adecvată a tumorilor hematologice sunt aspecte importante în îngrijirea pacienților cu AT. Cercetarea continuă este esențială pentru dezvoltarea unor strategii mai eficiente de prevenire și tratament al complicațiilor grave ale acestei boli genetice complexe.

Tabloul clinic în sindromul Louis Bar este polimorf, cu sindroame variate de afectare multisistemică. Cele mai frecvente manifestări neurologice în acest sindrom sunt ataxia cerebeloasă, distonia, choreoatetoza, tremorul de repaus, neuronopatia celulelor cornului anterior, mai rar polineuropatie. Semnele de ataxie cerebeloasă sunt primele manifestări clinice, care devin evidente în scurt timp după ce copiii încep să meargă, și progresează până la imobilizarea acestora în scaun cu roțile către vârsta de 10-12 ani.

În prezent nu există nicio terapie stabilită pentru vindecarea sindro

mului Louis Bar, tratamentul fiind simptomatic și de susținere. Programul terapeutic include neuroreabilitare fizică, a vorbirii, deglutiției, echipamente adaptive (orteze, scaune cu roțile). Se acordă o importanță majoră abordării terapeutice și profilactice în gestionarea infecțiilor prin tratamentul timpuriu și profilactic cu antibiotice, administrarea vaccinurilor (*Str. pneumonie*, *Neisseria meningite*, *Haemophilus influenzae*), imunoterapie de substituție cu imunoglobuline i/v.

Caz clinic

Copilul M. de sex masculin, născut la termen, dintr-o familie nonconsangvină, se prezintă cu tuse uscată, febră, apatie, slăbiciune generală, ataxie și prezența limfadenopatiilor în zona cervicală. E considerat frecvent bolnav din primul an de viață, prezentând infecții bronhopulmonare și ORL. Se află în evidență cu dese infecții respiratorii (minim de opt ori pe an), cu internări frecvente pentru pneumonii, sinuzite, angine, otite purulente cu evoluție severă. Alergie neagă. Dezvoltarea fizică este submedie din perioada de sugar (analiza rezultatelor antropometrice retrospectiv din actele medicale a confirmat indicii greutatei corporale și talia în percentila 0-25). Tulburările de nutriție actuale sunt caracteristice malnutriției de gradul II.

Copilul este în evidență la neurolog cu paralizie cerebrală infantilă. Dezvoltarea neuropsihică constatată cu retard motor. Copilul este în scaunul cu roțile de la șapte ani. Se află în evidență cu sindromul de ataxie-telangiectazie sau sindromul Louis Bar, afecțiune multisistemică autozomal-recesivă de la 12 ani, cu prezența simptomatologiei neurologice progresive, cu ataxie cerebeloasă și susceptibilitate pentru infecții preponderent respiratorii superioare și inferioare.

La inspecție, ambele hemitorace participă simetric în actul de respirație. frecvența respiratorie – 26 respirații pe min. SO_2 – 98 %. Auscultativ pe toată aria pulmonară se determină raluri umede, unice, crepitante bilateral inferior.

Manifestările infecțioase respiratorii la pacient sunt asociate cu sindroame de afectare neurologică. Simptomatologia neurologică timpurie a fost depistată postnatal, fiind supravegheat cu paralizie cerebrală infantilă de medicul-neurolog. Copilului îi reușesc aptitudinile psihoneurologice, dar cu deficit motor și reflexe osteotendinoase profunde absente la vârsta medie

de 10-12 ani. Ataxia devine mai exprimată după vârsta de doi ani, mersul devenind instabil, nesigur, dificil, anxios. Progresarea bolii are loc odată cu vârsta, ca la șapte ani copilul să ajungă în scaunul cu roțile.

Anterior, pacientul a primit tratament la indicația medicului-specialist oromaxilofacial fără careva dinamică, simptomele menționate mai sus persistând de aproximativ 14 zile. La examinare, copilul prezenta un aspect palid și era extrem de apatic. Poziția sa era pasivă, iar lipsa coordonării mișcărilor era severă. Pe față se observau dilatații vasculare la nivelul maxilarului și al sclerelor (*fig. 9.3 b*). Copilul era subponderal și prezenta slăbiciune musculară, evidențiată prin hipotrofie musculară. Ganglionii limfatici din regiunea cervicală și cea submandibulară măsurau între 1,5 și 2 centimetri și prezentau o consistență dură, nefiind dureroși la atingere (*fig. 9.3 a*).

La examenul neurologic, copilul era conștient, dar prezentând hipotonie musculară, hipotrofie musculară, dizartrie și ataxie. Mersul său era instabil și nesigur.



**Figura 9.3. Limfadenopatie cervicală la copilul cu ataxie-telangiectazie
(a) telangiectazii la nivelul sclerelor (b)**

Dezvoltarea neuropsihică a copilului, conform cartelei de ambulatoriu și din spusele mamei, a fost întârziată, începând să meargă la o vârstă târzie, cu un mers instabil, iar ulterior a fost diagnosticat cu paralizie cerebrală infantilă.

Rezultatele analizelor de sânge au arătat o anemie ușoară, cu o viteză de sedimentare a hematiilor crescută. Investigarea imunologică prin imunofenotipare limfocitară a arătat niveluri scăzute ale limfocitelor CD3

și niveluri crescute ale limfocitelor CD16. Nivelurile imunoglobulinelor au arătat o absență totală a IgA, niveluri reduse ale IgG (<320 mg/dl) și niveluri crescute ale IgM – 1410 mg/dl (N=22-240).

De asemenea, s-a efectuat o analiză a alfa-fetoproteinei, care a indicat valori crescute (de aproximativ 70 de ori mai mare decât limita normei), ceea ce a condus la suspiciunea de limfom non-Hodgkin, tip DLBCL (limfom cu celule B de mare grad) – o formă agresivă de cancer limfatic. Pentru confirmarea diagnosticului, a fost efectuată o biopsie a ganglionilor limfatici cervicali, care a confirmat prezența acestui tip de limfom.

Investigațiile imagistice, cum ar fi radiografia pulmonară și TC pulmonară (*fig. 9.4*), au relevat modificări la nivelul ganglionilor limfatici (adenopatii toracice) și sugestii de fibroză locală subpleurală.

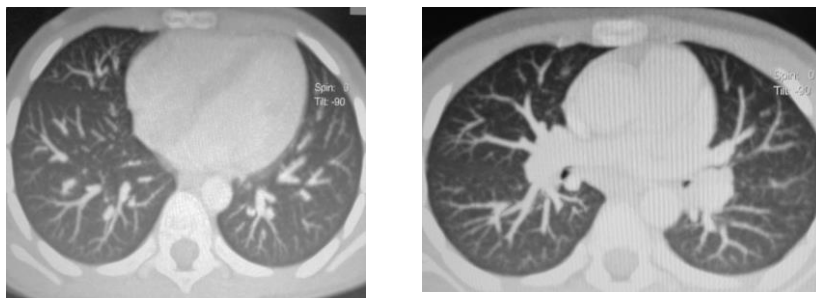


Figura 9.4. TC a cutiei toracice: în proiecția segmentelor S5 subpleural dreapta se determină fibroză locală 0,5-0,6 cm, bine delimitată. Ganglionii limfatici paraaortali pe stânga (adiacent arcului Ao 1,4x0,9 cm), bronhopulmonari pe dreapta 1,2x1,0 cm, grup de ganglioni limfatici axilar pe stânga 1,8x2,7 cm. Sector hipodens în proiecția glandei parotide pe dreapta

Pacientul a fost transferat la o instituție medicală specializată pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin, tip DLBCL, unde a primit chimioterapie conform protocolului CHOP cu doză redusă. Deși tratamentul a fost bine tolerat în general, pacientul a dezvoltat neutropenie, mucozită de gradul III și febră neutropenică. Cu regret, pe parcursul tratamentului, copilul a contractat varicelă și a dezvoltat progresiv o insuficiență multiplă de organe, ceea ce a condus la deces.

Sindromul de ataxie-telangiectazie la copilul din studiu evoluează

cu malignitate limfoidă (limfom non-Hodgkin), care determină un prognostic rezervat. O abordare multidisciplinară ar permite un control adecvat al episoadelor infecțioase și al comorbidităților asociate, cu un impact pozitiv asupra calității vieții.

Sindromul Louis Bar este o maladie rară, cu afectare multisistemică, debut timpuriu în copilărie, manifestată prin ataxie-telangiectazie progresivă, asociată cu semne grave de imunodeficiență primară și dezvoltarea complicațiilor infecțioase pulmonare, otorinolaringologice, a septicemiei, dar și a proceselor cronice cu localizare în organele ORL, bronhopulmonară. Iar asocierea afecțiunilor limfoproliferative oncohematologice determină un prognostic rezervat, cu creșterea riscului de deces în perioadele copilăriei.

Bibliografie

1. Micol Romain, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol. 128(2), pp. 382-389.
2. Mcgrath-Morrow Sharon A., et al. Multidisciplinary management of ataxia telangiectasia: current perspectives. In: *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2021, pp. 1637-1644.
3. Sabino Pinho de Oliveira Bruna, et al. Bone marrow transplantation as therapy for ataxia-telangiectasia: A systematic review. In: *Cancers*, 2020, vol. 12(11), p. 3207.
4. Bakhtiar Shahrzad, et al. The incidence and type of cancer in patients with ataxia-telangiectasia via a retrospective single-centre study. In: *British Journal of Haematology*, 2021, vol. 194(5), pp. 879-887.
5. Tomacinschii C., et al. ABCL-311: The Burden of Non-Hodgkin Lymphoma Developed in an Ataxia Telangiectasia Child. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2020, vol. 20, pp. S272-S273.
6. Sandoval C., Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. In: *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOF – International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 2003, vol. 40.3, pp. 162-166.
7. Tiri A., Masetti R., Conti F., et al. Inborn errors of immunity and cancer. In: *Biology (Basel)*, 2021, vol. 10(4), p. 313.
8. Taylor A.M., et al. *Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia*. 1996.
9. Suarez Felipe, et al. Malignancies and Outcome in Patients with Ataxia-Telangiectasia: Results From the French National Registry for Primary Immune Deficiencies. In: *Blood*, 2009, vol. 114(22), p. 1101.

10. Van O.S., Nienke J.H., et al. Ataxia-telangiectasia: immunodeficiency and survival. In: *Clinical Immunology*, 2017, vol. 178, pp. 45-55.
11. Van O.S., Nienke J.H., et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. In: *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2017, vol. 59(7), pp. 680-689.
12. Takagi Masatoshi. DNA damage response and hematological malignancy. In: *International Journal of Hematology*, 2017, vol. 106(3), pp. 345-356.
13. Loeb David M.; Lederman Howard M.; Winkelstein Jerry A. Lymphoid malignancy as a presenting sign of ataxia-telangiectasia. In: *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2000, vol. 22(5), pp. 464-467.
14. Sevestru Rodica ș.a. Evoluția clinico-explorativă în sindromul Louis-Bar la copii. In: *Arta Medica*, 2017, vol. 65(4), pp. 14-18.
15. Magnarelli Aimee; Sharma Richa; Lederman Howard. Malignancy in Ataxia Telangiectasia (AT). In: *Clinical Immunology*, 2023, vol. 250, p. 109527.
16. Kuhn Katrina; Lederman Howard M.; Mcgrath-Morrow Sharon A. Ataxia-telangiectasia clinical trial landscape and the obstacles to overcome. In: *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2023, vol. 32(8), pp. 693-704.
17. Mizuno Mari, et al. Ataxia Telangiectasia in a Patient with Breast Cancer: A Case Report. In: *Tokai Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 2023, vol. 48(3).

9.3. Sindromul Wiskott-Aldrich și complicațiile oncohematologice

Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o patologie rară, X-linkată recesiv, caracterizată prin triada: trombocitopenie, dermatită și infecții recurente din imunodeficiența primară (Lemahieu et al., 1999). În 1937, Alfred Wiskott, medic-pediatru german, descrie istoria a trei frați care prezentau diaree cronică hemoragică, eczeme și infecții recurente ale urechii. Toți cei trei frați au murit înainte de vârsta de doi ani. Mai târziu, în 1954, Robert Aldrich, un medic pediatru american, a raportat cazurile unor băieți care prezentau simptome clinice similare cu cele descrise de Wiskott. Patruzeci de ani mai târziu, gena responsabilă de WAS a fost identificată pe brațul scurt al cromozomului X (Xp11.22-p11.23).

WAS afectează de la 1 până la 10 copii din fiecare 1 milion de nou-născuți de sex masculin, iar speranța de viață este de aproximativ 15 ani. În structura maladiilor imunodeficitare, sindromului Wiskott-Aldrich îi revin circa 6 %.

Clasificare

Conform scorului de severitate, se disting mai multe fenotipuri ale

acestui sindrom: WAS clasic, XLT trombocitopenie, XLN neutropenie.

- WAS clasic reprezintă triada clasică sus-menționată cu
- trombocitopenie, dermatită, infecții recurente virale și bacteriene, în special ale urechii.
- XLT trombocitopenie, caracteristică sexului masculin, se caracterizează doar prin prezența microtrombocitopeniei.
- XLN neutropenia, caracteristică sexului masculin: aceștia prezintă neutropenie congenitală, displazie mieloidă și anomalii ale celulelor limfoide.

Manifestări clinice

Triada caracteristică a sindromului Wiskott-Aldrich este: hemoragii, eczemă (dermatită atopică-like), infecții recurente. Simptomele devin evidente chiar din timpul primului an de viață, peteșiile, echimozele pielii și ale mucoasei bucale și diareea cu sânge fiind primele semne clinice ale sindromului WAS. Alte manifestări ar fi: trombocitopenia (aproape 90 %), doar afectare hematologică (20 %), doar manifestări infecțioase (5 %), doar eczemă (0 %), fenomene autoimune, malignități.

Patogenie

Sindromul Wiskott-Aldrich este o imunodeficiență primară X-linkată, cauzată de mutații ale genei ce codifică proteina WAS (WASP). Gena este localizată pe brațul scurt al crs X (Xp11.22-23) și este formată din 12 exoni care au 502 aminoacizi (53 kD). WASP este exprimată predominant în celulele hematopoietice și reglează reorganizarea citoscheletului de actină ca răspuns la diferiți stimuli celulari importanți. WASP este localizată la nivelul sinapselor imunologice dintre limfocitele T și celulele prezentatoare de antigen, limfocitele NK și celule-țintă [9]. Pe lângă cele enumerate, WASP joacă și un rol selectiv posttranscripțional în funcția efectoare Th2.

Imunodeficiența rămâne o caracteristică definitorie a WAS, deci riscul de malignități hematologice la această populație de pacienți este o preocupare critică și necesită o înțelegere aprofundată. Patogenia malignității hematologice în WAS este intrinsec legată de defectul genetic subiacent. WAS este cauzat de mutații ale genei WASP (proteina sindromului Wiskott-Aldrich), care este localizată pe cromozomul X. WASP joacă un rol esențial

în reglarea citoscheletului de actină, afectând funcțiile celulelor imune, în special în trombocite, celulele T și celulele B. Trombocitopenia, o caracteristică distinctă a WAS, este atribuită în primul rând producției defectuoase de trombocite, semnalizării și anomaliilor citoscheletice. Aceste anomalii plachetare cresc semnificativ riscul de sângerare și peteșii la pacienții cu WAS.

Deficiența de WASP compromise funcția celulelor T, făcându-le mai puțin eficiente în supravegherea imună. Această afectare poate duce la recunoașterea și eradicarea inadecvată a celulelor aberante, conducând potențial la dezvoltarea malignității.

Afectate sunt și celulele B, provocând dereglarea semnalizării și migrării. Această verigă poate fi un moment-cheie în oncologie, existând riscul transformării maligne. În special, dezvoltarea limfoamelor este o complicație severă asociată cu WAS.

Manifestări clinice și tipuri de tumori maligne hematologice în WAS

Pacienții cu WAS prezintă un risc crescut de a dezvolta afecțiuni hematologice maligne, predominant limfoame și leucemii. Cele mai comune tipuri includ:

Limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL): DLBCL este cel mai frecvent subtip de limfom raportat în WAS. Se prezintă de obicei cu limfadenopatie și alte simptome B. DLBCL în WAS este adesea agresiv, caracterizat prin progresare rapidă.

Limfomul Hodgkin. Deși mai puțin frecvent, limfomul Hodgkin a fost documentat la pacienții cu WAS. De obicei, se prezintă ca o boală localizată, cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali.

Leuceemiile. Un subgrup de pacienți cu WAS poate dezvolta leucemie limfoblastică acută (LLA) sau leucemie mieloidă acută (LMA). Aceste leucemii au adesea un curs clinic agresiv.

Diagnosticul sindromului WAS

Diagnosticul este caracterizat de un spectru larg de constatări clinice. Astfel, orice pacient de sex masculin care prezintă peteșii, echimoze și microtrombocitopenie (<70.000 trombocite/mm³, dimensiuni mai mici de 2DS, $<7,5$ fL) congenitală sau cu debut timpuriu

necesită evaluarea clinico-explorativă pentru sindromul WAS. La prezența dermatitei atopice, infecției bacteriene, virale sau oportuniste de la vârsta de sugar, sau a anomaliilor imunologice, bolilor autoimune ar fi necesară și obligatoriu de luat în considerare diagnosticul de WAS.

Modificări apar și în rândul limfocitelor, fiind înregistrată o scădere a limfocitelor T, în special a ponderii și numărului absolut de celule T CD8+, scăderea funcției celulelor NK. Nu la toți pacienții este prezentă micșorarea numărului de limfocite; unele persoane, în special copiii, au un număr normal de limfocite și funcția lor normală, cu toate că numărul de celule CD8+ este adesea scăzut.

În cazul imunității umorale de asemenea se depistează modificări: nivelul IgM este mai mic decât limita inferioară, IgG are un nivel scăzut sau normal, IgA și IgE având un nivel crescut.

Diagnosticul malignităților hematologice în WAS implică o combinație de evaluare clinică, studii imagistice (scanări TC) și biopsie. Este esențial să se stabilească diagnosticul cu promptitudine, deoarece strategiile de tratament și rezultatele pot diferi semnificativ de cele la pacienții fără WAS. Monitorizarea și supravegherea regulată sunt cruciale pentru detectarea timpurie și gestionarea adecvată.

Tratamentul malignităților hematologice în WAS necesită adesea o abordare multilaterală. În funcție de tipul și stadiul malignității, de starea generală de sănătate a pacientului și de prezența unor afecțiuni comorbide, strategiile de tratament pot include chimioterapie, agenți imunosupresori, radioterapie și transplant de celule stem hematopoietice (HSCT). alegerea terapiei trebuie individualizată pe baza acestor factori.

Prognosticul pentru pacienții cu WAS care dezvoltă tumori maligne hematologice poate fi provocator, reflectând interacțiunea complexă dintre imunodeficiență și cancer. Dezvoltarea de terapii inovatoare și o înțelegere profundă a patofiziologiei de bază sunt critice astăzi. Aceste eforturi au scopul de a îmbunătăți rezultatele pentru pacienții cu WAS și afecțiuni hematologice maligne.

Caz clinic

Prezentăm cazul unui copil de sex masculin, născut din părinți neconsangvini. Copilul este de la nașterea a doua, fiziologică, la 40 de

săptămâni, cu masa la naștere de 3160 g, talia 51 cm și perimetru cranian 34 cm. Scorul Apgar 7/8 puncte. Alimentat la piept. Vaccinat: Hib₀, Hib₁, BCG, PC₁, DTP₁, VPO₁, RV₁.

Istoricul pacientului este marcat de infecții respiratorii neonatale, eczeme și trombocitopenie, care au dus la internarea acestuia în Clinica de pneumologie a Institutului Mamei și Copilului.

Istoricul familial: copil din familie de inteligenți. Vârsta părinților la naștere 35-36 de ani. Mama se află în evidență cu infecție nefroulinară cronică, pentru care a urmat tratament antibacterian pe parcursul sarcinii.

Prima adresare la medic este înregistrată la o lună de viață cu infecție respiratorie virală acută. Anemie carențială moderată. La patru luni primește tratament în staționar cu diagnosticul: bronșiolită acută; pneumonie comunitară bilaterală cu sindrom toxic; enterocolită acută de etiologie neidentificată, fără semne de deshidratare; hepatită toxică; trombocitopenie secundară; imunodeficiență secundară; anemie.

La momentul internării (vârsta de șapte luni), examenul clinic a evidențiat pneumonie bilaterală, limfadenopatie cervicală (2×2 cm) persistentă timp de patru luni, leziuni eczematoase la nivelul feței și multiple pete echimotice pe membrele superioare și inferioare (*fig. 9.5*). Având în vedere prezentarea clinică, a fost suspectată prezența sindromului Wiskott-Aldrich (WAS), ceea ce a necesitat investigații suplimentare imagistice, hematologice, imunologice. Radiografia cutiei toracice: sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS – acute respiratory distress syndrome), pneumonie septica (*fig. 9.6*).



Figura 9.5. Erupecții hemoragice pe față la copilul cu WAS



Figura 9.6. Radiografii ale toracelui în dinamică la copilul cu sepsis pulmonar pe fundal de WAS



Constatări hematologice: numărul de trombocite ale pacientului a prezentat variabilitate, cu un minim de $18\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$ și un volum mediu al trombocitului de 11 fL. Aceste simptome clinice au fost asociate cu leucocitoză, cu valori ce depășesc $24 \times 10^9/\text{L}$ și deviere spre stânga, caracterizată prin neutrofile nesegmentate variind de la 10 % la 36 %. Hemoleucografic pacientul a prezentat de asemenea limfopenie relativă severă, limfocitele variind de la 12 % la 22 %. Având în vedere suspiciunea de imunodeficiență, au fost efectuate investigații imunologice.

Constatări imunologice: investigațiile imunologice au evidențiat concentrații crescute ale imunoglobulinei E totale în serul pacientului, variind de la $85 \mu\text{E}/\text{mL}$ până la $2000 \mu\text{E}/\text{mL}$ (interval normal de vârstă $<40 \mu\text{E}/\text{mL}$). În plus, pacientul a avut niveluri serice reduse atât de IgA, cât și de IgM.

Examenul bacteriologic din rinofaringe determină concentrații patologice ale florei grampozitive: *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus β -haemolyticus*, ale florei gramnegative: *Klebsiella pneumonia* și micotică *Candida albicans*. Luând în considerare rezistența la diverse remedii antiinfecțioase, copilul este supus la cure combinate de terapie antibacteriană: ceftazidim, cefaperazon, metronidazol, combinat cu imunoglobulină umană autohtonă și antimicotice.

Examenul microscopic al secrețiilor faringiene a depistat infecția cu *Pneumocistis carini* (*jiroveci*), iar administrarea tratamentului cu biseptol (cotrimoxazol) a determinat o evoluție favorabilă a repercusiunilor infecțioase în vârsta de sugar.

Tomografia computerizată a cutiei toracice (*fig. 9.7*) evidențiază infiltrație pneumonică polisegmentară bilaterală. În S3, S4, S5 PD și S3 PS – pneumatizarea neuniformă „mozaică”, cu sectoare transparente unice, cu vizualizarea desenului pulmonar. Timusul nu corespunde vârstei, micșorat în volum, etajul superior și cel mijlociu al mediastinului anterior – liber, timusul de formă triunghiulară.

Reevaluarea prin TC pulmonară în dinamică a procesului a permis să fie constatată o pneumonie pneumocistică bilaterală, cu evoluție trenantă septică, complicată cu miocardită (*fig. 9.7*).

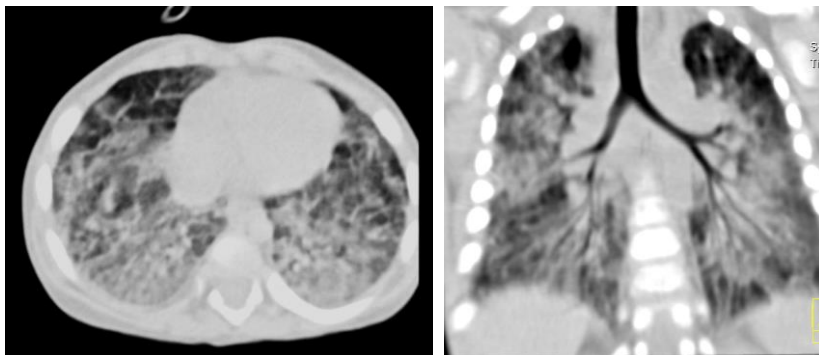


Figura 9.7. TC a toracelui: infiltrație pronunțată neomogenă a țesutului pulmonar, cu afectarea subtotală a plămânilor, mai pronunțat în regiunile posterioare și posterobazale, pe fundal de infiltrație, desenul pulmonar se diferențiază slab

Diagnosticul clinic: imunodeficiență primară; sindrom Wiskott-Aldrich. Pneumonie bilaterală, evoluție trenantă de etiologie mixtă (*Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*) cu focare confluențe. Septicemie pulmonară. Detresă respiratorie. Pleurezie serofibrinoasă parapneumonică bilaterală. Stare după edem pulmonar. HTP secundară grad ușor. Sindrom CID. Infecție congenitală CMV, forma generalizată, stadiu acut. Hepatită indusă de CMV. Candidoza cavității bucale. Trombocitopenie secundară. Anemie carențială gr. II. Hipocalcemie. Malnutriție moderată. Afectarea secundară a glandei pancreatice. Tetrapareză spastică. Retard motor sever. Dermatită atopică.

Analiza mutațiilor genetice a relevat o mutație c.274-2A>G în intronul 2 al genei WAS, confirmând diagnosticul de sindrom Wiskott-Aldrich.

Evoluția bolii decurge cu recidive de dermatită atopică, erupții hemoragice cutanate, infecții respiratorii, bronșite, pneumonii, infecții intestinale, limfadenită submaxilară (limfadenectomie, iunie 2017). Persistă trombocitopenia cu variații de $3-190 \times 10^9/l$ și hiper IgE cu variații de la 40 până la 2000 $\mu E/ml$. La vârsta de șase ani prezintă o limfadenopatie cervicală ce crește în dimensiuni, asociindu-se și

localizarea axilară, necesitând investigații suplimentare prin radiologie și biopsie.

Constatări radiologice și patologice: TC a toracelui efectuată repetat peste patru ani a evidențiat ganglioni limfatici multipli, mari, coalescenți în regiunile cervicale, axilare, mediastinale și perihilare. Ulterior, a fost efectuată o biopsie a ganglionului limfatic axilar drept, iar raportul patologic a confirmat diagnosticul de limfom difuz cu celule B mari (DLBCL). Această descoperire a adăugat complexitate prezentării clinice a pacientului.

Management și pașii următori

Având în vedere diagnosticul dublu al sindromului Wiskott-Aldrich și DLBCL, a fost adoptată o abordare multidisciplinară a pacientului. Astfel, acesta a fost internat urgent în secția hematologică pentru pregătirea și inițierea unui transplant de celule stem, care ulterior a fost efectuat cu succes.

Această prezentare a cazului clinic subliniază provocările și complexitățile implicate în diagnosticarea și gestionarea pacienților pediatrici cu sindroame rare, precum sindromul Wiskott-Aldrich. De asemenea, evidențiază potențiala apariție concomitentă a tumorilor maligne hematologice, necesitând o abordare în colaborare și cuprinzătoare a îngrijirii pacientului cu eroare congenitală a imunității. Cazul prezentat ilustrează importanța diagnosticului stabilit în timp util și necesitatea unor planuri de tratament individualizat pentru pacienții imunocompromiși cu anamneză complexă.

Concluzii

Malignitățile hematologice reprezintă o problemă semnificativă în contextul imunodeficiențelor primare extinse cu particularități care pot influența semnificativ evoluția și prognosticul pentru pacienți. În ultimele decenii s-a studiat mult, dar oricum rămâne actuală, legătura dintre IDP și dezvoltarea malignităților hematologice, deschizând noi perspective în diagnosticul, prevenirea și gestionarea acestor afecțiuni.

Printre tipurile de IDP mai frecvent asociate cu proliferări maligne se numără: sindromul Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectazia, imunode-

ficiența comună variabilă și sindromul Hiper-IgM. Malignitățile hematologice în aceste cazuri pot include limfoame, leucemii și mielodisplazii.

Patogenia dezvoltării malignităților hematologice în cadrul IDP este multifactorială. Pacienții cu IDP prezintă adesea anomalii genetice, imunologice și funcționale care pot crea un mediu propice pentru apariția și progresarea malignităților. Deficitele imune, inclusiv perturbările în funcționarea limfocitelor B și T, precum și disfuncțiile în activarea macrofagelor și celulelor NK, pot contribui la eșecul suprimării apariției și proliferării celulelor anormale.

Diagnosticul timpuriu al malignităților hematologice în IDP este crucial, deoarece acestea pot evolua rapid și au consecințe semnificative asupra prognosticului. Monitorizarea regulată a pacienților cu IDP, inclusiv prin investigații hematologice și imagistice, este esențială pentru detectarea la timp a afecțiunii.

Tratamentul implică adesea terapii multiple, inclusiv chimioterapie, imunoterapie, transplant de măduvă osoasă/celule stem și radioterapie, iar alegerea terapiei depinde de tipul specific de malignitate și de stadiul bolii.

Înțelegerea mecanismelor moleculare și imunologice care stau la baza dezvoltării malignităților hematologice în IDP este necesară pentru identificarea biomarkerilor de risc, dezvoltarea de terapii personalizate și optimizarea managementului pacienților cu IDP și malignități hematologice.

Bibliografie

1. Candotti Fabio. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. In: *Journal of Clinical Immunology*, 2018, vol. 38(1), pp. 13-27.
2. Hosahalli Vasanna Smitha; Pereda Maria A.; Dalal Jignesh. Clinical features, cancer biology, transplant approach and other integrated management strategies for wiskott-aldrich syndrome. In: *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2021, pp. 3497-3512.
3. Rivers Elizabeth, et al. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. In: *British Journal of Haematology*, 2019, vol. 185(4), pp. 647-655.
4. Sudhakar Murugan, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: updated perspectives. In: *The Application of Clinical Genetics*, 2021, pp. 363-388.

5. Suri Deepti, et al. Wiskott Aldrich syndrome: a multi-institutional experience from India. In: *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, p. 627651.
6. Worth Austen J.J.; Thrasher Adrian J. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. In: *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015, vol. 11(9), pp. 1015-1032.
7. Mallhi Kanwaldeep K.; Petrovic Aleksandra; Ochs Hans D. Hematopoietic stem cell therapy for Wiskott–Aldrich syndrome: improved outcome and quality of life. In: *Journal of Blood Medicine*, 2021, pp. 435-447.
8. Sciuca Svetlana, et al. Inborn errors of immunity in the Republic of Moldova: advances and hope. In: *Journal of Clinical Immunology*, 2023, vol. 43(4), pp. 714-716.
9. Ferrua Francesca, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: history, new vectors, future directions. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, vol. 146(2), pp. 262-265.
10. Albert Michael H., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. In: *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2022, vol. 139(13), pp. 2066-2079.
11. Baharin Mohd Farid, et al. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. In: *Journal of Medical Case Reports*, 2016, vol. 10, pp. 1-4.
12. Chiang Samuel C.C., et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, vol. 142(1), pp. 333-335.
13. Babitha D.; Appavu Santhi. Wiskott-Aldrich Syndrome. In: *International Journal of Nursing Education and Research*, 2021, vol. 9(2), pp. 234-237.
14. Resnick Elena S. Wiskott-Aldrich Syndrome. In: *Allergy and Clinical Immunology*, 2015, pp. 362-367.
15. Cebotari Corina ș.a. Polimorfismul fenotipic în sindromul Wiskott-Aldrich la copil. In: *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie 2021. 2021.
16. Șciuca Svetlana ș.a. Sindromul Wiskott-Aldrich. In: *Arta Medica*, 2017, vol. 65(4), pp. 19-24.
17. Tomacinschii Cristina, et al. ABCL-365: Non-Hodgkin Lymphoma Developed in the Clinical Course of a Child with Wiskott-Aldrich Syndrome. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2021, vol. 21, p. S395.
18. Tomacinschii Cristina, et al. ABCL-265 Hematologic Maligancies in

- Pediatrics Inborn Errors of Immunity. In: *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2022, vol. 22, pp. S367-S368.
19. Abolhassani Hassan, et al. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J Project countries between 2004 and 2021. In: *Frontiers in Immunology*, 2022, vol. 13, p. 1032358.

ASPECTE MOLECULAR-GENETICE DE PROGNOSTIC ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ

Alexandr Dorif, Vladimir Egorov, Victoria Sacară

10.1. Revizuirea literaturii de specialitate

Ca fenomen, tumorile maligne sunt cunoscute încă din vremea lui Hipocrat și Galen. Tumorile solide au fost comparate mai întâi cu răcii datorită similitudinii modelului vaselor de sânge de pe suprafața lor cu picioarele racilor. Cu toate acestea, pentru o lungă perioadă de timp cauzele formării și progresării tumorilor maligne nu au fost clare.

Toate tumorile sunt de origine genetică, din ele 10 % sunt moștenite (avem deja un defect genetic specific la naștere), iar 90 % sunt cauzate de un defect genetic dobândit în timpul vieții. Scopul diagnosticului molecular este de a identifica defectele genetice și mutațiile ce cauzează cancer. Examinările sunt efectuate folosind metode de diagnostic de ultimă generație. Din punctul de vedere al oncologiei de precizie, este mai puțin important locul unde se dezvoltă defectul genetic (de exemplu, în plămâni, sân), mult mai decisive sunt defectele genetice care cauzează boala. Există aproximativ 1200 de substanțe active determinante pentru diferite defecte genetice, sub formă de medicamente comercializate și substanțe active în curs de dezvoltare (numite „examinări clinice”).

Dintre cele 25.000 de gene umane, aproximativ 600 pot provoca cancer, cu o medie de 4-5 defecte genetice diferite într-o tumoare, fiind implicate colectiv în diviziunea celulară patologică. Astfel, pentru o decizie terapeutică adecvată, avem nevoie de o hartă genetică detaliată a tumorii respective. Cu cât sunt mai multe defecte genetice într-o anumită tumoare, cu atât este mai dificil să se selecteze punctul molecular de atac sau ținta medicamentului. Un defect genetic poate sensibiliza la o anumită terapie, în timp ce altul poate provoca rezistență la aceeași terapie, astfel încât diferite defecte genetice trebuie analizate împreună. Tratamentul vizat se poate baza cu siguranță numai pe profilul genetic

detaliat al tumorii – singura modalitate de a cunoaște comportamentul tumorii la nivel molecular. În majoritatea cazurilor, sunt testate 600 de gene, care sunt completate de teste speciale suplimentare.

Defectele genetice sunt detectate prin examinarea probelor chirurgicale sau a altor probe de țesut, dar în unele cazuri pot fi detectate și în sânge. Este decizia comisiei de experți când și ce metodă se va folosi, de regulă însă proba de țesut tumoral de la o intervenție chirurgicală anterioară, monitorizată de instituții și departamente patologice, stă la baza examinărilor.

Riscul genetic de cancer este evaluat în cursul unei consultații de oncogenetică. Această consultație permite, după criteriile amintite mai sus, identificarea indivizilor cu predispoziție ereditară la cancer, stabilirea riscurilor personale posibile, având drept scop final prelungirea duratei efective de viața a persoanei/pacientului prin optimizarea monitorizării clinice. Consultațiile oncogenetice privind cancerul au fost dezvoltate în Statele Unite ale Americii și în Europa Occidentală la începutul anilor 1990, imediat după descoperirea genelor implicate în cancerogeneză. Consultațiile oncogenetice vizează atât pacienții cu cancer, cât și persoanele sănătoase cu antecedente de cancer în familie. Indicația unei consultații oncogenetice se bazează pe identificarea formelor familiale de cancer.

Consultația de oncogenetică este necesară atunci când se suspectează prezența unei maladii genetice cu penetranță înaltă pe baza criteriilor clinice (de ex., cancere rare, asocieri de neoplazii la același pacient, cancer mamar la bărbați) sau de agregare familială (de ex., persoane cu cancer în familie). Consultația se adresează pacientului diagnosticat cu cancer cu risc de agregare familială, dar și rudelor acestuia. Dacă se identifică prezența unei mutații genetice, pasul următor este alcătuirea arborelui genetic. Acesta permite identificarea tuturor subiecților cu risc potențial de a fi purtători ai mutației respective.

Consultația de oncogenetică se realizează doar după obținerea consimțământului informat al pacientului sau al reprezentantului legal al acestuia. După evaluarea preliminară a dosarului pacientului de către

medicul-oncolog, consultația este individuală și se realizează de către o echipă multidisciplinară. În urma consultației, pacientului i se aduce la cunoștință rezultatul diagnosticului molecular, dacă acesta dorește sa-l cunoască, și i se propun o serie de măsuri profilactice și/sau o alternativă de urmărire periodică personalizată.

Reconstituirea anamnezei familiale (istoricului familial) este un aspect primordial în evaluarea noțiunii de „risc ereditar”, noțiune care, odată ce a fost reținută, declanșează începerea anchetei oncogenetice și căutarea mutațiilor constituționale în cazul sindroamelor fără expresie fenotipică. Pentru reconstituirea istoricului familial sunt cercetate toate rudele atinse sau nu de cancer de-a lungul a cel puțin trei generații (unde este posibil), iar diagnosticele sunt confirmate prin documentația clinică și cea histopatologică. Anamneza familială îi permite oncogeneticianului să evalueze originea multifactorială sau, după caz, predispoziția ereditară cu penetranță importantă a cazului (cazurilor) de cancer din familie. În scopul optimizării testelor genetice, trebuie îndeplinite criteriile specifice de recrutare, așa cum a fost menționat mai sus. În acest sens, este recomandată inițial testarea persoanei cu cea mai înaltă probabilitate de a fi purtătoarea unei mutații germinale deleționale, persoana numită „caz index” și care cel mai adesea este atinsă de cancer.

Prima teorie serioasă în acest sens a fost formulată de zoologul german Theodor Boveri după ce acesta a observat diferite numere și tipuri de cromozomi în celulele animale sănătoase și în cele maligne. Această teorie a postulat că transformarea malignă are loc după mitoze anormale și creșterea necontrolată a celulelor, cauzată de diferiți factori precum radiațiile ionizante, insultele fizice sau chimice sau agenții patogeni microscopici. Savantul a sugerat de asemenea existența oncogenelor, supresoarelor tumorale și a punctelor de control ale ciclului celular. Dar în acea perioadă, puțini au luat în serios această teorie. Totuși, teoria a fost confirmată mai târziu prin cercetările unuia dintre părinții geneticii moderne, Thomas Hunt Morgan, în anul 1915. Din păcate, Theodor Boveri nu a putut niciodată să se bucure pe deplin de recunoașterea meritelor sale în timpul vieții, deoarece a decedat la 15 octombrie 1915

la Würzburg, iar articolul său detaliat pe această temă a fost publicat în traducere engleză abia în 2008.

În ciuda unor astfel de întâmplări la început, teoria mutagenezei drept cauză a tumorilor maligne s-a dezvoltat, au fost studiate cazuri de tumori cu un cariotip normal sau aproape de normal, iar în 1971, Alfred Knudson, pe baza observațiilor cazurilor de retinoblastom, și-a formulat faimoasa teorie de „două lovituri”, postulând că, pentru ca o tumoră să apară, sunt necesare cel puțin două mutații ce afectează ambele copii ale unei gene implicate în procesul de oncogeneză (de obicei, acestea sunt gene care controlează ciclul celular, diferențierea celulară sau repararea ADN-ului și stabilitatea genomului).

După cum s-a dovedit mai târziu, în cazurile sporadice (neereditare) de neoplasme maligne, mutațiile apar în celule în timpul vieții organismului, fără a fi inițial inerente acestuia. Astfel de mutații sunt numite „somatice”. Pentru a rezuma și a sistematiza cunoștințele în domeniul mutațiilor somatice din celulele tumorale maligne, a fost creată baza de date COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer).

Cu toate acestea, mutațiile specifice au rămas neexplorate mult timp. Totul a început să se schimbe după mai multe descoperiri ce au permis omenirii să „se uite” în propriul său genom și să-l descrie corect.

Prima dintre aceste descoperiri a fost invenția de către Frederick Sanger și colegii săi a unei metode de secvențiere simplă și ieftină folosind trifosfați de nucleozide terminale. Secvențierea Sanger a fost mai simplă și mai sigură decât metodele utilizate anterior, făcând posibilă secvența unor regiuni mai lungi ale genomului. Acest lucru a făcut posibilă începerea dezvoltării unei baze de date cu secvențe de nucleotide ale diferitelor organisme. Elaborarea secvențierii Sanger, în special, a oferit posibilitatea de a studia mutații foarte mici, cum ar fi substituțiile de nucleotide sau inserțiile/delețiile mici.

Utilizând secvența Sanger, au fost descoperite mutațiile asociate cu sindroame de cancer ereditar, cum ar fi mutațiile în genele BRCA1 TP53, CHEK2 și multe altele. La începutul secolului XXI, cu ajutorul metodei de secvențiere Sanger au fost descoperite mai mult de o sută de gene

asociate cu cancer. Acest fapt ulterior a facilitat înțelegerea cancerogenezei și crearea metodelor performante de diagnostic și investigarea molecular-genetică a cancerului.

O altă descoperire importantă făcută prin aplicarea metodei de secvențiere Sanger este descrierea mutației BRAF V600E în 2002 ceea ce face posibilă utilizarea terapiei cu anticorpi țintiți și inhibitori specifici. Apoi, multe alte mutații similare au fost descoperite în alte gene, ceea ce a făcut posibilă, în cele din urmă, tratarea tumorilor maligne într-un mod mai sigur pentru pacienți.

A doua descoperire care a schimbat genetica în general și genetica cancerului în special a fost inventarea reacției de polimerizare în lanț (PCR – Polymerase Chain Reaction) de către Kary Mullis în 1983. Această metodă, care a suportat mai târziu multe modificări, a făcut posibilă amplificarea (creșterea numărului de copii) a anumitor secțiuni de ADN folosind în mod specific o singură enzimă – ADN polimeraza. În prima etapă a PCR, amestecul de reacție este încălzit la 85-98 °C, ceea ce slăbește legăturile de hidrogen dintre lanțurile de ADN, permițându-le să se separe și să formeze molecule monocatenare, apoi temperatura este redusă la cea necesară pentru scurt timp pentru a se atașa la acești polimeri ADN monocatenar lungi nucleotide oligomerice (18-35 de nucleotide) constând din același ADN. Când acești oligomeri se unesc, structura ADN-ului dublu catenar este restabilită pe o secțiune scurtă a lanțului, permițând ADN polimerazei să se alăture și să înceapă să prelungească acest oligomer datorită adăugării secvențiale a tot mai mulți monomeri (*fig. 10.1*). După un timp scurt, temperatura sporește ușor până la temperatura optimă pentru polimerază și are loc o creștere mai rapidă a lanțului de ADN. Apoi procesul se repetă. În medie, un program de amplificare conține 25-60 de astfel de cicluri. Se folosesc doi primeri ADN oligomerici monocatenari, câte unul pentru catenele directe și cele complementare.

Inițial, în PCR au fost utilizate polimerazele termolabile, cum ar fi polimeraza I de *Escherichia coli* sau fragmentul Klenow, care au fost adăugate după fiecare ciclu de reacție. Însă, pe măsură ce au fost studiate

microorganismele termofile, au fost introduse polimeraze *Thermus aquaticus* (Taq), *Thermus thermophilus* (Tth), *Pyrococcus furiosus* (Pfu) *Thermococcus kodakarensis* (KOD) și multe altele. Chiar și mai târziu au început să apară polimeraze mutante și himerice (compuse din domenii ale câtorva alte polimeraze) – Phusion, Invitrogen Platinum, Q5, etc.

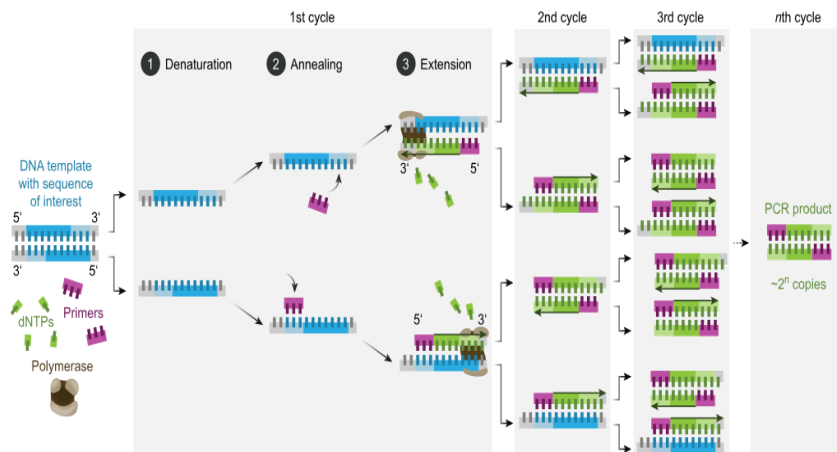


Figura 10.1. Fluxul reacției de polimerizare în lanț

În 1991 a fost propusă o variantă de PCR în timp real, bazată pe utilizarea probelor hidrolizabile marcate fluorescent și pe activitatea exonucleazei 5'-3' a polimerazelor Taq și Tth.¹ Această metodă va fi numită ulterior *TaqMan*.

În această metodă, la doi primeri se adaugă o altă oligonucleotidă, care se leagă la secvența de ADN localizată între primeri și este marcată la un capăt cu un fluorofor și la celălalt cu un extingtor de fluorescență – această oligonucleotidă se numește *sondă*. Atâta timp cât sonda este intactă, fluoroforul și extingtorul sunt în apropiere și nu se observă fluorescență. Pe măsură ce PCR progresează, când molecula de polimerază ajunge la locul de „aterizare” a sondei, o distruge datorită activității exonucleazei 5'-3', fluoroforul și extingtorul intră în soluție, se îndepărtează unul de celălalt și apare fluorescența la o anumită lungime de undă, care este înregistrată de dispozitiv (fig. 10.2).

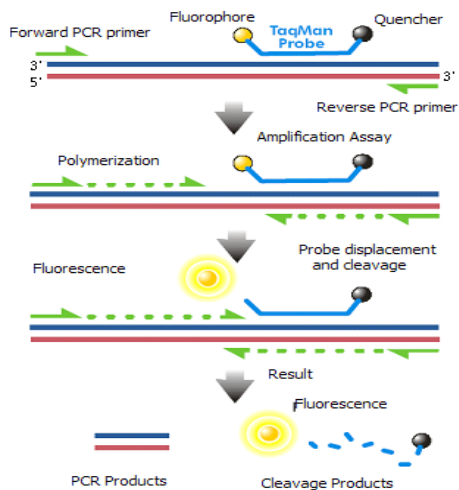


Figura 10.2. Progresul PCR cu înregistrarea în timp real folosind metoda TaqMan

Inițial, coloranții FAM (Fluoresceine phosphoro A Midite) și VIC au fost folosiți ca fluorofor, iar colorantul TAMRA (Tetra Methyl Rhod Amine) a fost folosit ca stingător, care a absorbit în mod eficient lumina emisă de FAM sau VIC și a remis-o la o lungime de undă diferită. Însă, utilizarea de extincitoare fluorescente a limitat semnificativ posibilitățile de multiplicare a unor astfel de reacții. Ulterior, au început să se utilizeze extincitori nonfluorescenți – Dabcyl (4-Dimethylamino Azo Benzene-4'-Carbon YL-), Dabsyl (4-Dimethylamino Azo Benzene-4'-SulfonYL-), NFQ (Non-Fluorescent Quencher), BHQ (Black Hole Quencher) etc. Cu toate acestea, sinteza oligomerilor ADN suficient de lungi în sine era costisitoare la acel moment, iar sinteza oligomerilor marcați pe ambele părți era extrem de costisitoare. De aceea, metoda a avut o utilizare foarte limitată o perioadă lungă de timp, până când, în anul 2000, un grup de cercetători a dezvoltat o metodă de creștere a temperaturii de aterizare și a specificității sondei prin utilizarea unei molecule ce se leagă de șanțul minor al ADN-ului (MGB – Minor Groove Binder). Acest lucru a făcut posibilă „scurtarea” secvențelor probelor, făcându-le mai accesibile, fără

a pierde specificitatea. De atunci, metoda TaqMan a devenit din ce în ce mai răspândită în cercetare și diagnosticare.

O modificare a metodei TaqMan este metoda cast PCR – Competitive Allele-Specific TaqMan PCR. Această metodă utilizează trei primeri: un primer comun specific alelei sănătoase (marcat cu MGB și un grup de terminare a sintezei pentru a preveni alungirea), specific alelei mutante, și o probă comună marcată FAM/NFQ-MGB. În timpul reacției, primerul corespunzător alelei sănătoase nu se alungește, deoarece există o grupare de terminare a sintezei la capătul său 3' (de obicei, o dideoxinucleotidă), dar nu se desprinde din lanțul său comple-

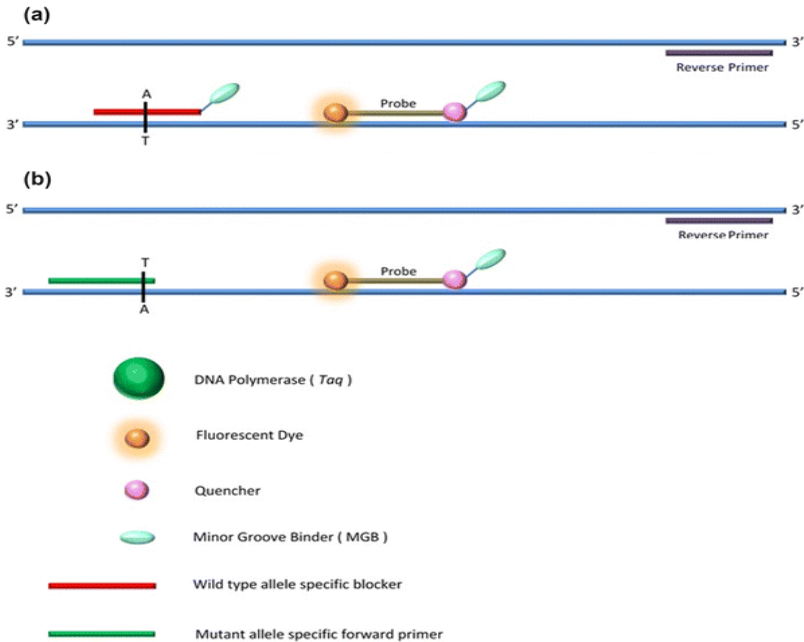


Figura 10.3. Schema de cast PCR

mentar, deoarece acest lucru este împiedicat de molecula MGB (fig. 10.3 a). Astfel, numai alelele mutante sunt amplificate (fig. 10.3 b).

Această metodă permite determinarea unei cantități foarte mici de ADN care conține o mutație, făcând posibilă detectarea malignității unei tumori într-un stadiu incipient (prin amplificarea ADN-ului obținut din

țesutul tumoral), pentru a detecta metastazele incipiente (prin examinarea probelor de biopsie lichidă) sau pentru a determina sensibilitatea unei tumori la terapia țintită (prin evaluarea conținutului de celule tumorale cu o mutație împotriva căreia este orientată această terapie). Pentru evaluarea cantitativă, această metodă necesită o reacție de referință, în care o regiune a genei conservatoare ce nu este afectată de mutații este amplificată. Conținutul celulelor mutante în acest caz este determinat de formula: $2^{(C_i \text{ reference} - C_i \text{ mutation})} * 100 \%$, unde C_i este numărul de ciclu de amplificare, la care amplificarea țintei devine pronunțată. Toate probele și referințele sunt puse în triplicat. Sisteme-test, bazate pe acest principiu, sunt comercializate de Thermo Fisher Scientific și sunt numite prin combinarea genei și identificadorului COSMIC a mutației investigate. Este clar că acest tip de sisteme-test pot detecta numai mutații deja cunoscute.

Metoda cast PCR este binevenită atunci când căutăm mutații specifice. Dar ce să facem dacă vrem să găsim noi mutații potențial oncogene sau lista de gene „suspecte” este prea lungă? În acest caz, secvențierea masivă paralelă, denumită „secvențiere de generație nouă/următoare” (NGS – Next/New Generation Sequencing), ne vine în ajutor.

Spre deosebire de secvențierea Sanger, cu NGS putem secvenția mai multe regiuni din întregul genom simultan, studiind zeci, sute sau chiar mii de gene simultan. Însă, după cum am mai menționat, datele despre asocierea acestor gene cu cancerul au fost dobândite în majoritatea cazurilor prin secvențierea Sanger. Cu secvențiatoare deosebit de avansate, este chiar posibilă secvențierea întregului genom simultan, dar acest tip de secvențiere nu este strict necesar în activitatea cotidiană.

În această metodă, locusurile genomice studiate sunt secvențiate de mai multe ori (de la o sută la câteva mii de ori), secvențele obținute și datele privind calitatea citirii fiecărei nucleotide din aceste secvențe sunt înregistrate, apoi „tăiate” după calitate și aliniat la o referință sănătoasă, după care se caută mutațiile și se calculează numărul de citiri pe care le conțin. Această metodă face posibilă obținerea celor mai complete informații nu numai despre genotipul majorității celulelor tumorale, ci și

despre variabilitatea genomilor lor – apariția subpopulațiilor minore în populația generală și dezvoltarea acestora.

Există multe metode de secvențiere de generație următoare/nouă: Ion Torrent, Illumina, BGI, PacBio SMRT, Oxford Nanopore etc. Analizarea lor în detaliu și separat va dura mult timp și nu este strict necesară pentru înțelegerea utilizării lor în oncologie – toate aceste metode generează aceleași date și datele sunt păstrate în aceleași formate. Este suficient să știm că, la momentul redactării acestui text, există deja numeroase panouri pentru studiul tumorilor maligne pentru IonTorrent, Illumina și BGI, OncoPrint Assays for Oncology Research / Thermo Fisher Scientific, BGI SENTIS Comprehensive Hereditary Cancer Panel, dar PacBio SMRT și Oxford Nanopore îmbunătățesc rapid precizia și extind lungimea citirilor, făcând posibil studiul ADN-ului nativ (neamplificat) și studierea informației nu numai despre secvența de nucleotide, ci și despre modificările epigenetice ale acesteia, fiind considerate de comunitatea științifică drept instrumente promițătoare pentru viitorul oncogeneticii.

10.2. Examinări proprii

Pe parcursul activității a fost efectuat consultul medico-genetic cu evaluarea pedigriurilor (a cel puțin trei generații) la 38 de familii. În 50 % cazuri a fost stabilită agravarea anamnezei familiale după patologia oncologică. Totodată, au fost determinat faptul că părinții tineri, cu vârsta mai mică de 30 de ani, nu cunosc informația despre cauza decesului bunicilor.

A fost creată o bancă biologică a pacienților de referință incluși în proiect. A fost efectuată extragerea ADN-lui din limfocitele sângelui periferic la 71 de pacienții, precum și 12 probe ADN izolate din țesuturile pacienților oncologici. În total, biobanca conține 94 de probe ADN din sânge. În anul 2023 s-a început extragerea ARN-ului pacienților oncologici – 42 de probe (anexa 1). ADN și ARN este materialul primar pentru următoarele investigații genetice, poate fi păstrat în condiții de temperatură de -20 °C timp de mai mulți ani, fiind folosit pentru investigații viitoare.

În cadrul proiectului folosim reactive pentru testarea molecular-genetică în scopul detectării mutațiilor somatice și detectarea celulelor tumorale în ADN-ul extras din materialele biologice (tabelul 10.1).

Tabelul 10.1.

Descrierea mutațiilor

Gena	Mutația	Semnificația
TP53_10648_mu	Hs00000888_mu c.524G>A	
TP53_10656_mu	Hs00000889_mu c.742C>T	Cancer general
TP53_10690_mu	Hs00000894_mu c.473G>A	Cancer general
TP53_10660_mu	Hs00001004_mu c.818G>A	Cancer general
BRAF_476_mu	Hs00000111_mu c.1799T>A	Cancer general
BRAF_rf	Hs00000172_mu reference	Referință

Analizele au fost efectuate prin metoda reacției de polimerizare în lanț cantitativă, specifică pentru alelă. În această metodă sunt folosite un primer și o probă (marcată FAM/NFQ-MGB – Fluoresceine phosphoro AMidite/ Non-Fluorescent Quencher-Minor Goove Binder), comune pentru alelele sănătoase și cele mutante, primer cu substituție specific pentru alela mutantă și primer specific pentru alela sănătoasă, marcat cu MGB, și o moleculă care previne extinderea acestui primer. În timpul reacției, primerul pentru alela mutantă este extins cu polimeraza Taq până la atingerea locusului cu proba marcată FAM/NFQ-MGB, care este distrusă prin activitatea 5-3 exonucleazică a polimerazei. Prezența mutației este detectată prin luminescența ce apare la distrugerea probei marcate FAM/NFQ-MGB. Alela sănătoasă este blocată cu primerul marcat MGB cu o moleculă inhibitoare a extinderii primerului. Această metoda este utilizată pentru detectarea mutațiilor somatice la prezența excesului major de celule sănătoase în probele țesuturilor tumorale sau ale biopsiei lichide. Metoda este aplicabilă numai pentru tumori maligne (deoarece genele investigate sunt specifice numai pentru malignități), astfel, laboratorul trebuie să dispună de informația despre tipul tumorii presupuse.

Pentru calculul procentului celulelor cu mutație este necesară utilizarea unui panel de referință, care a fost procurat numai pentru gena BRAF, dar nu pentru TP53. Procentul este calculat prin formula $2^{-(C_t)}$

reference – C_t mutation)*100 %, unde C_t este numărul ciclului de amplificare la care amplificarea țintei devine pronunțată. Toate probele și referințele sunt puse în triplicat.

Tabelul 10.2.

Examinările genetice ale copiilor cu leziuni tumorale

Pacienți	TP53_10648	TP53_10656	TP53_10660	TP53_10690	BRAF_476
Andronic Alexandru	+	-	-	+	-
Barbarasova Daniela	+	+	-	+	-
Bodac	+	-	+	-	-
Boicu Catalin	+	-	+	+	-
Braga Alina	-	-	-	-	-
Brigunet Alexandru	+	-	+	+	-
Bucur Iaroslava	-	-	+	-	-
Dirzu Cristina	+	-	+	+	-
Dona (Popa Adrian)	+	-	-	-	-
Fala Stefan	+	-	-	-	0,0025%
Ghimpu Elena	+	-	-	+	-
Harabagiu	+	-	+	+	-
Ivanenco Elena	+	+	+	+	-
Mancus Deea	+	-	+	+	-
Marian Savali	+	+	+	-	-
Nicolaeva (Nicolaiuc David)	+	+	+	-	-
Polevoi Vadim	+	-	+	+	-
Ranetchii Daniil	-	-	+	+	-
Rusu Tudor	+	+	+	+	-
Suschivici Leonid	+	+	+	+	-
Tatarandu (Carapangea Ilinca)	-	-	+	-	0,0005 %
Timotin Nicoleta	+	+	+	-	-

Așadar, au fost analizați 22 de pacienți (plus o probă negativă). La doi pacienți a fost găsită mutația BRAF V600E, care are impact asupra tratamentului prin posibilitatea aplicării terapiei de țintă. Pentru a calcula procentajul celulelor cu mutațiile genei TP53, este necesară procurarea panelului de referință pentru această genă, dar aceste mutații nu influențează tratamentul, indicând doar prezența celulelor maligne.

Concluzii

În viitor, panelurile pentru detectarea mutațiilor prin metoda cast-qPCR și panelurile de referință trebuie să fie selectate având în vedere posibilitatea aplicării tratamentului țintit.

Bibliografie

1. ⁱ Holland P.M.; Abramson R.D.; Watson R.; Gelfand D. H. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'-3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. In: *Proc. Nat. Ac. Sci. USA*, 1991, nr. 88 (16), pp. 7276–7280.

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Formatul hârtiei 60x84 1/16 Tiraj: 400 ex.

Coli de autor: 10,7 Comanda nr. 291

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165