

Adenomegalias e Predição de Malignidade

SÓNIA CARVALHO, JOÃO GOUDIABY, FERNANDA TEIXEIRA, MARGARIDA GUEDES

Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António

Resumo

A linfadenopatia periférica é uma entidade comum em idade pediátrica. Embora a grande maioria seja de etiologia benigna, o receio do atraso no diagnóstico de malignidade é uma constante na prática médica. Os objectivos deste trabalho foram caracterizar as adenomegalias em crianças referenciadas por este motivo à consulta de Pediatria Geral do Hospital Geral de Santo António, calcular a probabilidade de malignidade por aplicação do modelo proposto por Oliver et al., da Universidade de Michigan, em 1999, e correlacionar com o diagnóstico definitivo.

Os autores consideram que o modelo proposto por Oliver et al. poderá ser um importante auxiliar na abordagem inicial das adenomegalias na criança.

Palavras-Chave: adenomegalia, malignidade, criança.

Summary

Lymphadenopathy and Prediction of Malignity

The lymphadenopathy is a common entity in children. Although the great majority of them are benign, it is always present the fear of delay in the diagnosis of malignity. The aim of this work was to characterize the adenopathy in children referred for this reason to General Hospital of Santo António, to estimate the probability of malignity by application of the model proposed in 1999 by Oliver et al, from University of Michigan, and to correlate with the definitive diagnosis.

The authors consider that the model proposed by Oliver et al can be an important support for initial evaluation of adenopathy in children.

Key-Words: adenopathy, malignity, children.

Introdução

A linfadenopatia periférica é uma entidade comum na prática pediátrica. O receio de malignidade é, na maioria dos casos, a principal razão para efectuar biópsia gan-

glionar^(1,2). Dada a elevada prevalência de adenomegalias palpáveis na criança, seria muito útil, em termos de economia de recursos, o reconhecimento de indicadores de malignidade.

O objectivo de um estudo desenvolvido por Oliver et al, na Universidade de Michigan, foi a identificação de factores associados a linfadenopatia maligna (idade da criança, dimensões e localização das adenomegalias) e a construção de um modelo que conseguisse prever o risco de malignidade⁽³⁾. Nesse estudo, foram avaliados os registos clínicos de 60 crianças com menos de 18 anos que efectuaram biópsia ganglionar entre Janeiro de 1991 e Dezembro de 1993 no C. S. Mott Children's Hospital. Nos resultados obtidos, 27% das linfadenopatias eram de etiologia maligna e 73% de etiologia benigna.

Vários achados clínicos foram úteis na diferenciação entre etiologia maligna e benigna da adenopatia:

- Crianças com adenopatias malignas eram significativamente mais velhas (média 11.7 ± 1.5 anos v 6.0 ± 9.0 ; $P < .01$)
- Maiores dimensões ganglionares ($P < .05$) e maior número de locais ($P < .05$) associaram-se a maior risco de malignidade.
- O sítio da adenopatia também influenciou o risco de malignidade, sendo a adenopatia supraclavicular a que representava maior risco (75% v 22% para todos os outros sítios, $P < .01$). Contudo, a adenopatia bilateral não foi associada a maior risco de malignidade do que a adenopatia unilateral.

Com base nos resultados obtidos, Oliver et al. elaboraram um modelo de previsão de malignidade, baseado em três construções gráficas e representado por uma equação de regressão logística.

O objectivo do nosso trabalho consistiu na caracterização das adenomegalias em crianças referenciadas por este motivo à consulta de Pediatria Geral do Hospital Geral de Santo António, no cálculo da probabilidade de malignidade de acordo com o modelo proposto por Oliver et al., na avaliação dos procedimentos efectuados, nomeadamente

meios auxiliares de diagnóstico e na correlação das probabilidades calculadas com o diagnóstico definitivo.

Material e métodos

Foram consultados os registos clínicos de todas as crianças com menos de 13 anos referenciadas por adenomegalia à Consulta de Pediatria do Hospital Geral de Santo António entre Janeiro de 1998 e Janeiro de 2001. Foram critérios de adenomegalia: - gânglios cervicais com mais de 1 cm de diâmetro, - gânglios supraclaviculares, epitrocleares ou poplíteos palpáveis, - gânglios inguinais com mais de 1,5 cm de diâmetro -gânglios palpáveis em recém-nascido^(4,5).

Foram colhidos os seguintes parâmetros: -idade, -sexo, -características da adenomegalia, -meios auxiliares de diagnóstico, -tratamento, -diagnóstico, -evolução. Em todos os casos foram calculadas as probabilidades de malignidade de acordo com a equação elaborada por Oliver et al. (Quadro I).

Quadro I. - Equação de regressão logística, para determinação da probabilidade de malignidade, proposta por Oliver et al (J Pediatr Surg 1999; 10(24): 1447-52).

$$P(\text{probabilidade}) = \frac{e^{-5.51 + (0.20 \times \text{idade em anos}) + (0.57 \times \text{tamanho em cm}) + (0.70 \times n^\circ \text{ de áreas com adenomegalias})}}{1 + e^{-5.51 + (0.20 \times \text{idade em anos}) + (0.57 \times \text{tamanho em cm}) + (0.70 \times n^\circ \text{ de áreas com adenomegalias})}}$$

Legenda:
e = 2.7(1828)

* n° = 3 se ≥ 3 sítios

A representação gráfica desta equação (Figura 1) permite uma percepção mais imediata do valor de probabilidade, representando o gráfico A as probabilidades referentes a adenomegalias localizadas em apenas um sítio (submandibular, submentoniano, pré-auricular, cervical, supraclavicular, axilar, inguinal, ou outra, independentemente de ser unilateral ou bilateral), o gráfico B as probabilidades para adenomegalias localizadas em 2 sítios e o gráfico C as probabilidades para adenomegalias localizadas em 3 ou mais sítios.

Resultados

No período de tempo estudado (3 anos) foram referenciadas à Consulta de Pediatria do Hospital Geral de Santo António 59 crianças, com idades compreendidas entre os 4 meses e os 12 anos, com uma idade média de 4 anos e meio. A grande maioria apresentava idades compreendidas entre o ano de idade e os 5 anos (49%) (Figura 2.). A distribuição por sexos revelou um ligeiro

Figura 1

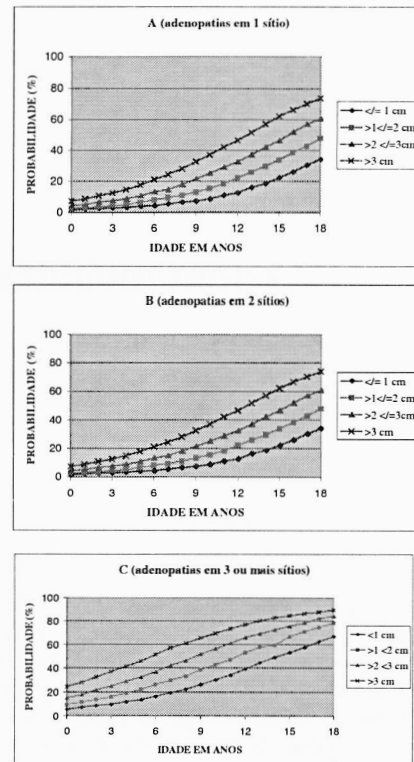


Figura 1. - Probabilidade de malignidade de um gânglio linfático, segundo a idade do doente e o tamanho do maior gânglio, para (A) 1 área de adenopatia, (B) 2 áreas de adenopatia, (C) 3 ou mais áreas de adenopatia (P< 0.1) (J Pediatr Surg 1999; 10(24): 1447-52).

predomínio para o sexo masculino (58%). A grande maioria dos gânglios apresentavam dimensões entre 1 e 2 cm (61%), de localização predominantemente cervical (adenomegalias cervicais em 83% dos casos, isoladamente ou em associação), apresentação única (59%) e unilateral (64%) (Quadro II.).

Relativamente aos exames auxiliares de diagnóstico efectuados, o hemograma foi realizado em 80% dos casos, serologias em 75%, ecografia ganglionar em 64%, ecografia abdominal em 32%, radiografia pulmonar em 25%, biópsia ganglionar em 17% e imunofenotipagem de sangue periférico em 15%.



Figura 2. - Distribuição dos doentes por idade.

Quadro II. - Características das adenopatias.

Parâmetros Clínicos	N.º (n= 59)
Tamanho do maior gânglio (cm)	
≤ 1	0
>1 ≤ 2	36
>2 ≤ 3	13
> 3	10
N.º de sítios	
1	35
2	10
3	14
unilateral	38
bilateral	21
Localização	
Preauricular	1
Submentoniano	1
Submandibular	19
Cervical	49
Supraclavicular	4
Axilar	10
Inguinal	12
EpitrocLEAR	1

Todas as biópsias ganglionares revelaram hiperplasia linfóide reactiva. Das 9 imunofenotipagens de sangue periférico realizadas, em apenas 1 caso foi diagnosticada etiologia maligna.

Cinquenta e oito das 59 crianças (98,3%) apresentaram adenomegalias benignas e destas 95% eram de causa infecciosa ou provavelmente infecciosa (Quadro III.). Vinte por cento (20%) do total de adenomegalias foram por EBV, 12% por infecção primária por CMV e 54% de provável etiologia infecciosa mas sem identificação do agente. Apenas 1 caso era de etiologia maligna, tendo sido diagnosticado um linfoma linfoblástico leucemizado.

Quadro III. - Diagnóstico etiológico das adenopatias.

DIAGNÓSTICO		N.º (n= 59)	%	
MALIGNO	Linfoma linfoblástico agudo leucemizado	1	1.7	
BENIGNO	NÃO INFECCIOSO	1	98.3%	
	INFECCIOSO	• Quisto branquial • Fibrocondroma cervical		1
		• CMV • EBV • Parotidite recorrente		7
		• Doença da arranhadura do gato • Mycobacterium tuberculosis • Piogénico		12
PROVAVELMENTE INFECCIOSO	• Sem identificação de agente	32		

Setenta e cinco por cento (75%) das adenomegalias apresentaram, de acordo com o modelo proposto por Oliver, menos de 20% de probabilidade de malignidade e 98,3%, representando a totalidade das adenomegalias com diagnóstico de benignidade, menos de 40% de probabilidade. O único caso de etiologia maligna apresentou um risco de malignidade superior a 50%, mais precisamente de 56% (Figura 3.).

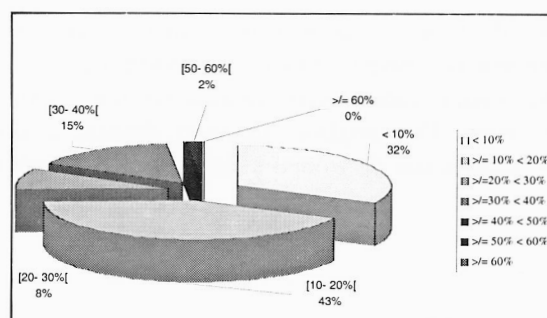


Figura 3. - Distribuição dos doentes por probabilidade de malignidade, segundo o modelo proposto por Oliver et al.

Discussão

Nesta casuística, a infecção foi a etiologia mais frequente das adenomegalias, o que está de acordo com o apresentado em outros estudos publicados^(4,5,6,7,8). Muitas das adenomegalias sem identificação do agente correspondiam a quadros de otite média aguda, amigdalites e rinofaringites, em que se optou pela terapêutica empírica, sem necessidade de prosseguir a investigação, e que apresentaram uma evolução favorável. Todas as adenomegalias com o diagnóstico definitivo de benignidade apresentaram, pela aplicação do modelo proposto por Oliver et al., menos de 40% de probabilidade de malignidade e 75% menos de 20% de malignidade. Este grupo incluiu os 10 casos (17% do total) em que foi realizada biópsia ganglionar.

O único caso de adenomegalia de etiologia maligna correspondia a uma criança de 12 anos de idade, do sexo masculino, com quadro de adenopatias cervicais, axilares, supraclaviculares e epitrocLEAR, com um mês de evolução. Os gânglios eram não aderentes aos planos profundos e de consistência elástica, características estas apontadas em vários estudos como correspondendo a critérios de benignidade⁽⁵⁾ e que, em condições normais, podem condicionar alguma despreocupação quanto à urgência na investigação. Pela aplicação do modelo de Oliver et al., o risco de malignidade foi superior a 50%. De facto, embora a consistência dos gânglios possa ser útil para o diagnóstico diferencial, não é totalmente fiável, dado que muitas adenopatias inflamatórias, sobretudo quando associadas a reacção fibrótica, podem ser duras e, inversamente, certas neoplasias podem cursar com gânglios de consistência elástica⁽¹⁾.

Na avaliação inicial de uma adenopatia, é muito importante a correcta localização dos gânglios e a determinação do número total de locais afectados. Devido à distribuição anatómica do sistema linfático de drenagem, é possível depreender qual o local mais provável da afecção⁽⁵⁾. Os gânglios cervicais drenam as estruturas profundas da cabeça e pescoço. Os gânglios axilares drenam a mama, pele e tecidos superficiais da zona

superior do tronco e dorso e os membros superiores. As linfadenopatias medias-tínica e abdominal são de reconhecimento radiológico, geralmente inacessíveis ao exame físico. Os gânglios inguinais drenam a pele e tecidos superficiais do tronco e dorso abaixo do umbigo,

nádegas, períneo, escroto, pênis, zona inferior da vagina e vulva e os membros inferiores. É igualmente possível conhecendo a localização e número de sítios existentes com adenomegalias conjecturar etiologias mais prováveis (Quadros 4 e 5)⁽⁵⁾.

Quadro 4

CAUSA		LOCALIZAÇÃO DOS GÂNGLIOS AFECTADOS			
		CERVICAL	MEDIASTÍNICO	ABDOMINAL	GENERALIZADO
BACTERIANA	S. aureus	•			
	Streptococcus Grupo A	•			•
	M. tuberculosis	•	•	•	•
	M. atípica	•	•	•	•
	Bartonella henselae	•	•	•	
	Bactéria anaeróbica	•			
	Bactéria entérica Gram negativa	•			
	Yersinia			•	•
	Actinomyces	•	•	•	
	Francisella tularensis	•			
	Sífilis	•			•
	Difteria	•			
	Brucelose				•
	Salmonella			•	
VÍRICA	Epstein-Barr	•		•	•
	Citomegalovírus	•			•
	Herpes simplex	•			
	Varicela	•			•
	Adenovírus	•		•	
	VIH	•			•
	Vírus herpes humano 6	•		•	•
	Sarampo	•			•
	Parotidite	•			
	Rubéola	•			•
	Coxsackie			•	
	Aspergilose	•			•
	FÚNGICA	Candidíase	•		
Criptococose		•	•		
Histoplasmose		•	•		•
Esporotricose		•			
Coccidioidomicose			•		
Blastomicose			•		
PARASITÁRIA	Toxoplasmose	•			•

Quadro 5

CAUSA		LOCALIZAÇÃO DOS GÂNGLIOS AFECTADOS			
		CERVICAL	MEDIASTÍNICO	ABDOMINAL	GENERALIZADO
ADQUIRIDA-MALIGNIDADE	Doença de Hodgkin	•	•	•	•
	Linfoma não- Hodgkin	•	•	•	•
	Leucemia	•	•		•
	Tumores da tiróide	•			
	Neuroblastoma	•			•
	Doença metastática	•	•	•	•
	Doenças linfoproliferativas		•		
	rabdomiossarcoma	•		•	
	Tumores da paratiróide	•			
	Carcinoma nasofaríngeo	•			
	Tumor de Wilms			•	
ADQUIRIDA-OUTRA	Doença do colagénio				•
	Síndrome de Kawasaki	•			•
	Sarcoidose		•		
	Diátese alérgica	•			•
	Imunodeficiências	•			•
	Histiocitose X				•
	Doenças de acumulação				•
	Doença do soro				•
	Histiocitose do seio com linfadenopatia volumosa				•
	Reticuloendoteliase				•
	Doença de Castleman	•	•	•	
	Quisto branquial	•			
CONGÉNITA	Higroma quístico	•			
	Quisto broncogénico		•		
	Quisto do ducto tiroglosso	•			
	Quisto epidermóide	•			
	Tumor do esternocleidomastoideu	•			

Quadro 5. - Causas não infecciosas de linfadenopatia na criança (Pediatric Clinics of North America 1998; 45(4): 875-88).

Contudo, no decurso da avaliação de uma adenomegalia, o receio de malignidade é uma constante, algumas vezes motivando o recurso precipitado a exames auxiliares de diagnóstico, outras vezes condicionando a perda da corrida contra o tempo por atraso no diagnóstico de malignidade. Os autores consideram que o modelo proposto por Oliver et al poderá ser um importante auxiliar na abordagem inicial das adenomegalias na criança .

Bibliografia

1. Knight PJ, Mulne AF, Vassy LE. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *Pediatrics* 1982; 69(4): 391-6.
2. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child*; 73: 476-9.
3. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of Malignancy in Childhood Peripheral Lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999; 10(24): 1447-52.
4. Grossman M, Shiramizu B. Evaluation of lymphadenopathy in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 68-76.
5. Kelly CS, Kelly RE. Lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(4): 875-88.
6. Winckler L, Oliveira ML, Heitor F, Lemos C, Bicho A, Baptista R. Adenopatias na criança. *Saúde Infantil* 1991; 13: 89-94.
7. Moreira C, Aguiar I, Rodrigues P, Coelho D, Chorão A. Adenomegalias. *Saúde Infantil* 2001; 23: 45-54.
8. Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan PG, Oski FA eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993: 1319-53.