



Prof. Silvia MĂTĂȘARU

Rolul medicului de familie în depistarea clinică precoce a neoplaziilor la copil

– *The role of the family physician in the early
clinical detection of neoplasia in children* –

Șef Disciplină Prof. Dr. SILVIA MĂTĂȘARU, Dr. OTILIA NOVAC, Conf. Dr. DOINA FELEA,
Asist. Dr. ADRIANA COSMESCU

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași, Disciplina Medicina de Familie

DIAGNOSTICUL PRECOCE ÎN BOLILE NEOPLAZICE LA COPIL

În ultimele decade: creștere a frecvenței bolilor maligne la copil.

La copiii între 1 și 14 ani: a doua cauză de deces (după accidente).

Incidența: 0-15 cazuri la 100.000 de copii anual, (jumătate sunt tumori solide).

- Intervalul scurs între primele semne de boală și stabilirea diagnosticului poate atinge mai multe luni sau chiar un an (studiul unor loturi mari de bolnavi spitalizați).
- De precocitatea diagnosticului depinde în mare măsură succesul terapeutic.
- Un rol deosebit în depistarea acestui grup de boli îl are medicul de familie, care trebuie să recunoască primele semne de boală și să îndrume pacientul spre un centru specializat.
- Modalitățile combinate de terapie (chirurgicală, radio- și chimioterapie, transplant medular) au ameliorat semnificativ supraviețuirea, astfel încât rata de vindecare pentru totalul malignităților pediatrice este acum de 60%.
- Cele mai frecvente neoplazii la copil sunt: leucemiile, urmate de tumorile cerebrale, limfoamele, neuroblastomul, nefroblastomul și osteosarcomul. □

LEUCEMIILE

- Formele **acute** reprezintă **95-97%**
- Formele **cronice** **3-5%**

Leucemiile acute limfoblastice (LAL) reprezintă **76-80%** din leucemiile acute la copil, **raportul dintre LAL și LANL este de 4:1**, invers decât în perioada adultă.

Leucemiile acute

Debut: **insidios** în majoritatea cazurilor, **brutal** în numai 15% dintre cazuri.

Tabloul clinic:

- inițial foarte sărac
- în stadiile tardive extrem de polimorf determinat de:
 - supresia hematopoiezei normale prin infiltrarea măduvei
 - infiltrația cu blasti a organelor și țesuturilor extramedulare

Durata medie a manifestărilor clinice care preced diagnosticul în leucemiile acute este de 4 săptămâni.

Primele manifestări sunt nespecifice și puțin sugestive pentru diagnostic: anorexie, astenie, indispoziție, modificarea stării generale.

Evocatoare este asocierea: *febră, paloare, durere, sângerări*.

Sindromul de insuficiență medulară (pancitopenie periferică):

1. **Sindromul anemic** (anemie normocromă, normocitară): paloare, anorexie, tahicardie, suflu sistolic.

Hb: 2,7- 14 g/dl, în medie 7 g/dl.

2. **Sindromul infecțios:** unifocal (**angină** eritematoasă, pultacee, angina ulceronecrotică, pneumonie, stomatită), mai rar multifocal (infecție sistemică). **Febra** intermitentă: de origine infecțioasă, dar și neinfecțioasă, prin infiltrația menzencefalului. Numărul de leucocite variază de la leucopenie la hiperleucocitoză până la 1 milion/mm³ (prin hiperblastoză periferică).

3. **Sindromul hemoragic** (trombocitopenie sub 50.000/mm³, semn tardiv): **cutanat** (peteșii, echimoze, purpură), **epistaxis** sau **gingivoragii**, hematurie, menometroragie. Rar: coagulare intravasculară diseminată (cu trombocitopenie severă < 10.000/mm³).

Sindromul infiltrativ extramedular:

1. *Hepatosplenomegalia și adenopatiile superficiale:* adenopatia, localizată sau generalizată: cervicală, axilară, inghinală, mediastinală (LAL cu cel.T, descoperirile radiologice pot produce compresia v. cave sup. (sdr. Cav sup.).
2. *Afectarea osteoarticulară durere* (40% dintre cazuri): osoasă difuză sau localizată juxtaartic. metafizele oaselor lungi; *artrită* (artic. mari, dg. dif. cu RAA)
3. *Manifestările oculare:* hemoragie retiniană și edem papilar.
4. *Manifestările gastrointestinale:* prin hemoragie, infecție sau legate de tratamentul anti-leucemic; enterocolita necrozantă.
5. *Afectarea renală:* nefromegalie decelabilă ecografic.
6. *SNC:* meningită leucemică (asimptomatică: puncția lombară obligatorie la debutul bolii), semne de hipertensiune intracraniană, semne neurologice focale sau manifestări convulsivante și excepțional, infiltrația axului hipotalamohipofizar, cu polifagie, obezitate, diabet insipid sau infiltrația leucemică epidurală, cu semne de compresie a măduvei spinale.
7. *Testicul, ovar, glanda mamară, salivare, lacrimale:* uni sau bilaterale, bine delimitate, ferme, rare la debut, mai frecvente în recăderi.
8. *Pancardita leucemică, pericardita leucemică, excepțional.*
9. *Pulmonare* – opacități nodulare, pleurezie.
10. *Infiltrația blastică cutanată* (leucemide) – în LANL cong.
11. *Hiperplazia gingivală*, caracteristică LAM (tipurile M4-M5).

Leuceemiile cronice

Leucemia mieloidă cronică: 3-5% dintre leucemii – 2 forme:

– **Tip adult (LMCA)** (cr. Ph) cu evoluție bifazică: faza cronică și criza blastică, clinic: anemie, splenomegalia gigantică (dureri abdominale, osoase și articulare, afectarea stării generale, scădere ponderală, febră, rar hepatomegalie și limfadenopatii).

– **Tip juvenil (LMCJ)** apare sub 2 ani: organomegalie, erupție cutanată, noduli cutanați xantomatoși, sindrom hemoragic, febră persistentă de origine infecțioasă, (limfadenopatii mai frecvente, splenomegalia mai redusă decât în LMCA).

Prognosticul este **sever** în ambele forme, cu o medie a supraviețuirii de 9 luni în LMCJ și de 3 ani în LMCA.

Diagnosticul are ca punct de plecare aproape în toate cazurile observația clinică, trecerea în revistă a semnelor de început ale bolii, puțin evocatoare, fiind utilă pentru solicitarea unui **examen hematologic țintit**.

Diagnosticul precoce = dezideratul fundamental de care depinde succesul terapeutic.

Tabloul clinic este complet și sugestiv pentru diagnostic în **stadii avansate** de evoluție a bolii, ceea ce diminuează mult șansele unei supraviețuirii de durată, chiar în cele mai bune condiții de tratament.

Diagnostic pozitiv

- ex. de sânge periferic
- aspirat medular
- reacțiile citochimice
- analiza imunofenotipului
- examenul citogenetic.

Diagnostic diferențial

– **mononucleoza infecțioasă:** febră, angină, adeno-hepatosplenomegalie, leucocite anormale în sânge. **Examenul hematologic tranșează diagnosticul.**

– **trombocitopenia (PTI), neutropenia sau anemia aregenerativă** și, mai ales, **pancitopenia** trebuie să pună problema unei posibile leucemii acute. Sunt cunoscute **apaziile medulare preleucemice** de tip global, pancitopenie cu tendință la vindecare spontană în câteva săptămâni și răspuns spectaculos la corticoterapie. După ameliorare, într-un interval de săptămâni sau luni pot apărea primele manifestări ale unei leucemii acute

– **reacțiile leucemoide**, întâlnite la copilul mic sau la sugar, în **infecții** acute sau subacute (**piogene, TBC, pertussis, toxoplasmoză, infecții virale**), **boală Still, hemolize acute, hemoragii masive**. Reacțiile leucemoide sunt de **tip mieloid** și mai rar de **tip limfoid**. □

LIMFOAMELE

Atenție deosebită la adenopatii periferice cu evoluție de peste 3 săptămâni.

Majoritatea copiilor sunt purtători de **adenopatii cronice, cervicale** (infecțiile repetate ale sferei ORL), **inghinale** (mobile, simetrice, neconfluente, cresc în volum și devin sensibile în timpul episoadelor infecțioase acute).

Ganglionii tumorali: duri, confluenți, aderenți, asimetrici, rareori dureroși. Eventuală splenomegalie asociată și radiografia toracică cu mediastin lărgit.

Se impune un **bilanț etiologic în absența corticoterapiei.**

Dacă nu este găsită etiologia bacteriană, parazită sau virală, se indică **biopsia:**

1. lipsa identificării infecției în regiunea drenată de ganglionii măriți,
2. adenomegalie depășind 2 cm,
3. adenopatie supraclaviculară,
4. radiografie toracică anormală,
5. adenopatie crescând în dimensiuni după 2 săptămâni sau
6. nerezolutivă în 4-8 săptămâni.

Ganglionii suspecti: cervicali inferiori, supraclaviculari (întotdeauna patologici), axilari, în absența unei cauze loco-regionale evidente.

Limfomul Hodgkin

Incidență: 5-7 ani și 10-15 ani, sex masculin: 4:1

Debutul la copil: **insidios**, cu o lungă perioadă asimptomatică: **adenopatia cervicală nedureroasă** (ganglionii mai fermi decât cei inflamatori cu consistență **elastică**, pot fi **confluenți**, dar nu sunt fixați de țesuturile supraiacente, rata de creștere variabilă).

Alte simptome (apar la aproximativ o treime de copii la prezentare): **febră** peste 38°C, **scădere în greutate** cu 10%, **transpirații nocturne**, **prurit generalizat**.

Jumătate dintre pacienți au **adenopatie mediastinală** asimptomatică, dar poate apărea și simptomatologie datorată compresiunii organelor toracice. **Splenomegalia** și **hepatomegalia** sunt în general asociate **bolii avansate**.

Limfomul non-Hodgkin

Reprezintă proliferări clonale ale celulelor sistemului imunitar.

7-13% din malignitățile copilului sub vârsta de 15 ani (a treia cauză de malignitate după leucemii și tumorile cerebrale), mai frecvent la sexul **masculin** (3:1).

Poate apărea în orice loc cu țesut limfoid, inclusiv ganglioni, inelul Waldeyer, plăcile Peyer, timus, ficat sau splină.

Localizările extralimfatice: oasele, măduva spinării, sistemul nervos central, piele și testicul.

Semnele și simptomele sunt determinate de: localizarea leziunilor și de gradul de diseminare.

Progresează de obicei **foarte rapid**, durata de instalare a simptomelor este scurtă, de la câteva **zile** la câteva **săptămâni**.

Limfomul non-Hodgkin

Limfomul limfoblastic: simptome ca rezultat al bolii mediastinale:

- compresia căilor aeriene (tuse, dispnee, ortopnee)
- obstrucția venei cave superioare (edem facial, chemozis, pletoră, turgescență venoasă)
- pleurezie
- implicarea SNC și a măduvei spinării.

LNH cu celule mici nonclivate (Limfom Burkitt): 90% afectare abdominală: **durerea abdominală, distensia, „masă” discretă situată în fosa iliacă dreaptă sau invaginația** la un copil mai mare de 5 ani.

Implicarea măduvei spinării este comună (peste 65% dintre pacienți).

Proliferarea rapidă și rată înaltă de morți celulare spontane: consecutiv, copiii cu afectare abdominală masivă prezintă frecvent **tulburări metabolice** la prezentare (**hiperuricemie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie**).

Alterarea funcției renale (infiltrare tumorală), **obstrucția urinară** de către tumoră sau **nefro-patia urică** accentuează modificările biochimice.

LNH cu celule mari: asemănător clinic formei anterior descrisă, dar **localizările neobișnuite** sunt mai des întâlnite. □

TUMORILE CEREBRALE

Cele mai frecvente tumori solide ale copilăriei: 25-30% din toate cancerurile copilăriei.

Frecvența maximă: vârsta: 5 și 9 ani, sexul: masculin.

1. Sdr. de hipertensiune intracraniană:
 - a) cefalee
 - b) tulburări vegetative
 - c) tulburări neuropsihice
 - d) tulburări oculare
2. Sdr. focal neurologic

Cefaleea: 9/10 unilaterală de partea tumorii: frontală (tumori supratentoriale), occipitală (tumori de fosa posterioară)

- inițial noaptea (congestie v.-, -HIC)
- intensificată de: tuse, strănut, defecație, zgomot, lumina (în tumorile pediculate = depinde de poziția bolnavului)

- calmată de: repaos, gheață, analgezice
- crește în timp: țipete, trezește bolnavul din somn, continuă cu paroxisme, nu mai cedează la analgezice

Tulburări vegetative:

- vărsături, fără efort, în jet, la distanță
- bradicardie, bradipnee
- vasodilatație a feței
- transpirații abundente
- dereglarea temperaturii
- tulburări digestive: sughiț, eructații, sialoree

Tulburări neuropsihice:

- încetineală psihică, lentoare a ideatiei
- lentoare a activității intelectuale
- obosit, distrat, apatic
- perioade de confuzie
- diminuarea memoriei
- obnubilare, somnolență

Tulburări oculare:

- staza papilară (c-ind. PL= herniere gaura occipit.)
- obnubilarea vederii: crize paroxistice – inițial, diminuea treptat, iremediabil în final
- diplopie

Sindromul focal neurologic
dat. suferinței tes. nervos

- comprimat
- lezat
- distrus

Permite localizarea tumorii!

- Hipo- hipertonie
- Tremor
- Ataxie
- Paralizii n.cranieni

Tumora de fosa posterioară = înclinare laterală a capului. □

TUMORILE ABDOMINALE

Majoritatea maselor abdominale ocupă **spațiul retroperitoneal**, (sistemul nervos simpatic fiind principalul atins), **rinichi**, mase tumorale **hepato-biliare** și **digestive** și tumori **genitale la sexul feminin**.

Prezența unei mase abdominale impune răspunsul la două întrebări: de ce organ depinde și dacă este benignă sau malignă. (30% dintre masele abdominale sunt **maligne**, iar între **1 și 6 ani** este perioada de explozie a acestor tumori).

Semne abdominale banale motivează consultul medical: **dureri** puțin specifice, **formațiuni abdominale** descoperite de părinți sau întâmplător, cu ocazia unui examen medical de rutină (importanța palpării sistematice a abdomenului unui copil, acordând atenție examenului lojelor lombare).

Examenul clinic, cele paraclinice (biologice: sindrom inflamator, catecolamine, examen radiologic, ecografie, computer-tomografie, RMN) vor orienta diagnosticul. □

NEUROBLASTOMUL

La naștere din celulele crestei neurale din care se formează ganglionii simpatici și medulosuprarenală: 7-10% dintre malignitățile pediatrice: 50% dintre cazuri diagnosticate în primii 2 ani de viață și 90% sub 5 ani.

Modalități de debut:

1. febră, paloare, vărsături, modificarea stării generale
2. masă tumorală abdominală, asociată frecvent cu simptomele de mai sus
3. manifestări de compresiune a structurilor de vecinătate
4. dureri osoase, formațiuni nodulare craniene, echimoze periorbitare
5. limfadenopatii
6. rareori diaree cronică, dat. secreției de peptide vasoactive intestinale.

Manifestările clinice variază în funcție de sediul primar, de extinderea regională și de metastazele la distanță.

Tumora primară: 65% localizare **abdominală** (25% la **suprarenală**), **20%** localizare **mediastinală posterioară**, **4%**- în **pelvis**, **1%**- în regiunea **cervicală** și în **10% alte localizări**.

La nou născut: metastaze extensive hepatice, noduli subcutanați, interesarea măduvei osoase, hemoragie masivă intratumorală, eritroblastoză fetală.

Copiii peste 1 an: frecvent localizări abdominale (mai ales suprarenale) și foarte rar localizări toracice și cervicale.

În 60-70% dintre cazuri, pacienții au metastaze în momentul diagnosticului.

Simptome: febră, scădere ponderală, iritabilitate, dureri osoase (sugerează metastazare), masă abdominală fermă, fixă, de formă neregulată, care depășește linia mediană și ale cărei margini nu sunt bine delimitate. În mediastinul posterior tumora asimptomatică se descoperă la o radiografie toracică efectuată pentru alt scop. Neuroblastomul cervical = o masă, greșit diagnosticată ca infecție +/- sindr. Horner și heterocromia iriană.

Tumorile paraspinale pot produce compresiuni ale cordului, pareze, paralizii și disfuncții vezicale sau intestinale.

Cel mai frecvent, **metastazele** sunt localizate la nivelul oaselor (craniului, în special sfenoid), țesutul retrobulbar (echimoze orbitare și proptoză), măduva spinării, ganglioni, ficat (nou

născut), țesut subcutanat (nodulii subcutanați au nuanță albăstruie, devin eritematoși și apoi se albesc la compresiune, probabil datorită eliberării de catecolamine).

Manifestări paraneoplazice: diareea apoasă cronică asociată secreției tumorale de peptid vaso-activ intestinal.

Diagnosticul se stabilește prin **biopsie și aspirat medular**.

Prezența unor **markeri tumorali** (creșterea excreției de catecolamine urinare, feritinei serice și a LDH serice) susțin diagnosticul.

Tumora Wilms (nefroblastomul)

Neoplasm embrionar renal: 92% dintre tumorile primare renale, a doua tumoră retroperitoneală ca frecvență după neuroblastom, distribuție egală pe sexe, incidența maximă 1-5 ani.

Sindroame, malformații asociate: **genito-urinare** (rinichi în potcoavă, displazie renală, hipospadias, criptorhidie, duplicație ureterală), **musculo-scheletale** (hemihipertrofie), **aniridie**.

Mărirea de volum a abdomenului: părinții descoperă o masă abdominală la îmbrăcarea sau îmbrăcarea copilului, alteori medicul la un examen de rutină: netedă, fermă, bine delimitată, rar depășind linia mediană, se poate extinde inferior în pelvis.

Hipertensiune arterială în 25% dintre cazuri
Hematuria macroscopică sau microscopică (25% dintre cazuri)

Scădere ponderală

Infecții urinare

Anemie, rar **policitemie**, (producției crescute de eritropoietină)

Diateza hemoragică prin boala von Willebrand dobândită.

Diagnosticul necesită **examene de laborator** (hemogramă, examen de urină, urocultură, investigarea funcției renale și hepatice, studiul coagulării, LDH) și **explorări imagistice** (radiografia abdominală, urografia i.v., ecografia abdominală, CT, RMN), **examen histologic**. □

TUMORILE HEPATICE

Majoritatea tumorilor hepatice la copil (57%) sunt maligne 90%:

- **hepatoblastom** (51%),
- **carcinom hepatocelular** (39%).

Mărirea abdomenului, anorexie, scădere ponderală, vărsături, dureri abdominale

Paraclinic: alfa-fetoproteina serică crescută, ecografie abdominală, CT, RMN.

TUMORILE GENITALE

Depistarea semnelor de pubertate precoce la o fetiță:

- bilanț hormonal corect
- căutarea unei **tumori de ovar** (clinic și ecografic).

Tumori la băieți:

- **testiculare** (disembrioame) (neoplasmul testiculului necoborât)
- **paratesticulare** (rabdomyosarcoame)

Existența acestor tumori subliniază necesitatea palpării sistematice a burselor testiculare în cadrul examenului clinic general. □

TUMORILE OSOASE

Predomină la sexul masculin.

Semnele cardinale: **durerea** la sediul leziunii, deseori după o traumă ușoară; **descoperirea unei mase**; **fractură** la nivelul unei zone cu distrucție corticală.

Osteosarcomul (la adolescenți și adulți) afectează oasele lungi (porțiunea distală a femurului, partea proximală a tibiei, a humerusului, partea mijlocie și superioară a femurului). Tipic, are localizare metafizară. **Diagnosticul:** examen radiografic, CT, RMN, biopsie pentru examenul histologic.

Sarcomul Ewing: 12-20 de ani. Afectează diafizele oaselor lungi, implicarea scheletului axial în 40% dintre tumorile Ewing.

Poate apărea și la nivelul țesuturilor moi (sarcom Ewing extraosos sau neuroepiteliom periferic). Necroza este frecventă.

Simptomul predominant de debut: **durere la nivelul leziunii** și uneori **la nivelul unei articulații**. Evocatoare este **recrudescența și preponderența nocturnă a durerii**.

Este periculoasă evocarea: dureri de creștere, efort fizic neobișnuit, traumatism.

Dacă durerea dispare și radiografia este normală, se va supraveghea bolnavul și se va face un nou examen clinic și radiografic peste 4-6 săptămâni.

Dacă durerea persistă, dar radiografia este normală, este necesară scintigrafia osoasă.

Durerea însoțită de tumefiere: confuzie cu RAA, osteomielita. □

RETINOBLASTOMUL

Tumoră malignă a celulelor fotoreceptoare primitive.

Reprezintă 3% dintre tumorile maligne ale copilului la copiii sub vârsta de 15 ani.

Cea mai comună tumoră intraoculară, generează 5% dintre cauzele de cecitate la copil, 90% fiind diagnosticate sub 5 ani.

Afectarea bilaterală la vârstă mică (în medie 14 luni), unilaterală (23 de luni).

Leucocoria (reflex albicios, „ochi de pisică”) este cea mai obișnuită manifestare (60% din cazuri). Părinții pot observa un aspect neobișnuit al unui ochi sau o asimetrie a ochilor într-o fotografie.

Strabismul – 20% dintre cazuri – când tumora interesează macula și vederea centrală este pierdută.

Manifestări inflamatorii oculare în 8% dintre cazuri;

Proptoză în 5%;

Scăderea acuității vizuale în 4%;

Glaucom – 1%;

Pupile dilatate – 1%;

Hypema (hemoragie în camera anterioară a ochiului), foarte rar.

Diagnostic: examenul oftalmologic sub anestezie generală pentru observarea leucocoriei, radiografia, ecografia, CT, iar pentru formele extinse extraocular: examenul LCR, RMN de craniu, CT scan abdominal, scintigrafia osoasă și aspiratul/biopsia măduvei osoase. □

TUMORILE DE ȚESUTURI MOI

Un grup heterogen de tumori maligne, cu originea în mezenchimul primitiv și în țesuturi derivate din el: țesut conjunctiv fibros și adipos (fibrosarcom, liposarcom, histiocitom fibros malign), țesut vascular (hemangiopericitom, angiosarcom), țesut muscular neted și striat (leiomiomiom, rhabdomiosarcom), țesut sinovial (sarcom sinovial), țesut nervos periferic (neurofibrosarcom), alte țesuturi: 6% dintre toate cancerle copilului.

Localizările cele mai frecvente: regiunea cefalică și gât, tract uro-genital și membre.

Surviv la toate vârstele (și la nou născut)

Apar sub forma unei **tumefacții a părților moi**, descoperită de copil, părinți sau medic, **delimitată, crește rapid în volum, are adenopatie satelită**.

Nu există criteriu clinic de benignitate sau malignitate, fiind **indispensabilă** efectuarea unei **biopsii** sau **biopsii/exereză** pentru cunoașterea naturii exacte.

Tumorile de țesuturi moi

- La nivelul **pleoapei** se pot manifesta inițial ca orgelet, iar localizarea **intraorbitală** produce ptoză palpebrală, pareza musculaturii globului ocular, exoftalmie.
- Localizarea **otică** se manifestă ca otită medie remitentă, cu otalgie, hemoragii și mase polipoide în conductul auditiv extern.
- Localizarea **naso-faringiană** produce obstrucția căilor respiratorii superioare, epistaxis, disfagie, mase polipoide vizibile în fosele nazale sau faringe.
- **Țesutul grăos al feței sau gâtului:** o masă tumorală, cu durere facială, cervicală sau pe traiectul plexului brahial.
- Localizarea naso-faringiană, în urechea medie și sinusurile paranazale se extinde la SNC, producând paralizia nervilor cranieni sau paralizia respiratorie.
- **Metastazele ganglionare** sunt **rare** (3%) și niciodată când localizarea e orbitală.
- Mai des: **metastaze hepatice, pulmonare sau în măduva osoasă**. □

CONCLUZII

- Anamneza detaliată și examenul clinic obiectiv ocupă un rol important în diagnosticul precoce al neoplaziilor la copil, ele fiind esențiale pentru medicul ce examinează copilul în mod curent (medic de familie, pediatru).
- Conturarea unui diagnostic prezumtiv de cancer îndrumă pacientul spre o clinică de specialitate în timp util.
- Datorită depistării precoce a cancerului, și progreselor terapeutice înregistrate în ultimii ani, supraviețuirea a crescut foarte mult.
- Se estimează că unul din 1000 de adulți a prezentat o malignitate în copilărie. □