

Prin urmare afectarea SNC la copiii cu LNH influențează considerabil negativ asupra evoluției LNH și determină prognosticul nefavorabil al maladiei.

Reeșind din cele expuse indiferent de localizarea focarului primar al LNH este necesar de efectuat un tratament intensiv cu includerea măsurilor de profilaxie a afectării SNC.

Concluzii

1. În LNH la copii frecvent a avut loc afectarea SNC (45,3%).
2. Metastaze în SNC mai frecvent au fost constatate la copiii cu debutul LNH în mediastin (62,5%), ganglionii limfatici abdominali (52,6%), inelul limfatic Waldeyer (46,1%),
3. Determinările în SNC s-au dezvoltat preponderent la copiii cu vârsta 2-5 ani (65,5%).
4. Factori de risc ai afectării SNC în LNH la copii pot fi considerați debutul tumorii în mediastin, ganglionii limfatici abdominali, inelul limfatic Waldeyer și vârsta pacienților de 2-5 ani.

Bibliografie:

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2010, 36, 277.
2. Neerav N. Sburkla, MD, and Tanya M. Trippett, MD Non-Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. *Current Oncology Reports* 2006, 8, 387-394.
3. Валиев Т.Т., Пора А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных неходжкинскими лимфомами. www.Oncology-association.ru/docs/recommend/april2015/7d-rec-.pdf.
4. Киселев А.В., Махонова Л.А., Петерсон И.С., Городина Г.А. Неходжкинские лимфомы. В: Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. М: Медицина, 2001, 187-203.
5. Alina Fedorova, Svetlana Sharapova, Taisia Mikhalevskaya et al. Non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiencies: clinical manifestation, diagnosis, and management, Belarusian experience. *Lymphoma* 2015 [http:// dx.doi.org/10.1155/2015/123548](http://dx.doi.org/10.1155/2015/123548).
6. Le Deley M.C., Reiter A. Williams D. et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of large European intergroup study. *Blood* 2008, 111, 3, 1560-1566.
7. Grass T.G., Termuhlen A.M. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma // *Curr. Oncol. Rep.* 2007, 9, 6, 459-465.
8. Cairo M.S., Gerrard M., Sposto R. et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007, 109, 7, 2736-2743.
9. Sărsan Adriana. Concepte actuale privind limfoamele maligne non-Hodgkin la copil. Teza de doctorat. Rezumat, București 2008, 38 p.
10. Глузман Д.Ф., Нагорная В.А., Складенко Л.М. и др. Цитологические варианты неходжкинских лимфом у детей. *Онкология* 2005, 7, 4, 320-326.
11. H-T Arkenau, G. Chong, D. Cunningham et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 3, 541-545.

Mereuță I¹., Scutari O²

¹ șef catedră Oncologie, hematologie și radioterapie al USMF „Nicolae Testemițanu”

² medic dermatovenerolog la DMDV, Republica Moldova

ASPECTELE CLINICO-METODOLOGICE ALE LIMFOAMELOR CUTANATE T/NK

CLINICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF CUTANEOUS LYMPHOMAS T / NK

Summary. Primary cutaneous lymphomas morbidity (PCL) increases with age, reaching the highest level in people aged over 60 years, amid immunosuppression. Malignant lymphomas arise from degeneration of lymphocytes, cells whose key role is immunity. Within the group consisting of PCL, three categories can be distinguished: cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) representing 42.6%, cutaneous B-cell lymphoma (CBCL) - 32.1% and histiocytic lymphoma - 25.3%. Due to histological variability, cutaneous lymphomas clinically have polymorphic pathological manifestations, such as patches or plaques of different shades, nodule, bubbles, papules, pustules, dyshidrotic rashes, erythroderma etc. There are also some tumor types where lesions may become extensive, aggressive, can affect the lymph nodes and other organs, with a low cure rate. Diagnosis of lymphoma is a very difficult process. This can be done only by combining the clinical, histological, immunophenotypic arguments and genotypic evolution. The treatment depends on the stage of the cutaneous cancer. Thus, in the early stages forefront options include assigning a systemic therapy with interferon alfa or acitretin, retinoids and rexinoids with PUVA therapy, while in advanced stages chemotherapy combination with bexarotene, denileukin difitov, interferon α2a, alemtuzumab or methotrexate in low doses are used. It is very important to create a team of specialists (oncologist, dermatologist, family physician and clinician pharmacist) to conduct effective individualized treatment regimens by monitoring the state of patients with cutaneous lymphomas.

Key – words: cutaneous lymphomas, immunosuppression, lymph nodes, individualized treatment

КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОЖНОЙ ЛИМФОМЫ Т / НК

Резюме: Заболеваемость первичной кожной лимфомой (ЛРС) увеличивается с возрастом, достигая самого высокого уровня у людей в возрасте старше 60 лет, на фоне иммуносупрессии. Злокачественные лимфомы возникают из перерождения клеток лимфоцитов, которые играют ключевую роль в иммунитете. В группе, состоящей из ЛРС три категории можно выделить следующие кожные заболеваемости: кожная Т-клеточная лимфома (LCCT), представляющий 42,6%, кожная В-клеточная лимфома (LCCB) - 32,1% и гистиоцитарной лимфомы - 25,3%.

Из-за изменчивости гистологической картины лимфом кожи клинически полиморфный в патологических проявлениях, таких как пятна или бляшки разных оттенков, узелки, пузыри, папулы, пустулы, сыпь, эритремии и т.д. Есть также меньше типов опухолей, где повреждения могут стать обширным, агрессивными, могут повлиять на лимфатические узлы и другие органы. Диагноз лимфомы является очень сложным процессом. Это может быть сделано только путем объединения клинических аргументов, гистологических, иммунофенотипических и генотипической эволюции. Лечение зависит от стадии рака кожи. Таким образом, на ранних стадиях варианты включают в себя передний план назначения системной терапии с интерфероном альфа или ацитретина, ретиноиды и сПУВА терапии, в то время как в более поздних стадиях включают комбинации химиотерапии с Vexarotene, Denileukin difitov, интерферон $\alpha 2a$, алемтузумаб или метотрексат в низкие дозы. Это требует значительной важности создания группы специалистов (онколог, дерматолог, семейный врач и фармацевт клинициста) для проведения эффективных схем лечения с индивидуализированными опухолевым мониторингом состояния пациентов с лимфомом кожи на всю жизнь.

Ключевые слова: кожная опухоль, иммуносупрессия, лимфатические узелки, индивидуализированное лечение.

Actualitate. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă una dintre cele mai frecvente forme de hemoblastoze [2, 7].

În ultimii ani nivelul morbidității prin LNH are tendință de creștere considerabilă în toată lumea. Fiind monoclonale după originea sa, aceste tumori diferă mult prin morfologia celulară, evoluția clinică și prin sensibilitatea diversă la tratament. LNH afectează persoanele de orice vârstă, inclusiv și copiii. Morbiditatea prin LNH crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani [4].

Indicele morbidității prin LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populație. Tratamentul pacienților cu LNH, diagnosticați în stadiile I-II, asigură supraviețuirea de 5 ani la 75-77%. De aceea diagnosticul precoce al pacienților cu LNH în stadiile I-II prezintă importanță majoră [2].

Reieșind din cele menționate, SCOPUL studiului este aprecierea etiopatogeniei, evoluției, precum și farmacoterapiei și oncochirurgiei contemporane a limfoamelor cutanate.

Material și metode. Studiul reprezintă o abordare complexă. Analiza bibliografică a cuprins recapitularea și analiza celor mai recente date din revistele științifice naționale și internaționale. Acest studiu poate fi utilizat în calitate de o sursă de informație actuală referitor la limfoamele cutanate și impactul acestora asupra vieții pacienților. S-a efectuat reviu bibliografic referitor la epidemiologia, clasificarea și stadializarea actuală, particularitățile clinice și diagnostice ale limfoamelor cutanate LCCT și ale celor mai răspândite forme nosologice cutanate. S-au analizat și sistematizat metodele contemporane de tratament.

Interesul susținut pentru studierea LCCT este determinat de spectrul variat al tabloului clinic pe care ni-l prezintă pacienții, cu diferite tulburări funcționale și sechele ulterioare și impactul nefast asupra calității vieții bolnavilor.

Rezultate obținute.

Limfoamele cutanate – sunt afecțiuni cutanate neoplazice, produse prin proliferarea malignă a celulelor ce aparțin sistemului celular al imunității și se manifestă clinic prin apariția la nivelul pielii a unor macule, plăci, tumori sau/și eritrodermie generalizată. După limfoamele gastro-intestinale, grupul limfoamelor primare cutanate (LPC) se află pe locul al doilea în ordinea frecvenței de apariție a limfoamelor non-Hodgkin extraganglionare, având o incidență anuală estimată de 1/100 000 în Europa Occidentală. LPC sunt incluse în cele mai recente clasificări ca entități separate [6, 10].

În cadrul grupului alcătuit din LPC se pot distinge 3 categorii [4]:

I. Limfoame cutanate cu celule T (LCCT) - 42,6%

1. limfom malign cu celule T periferice

a) Mycosis fungoid (T-limfom)

b) sindromul Sezary

2. limfom limfoblastic cu celule T

II. Limfoame cutanate cu celule B (LCCB) – 32,1%.

- limfom imunoblastic cu celule B

- reticulosarcomatoza Gottron

III. Limfoame histiocitare – 25,3%

În lumea occidentală, LCCT reprezintă aproximativ 75% - 80% din numărul total al tuturor LPC, iar cel mai frecvent tip de LCCT este mycosis fungoides (MF); LCCB reprezintă aproximativ 20% - 25%. Totuși, în alte regiuni

ale lumii s-au observat procente diferite de distribuție. În țările din Asia de Sud-Est, LCCT cu excepția mycosis fungoides, în special limfoamele cu celule T/Natural Killer asociate cu virusul Epstein-Barr, sunt mult mai frecvente decât în lumea occidentală, în timp ce LCCB sunt mult mai rare [5].

Diagnosticarea și clasificarea LPC trebuie să fie bazate întotdeauna pe o combinație de date clinice, histologice și imunofenotipice. Identificarea la nivelul leziunilor tegumentare sau în sângele periferic a rearanjărilor clonale ale genelor pentru receptorul celulei T sau ale genelor pentru imunoglobuline poate constitui un ajutor valoros în cazuri selecționate. Totuși, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice și histopatologice sunt factorii decisivi pentru planificarea tratamentului [3].

Limfoamele primitive cutanate trebuie clasificate în funcție de criteriile de clasificare elaborate de Organizația Mondială a Sănătății - Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (OMS- EORTC).

Clasificarea WHO-EORTC (Organizația Mondială a Sănătății – Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului) 2005, 2008 [2, 11]

1. **Limfom cutanat cu celule T (LCCT)**

- Mycosis fungoides (MF)
- Variante de MF
- MF folicular
- Reticuloză pagetoidă
- Tegument lax granulomatos (granulomatous slack skin)
 - Sindrom Sézary (SS)
 - Afecțiuni limfoproliferative cutanate primitive CD30 pozitive
- Limfom primitiv cutanat anaplastic cu celule mari
- Papuloză limfomatoidă
 - Limfom subcutanat cu celule T cu aspect de paniculită
 - Limfom extraganglionar cu celule natural killer (NK)/ celule T, de tip nazal
 - Limfom cutanat primitiv cu celule T periferice – de tip nespecificat
- LCCT CD8+ epidermotrop agresivă (entitate provizorie)
- Limfom cutanat cu celule T gamma-delta pozitiv (entitate provizorie)
- LCCT cu celule pleomorfe mici/ medii CD4+ (entitate provizorie)

2. **Limfom cutanat cu celule B (LCCB)**

- Limfom cutanat primitiv cu celule B de zonă marginală
- Limfom cutanat primitiv de centru folicular
- Limfom cutanat primitiv difuz cu celule B mari, ”leg-type” (tip picior)

Prognosticul este extrem de variabil în funcție de tipul LPC și de stadiul bolii. Pentru stadializarea clinica a MF și a SS se recomandă utilizarea sistemului revizuit de stadializare TNMB (Tumour-node-metastasis-blood, tumoră-ganglioni-metastaze-sânge) elaborat de Societatea Internațională pentru studiul Limfoamelor Cutanate/ Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (ISCL/ EORTC).

Clasificarea TNMB revizuită a mycosis fungoides (MF) și a sindromului Sézary (SS) [2, 11]

- T (la nivel tegumentar)
 - T1 Macule/ placarde cu suprafață limitată (care afectează < 10% din suprafața totală a pielii)
 - T2 Macule/ placarde generalizate (care afectează ≥ 10% din suprafața totală a pielii)
 - T3 Tumoră (tumori)
 - T4 Eritrodermie
- N (ganglioni limfatici)
 - N0 Fără anomalii clinice ale ganglionilor limfatici periferici
 - N1 Anomalii clinice ale ganglionilor limfatici periferici; fără afectare histologică
 - N2 Anomalii clinice ale ganglionilor limfatici periferici; cu afectare histologică (cu păstrarea arhitecturii ganglionare)
 - N3 Anomalii clinice ale ganglionilor limfatici periferici; cu afectare histologică (cu ștergerea (parțială) a arhitecturii ganglionare)
 - Nx Anomalii clinice ale ganglionilor limfatici periferici; fără confirmare histologică
- M (viscerale)
 - M0 Fără afectare viscerală
 - M1 Cu afectare viscerală
- B (sânge)
 - B0 Fără celule atipice circulante (Sézary) (sau reprezentând < 5% dintre limfocite)
 - B1 Încărcătură tumorală sanguină scăzută (≥ 5% dintre limfocite sunt celule Sézary, dar nu îndeplinește criteriile B2)
 - B2 Încărcătură tumorală sanguină crescută (≥ 1000/ μl celule Sézary și clone pozitive)

Clasificarea clinică a MF [2]

St. O – prurit cutanat rebel la tratament, fără manifestări clinice.

St. I – pe fondalul pruritului apar leziuni eritematoscuamoase

St. II – plăcile și placardele devin infiltrate, lichenificate, cu tendință spre evoluție în eritrodermie.

St. III – apariția nodulilor, tumorilor.

St. IVA – noduli, tumori, ulcerații, adenopatii marcate.

St. IVB – leziuni cutanate și viscerale.

Mycosis fungoides. Afecțiunea este de proliferare malignă a celulelor T. Erupecțiile cutanate se deosebesc una de alta, fiind mai frecvent pe trunchi și membre. Apar plăci și placarde eritematoase, persistente, cu o descuamare fină la suprafață, având un aspect clinic de parapsoriasis în plăci sau dermatită seboreică; în alte cazuri erupecțiile pot imita psoriasis toxicodermic, pitiriazis rubropilar, leziunile fiind manifestate de papule foliculare, care apar pe un fond eritrodermic, cu timpul plăcile și placardele devin infiltrate, lichenificate, bine delimitate, de culoare roz-violacee închis. Parte centrală a placardelor este deprimată cu atrofie centrată, acoperită cu scuame fine, pe când marginile proeminează. Tumorile apar pe fondalul acestor leziuni după ani de zile, însă pot să apară și pe piele aparent sănătoasă. Localizarea preponderentă este pe coapse, torace, interscapular, față. Inițial apar noduli care cresc în dimensiuni până la 3-4cm, diseminați sau grupați, rotunde sau ovale. În decurs de 3-4 luni tumorile ulcereză profund, fiind cu marginile net delimitate, proeminente, acoperite cu cruste masive de culoare brun închisă. În evoluție tumorile lasă cicatrice hiperpigmentată. La majoritatea pacienților apare adenopatie marcată în dimensiuni (până la un ou de hulub). În stadiile inițiale nu există alte determinări, pentru ca ulterior să apară poliadenopatie periferică, afectări viscerale, adenopatii intraabdominale, mediastinale, febra. Starea generală este alterată și constă în astenie, anemie, insuficiență renală și hepatică cronică. Frecvent se determină keratodermie palmo-plantară, onicodistrofie și alopecie difuză [1, 2, 4].

MF-eritrodermic (tipul Hallopeau-Besnier). Debutează prin plăci eritematoscuamoase, însoțite de prurit chinuitor, rebel la tratament. Erupecțiile cresc brusc, confluează, ducând la eritrodermie. Tegumentul în totalitate este roz-violaceu, edemat, infiltrat acoperit cu scuame fine sau lamilare. Pliurile cutanate devin marcate, concomitent apare keratodermie palmo-plantară și onicodistrofie. Ganglionii limfatici periferici sunt măriți în volum, se văd la distanță, mobili, duri-elastici, indolori. Apare alopecie totală sau parțială, scădere în greutate, hepatosplenomegalie, astenie și febră [1].

MF-tumoral (D' Amblee; Vidal-Brocq). Debutează prin noduli și tumori care apar pe tegumentele sănătoase, cu evoluție rapidă; unele dintre ele foarte rapid regresează, lăsând cicatrice. Pruritul este nesemnificativ, în unele cazuri – plăci și placarde eritematoscuamoase. Evoluția afecțiunii este asemănătoare cu reticuloza Gottron [1].

Stadializarea corectă este necesară în toate cazurile pentru excluderea afectării extracutanate. Stadializarea se bazează pe examinarea clinică completă, efectuarea unei hemograme complete cu formulă leucocitară, pe testele serice biochimice și pe examinări imagistice adecvate (tomografii computerizate ± tomografii cu emisie de pozitroni cu [18F]2-fluoro-2-dezoxi-D-glucoză, pentru toate stadiile de boală cu excepția stadiului IA), deși aceste investigații nu sunt necesare la pacienții cu papuloză limfomatoasă (Ply).

Histopatologia. La debut se determină un infiltrat nespecific. La nivelul epidermului se determină cuiburi de celule mononucleare, limfocite, microabscese Pautrier; celule polimorfonucleare. La nivelul stratului papilar se determină infiltrat polimorf, format din neutrofile, mastocite, însă printre ele sunt prezente celule micozice, celule mari mononucleare, globuloase, cu citoplasma abundentă, cu nucleu mare și două nucleide identice cu celule Sezary-Lytzner [8].

Diagnosticul paraclinic și de laborator. La hemoleucogramă se constată eozinofilie marcată (pana la 50%); leucocitoză $\geq 20.000/mm^3$; celule Sézary circulante (în forma eritrodermică leucemică de MF.).

Citometria în flux a sângelui periferic trebuie efectuată numai în cazuri selecționate, dar este obligatorie la pacienții cu (suspiciune de) sindrom Sézary (SS).

Biopsia medulară și puncția-aspirație medulară trebuie efectuate în limfoamele cutanate cu evoluție clinică intermediară sau agresivă, dar nu sunt necesare în limfoamele cutanate cu o evoluție clinică atenuată (MF, limfomul cutanat anaplastic cu celule mari și limfomul cutanat de zonă marginală), dacă nu sunt impuse de alte evaluări necesare pentru stadializare. Semnificația examinării medulare în limfomul primitiv cutanat de centru folicular (LPCCF) este controversată [7, 8].

Tratament. Alegerea tratamentului depinde de tipul de LPC și de stadiul bolii. Din cauza heterogenității și a rarității acestor limfoame, studiile clinice controlate efectuate în LPC sunt aproape inexistente, cu câteva excepții care se referă în primul rând la medicamente aprobate recent [10].

Astfel, recomandările sunt bazate în mare parte pe studii (retrospective) de cohortă și pe opiniile experților discutate în timpul întâlnirilor de stabilire a consensului ale Grupului pentru Limfoame Cutanate din cadrul EORTC, ale Societății Internaționale pentru Limfoame Cutanate (ISCL, International Society for Cutaneous Lymphomas).

Tabel 1

Tratamentul mf după stadializare [2, 10]

Stadiu	Tratament De prima intenție	Tratament Secundar
IA	PUVA Corticosteroizi topici Nitrogen mustard (Mecloretamina) UVB Radioterapie (în doză mică, sau iradiere superficială cu flux de electroni în doză 36 Gy timp de 8-10 săptămâni)	Bexaroten gel
IB - IIA	PUVA Nitrogen mustard (Mecloretamina)	IFN α 2a intralezional Corticoterapie topică Bexaroten gel PUVA+retinoizi Bexaroten oral
IIB	PUVA+IFN α 2a și radioterapie pentru tumori Nitrogen mustard	Metotrexat în doză mică
III	PUVA+IFN α 2a Nitrogen mustard Fotofereza extracorporeală	Bexarotene oral Iradie superficială cu flux de electroni Clorambucil/Corticosteroizi Metotrexat în doză mică
IVA	PUVA+IFN α 2a Fotofereza extracorporeală Alemtuzumab Metotrexat Denileukin difitox	Bexarotene oral Iradie superficială cu flux de electroni Clorambucil/Corticosteroizi Radioterapie în doze mici la distanță mare (2 m)
IVB	PUVA+IFN α 2a Clorambucil/Corticosteroizi Radioterapie	Polichimioterapie

Sindromul Sezary este o afecțiune rară, care afectează ambele sexe de peste 50 ani. Reprezintă un limfom malign cutanat, rezultat din proliferarea unor celule T neoplazice mari, cu neclee celebriformi. Se prezintă prin prurit generalizat intens, permanent rebel la tratament; pe acest fond apare o eritrodermie totală a tegumentului de culoare roz-violacee aprinsă, în unele cazuri cu edem și pigmentații difuze, cu descuamare lamilară intensă; pigmentația este de culoare roșie-arămie, fiind pe torace, cu efect reticular sau punctiform. În evoluție pielea afectată edemată, în fazele mai tardivă apar leziuni papulo-nodulare. De la debut sau pe parcurs poate apărea și o keratodermie palmo-plantară, concomitent apare adenopatie, inițial inchinală și apoi generalizată [4].

În evoluție deosebit următoarele etape:

- Sindrom pre-Sezary – caracterizată printr-o simptomatologie completă, însă în sângele periferic celule Sezary (celule T neoplazice) sunt sub 1000/ml³.
- Sindrom Sezary – se caracterizează printr-o simptomatologie caracteristică descrisă. În sângele periferic celule Sezary (celule T neoplazice) sunt peste 1000/ml³.
- Sindrom Sezary avansat – se determină o leucemie cu celule T, afectarea măduvei osoase, hepatosplenomegalie și depresie imună profundă.

Notă: celule Sezary sunt celule T neoplazice cu fenotip de celulă T helper de memorie (CD3+, CD2+, CD5+, CD4+, CD8-).

Examenul histologic. La nivelul dermului – un infiltrat monomorf, format din mononucleare, care pot pătrunde printre celulele infiltratului se întâlnesc celulele Sezary-Liutzner. În sângele periferic, de asemenea, apar aceste celule – celule mari cu nucleu voluminos, intens bazofil, care ocupă 4/5 din celulă și respectiv cu citoplasma diminuată, nucleul este monstruos, bilobat [7].

Microscopia electronică determină aspectul celebriform al nucleului care este specific pentru aceste celule. Numărul lor la periferie ajunge la 40%. În ganglionii limfatici afectați infiltratul este constituit din 60-70% de celule Sezary.

Evoluția este problematică, pacienții decedază peste 5-6 ani de leucemie. Depistarea celulelor T neoplazice în biopsia medulară anunță o supraviețuire în mediu de 8 luni. Cauzele principale de deces sunt infecțiile supraadăugate, pe fond de imunosupresie avansată [10].

Tratamentul SS [2, 10]

■ Tratamentul de prima intenție este reprezentat de:

- PUVA+IFN,
- Fotoforeză extracorporeală,
- Nitrogen mustard.

■ Tratamentul secundar se face cu:

- Bexaroten,
- Clorambucil/Corticosteroizi,
- Metotrexat,
- Polichinioterapie,
- Denleukin,
- Difitox,
- Iradiere superficială cu flux de electroni

Afecțiuni limfoproliferative ale celulelor T CD30+. Se află pe locul al doilea în cadrul celor mai des întâlnite limfoame cutanate primare, reprezentând 30% din acestea. În această categorie sunt incluse:

- limfom cutanat primar cu celule anaplazice (LCCMA),
- papuloza limfomatoidă și
- cazurile limită.

LCCMA afectează de obicei adulți de peste 60 ani. Clinic includ o formă cu leziuni satelite în jurul tumorii primare care simulează aspectul clinic al papulozei limfomatozei regionale și o formă rară în care sunt detectate în sângele periferic câteva celule tumorale. Histopatologic: în microscopia optică se evidențiază un infiltrat difuz, nonepidermotropic, format din celule tumorale mari CD30+. Infiltratul este localizat la nivelul dermului și se extinde în hipoderm, cu invazia interstițiului interlobular [2, 12].

Papuloza limfomatoidă PL este o erupție papulonecrotică sau papulonodulară cronică, recurentă, autolimitată, cu caracteristici histopatologice de limfom malign. Apare de obicei la adulții tineri cu o ușoară predominanță a sexului masculin, dar poate afecta copiii și vârstnicii. Se prezintă sub forma unei erupții generalizate de papule roșii maronii, uneori pruriginoase, noduli de dimensiuni mici. Numărul leziunilor poate varia de la câteva la câteva sute.

Limfomul subcutanat cu celule T cu aspect de paniculita (SPTCL). Termenul de SPTCL este utilizat în prezent numai pentru cazurile cu fenotip α/β al celulelor T, care au un prognostic favorabil, în special dacă acestea nu sunt asociate cu un sindrom hematofagocitar (SHF), care este adesea un sindrom clinic extrem de agresiv ce necesită o intervenție imediată [1, 12].

Un studiu a raportat rate de supraviețuire generală la 5 ani de 91% și 46% pentru pacienții cu SPTCL neînsoțit și, respectiv, însoțit de SHF. În SPTCL fără SHF, se vor avea în vedere în primul rând steroizii sistemici sau alți agenți imunosupresori, în timp ce în cazurile cu leziuni cutanate solitare sau localizate se recomandă radioterapia cu fascicul de electroni. Chimioterapia cu agenți multipli este necesară numai în cazurile cu boală progresivă care nu răspunde la terapia imunosupresoare sau în cazurile cu SHF [12].

Limfomul extraganglionar cu celule natural killer (NK)/ celule T, de tip nazal. Limfomul extraganglionar cu celule NK/T, de tip nazal, este un limfom rar, asociat aproape întotdeauna cu prezența virusului Epstein-Barr care este mai frecvent în Asia și America Centrală și de Sud [2, 9].

Tegumentul este cea de-a doua localizare în ordinea frecvenței, după cavitatea nazală/ nazofaringe. Pacienții se prezintă în general cu plăci și tumori multiple (ulcerate), sau, în cazul limfomului nazal cu celule NK/T, cu o tumoră distructivă localizată în regiunea mediană a feței. Afectarea cutanată poate fi primară sau poate reprezenta o manifestare secundară a bolii. Un studiu a raportat o supraviețuire mediană de 27 de luni pentru pacienții care se prezintă cu leziuni exclusiv cutanate, față de numai 5 luni în cazul pacienților cu afectare cutanată și extracutanată. La pacienții cu boală în stadiul I, radioterapia este tratamentul de elecție. Dozele de iradiere recomandate sunt mai mari decât cele utilizate pentru alte limfoame, administrându-se 50 Gy pentru leziunea inițială și încă 5-10 Gy pentru boala reziduală. În cazurile cu boală mai avansată, aceste limfoame au o evoluție clinică agresivă și sunt adesea rezistente la chimioterapie [4].

Limfomul cutanat primitiv cu celule t periferice – de tip nespecificat (LCCTNOS). În grupul LCCT-NOS primitive cutanate au fost incluse ca entități provizorii trei subgrupuri de afecțiuni, definite oarecum mai detaliat. Totuși, majoritatea cazurilor au în comun o evoluție clinică în general agresivă și o supraviețuire redusă, iar din acest motiv ar trebui să fie tratate ca LCCT-NOS sistemice, cu chimioterapie cu agenți multipli. Deoarece rezultatele sunt adesea dezamăgitoare, poate fi avut în vedere transplantul alogenic cu celule stem încă din stadiile incipiente [13].

Singura excepție este reprezentată de grupul LCCT cu celule pleiomorfe micimedii CD4-pozitive. Acești pacienți se prezintă adesea cu o tumoră solitară, localizată cel mai frecvent la nivelul capului, trebuie tratați prin radioterapie locală sau excizie și au un prognostic excelent [3].

Concluzii și recomandări.

- Indicele morbidității prin limfoame cutanate în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populație.
- În primele stadii ale limfoamelor cutanate primare se atestă un spectru variat al simptomatologiei și o durată lungă de evaluare clinică, care prezintă dificultate la diagnosticare și deseori induce în eroare medicii specialiști prin similitudinea acestei boli cu alte patologii cutanate.
- Analizele de laborator și histopatologice nu au particularități specifice pentru a stabili diagnosticul oportun în special în stadiile incipiente ale LPC-urilor.
- Metodologia tratamentului nu este conform unor standarde bine stabilite din cauza variabilității manifestărilor cutanate individuale, fapt ce denotă oportunitatea efectuării unei farmacoterapii individualizate în funcție de gradul afectării și complicațiilor survenite ulterior.
- Lipsa eficienței tratamentului și progresarea treptată și inevitabilă a bolii denotă importanța formării și colaborării fructuoase a unei echipe de specialiști (oncolog, dermatolog, medic de familie și farmacist clinician) pentru realizarea unor scheme eficiente de tratament individualizat cu monitorizarea stării pacienților cu limfoame neoplazice cutanate pentru toată viața.
- Frecvența vizitelor de monitorizare depinde de tipul LPC și de stadiul bolii. Intervalul scurs între vizite poate fi de 6 sau 12 luni pentru pacienții cu tipuri blânde de LPC și cu boală stabilă sau pentru pacienții cu remisiuni complete, sau de 4-6 săptămâni pentru pacienții cu boală activă sau progresivă. Vizitele de monitorizare trebuie să se concentreze asupra anamnezei și examenului clinic complet, iar testele suplimentare (histologice, teste sanguine, imagistice, etc.) se vor efectua numai dacă sunt necesare.

Bibliografie:

1. Bucur Gheorghe. Enciclopedie Boli dermatovenerice, București, 2002, 891p.
2. Boda Daniel. Tratat de dermatooncologie. Vol. I, București, 2012, p. 385-487.
3. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
4. Diaconu J.D. Trata de terapeutică dermatovenerologică. București, 2002, 837p.
5. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Se' zary syndrome. A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
6. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 784–790.
7. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Se' zary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
8. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
9. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
10. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Se' zary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–1030.
11. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
12. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–1107.
13. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.

Bodrug Nicolae prof.univ., Barba Doina doc.șt.med., conf.univ., Podoroghina Marina dr. SR Ungheni,
Luca Ecaterina doc., SR Anenii Noi, Secieru Veronica, Lesnic Suzana, Socolic Nadejda studentă an.VI,
USMF „N. Testemițanu”, Republica Moldova

ASPECTE CLINICE ȘI IMUNOLOGICE ALE PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ DELTA

Summary: We have followed up 44 patients with chronic viral Delta hepatitis. All the patients underwent a clinical, hematologic, biochemical and an immunologic examinations; quantitative determination of HBV DNA through PCR and HDV RNA and instrumental determination. It was revealed that cytolysis prevailed in the cases of the majority of patients, as compared to the cholestasis. The PegInterferon alfa 2a or alfa 2b therapy (duration ≥ 48 weeks) was performed in the cases of 44% of the immunologically assessed patients. Analyzing the post-therapy indices of the humoral immune status of the patients compared with the native ones, no real differences between the values of IgM, IgG and IgE and the T-lymphocyte line were identified in these two