

EVALUAREA LIMFADENOPATIILOR LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Evaluarea limfadenopatiilor la copil este o problemă comună de diagnostic în practica pediatrică. Lucrarea trece în revistă cele mai frecvente cauze de limfadenopatie și prezintă o abordare logică și sistematică a diagnosticului diferențial al bolilor benigne și maligne care se însoțesc de limfadenopatie. Se trec, de asemenea, în revistă adenopatiile mediastinale cu potențialele complicații amenințătoare de viață pe care le pot determina.

Cuvinte cheie: Limfadenopatii; evaluare; limfadenopatiile mediastinale; copil

ABSTRACT

Assessment of lymphadenopathy in children

The assessment of lymphadenopathy in children is a common diagnostic problem in pediatrics. This article reviews the most common causes of lymphadenopathy and provides a logical and systematic approach to the differential diagnosis of the benign and malignant disorders that present with lymphadenopathy. The assessment of the child with a mediastinal mass is also reviewed, including the potentially life-threatening complications that may result.

Key words: Lymphadenopathy; assessment; mediastinal mass; children

I. INTRODUCERE

Evaluarea copilului cu limfadenopatie este un scenariu clinic comun pentru medicul pediatru. Majoritatea copiilor cu limfadenopatii prezintă adenopatii cu evoluție benignă autolimitată. Cu toate acestea, unii copii cu boli sistemice severe sau cu malignități pot să prezinte limfadenopatii și de aceea un diagnostic diferențial este hotărâtor în conducerea unei evaluări adecvate și în timp util.

În această prezentare sunt trecute în revistă cauzele obișnuite ale limfadenopatiilor la copii. Deși, diagnosticul este, de obicei, evident după efectuarea anamnezei, examenului fizic și evaluării inițiale a unor teste paraclinice *screening*, pediatrul trebuie să posede informații despre cauzele mai puțin comune ale limfadenopatiilor, cu care se poate întâlni în practica zilnică.

Mărirea de volum a unui ganglion limfatic poate fi datorată fie proliferării limfocitare intrinseci ale ganglionului, fie datorită unor infecții sau boli limfoproliferative, fie datorită migrației și infiltrării țesutului ganglionar cu celule inflamatorii extrinseci sau cu celule maligne metastatice.

Regiunile/sediile ganglionilor limfatici sunt clasificate din punct de vedere anatomic după cum urmează: occipital, preauricular, submaxilar și submentonier, cervical, supraclavicular, mediastinal, axilar, epitrochlean, inghinal, iliac, spațiul popliteu, abdominal și pelvian.

În evaluarea limfadenopatiei, distribuția ganglionilor măriți de volum este importantă deoarece ganglionii palpabili în regiunile cervicale anterioare, axilare și

inghinală sunt, în mod obișnuit întâlniți la copiii sănătoși. În contrast, limfadenopatia supraclaviculară, care, în mod frecvent, reflectă o patologie mediastinală, trebuie considerată patologică la orice grup de vârstă, până la proba contrară.

Limfadenopatia localizată sau regională este definită ca o mărire de volum a ganglionilor limfatici în regiuni anatomice alăturate/invecinate. Infecțiile localizate, în mod caracteristic, determină limfadenopatie care este limitată în regiunea ganglionilor care drenează zona particulară a infecției. De aceea, o înțelegere de bază a „modelelor“ de drenaj al ganglionilor limfatici este utilă în evaluarea unui copil cu limfadenopatie.

Ganglionii limfatici cervicali anteriori drenează gura și faringele și aproape orice infecție virală sau bacteriană a tractului respirator superior va determina mărirea de volum a acestor ganglioni. În mod similar, dermatita sau infecția scalpului poate determina mărirea de volum a ganglionilor limfatici occipitali sau cervicali posteriori.

Limfadenopatia generalizată este definită ca mărirea de volum a peste două regiuni neînvecinate ale ganglionilor limfatici (Bedros și colab, 1981) și poate, de asemenea, include și hepatosplenomegalia. Cauzele limfadenopatiei generalizate includ infecțiile sistemice (care pot fi virale, bacteriene, fungice sau determinate de protozoare), bolile autoimune, bolile de teaurizare, reacțiile la medicamente, bolile sistemului histiocitar (histiocitozele) și bolile neoplazice diseminat.

În tabelul 1 sunt prezentate cauzele comune ale limfadenopatiilor.

Tabelul 1
Cauzele limfadenopatiilor (Reprodus după Twist CJ și colab, 2002)

<ul style="list-style-type: none"> • Infecții <i>Bacteriene:</i> stafilococul auriu, streptococul piogen (grup A), bruceloza, tularemia <i>Virale:</i> EBV, CMV, HIV, rujeolic, rubeolic <i>Micobacterii:</i> <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. avium-intracellulare</i>, <i>M. scrofulaceum</i> <i>Protozoare:</i> toxoplasmoza, malaria <i>Fungice:</i> histoplasmoza, coccidiomicoza, <i>cryptococcus</i>, aspergiloza • Boli autoimune Artrita juvenilă idiopatică Lupusul eritematos sistemic Boala serului • Boli de teaurizare Boala Gaucher Boala Niemann-Pick • Medicamente Fenitoina și alte medicamente • Vaccinări Antivariolică și altele • Malignități Limfoamele și leucemia Tumori solide metastatice: neuroblastomul, carcinomul nazofaringian, rabdomiosarcomul, carcinomul tiroidian și altele • Histiocitoze Histiocitoza cu celule Langerhans Sindroame hemofagocitice Histiocitoza malignă Histiocitoza sinuzală cu limfadenopatie masivă • Sindroame imunodeficitare Boala granulomatoasă cronică Deficiența de adeziune a leucocitelor • Diverse Sarcoidoza Boala Kawasaki Boala Kikuchi Boala Castelman <i>Cat-scratch disease</i> (boala zgârieturii de pisică)

II. ETIOLOGIE

1. Malformații congenitale

În evaluarea unui copil cu suspiciune de limfadenopatie localizată este important ca medicul să aibă certitudinea că „formațiunea“ cu aspect de „masă“ este datorată afectării unuia sau mai multor ganglioni limfatici. În diagnosticul diferențial al unei limfadenopatii, în special în regiunea cervicală și craniană, există leziuni care pot fi întâlnite la copil, ce pot fi confundate cu o adenopatie. O serie de malformații congenitale ale craniului și regiunii cervicale se pot prezenta ca „tumefacții“ ce pot fi în mod eronat considerate ca adenopatii, în special dacă, în evoluție, se infectează. În cele mai multe cazuri, totuși, evaluarea clinică poate fi suficientă pentru a diferenția aceste entități. Leziunile congenitale sunt în mod tipic „mase“ nedureroase, care sunt evidente de la naștere, sau sunt identificate, curând după naștere. *Higroma chistică* este o malfor-

mație limfatică chistică multiloculară care este rezultatul unei insuficiențe a peretului canalelor limfatice primare cu rol în stabilirea drenajului limfei în sistemul venos (Pokorny și colab, 1974). Higroma chistică se dezvoltă frecvent în triunghiul posterior al regiunii cervicale stânga și este deseori identificată la naștere, apărând ca o masă chistică discretă, moale, nedureroasă, care poate fi examinată prin transiluminare (Brown și colab, 1998). Deși higroma chistică crește în volum, de obicei, la sugar, mărirea rapidă poate fi uneori consecința unui traumatism, infecții sau hemoragii în interiorul chistului.

Anomaliile de tipul chisturilor branhiiale de la nivelul regiunii cervicale (în 1/3 medie și inferioară a marginii anterioare a sternocleidomastoidianului), formate de-a lungul primului și celui de-al doilea arc branhiial, sunt prezente ca sinusuri, fistule sau chisturi, urmare a unei improprii închideri în cursul vieții embrionare; ele pot fi unilaterale sau bilaterale și se pot deschide la nivelul tegumentelor adiacente sau pot drena în faringe; deseori ele se infectează secundar. 10% din aceste anomalii sunt bilaterale. Deși aceste anomalii congenitale apar, tipic, la sugar, ele pot să se dezvolte până la vârsta de copil mare sau chiar de adult. Aceste chisturi pot apărea dacă deschiderea lor cutanată este împiedicată prin obliterarea incompletă a fantelor branhiiale și pot fi dificil de diagnosticat dacă sunt situate în profunzimea mușchiului sternocleidomastoidian. Imagistica prin ultrasunete poate fi utilă în diferențierea unui chist branhiial profund de un țesut ganglionar.

Chisturile canalului tireoglos, cele mai comune „mase“ cervicale congenitale, sunt reziduuri ectodermale care pot să se dezvolte de-a lungul liniei embrionare de descindere a glandei tiroide, în regiunea liniei mediane sau paratraheale a regiunii cervicale (Brown și colab, 1998). Aceste chisturi sunt de obicei diagnosticate la copil și se prezintă ca o masă chistică, discretă, nedureroasă, care poate ascensiona în regiunea cervicală când copilul înghite sau scoate limba din cavitatea bucală. Locația „masei“ este, de obicei, suficient de caracteristică pentru a face diagnosticul clar; totuși, ganglionii submentonieri pot fi evidenți, de asemenea, în această regiune. Chistul canalului tireoglos nu se deschide la nivelul tegumentelor adiacente, exceptând cazurile când se infectează dezvoltându-se un canal-orificiu-sinuzal, cu drenaj extern.

Chisturile epidermoide, prezente normal, ca „mase“ discrete, netede, superficiale, ce conțin un material sebaceu, localizate pe linia mediană a gâtului, adesea, în partea inferioară, în apropierea ariei suprasternale (Filston, 1989) sunt ușor de diferențiat, la examenul clinic, de o limfadenopatie. Mai târziu, torticolisul neonatal care, în mod tipic, este prezent în cursul primelor săptămâni de viață, ca o masă fibroasă în mușchiul

sternocleidomastoidian, poate fi în mod eronat confundat cu o limfadenopatie sau cu o tumoră. La examenul fizic capul copilului este rotit spre partea sănătoasă și înclinat către partea bolnavă. Deși cauza de bază a torticolisului neonatal rămâne neclară, această entitate poate fi legată de poziția *in utero* a fătului. Morfopatologic, leziunea este o tumoră fibroasă a colagenului, cu fibroblaști care înconjoară fibrele musculare atrofiate (Brown și colab, 1998). În mod obișnuit, torticolisul se rezolvă prin terapie fizică și numai, în cazuri rare, necesită corecție chirurgicală.

2. Infecții

În ceea ce privește diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor, trebuie subliniat că cea mai comună cauză de afectare inflamatorie a ganglionilor limfatici la copil o constituie infecția. Etiologia infecțioasă poate fi virală, bacteriană sau micobacteriană. Limfadenopatia cervicală acută bilaterală este cel mai frecvent determinată de virusuri, care afectează tractul respirator superior, cum ar fi virusul sincițial respirator, adenovirusurile și virusurile gripale (Peters și colab, 2000). Virusurile, care, în mod tipic, sunt o cauză de limfadenopatie generalizată, ca virusul Epstein-Barr (EBV) și virusul citomegalic (CMV) pot, de asemenea, să constituie cauză de limfadenită cervicală acută bilaterală. În unele cazuri, limfadenopatia din mononucleoza infecțioasă poate fi dificil de diferențiat clinic și uneori histopatologic de limfomul malign (Segal și colab, 1990). Limfadenita supurată acută unilaterală, este, deseori, precedată de o infecție de tract respirator superior, faringită sau otită acută medie și este cel mai frecvent cauzată de *Stafilococul aurii* sau de *Streptococul beta hemolitic grup A* (Peters și colab, 2000). Flora bacteriană anaerobă orală poate fi, de asemenea, în cauză, în special dacă există un istoric anterior de o mucozită orală sau de un abces dentar. Copiii cu limfadenită bacteriană prezintă, în mod tipic, febră și mărirea de volum unilaterală, a ganglionilor, în asocieră cu congestie, durere spontană și la palpare. În absența unei terapii adecvate se notează o mărire progresivă a ganglionilor afectați, care pot deveni fluctuenți și, uneori, în evoluție se complică cu o celulită. Cele mai multe cazuri de limfadenită se vor rezolva cu o terapie adecvată cu antibiotice. Cu toate acestea, dacă ganglionul este fluctuent, puncția ganglionară poate fi utilă, atât în scop diagnostic (stabilirea etiologiei prin studiul bacteriologic al aspiratului obișnuit prin puncție) cât și în scop terapeutic (cu înstituirea unei terapii cu antibioticul adecvat agentului patogen izolat). Dacă fluctuența ganglionului puncționat nu se rezolvă, după examenul bacteriologic al aspiratului ganglionar, se indică incizia și drenajul chirurgical (Brown, 1998).

Copilul care prezintă o limfadenopatie cronică constituie „o provocare“ pentru medicul pediatru, în ceea ce privește diagnosticul. Diagnosticul diferențial include o serie de posibile etiologii, ce include procese reactive la o infecție virală sau bacteriană, o infecție micobacteriană atipică, infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*, boala zgârieturii de pisică (*cat scratch disease*), infecția cu virusul Epstein-Barr sau cu citomegalovirus, sau mai puțin comune, infecții ca toxoplasmoza, histoplasmoza, actinomicoza, infecția cu HIV (Brown și colab, 1998). Infecția cu micobacterii non-tuberculoase ca *Mycobacterium avium-intracellulare* și *Mycobacterium scrofulaceum*, se prezintă cel mai frecvent cu tablou de limfadenită cervicală cronică, care se dezvoltă gradual în decurs de săptămâni sau luni (Peters și colab, 2000). Ganglionii cel mai frecvent afectați sunt cei din regiunile cervicală anterioară înaltă și submandibulară deoarece agenții patogeni pătrund prin faringe. Ganglionii limfatici infectați devin sensibili, congestionați, dureroși și cu tegumentele cu aspect „violaceu spălăcit“. Testul intradermic cu PPD este negativ la pacienții cu infecții micobacteriene atipice, deși o a doua reacție PPD poate confirma diagnosticul la pacienții a căror suspiciune clinică este crescută (Brown și colab, 1998). Diagnosticul în final este efectuat prin prezența unui tablou clinic cunoscut și compatibil cu o micobacterioză, prezența de bacili la sediul leziunii, regăsiți constant la mai multe investigații succesive și dacă, este posibil, printr-o prelevare biologică. Testele cutanate la aceste micobacterii – numite sensitine – nu au decât un interes epidemiologic și nu permit diagnosticul; ele au cel mult o valoare de orientare.

Limfadenita determinată de *Mycobacterium tuberculosis* este, de obicei, asociată cu simptome sistemice ale bolii, limfadenopatia fiind de fapt o extensie a procesului pulmonar primar; adesea sunt implicați ganglionii supraclaviculari.

O altă cauză cronică comună de limfadenopatie este boala zgârieturii de pisică (*cat-scratch disease*); infecția este cauzată de *Bartonella henselae*, care este tipic introdusă prin tegumente prin zgârietură sau mușcătură de pisică, deși un istoric anterior în acest sens nu este întotdeauna prezent. Sediul inoculării este cel mai comun, la nivelul extremităților, care determină o afectare a ganglionilor fie inghinali, epitrochleeni, axilari, deși zgârietura poate afecta și fața, situație care se însoțește de o limfadenopatie cervicală. Limfadenopatia poate să se dezvolte după săptămâni de la inocularea primară și poate persista timp de luni. Simptomele sistemice ca febra și alterarea stării generale sunt, în general, ușoare și apar în mai puțin de jumătate din cazuri (Peters și colab, 2000). Evaluarea diagnosticului este tipică prin serologie pentru detectarea

expunerii la *Bartonella*. Deoarece *Bartonella* este dificil de cultivat, analiza prin *polymerase chain reaction* (PCR) a materialului obținut prin aspiratul sau biopsia ganglionară poate fi, de asemenea, efectuat. Majoritatea pacienților cu *cat-scratch disease* au o rezoluție spontană a simptomelor; tratamentul cu antibiotice este rezervat cazurilor cu o evoluție severă (Windsor, 2001).

Alte zoonoze care se însoțesc de limfadenopatie includ tularemia, bruceloza și antraxul. Leziunile cutanate sunt, în mod obișnuit, asociate cu aceste cauze de limfadenopatie și pot fi utile în evaluarea diagnosticului (Popescu V, 1999).

3. Boli benigne, neinfecțioase

O serie de boli benigne, neinfecțioase, mai puțin frecvente ca și cauze de limfadenopatie, trebuie luate în discuție în diagnosticul diferențial.

- **Boala Kikuchi** – limfadenita necrozantă histiocitică

Această entitate este în mod tipic prezentă ca o limfadenopatie cervicală izolată (Norris și colab, 1996). Mai puțin frecvent, *boala Kikuchi* se poate prezenta ca o limfadenopatie generalizată și poate fi asociată cu implicare multiorganică și cu simptome sistemice ca febră, oboseală, transpirații nocturne, scădere în greutate și dureri musculo-scheletice sau abdominale (Sierra și colab, 1999). Patogenia bolii Kikuchi nu este cunoscută, deși o etiologie virală sau autoimună a fost sugerată. Diagnosticul bolii Kikuchi este efectuat prin aspectul histologic caracteristic al ganglionilor limfatici biopsiați și trebuie diferențiat morfopatologic de alte cauze de limfadenită necrozantă ce includ *infecții* (tuberculoza, toxoplasmoza, yersinioza, boala zgârieturii de pisică), *boli autoimune* (boala Kawasaki, lupusul eritematos sistemic) și *procesele neoplazice* (Sierra și colab, 1999). Istoricul natural al bolii Kikuchi este caracterizat prin rezoluție spontană a simptomelor în decurs de 6 luni de la debutul inițial, deși la o minoritate de pacienți boala poate recidiva, și rar evoluția poate fi fatală (Lin SH și colab, 1992).

- **Boala Kawasaki** – sindromul limfo-muco-cutanat

Este o boală acută cu o etiologie neclară, care afectează în principal sugarul și copilul mic, prezentând un tablou clinic de vasculită acută sistemică. Limfadenopatia este în mod tipic cervicală, de obicei cu un singur ganglion mărit de volum, cu un diametru mai mare de 1,5 cm, nedureros, nesupurat. Limfadenopatia generalizată tipică nu apare. Criteriile de diagnostic includ febră, edem indurativ periferic și eritem al palmelor și plantelor urmat de descuamația vârfului degetelor, conjunctivită non-purulentă, eritem al buzelor, limbă zmeurie și *rash* cutanat în asociere cu limfadenopatie cervicală (Barron, 1991). Imunoglobulinele i.v. și aspirina constituie tratamentul de alegere

care scade riscul complicațiilor cardiace amenințătoare de viață, ce includ anevrismele arterei coronare, tromboza și infarctizarea miocardică.

- **Histiocitoza sinuzală cu limfadenopatie masivă** (boala Rosai-Dorfman)

Este prezentă la copil și adolescent, se caracterizează prin limfadenopatie cervicală bilaterală masivă, deși și alte regiuni ganglionare pot fi, de asemenea, implicate. Sexul masculin este afectat de două ori mai frecvent ca sexul feminin și etiologia bolii este necunoscută. Simptomele sistemice – febra, scăderea în greutate – și datele de laborator de inflamație sistemică (leucocitoza cu neutrofilie, creșterea VSH, hipergammaglobulinemia) sunt prezente (Foucar și colab, 1990). Aproximativ 10% din pacienți prezintă anomalii imunologice asociate. Tabloul clinic poate fi confundat cu cel din limfoamele maligne, dar biopsia ganglionară este hotărâtoare în diagnostic. Morfopatologic, ganglionii limfatici afectați prezintă o expansiune marcată a sinusurilor cu histiocite, care conțin limfocite fagocitate (Foucar și colab, 1990). Evoluția clinică a histiocitozei sinuzale cu masivă limfadenopatie poate fi prelungită, unii pacienți având o remisiune spontană, iar alții o evoluție stabilă persistentă timp de ani de zile.

- **Sarcoidoza**

Este o boală inflamatorie cronică de etiologie necunoscută care, în mod tipic, este întâlnită la adulți, dar care poate fi prezentă, mai puțin comun, și la copii. Deși tabloul clinic poate fi variat, diagnosticul trebuie să fie luat în considerație în special la copiii americani de origine africană, care prezintă o limfadenopatie cervicală bilaterală, discretă, cu aspect de cauciuc (Bedros și colab, 1981). Limfadenopatia generalizată poate, de asemenea, fi văzută, incluzând adenopatia hilară simetrică pe radiografia pulmonară cu sau fără implicarea parenchimului pulmonar (Shetty și colab, 1998). Manifestările sistemice includ implicarea oculară cu uveită sau irită, leziuni ale tegumentelor, artrită, vasculită, hipergammaglobulinemie și hipercalcemie, cu sau fără hipercalciurie (Shetty și colab, 1998). Diagnosticul de sarcoidoză este confirmat prin demonstrarea unui granulom necazeificat la biopsia ganglionară.

4. Boli limfoproliferative și imunologice

- **Boala Castleman** (hiperplazia limfoidă angiofoliculară)

Este o boală limfoproliferativă cu etiologie necunoscută, și cu o evoluție clinică, în general, benignă (Castleman și colab, 1956; Parez și colab, 1999). Au fost descrise trei subtipurii histologice: vascular hialină, plasmocitară și mixtă. Tabloul clinic al bolii poate fi unicentric, prezentându-se cu un singur sediu al limfadenopatiei, care este, de obicei, mediastinal sau

hilar ca localizare sau multicentric, cu limfadenopatie și organomegalie generalizată. Pacienții cu boală multicentrică au, de obicei, simptome sistemice ca febră, scădere în greutate, vărsături, diaree și date de laborator, care pot include anemia, hipergammaglobulinemia, creșterea VSH, leucopenia și trombocitopenia. O triadă a bolii include simptomele descrise la pacienții pediatrici cu boală Castleman: anemia, hipergammaglobulinemia și insuficiența procesului de creștere. Boala Castleman este rară la populația pediatrică, dar când este prezentă se manifestă, în mod obișnuit, prin tabloul unicentric al subtipului vascular hialin și are o evoluție mult mai favorabilă decât la adulți (Parez și colab, 1999).

La pacienții asimptomatici prezența unei „mase“ mediastinale este frecvent depistată incidental pe o radiografie pulmonară efectuată pentru alte motive. Deși etiologia este necunoscută, virusul herpes uman tip 8 a fost implicat și un model particular al expresiei genei interleukin-6 (IL-6) a fost demonstrat a fi asociat cu boala (Leger-Ravet și colab, 1991). Producția neregulată de IL-6 a fost implicată în determinarea simptomelor sistemice tipice observate în boala multicentrică. Rezecția completă chirurgicală a limfadenopatiei unicentrice este considerată curativă, indiferent de subtipul histologic. La pacienții la care rezecția chirurgicală completă nu este o opțiune, radioterapia a fost utilizată cu rezultate promițătoare (Chronovski și colab, 2001). Pacienții cu boală multicentrică sunt tratați, în mod tipic, cu o chimioterapie combinată și au o mai mare variabilitate a evoluției clinice, unii pacienți având un bun răspuns la chimioterapie, iar alții prezentând o evoluție progresivă și eventual fatală (Parez și colab, 1999).

- **Histiocitoza cu celule Langerhans**

Este o boală clonală cu un spectru clinic larg care se poate prezenta ca o leziune solitară osoasă (ex: granulomul eozinofil), ca o boală multisistemică, amenințătoare de viață (ex: boala Letterer-Siwe) sau ca o boală cu severitate intermediară (ex: boala Hand-Schuller-Christian) (Popescu V, 1999). Aproximativ 1/3 din pacienții cu histiocitoză cu celule Langerhans au limfadenopatie asociată. Anatomopatologic, arhitectura ganglionului limfatic este menținută, câteodată cu hiperplazie foliculară nespecifică, dar sinusurile prezintă o marcată expansiune a celulelor Langerhans, a macrofagelor și eozinofilelor (Segal și colab, 1995).

- **Boli imunologice de tipul boala granulomatoasă cronică și deficiența de adeziune a leucocitelor**

Aceste entități pot fi, de asemenea, cauze de limfadenopatie cronică.

- **Boli autoimune**

Limfadenopatia poate fi o manifestare clinică comună la pacienții cu boli autoimune ca *artrita reuma-*

toidă juvenilă cu debut sistemic și lupusul eritematos sistemic (Bedros și colab, 1981).

- **Boli de tezaurizare metabolică**

Bolile de tezaurizare metabolică ca boala Gaucher și boala Nieman-Pick pot determina infiltrația histiocitară a ganglionilor limfatici, determinând mărirea lor.

- **Medicamente și imunizări**

Rar, o serie de medicamente și imunizări au fost implicate ca fiind cauze de limfadenopatie. Unele anti-convulsivante, în special hidantoina, pot determina o reacție de hipersensibilizare cu asocierea de limfadenopatie localizată (de obicei cervicală) sau generalizată (Bedros și colab, 1981; Segal și colab, 1995). Tabloul clinic și paraclinic al limfadenopatiei asociate folosirii de medicamente poate include febră, *rash*, artralgiile și eozinofilie. Histopatologic, ganglionii limfatici afectați, prezintă modificări similare cu cele văzute în infecțiile virale, cum ar fi mononucleoza infecțioasă (Segal și colab, 1995). Cele mai frecvent utilizate vaccinuri nu determină limfadenopatie; cu toate acestea, vaccinul antivariolic a fost o cauză notorie de limfadenopatie benignă, ce putea mima un limfom (Segal și colab, 1995), având ca rezultat termenul „*limfadenită postvaccinală*“, care a fost folosit pentru descrierea acestui tablou clinic. Mult mai rar, limfadenopatia a fost citată după imunizarea cu vaccinul anirujeolic viu atenuat, DTP, vaccinul Salk și vaccinarea anti-febră tifoidă (Bedros și colab, 1981).

5. Boli maligne

Malignitățile trebuie întotdeauna să fie luate în considerație în diagnosticul diferențial al limfadenopatiei, în situația unor ganglioni limfatici măriți de volum, ce nu răspund la tratamentul cu antibiotice, ganglioni limfatici care „neliniștesc“ clinicianul fie datorită localizării, dimensiunii sau consistenței lor la examenul obiectiv, sau la pacienți care prezintă un istoric și un examen fizic concordant cu o boală sistemică cronică. Cele mai comune cauze maligne de limfadenopatie la copii sunt *leucemia* și *limfoamele*, urmate de tumorile solide, ca neuroblastomul, rhabdomyosarcomul și carcinomul nazofaringian, care pot să se prezinte ca o boală metastatică la nivelul ganglionilor limfatici (Popescu V, 1999). În *maladia Hodgkin*, limfadenopatia cervicală sau supraclaviculară este prezentă la majoritatea pacienților. Mărirea de volum a ganglionilor limfatici adesea se dezvoltă gradat în săptămâni sau luni și la examenul fizic ganglionii sunt, în general, nedureroși, discreți, fermi și cu consistență de cauciuc, nu se fixează la structurile adiacente și pot atinge dimensiuni considerabile (Bedros și colab, 1981). Simptomele sistemice ca febra, anorexia, scăderea în greutate, pruritul pot fi prezente la aproximativ 1/3 din copii; aceste manifestări apar cel mai frecvent

la pacienții cu boală avansată. În contrast, pacienții cu *limfom non-Hodgkin* se prezintă tipic cu un prodrom mai scurt, cu mărirea de volum a ganglionilor limfatici ce se dezvoltă dincolo de 1-2 săptămâni și nu se asociază cu simptome sistemice.

Neuroblastomul ce ia naștere din regiunea toracică superioară sau din ganglionul limfatic cervical poate să se prezinte cu limfadenopatie supra-claviculară și/sau sindrom Horner. *Carcinomul nazofaringian* poate, de asemenea, să se prezinte cu limfadenopatie cervicală datorită unei boli metastatice, în asociere la simptome cum ar fi congestia nazală, trismusul sau obstrucția trompei Eustachiene. Limfadenopatia cervicală poate fi, de asemenea, o manifestare a *carcinomului tiroidian*.

III. EVALUAREA DIAGNOSTICULUI UNEI LIMFADENOPATII

Provocarea comună în stabilirea diagnosticului și diferențierii limfadenopatiilor benigne de cele maligne este inițial rezolvată printr-un istoric amănunțit și un examen clinic complet și minuțios. Istoricul/anamneza trebuie să includă:

- durata limfadenopatiei;
- simptomele asociate;
- istoricul recent de infecție localizată;
- prezența unor leziuni cutanate, traumatisme, zgârieturi sau mușcături de animale și
- medicația utilizată.

Examenul fizic trebuie să includă:

- sediul limfadenopatiei;
- dimensiunile și caracteristicile ganglionilor limfatici măriți de volum;
- caracteristici ale unui proces inflamator de bază (căldura locală, sensibilitatea/durerea, aspectul eritematos, fluctuant sau ferm);
- aderența la structurile adiacente.

Alte date fizice valoroase includ evaluarea unor semne/simptome asociate: hepatosplenomegalie (dacă există sau nu), echimozelor și peteșiilor, a semnelor sistemice ale bolii. Determinarea dacă limfadenopatia este acută sau cronică, a naturii sale și dacă este localizată sau difuză constituie, de asemenea, elemente utile în stabilirea diagnosticului.

Dacă istoricul și examenul fizic nu sunt sugestive pentru o malignitate sau o boală sistemică, observația clinică se impune a fi continuată și completată cu examene paraclinice. Dacă limfadenopatia persistă sau aspectul clinic se „înrăutățește“, diagnosticul inițial trebuie să fie completat prin efectuarea unei hemograme complete, VSH, IDR la tuberculină, radiografie toracică (pentru evaluarea unei boli pulmonare sau a unor adenopatii mediastinale). La un copil cu limfadenopatie generalizată, studiile de laborator pentru

lactat dehidrogenază (LDH), acid uric, serologie pentru virusurile Epstein-Barr, citomegalic și pentru infecția toxoplasmozică sau HIV, trebuie luate în discuție. Dacă leucemia este suspectă, trebuie efectuată o medulogramă; o biopsie ganglionară nu mai este necesară dacă diagnosticul de leucemie este stabilit prin examenul aspiratului măduvei osoase.

Dacă istoricul și/sau examenul fizic sugerează o limfadenită bacteriană localizată, o terapie cu antibiotice care acoperă streptococul și stafilococul, poate fi prescrisă. Un ganglion limfatic fluctuant este foarte sugestiv pentru o limfadenită bacteriană; o puncție ganglionară cu examenul aspiratului ganglionar poate dirija terapia antimicrobiană adecvată. Când se suspectează o infecție cu o micobacterie atipică, excizia chirurgicală completă a ganglionului este necesară pentru a evita drenajul printr-o fistulă.

O lipsă de răspuns la terapia cu antibiotice sau un ganglion dominant care persistă timp de 6 săptămâni fără identificarea etiologiei infecțioase, necesită biopsie pentru a exclude o malignitate (Brown și colab, 1998). Citologia prin efectuarea unei aspirații cu un ac subțire (*FNAC – fine needle aspiration cytology*) este o procedură de diagnostic rapidă și simplă care este larg utilizată în *screening*-ul de masă la adulți. Rolul acestei proceduri în evaluarea unei limfadenopatii periferice persistente sau suspecte rămâne controversată la copii (Twist și Link, 2002). Deoarece majoritatea cazurilor de limfadenopatie la copii și adolescenți sunt demonstrate a fi benigne, FNAC prezintă o alternativă atractivă la biopsia ganglionară; această procedură este neinvazivă, raportul cost-eficiență în stabilirea diagnosticului este favorabil; în plus această procedură nu necesită anestezie generală și are o morbiditate mică. Cu toate acestea, deși FNAC poate fi o alternativă la biopsia ganglionară, nu toți autorii sunt de acord cu valoarea diagnostică a acestei metode, în special în limfadenopatiile maligne.

În ciuda unui diagnostic diferențial larg al limfadenopatiilor, copiii cu o mare probabilitate de a prezenta o boală severă, pot fi diagnosticați precoce, în cursul evaluării. Colaborarea pediatru-chirurg și morfopatolog este necesară pentru a maximiza diagnosticul prin asocierea la datele clinice (anamneză, examen fizic) a unor investigații paraclinice adecvate, care uneori necesită și examenul histopatologic. Dacă se suspectează o malignitate, consultul cu un oncolog pediatru, în cadrul unui examen multidisciplinar, este totdeauna necesară.

IV. „MASELE“ MEDIASTINALE

În contrast cu observația că cele mai multe cazuri de limfadenopatii la copii sunt benigne, majoritatea „maselor“ mediastinale la copii sunt leziuni maligne.

„Masele“ mediastinale sunt clasificate după localizarea lor anatomică. Mediastinul este arbitrar împărțit în mai multe compartimente, după cum urmează: *mediastinul anterior* ce conține: timusul, cordul și pericardul anterior, ganglionii limfatici mediastinali anteriori și potențial extensia substernală a tiroidei; *mediastinul mijlociu* ce conține: majoritatea ganglionilor limfatici mediastinali, marile vase și traheea; *mediastinul posterior* ce conține: aorta descendentă, esofagul, canalul toracic și lanțul simpatic (Haller jr. și colab, 1969). Diagnosticul diferențial al „maselor“ mediastinale în raport cu compartimentul anatomic este prezentat în tabelul 2.

Datorită localizării tumorilor mediastinale, compresiunea vasculară vitală și/sau a structurilor căilor aeriene poate apărea și determina simptome care pot fi amenințătoare de viață. Tusea, dispneea și durerea toracică sunt cele mai comune simptome, dar ortopneea este unicul simptom care a fost demonstrat că se corelează cu stenoza severă traheală (Shamberger și colab, 1991). În raport cu dimensiunile și localizarea „masei“ pot să se dezvolte, de asemenea, stridor, disfagie, sindromul venei cave superioare cu pletoră facială și dilatare venoasă. Invazia directă a nervilor implicați poate determina răgușeală, sindrom Horner sau paralizie diafragmatică (Wright și colab, 2001).

În evaluarea unui copil simptomatic, „masele“ mediastinale sunt depistate prin radiografie toracică; ocazional, „masa“ mediastinală este depistată accidental când examenul copilului se face pentru o altă rațiune. Când se suspectează o „masă“ mediastinală, examenul indicat de prima alegere este CT-scan, care

poate diferenția diversele structuri (grăsimi, vasculare, chistice, țesuturi moi) (Brown și colab, 1990). CT-scan cu substanță de contrast evidențiază prezența sau absența calcificărilor, determină gradul de omogenitate al „masei“ ca și prezența leziunilor parenchimului pulmonar sau al leziunilor pleurale sau „revărsatelor“ pleurale; CT-scan poate fi utilă și în „restrângerea“ diagnosticului diferențial al „maselor“ mediastinale. MRI (*magnetic resonance imaging*) nu este efectuată de rutină în diagnosticul „maselor“ mediastinale, dar poate fi utilă în evaluarea implicării tumorilor neurogenice ale „foramena“ intervertebrale și/sau extensia lor intramedulară. Leziunile chistice și structurile vasculare înalte sunt, de asemenea, clar demonstrate prin MRI (Wright și colab, 2001).

„Masele“ benigne pot fi infecțiile, chisturile, anomaliile congenitale și tumorile benigne.

Cauzele infecțioase ale „maselor“ mediastinale la copii sunt relativ neobișnuite. Bolile pulmonare cronice pot determina limfadenopatii mediastinale, dar infecțiile virale și bacteriene acute determină rar limfadenopatii mediastinale. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* determină limfadenopatie hilară unilaterală la peste 80% din pacienți. Afectarea bilaterală este destul de rară (Bedros și colab, 1001). Histoplasmoza, coccidioidomicoza și sarcoidoza sunt cauze de limfadenopatie hilară bilaterală, adesea cu calcificarea ganglionilor. „Masele“ benigne care au originea în mediastin includ: chisturile dermoide, duplicațiile chistice, teratoamele mature și gușa substernală. Tumorile de origine mezenchimală pot să ia naștere în mediastin, cel mai frecvent în compartimentul anterior al mediastinului (Wright și colab, 2001). În această categorie sunt lipoamele, hemangiopericitoamele, limfangioamele și hemangioamele. Acestea sunt tumori benigne care sunt tratate prin rezecție chirurgicală. În mica copilărie, timusul normal poate fi destul de mare sau hiperplastic și poate fi confundat cu o limfadenopatie mediastinală (în anii 1940-1950, hipertrofia de timus a organului era „eronat“ diagnosticat radiologic ca adenopatie tuberculoasă).

Într-un studiu făcut pe 196 sugari și copii, 55 de cazuri (28%) erau „mase“ benigne și 141 (72%) erau tumori maligne (Grosfeld și colab, 1994). În acest studiu tumorile maligne includeau boala Hodgkin (47 cazuri), neuroblastoame (46 cazuri), limfoame non-Hodgkin (37 cazuri), tumori cu celule germinale (3 cazuri), tumori timice (3 cazuri), histiocitoză malignă (2 cazuri), rhabdomiosarcom (1 caz), tumoră neuroectodermală periferică (1 caz) și sarcom mezenchinal (1 caz) (Grosfeld și colab, 1994). Un alt studiu efectuat la Mayo Clinic pe 188 copii cu tumori mediastinale a constatat o similară distribuție între „masele“ benigne și maligne (King și colab, 1992), în timp ce

Tabelul 2

Localizarea anatomică a „maselor“ mediastinale

Mediastinul anterior
Limfomul
Timomul
Tumora malignă cu celule germinative
Teratomul benign
Gușa substernală
Hiperplazia timică
Chistul timic
Tumori mezenchimale
Mediastinul mijlociu
Limfomul
Tuberculoza
Sarcoidoza
Histoplasmoza
Maladia Castleman
Chistul bronhogenic
Sarcomul
Mediastinul posterior
Neuroblastomul
Ganglioneuromul
Neurofibromul
Tumora neuroectodermală primitivă
Sarcomul
Tumora cu celule germinative
Schwanomul
Duplicația chistică

alte studii pe o cazuistică mai mică relatează o proporție mai mică a tumorilor maligne mediastinale (Azarow și colab, 1993; Haller jr. și colab, 1969).

Tumorile cu celule germinale au originea în mediastinul anterior și sunt clasificate ca teratoame mature benigne sau tumori cu celule germinale maligne. CT-scan este foarte utilă în identificarea manifestărilor tipice ale teratoamelor benigne cum ar fi componentele chistice, grăsimea și calcificările.

Determinarea serică a β -HCS (*beta-human chorionic gonadotropin*) și AFP (*alphafetoprotein*) sunt decisive în evaluarea preoperatorie a pacienților cu suspiciune de tumori cu celule germinale, deoarece aproape 90% din pacienții cu o tumoră malignă cu celule germinale aveau creșterea unuia sau ambilor markeri ai acestor tumori, care pot fi utili în diagnosticul celor 2 tipuri de tumori și în supravegherea postoperatorie a acestor tumori.

Timoamele maligne, tumori derivate din celulele epiteliale ale timusului sunt foarte rare la copii dar sunt extrem de agresive, având un risc crescut de mortalitate (Kaplinsky și colab, 1992; Spigland și colab, 1990), în contrast cu o evoluție și o comportare clinică mai bună la adulți. La copii aceste tumori sunt caracterizate prin invazie locală și evoluție rapidă a simptomelor care pot progresa rapid spre sindromul SVC (*superior vena cava syndrome*). Provocarea diagnostică pentru morfopatolog este diferențierea între limfomul limfoblastic al timusului și limfomul limfocitic. Evoluția depinde de rezecția chirurgicală primară a acestor tumori, deși sunt observate metastaze la distanță precum și existența unui potențial leucemogenic (Spigland și colab, 1990).

Cele mai multe limfoame mediastinale apar în compartimentul mediastinal anterior și mijlociu, având originea în ganglionii limfatici mediastinali. Limfoamele constituie neoplasmele maligne cele mai frecvente cu tablou de „masă” mediastinală, boala Hodgkin fiind mai frecventă decât limfomul non-Hodgkin la copii. Aproape jumătate din copiii cu boală Hodgkin se prezintă cu tablou de „masă” mediastinală (Mandell și colab, 1982).

În mediastinul posterior, cele mai comune tumori la copii sunt de origine neurogenică, 50% din ele fiind maligne (Saenz și colab, 1993). Schwanoamele și neurofibroamele au originea în „teaca”/învelișul nervului și sunt de obicei benigne. Tumorile care au originea în ganglionul simpatic al sistemului nervos autonom includ neuroblastomul, ganglioneuroblastomul și ganglioneuromul, ce reprezintă cele mai comune tumori ale mediastinului posterior la copii. Ocazional, aceste tumori se pot extinde prin „foramina” *intervertebrala*, cu extensie intraspinală și se asociază sau nu cu simptome neurologice.

1. Evaluarea diagnosticului „maselor” mediastinale

Abordarea diagnosticului în evaluarea unei „mase” mediastinale este corelată cu:

- localizarea anatomică a leziunii printr-o tehnică adecvată;
- *statusul* medical al pacientului;
- urgența cu care trebuie stabilit diagnosticul.

Metodele de obținere a diagnosticului țesutului implicat la un pacient cu o „masă” mediastinală poate include: aspiratul de măduvă osoasă, examenul citologic al „fluidelor” corporale adecvate ca și biopsia efectuată sub anestezie locală sau generală. Evaluarea diagnosticului trebuie făcută după o secvență bine organizată ce utilizează inițial cele mai puțin invazive proceduri, lăsând în rezervă proceduri care necesită anestezie generală numai în acele situații în care alte opțiuni sunt insuficiente pentru diagnostic. Este important ca pacientul cu o „masă” mediastinală să fie trimis de medic la un centru specializat, în domeniu, înainte de se efectua biopsia; de asemenea, medicul trebuie să se asigure că procedura de diagnostic aleasă este lipsită de o potențială complicație, iar materialul obținut prin biopsie este corect obținut, în așa fel încât să poată fi util pentru studiul citologic.

Pacienții cu limfom cu celule T care prezintă „mase” mediastinale, adesea prezintă și o afectare a măduvei osoase, situație care impune efectuarea puncției-aspirației a măduvei osoase pentru a confirma sau infirma metastaza măduvei osoase.

Pacienții care prezintă o masă mediastinală anterioară importantă, asociată cu un revărsat pleural vor beneficia de posibilitatea toracentezei revărsatului pleural malign, care se efectuează numai sub anestezie locală.

Într-un studiu pe 101 copii cu „mase” mediastinale anterioare, 26% aveau în asociere un revărsat pleural, depistat prin radiografie pulmonară sau CT-scan (Chaignaud și colab, 1998); 71% din pacienții cu revărsat pleural au fost diagnosticați cu limfom limfoblastic și 12% din pacienții cu revărsat pleural erau cu boala Hodgkin. Toracenteza sub anestezie locală este în general bine tolerată și procură un „material” adecvat pentru diagnosticul citologic și imunofenotipic (Chaignaud și colab, 1998; Pietsch și colab, 1999). Dacă aspiratul obținut prin puncția măduvei osoase este normal și „revărsatul” pleural este fie neaccesibil fie nedagnosticat, este necesar de a se obține, dacă este posibil, un ganglion limfatic (din afara mediastinului) pentru biopsie.

Limitele FNAC (*fine needle aspiration cytology* – aspirația cu un ac fin pentru examenul citologic), discutate anterior, fac ca această tehnică să aibe o utilitate redusă în evaluarea „maselor” mediastinale în pediatrie.

Utilizarea puncției-biopsii percutanate (*percutaneous core-needle biopsy*) cu utilizarea unor ace speciale (*Tru-cut needle-14 Fr, 18 Fr-*) este utilă pentru obținerea unor „probe”/eșantioane din ganglionii limfatici (Demharter și colab, 2001) și din „masele” mediastinale (Yang și colab, 1992; Yu și colab, 1991). Această tehnică are o acuratețe mai mare decât FNAC și riscul asociat cu creșterea calibrului acului poate fi diminuat prin utilizarea ghidajului cu ultra-sunete (Yang și colab, 1992). Deoarece această procedură poate fi efectuată fără intubație și anestezie generală, *biopsia percutanată Tru-cut* poate fi o modalitate particulară utilă în situația unui pacient cu „masă” mediastinală anterioară mare, care prezintă un semnificativ risc pentru obstrucția căilor aeriene, situație în care în diagnosticul rapid este imperativ.

Mediastinoscopia anterioară, care este mai puțin comun efectuată la copiii mici și procedura Chamberlain (mediastinotomia anterioară) sunt metode pentru obținerea unei mai mari cantități de țesut pentru diagnosticul tumorilor mediastinului anterior la pacienții pediatrici (Glick și colab, 1999). Toracosopia sau toracotomia este în mod tipic utilizată pentru biopsia „maselor” din mediastinul mijlociu și posterior.

2. Riscul anesteziei

Copiii cu limfoame mediastinale anterioare pot prezenta sindrom al venei cave superioare (*SVC syndrome – superior vena cava syndrome*), obstrucție și colaps respirator incipient, iar inducerea unei anestezii generale poate determina obstrucție distală a căilor aeriene datorită tubului endotraheal și insuficiență respiratorie. Datorită localizării anatomice a „masci”, pot apărea compresiunea cordului, vaselor mari, tra-

heei și bronhiei principale (Goh și colab, 1999; Prakash și colab, 1988). În poziție de decubit dorsal, inducția anesteziei și paralizia musculară reduc volumul pulmonar, relaxează mușchiul neted bronșic permițând o compresiune mai mare prin „masă” extrinsecă și reduc gradientul de presiune transpleural normal care asigură menținerea potenței căilor aeriene (Goh și colab, 1999); toți acești factori potențează riscul compresiunii căilor aeriene la un pacient cu o „masă” mediastinală. Deoarece aproape jumătate din copiii cu „mase” mediastinale anterioare prezintă unele simptome respiratorii la prezentarea la medic (Shamberger și colab, 1991), „provocarea” pentru stabilirea diagnosticului constă în stabilirea care din copii pot, fără risc, să beneficieze de efectuarea biopsiei sub anestezie, fără posibilitatea unei deteriorări clinice acute. Testarea funcției pulmonare prin spirometrie, în pozițiile de decubit dorsal și de ortostatism, poate fi utilă pentru identificarea pacienților cu risc pentru compromiterea funcției respiratorii prin utilizarea anesteziei (Goh și colab, 1999). Evaluarea prospectivă prin CT-scan și prin testele funcționale respiratorii la copiii cu „mase” mediastinale demonstrează că se pot identifica copii care prezintă o „stenoză” traheală prin compresiune (demonstrată prin CT-scan) și cei cu semnificativă reducere a ratei fluxului expirator de vârf și a capacității pulmonare totale, situații în care copiii nu pot beneficia de anestezie generală (Goh și colab, 1999; Schamberger și colab, 1995).

Privitor la abordarea chirurgicală este imperativ ca evaluarea copiilor cu „mase” mediastinale să fie rezultatul cooperării eforturilor unei echipe formate din chirurg, radiolog, pediatru oncolog, anestezist, oncolog radioterapeut și morfopatolog.

BIBLIOGRAFIE

1. Azarow KS, Pearl RH, Zurchen R et al – Primary mediastinal masses. A comparison of adult and pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106, 67-72.
2. Barron KS – Kawasaki disease. Epidemiology, late prognosis, and therapy. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991, 17, 907-919.
3. Bedros AA, Mann JP – Lymphadenopathy in children. *Adv Pediatr*, 1981, 28, 341-376.
4. Brown K, Aberle DR, Batra P et al – Current use of imaging in the evaluation of primary mediastinal masses. *Chest*, 1990, 98, 466-473.
5. Brown RL, Azizkhan RG – Pediatric head and neck lesions. *Pediatr Clin North Am*, 1998, 45, 889-905.
6. Castleman B, Iverson L, Menendez VP – Localized mediastinal lymph node hyperplasia. *Cancer*, 1956, 9, 822-830.
7. Chaignaud BE, Bonsack TA, Kozakewich HP et al – Pleural effusions in lymphoblastic lymphoma: a diagnostic alternative. *J Pediatr Surg*, 1998, 33, 1353-1357.
8. Chronowski GH, Ha CS, Wilder RB et al – Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 2001, 92, 670-676.
9. Demharter J, Muller P, Wagner T et al – Percutaneous core-needle biopsy of enlarged lymph nodes in the diagnosis and subclassification of malignant lymphoma. *Eur Radiol*, 2001, 11, 276-283.
10. Filston HC – Common lumps and bumps of the head and neck in infants and children. *Pediatr Am*, 1989, 18, 180-186.
11. Foucar E, Rosai J, Dorfman R – Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol*, 1990, 7, 19-73.
12. Glick RD, Pearse IA, Trippett T et al – Diagnosis of mediastinal masses in pediatric patients using mediastinoscopy and the Chamberlain procedure. *J Pediatr Surg*, 1999, 34, 559-564.
13. Goh MH, Liu XY, Goh YS – Anterior mediastinal masses: an anaesthetic challenge. *Anaesthesia*, 1999, 54, 670-679.
14. Grosefeld JL, Skinner MA, Rescorla FJ et al – Mediastinal tumors in children: experience with 196 cases. *Ann Surg Oncol*, 1994, 1, 121-127.
15. Haller Jr JA, Mazur DO, Morgan Jr WW – Diagnosis and management of mediastinal masses in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1969, 58, 385-393.
16. Kaplinsky C, Mor C, Cohen IJ et al – Childhood malignant thymoma: clinical, therapeutic and immunohistochemical considerations. *Pediatr Hematol Oncol*, 1992, 9, 261-268.
17. King RM, Telander RL, Smithson WA et al – Primary mediastinal tumors in children. *J Pediatr Surg*, 1982, 17(5), 512-520.
18. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O et al – Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood*, 1991, 78, 2923-2930.

19. **Lin SH, Ko WS, Lee HS et al** – Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome – a fatal case. *J Rheumatol*, 1992, 19, 1995-1996.
20. **Link MP, Donaldson SS** – The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan and Oski's Hematology on Infancy and Childhood, 5th edition; Nathan DG and Orkin SH, editors, Philadelphia: WB Saunders Co, 1998, 1323-1358.
21. **Mandell GA, Lantieri R, Goodman LR** – Tracheobronchial compression in Hodgkin lymphoma in children. *AJR Am J Roentgenol*, 1982, 139, 1167-1170.
22. **Norris AH, Krasinskas AM, Salhani KE et al** – Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med*, 1996, 101, 401-405.
23. **Parez N, Bader-Meunier B, Roy CC et al** – Pediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 1999, 158, 631-637.
24. **Peters TR, Edwards KM** – Cervical lymphadenopathy and adenitis. *Pediatr Rev*, 2000, 21, 399-405.
25. **Pietsch JB, Whitlock JA, Ford C et al** – Management of pleural effusions in children with malignant lymphoma. *J Pediatr Surg*, 1999, 34, 635-638.
26. **Pokorny WJ, Sherman JO** – Mediastinal masses in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1974, 68, 869-875.
27. **Popescu V** – Sindromul adenomegalic. În: Popescu V (sub redacția): *Algoritm diagnostic și terapeutic în Pediatrie*, vol. 1, cap. 55, 566-572, Ed. Amaltea, București, 1999.
28. **Prakash UB, Abel MD, Hubmayr RD** – Mediastinal mass and tracheal obstruction during general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 1988, 63, 1004-1011.
29. **Saenz NC, Schnitzer JJ, Erakles AE et al** – Posterior mediastinal masses. *J Pediatr Surg*, 1993, 28(2), 172-176.
30. **Segal GH, Perkins SL, Kjeldsberg CR** – Benign lymphadenopathies in children and adolescents. *Semin Diagn Pathol*, 1995, 12, 288-302.
31. **Shamberger RC, Holzman RS, Griscom NT et al** – CT quantitation of tracheal cross-sectional area as guide to the surgical and anesthetic management of children with anterior mediastinal masses. *J Pediatr Surg*, 1991, 26, 138-142.
32. **Shamberger RC, Holzman RS, Griscom NT et al** – Prospective evaluation by computed tomography and pulmonary function tests of children with mediastinal masses. *Surgery*, 1995, 118, 468-471.
33. **Shetty Ak, Gedalia A** – Sarcoidosis: a pediatric perspective. *Clin Pediatr (Phila)*, 1998, 37, 707-717.
34. **Sierra ML, Vegas E, Blanco-Gonzalez JE et al** – Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics*, 1999, 104, e 24.
35. **Spigland N, Di Lorenzo M, Youssef S et al** – Malignant thymoma in children: a 20-year review. *J Pediatr Surg*, 1990, 25, 1143-1146.
36. **Twist CJ, Link MP** – Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am*, 2002, 49, 1009-1025.
37. **Windsor JJ** – Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci*, 2001, 58, 101-110.
38. **Wright CD, Mathisen DJ** – Mediastinal tumors: diagnosis and treatment. *World J Surg*, 2001, 25, 204-209.
39. **Yang PC, Lee YC, Yu CJ et al** – Ultrasonographically guided biopsy of thoracic tumors. A comparison of large-bore cutting biopsy with fine-needle aspiration. *Cancer*, 1992, 69, 2553-2560.
40. **Yu CJ, Yang PC, Chang DB et al** – Evaluation of ultrasonically guided biopsies of mediastinal masses. *Chest*, 1991, 100, 399-405.