

# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN PERIOADELE DE APLAZIE SECUNDARĂ CHIMIOTERAPIEI

Asist. Univ. Dr. Erzsébet Papp Zsuzsanna, Conf. Dr. Mária-Adriene Horváth

*Secția Clinică Pediatrie, Spitalul Clinic Județean Mureș,  
Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș*

## REZUMAT

**Obiectiv.** Evidențierea semnelor și simptomelor clinice ale aplaziilor medulare secundare chimioterapiei anti-canceroase de atac.

**Material și metodă.** Lotul de studiu cuprinde 20 copii (9 luni-18 ani) spitalizați în compartimentul hematologie pediatrică al Spitalului Clinic Județean Mureș – secția clinică de Pediatrie, cu următoarele diagnostice: Leucemia acută limfoblastică – LAL, tumoră Wilms – WT, Leucemie acută mieloblastică – LAM, Limfom Hodgkin – LH, Limfom cu celule mari anaplastice non-Hodgkin – LNH, tumoră cu celule mici rotunde desmoplazice – TD, Neuroblastom presacrat tratat și recidivate – NB. Criteriul de includere în studiu a fost chimioterapia de atac, iar de excludere tratamentul citostatic de întreținere. S-a alcătuit un protocol de supraveghere clinico-biologică în dinamică, adresat cu precădere reflectării clinice a aplaziilor induse de fiecare bloc citostatic. Aplazia medulară a fost atestată de prezența neutropeniei, anemiei și trombocitopeniei.

**Rezultate și discuții.** În studiu s-au încadrat 20 copii (9 fete, 11 băieți) cu tratament intens citostatic. Patologia majoritară a fost LAL (60%), apoi a urmat WT (3 cazuri) și câte un caz de LAM, LH, LNH, TD, NB. Vârsta copiilor era cuprinsă între 9 luni și 18 ani (VM-7.18), distribuția grupelor de vârstă respectând datele din literatura de specialitate. Toți pacienții au fost tratați conform protocoalelor internaționale. După fiecare bloc citostatic a urmat o perioadă de aplazie. Patologia aferentă a constat din anemii, trombocitopenii, mucozită, infecții cu diferite localizări, reactivare zona zoster secundară imunodeprimării.

**Concluzii.** Aplazia medulară postcitostatică a avut durată și severitatea diferită în funcție de tipul de cancer. Durata, severitatea complicațiilor clinice și rezistența la tratament au fost severe în LAL și leucemia mieloblastică. Complicațiile infecțioase au evoluat cu nuanțe individualizate generate probabil de particularitățile imunologice.

**Cuvinte cheie:** aplazie secundară, copil, chimioterapie, cancer

### Abrevieri folosite:

Cefalosporină generația 2, 3 – CG2, 3

Cromosom Philadelphia – cr.Ph

Cateter venos central – CVC

Factor de stimulare al coloniilor granulocitari – FSCG

Hemoragie digestivă inferioară – HDI

Hemoragie digestivă superioară – HDS

Neuroblastom – NB

Nefroblastom (Tumora Wilms) – WT

Limfom Hodgkin – LH

Limfom non-Hodgkin – LNH

Leucemia acută limfoblastică – LAL

Leucemia acuta mieloblastică – LAM

Tumoră cu celule mici rotunde desmoplazice – TD

## INTRODUCERE

Cancerul la copil este o patologie extrem de rară, reprezentând doar 2% din patologia pediatrică și aproximativ 2% din totalul bolilor canceroase. Anual apar 200.000 de cazuri de cancer pediatric, iar în România se depistează aproximativ 500 de cazuri. (1) Momentan 5.000 de copii sunt în evidență cu diagnostic de boală malignă aflați sub tratament intens citostatic sau fiind în remisie. (2)

Cancerle pediatrice prezintă un profil de incidență specific: leucemiile și limfoamele pe primul loc, urmate de tumorile cerebrale – locul al doilea, după care urmează neuroblastomul, nefroblastomul (tumora Wilms), retinoblastomul, hepatoblastomul, rabdomiosarcomul. (3)

Arsenalul terapeutic variază în funcție de diagnostic și constă în chimioterapie, rezolvare chirurgicală, radioterapie și transplant de măduvă osoasă, iar tratamentul va fi ales întotdeauna pe baza

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Erzsébet Papp Zsuzsanna, Spitalul Clinic Județean Mureș, Str. Gheorghe Marinescu nr. 38, Târgu-Mureș

E-mail: pappzsuzsi@freemail.hu

procoloalele internaționale bine stabilite, dar și personalizat. Supraviețuirea totală în oncologia pediatrică este descrisă în literatura de specialitate fiind în jur de 80%, în unele patologii raportându-se chiar și mai optimist (LAL, WT) (4), însă în continuare rămân anumite boli unde prognosticul a rămas în jurul valorii de 50% (LAM, NB). (1)

Citostaticele vizează distrugerea celulelor canceroase însă dintre multiplele efecte secundare trebuie amintit perioada aplaziilor, când măduva osoasă nu produce precursorii celor 3 linii celulare importante – leucocite, eritrocite, trombocite. Din aceste lipsuri vor succeda multiplele complicații, cu semnele și simptomele asociate care pot periclita viața pacienților.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a decurs în perioada 2014 martie – 2015 decembrie în cadrul compartimentului de hemato-oncologie pediatrică al Spitalului Clinic Județean Mureș, Secția Clinică de Pediatrie. Criteriul de includere a fost tratamentul intens citostatic pentru boală malignă, s-au exclus copiii internați în secție pentru tratament citostatic de întreținere. Am studiat perioadele de aplazie prin examinări clinice succesive pentru depistarea acuzelor subiective/manifestărilor clinice și analizele de laborator care vizau parametrii hematologici, biochimici.

## REZULTATE

În studiu s-au încadrat 20 copii (9 fete, 11 băieți) cu tratament intens citostatic. Patologia majoritară a fost LAL cu celule preB (60%), apoi a urmat WT (1 caz cu metastaze pulmonare) și câte un caz de LAM cu celule M2, LH, LNH, Tu cu celule mici desmoplazice std.4 cu metastaze hepatice, Neuroblastom presacrat tratat și recidivat. (Fig. 1) Vârsta copiilor era cuprinsă între 9 luni și 18 ani (VM – 7,18). (Fig. 2)

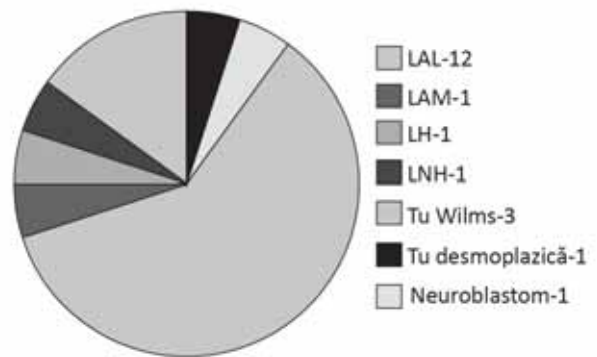


FIGURA 1. Distribuția patologiei

Toți pacienții au fost tratați conform procoloalelor internaționale, astfel cei cu LAL cu ALL-BFM 2002 (1 caz de LAL cr.Ph+ asociat cu Imatinib) respectiv sugarul de 9 luni cu Interfant 99, AML cu AML-BFM 2002, LH cu HD-DAL 90, LNH cu ALCL internațional protocol 2000, WT cu SIOP Nefroblastoma 2000, NB cu protocol SIOPEN VP/CARBO+ CADO, Tu Desmoplazica cu CWS 2009. Dintre pacienții cu LAL 4 au fost incluși în risc înalt pe baza imunofenotipizării, a afectării SNC la debut, a prezenței cromosomului Philadelphia, respectiv a răspunsului la Prednison în Z8. Tumorile solide au fost diagnosticate în stadii avansate 3-4, ceea ce a îngreunat atitudinea terapeutică.

După fiecare bloc citostatic a urmat o perioadă de aplazie. Durata medie a perioadelor de aplazie la copii cu leucemie a fost semnificativ mai lungă – 15,23 zile decât la cei cu tumori solide – 4,71 zile ( $p < 0,0001$ ) – Fig. 3.

Valorile hematologice extreme găsite au variat între Hgb 5 g/dl (LAL) și 7g/dl (LNH), Leucocite 20/mmc (LAL) și 450/mmc (NB), Trombocite 2.500/mmc (LAL) și 20.000/mmc (NB) – Fig. 4.

La valorile scăzute ale Hgb nici un copil nu a semnalat acuze subiective, iar clinic s-a observat paloare tegumentară. Trombocitopenia a cauzat la 3 copii cu LAL incidente majore sângerânde (meno-

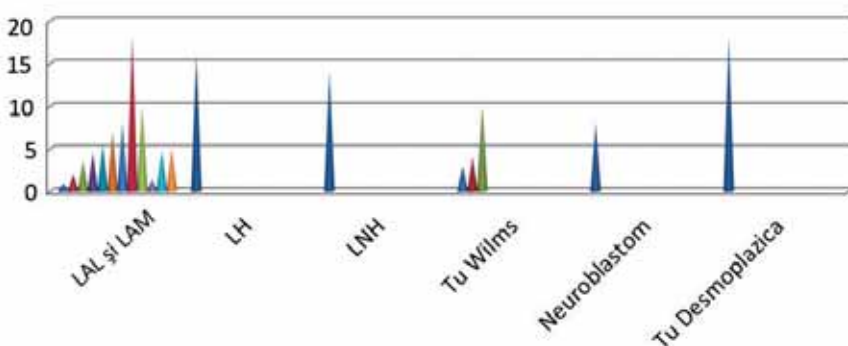
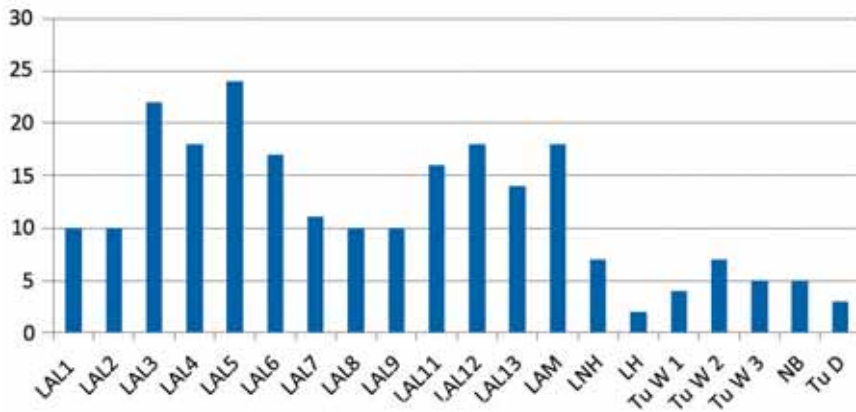
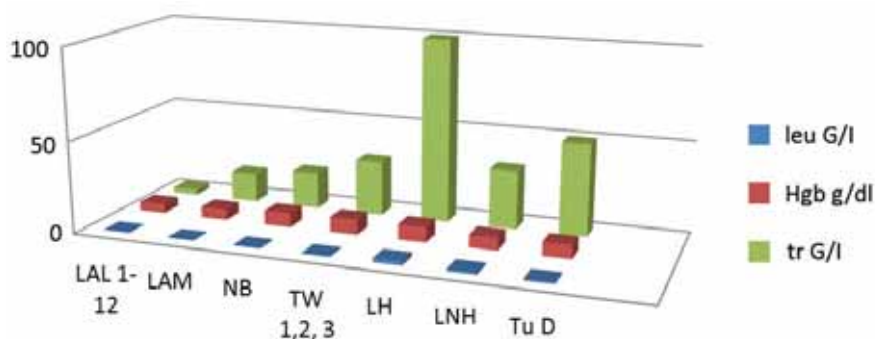


FIGURA 2. Distribuția patologiei pe grupe de vârstă



**FIGURA 3.** Durata medie a perioadelor de aplazie – diferență semnificativă între cei cu leucemii acute și tumori solide + limfoame



**FIGURA 4.** Parametrii hemtologici – valori extreme găsite

metroragie, HDI, epistaxis repetat) respectiv la 1 copil cu WT HDI. Manifestări purpurice și echi-moze s-au observat la 3 copii cu LAL.

Leucopenia s-a complicat prin infecții la toți copiii cu leucemie acută și la cei cu tumori solide, în afara pacientului cu tumoră cu celule mici rotunde desmoplazice care nu a prezentat febră nicio-dată în perioadele de aplazie. (Fig. 5) Astfel, toți copiii cu leucemie (13) și pacientul cu limfom non-Hodgkin au prezentat, concomitent cu scăderea numărului leucocitelor, apariția leziunilor bucale

(afte/vezicule) care s-au și suprainfectat în timp, cauzând ulcerări. (Fig. 6, 7) Culturile luate din leziuni nu au ieșit pozitive. Acușele subiective la toți erau durere intensă la masticăție, refuzul alimentației.

Următoarea patologie ca și frecvență a fost pneu-monia bacteriană care s-a manifestat la 8 copii cu LAL, pacienta cu LAM, 2 dintre copii cu WT, la pacientul cu LNH și la cea cu NB. Semnele clinice erau tuse, febră, dispnee. Tratamentele au constat din antibioterapie asociată (CG2-3, Meropenem, tratament antistafilococic) și suport imunologic



**FIGURA 6, 7.** Leziuni de mucozită la un pacient de 10 ani cu LAL pre B risc mediu

prin imunoglobuline intravenoase. La un pacient în vârstă de 12 ani cu LAL cu cr.Ph pozitiv după o cură citostatică agresivă (a 8-a luna de tratament) a apărut Aspergiloza pulmonară care în ciuda terapiei antifungice intravenoase asociate a decedat în a 5-a zi după apariția semnelor clinice (tuse seacă iritativă, subfebrilitate/febră, dispnee, hemoptizie).

Infecțiile enterale au apărut la 5 copii cu LAL și pacienta cu LAM și constau în dureri intense abdominale, dureri intense în regiunea perianală (la defecație și în poziție șezândă), diaree apoasă cu sau fără elemente patologice în scaun, iar coproculturile nu au ieșit pozitive. Tratamentul antibiotic asociat de spectru larg administrat 2 săptămâni a rezolvat infecțiile la toți pacienții. După o cură citostatică efectuată în noiembrie 2015 fiind epidemie de Rotavirus la 3 pacienți am identificat virusul (11 luni, 1,5 ani și 4,5 ani).

Dintre pacienții internați și tratați, 4 copii cu LAL au prezentat infecții cutanate: panariții (Fig. 8), abcese cutanate, intertrigo fesier suprainfectat (Fig. 9), infecție deasupra CVC prin sistem port (Fig. 10) și la un pacient obez celulita țesutului gras în regiunea pectorală care a condus la pierderea CVC tunelizat. Durata medie de vindecare a fost de 11 zile.



**FIGURA 8.** Panarițiu în curs de vindecare la o pacientă de 4,5 ani cu LAL pre B risc mediu



**FIGURA 9.** Intertrigo fesier suprainfectat la un pacient de 2 ani cu LAL pre B risc mediu



**FIGURA 10.** Plagă suprainfectată deasupra CVC prin sistem port la un pacient de 4,5 ani cu LAL pre B risc mediu

La pacientul cu limfom Hodgkin în perioada de aplazie s-a reactivat Zona Zoster, motiv pentru care l-am izolat, iar peste o zi l-am și externat (fiind sursă de infecție letală pentru restul pacienților internați), după ce am instituit tratament cu Aciclovir 80 mg/kgc timp de o lună. (13)

## DISCUȚII

Distribuția patologiei pe grupe de vârstă în cauzistica noastră a respectat datele din literatura de specialitate care spune, că LAL este mai frecventă la copiii cu vârsta de 3-8 ani, iar limfoamele și tumorile solide afectează vârsta pubertară-adolescentă. Patologia infecțioasă nu a depins de boala de bază.

Citopeniile erau corectate cu masă eritocitară, masă trombocitară și FSCG subcutan. În cazul leziunilor bucale (mucozite) tratamentul local antiseptic și analgic, antibioterapia și medicația antifungică intravenoasă, respectiv FSCG pentru creșterea numărului leucocitelor au ajutat pacientul în această perioadă.

Semnele clinice în pneumonia bacteriană sunt tuse, febră, dispnee. Tratamentul constă din antibioterapie asociată (CG2-3, Meropenem, tratament antistafilococic) și suport imunologic prin imunoglobuline intravenoase. Aspergiloza pulmonară (tuse seacă iritativă, subfebrilitate/febră, dispnee, hemoptizie) este greu de tratat cu o prognoză sumbră în ciuda medicației asociate (Caspofungin, Voriconazol). (9,10) Pentru prevenirea infecției cu *Pneumocystis carinii* toți pacienții cu tratament intens citostatic



beneficiază de profilaxie cu Trimetoprim/Sulfamethoxazol 3 ani, 3 zile/săptămână (V, S, D).

O patologie infecțioasă extrem de temută este enterita necrozantă-tiflita, respectiv abcesul perianal putând duce la sepsis în timp scurt. Simptomatologia caracteristică constă din durere intensă abdominală, diaree și durere în poziție șezândă sau la defecație. Tratamentul antibiotic asociat de spectru larg administrat 2 săptămâni și imunoglobulinele intravenoase rezolvă infecțiile. (11)

Tratamentul infecțiilor cutanate constă din spălarea zilnică a regiunilor infectate cu soluție de Clo-ramină, deschiderea și evacuarea colecțiilor purulente, antibioterapie sistemică care vizează Stafilococul ca și germen și imunoglobuline intravenoase. (12)

Infecțiile virale sunt extrem de periculoase pe organismul imunodeprimat, toți pacienții care sunt contacti sau chiar dezvoltă simptome de boală infecto-contagiosă sunt izolați, iar în cazul varicelei/herpes zoster instituim tratament cu Aciclovir 80 mg/kgc timp de o lună. (13)

Cu excepția pacientului de 12 ani cu LAL cr. Ph pozitiv și a pacientei de 4,5 ani cu LAM la care s-au asociat patologiile respiratorii, enterale și cutanate, la restul pacienților am observat o predilecție pentru diferitele patologii, suspiciunând că are legătură cu statusul imunologic al acestora și îndemnându-ne să pășim la un alt nivel în viitor pentru studierea background-ului imunologic al pacienților hemato-oncologici. (14)

## CONCLUZII

Momentul diagnosticului de cancer în stadiile avansate de boală scade șansa de vindecare a pacienților. Tratamentele citostatice cauzează aplazii severe, care sunt mai pronunțate la copiii cu hemopatii maligne, unde măduva este afectată, decât la cei cu tumori solide, unde măduva osoasă nu este infiltrată cu blasti, iar aplaziile sunt mai scurte și mai ușor de corectat. Majoritatea manifestărilor clinice apărute în perioada aplaziilor sunt de origine infecțioasă și depind și de imunitatea copilului și de complianța mamei care ajută la respectarea/menținerea regulilor igieno-dietetice impuse. Fără tratamentul suportiv nu este posibilă supraviețuirea pe parcursul tratamentului citostatic. Fiecare episod de aplazie poate fi considerat pericol real pentru viața pacientului, iar exitusul poate apărea prin complicațiile septică sau sângerare extremă.

Aplazia medulară postcitostatică a avut durata și severitatea diferită, în funcție de tipul de cancer. Durata, severitatea complicațiilor clinice și rezistența la tratament au fost severe în LAL și leucemia mieloblastică. Complicațiile infecțioase au evoluat cu nuanțe individualizate generate probabil de particularitățile imunologice.

## Mulțumiri

Dorim să transmitem recunoștința noastră Universității de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, dar și personalului Clinicii noastre, atât asistentelor, cât și colegilor medici.