



SCAN ME

LINFOMA DI HODGKIN ASSOCIATO A SINDROME NEFROSICA IN ETÀ PEDIATRICA: TECNICHE DI STUDIO IN TC E PET/TC

■ Dott. Varchetta Giovanni¹, Dott.ssa Tanzillo Paolina², Dott. Palma Marco³

¹ CTSRM – UOC Diagnostica per immagini-Presidio Ospedaliero Pausilipon, Napoli

² TSRM – Libero Professionista, Napoli

³ TSRM – Libero Professionista, Napoli

■ **KEYWORDS:** Linfoma di Hodgkin, Sindrome Nefrosica, Ecografia, TC, PET/TC

ABSTRACT

In Italia il linfoma di Hodgkin (LH) costituisce il 6% dei tumori ed il 43% di tutti i linfomi nella fascia di età compresa tra 0-14 anni ed è più frequente nei maschi. I pazienti con LH nella maggior parte dei casi presentano al momento della diagnosi linfadenopatie prevalentemente latero-cervicali e/o in sede toracica; invece, sono infrequenti una presentazione addominale e/o sintomi sistemici quali febbre, calo ponderale e sudorazioni notturne. Raramente il LH si manifesta con il quadro clinico di sindrome nefrosica (SN). In età pediatrica il tasso di incidenza annuale della SN è di 2-5 casi su 100.000 bambini e nei piccoli pazienti con meno di 8 anni è più frequente nei maschi; è solitamente idiopatica, ma esistono forme congenite o secondarie a glomerulonefriti e patologie sistemiche. La SN si associa al LH solo nell'1% dei casi. La nefropatia a lesioni minime è la patologia renale più comunemente riscontrata nei bambini con LH. La lesione glomerulare provoca l'incremento della permeabilità della parete dei capillari glomerulari e conseguenzialmente la SN si manifesta con proteinuria, ipoalbuminemia, diminuzione della pressione oncotica plasmatica e edema. Nel presente articolo descriviamo il caso raro di una bambina di 7 anni, giunta alla nostra osservazione con SN, che risultava resistente al trattamento con corticosteroidi. Dopo circa due mesi veniva diagnosticato un LH in addome.

INTRODUZIONE

La sindrome nefrosica è una patologia che colpisce i glomeruli, microscopici vasi sanguigni renali attraverso i quali viene filtrato il sangue. La SN porta a una quantità eccessiva di proteine escrete attraverso le urine, alla quale consegue un accumulo di liquidi (edema) all'interno dell'organismo unito ad un abbassamento dei livelli dell'albumina e all'innalzamento del livello dei grassi corporei. I soggetti affetti da SN presentano inoltre maggiore frequenza alla coagulazione del sangue e suscettibilità alle infezioni. La comparsa di edema costringe i reni ad un costante bilanciamento di sodio, per via di una minore quantità di liquidi nel flusso sanguigno. L'insorgenza della malattia può essere graduale o improvvisa e presentarsi a qualsiasi età. Più frequente nei bambini tra i 18 mesi e i 4 anni di età, con maggiore rappresentanza del sesso femminile. Nei soggetti anziani, i due sessi sono colpiti in egual misura.

SINDROME NEFROSICA: LE CAUSE

Primarie - Origine renale, lesioni minime, glomerulosclerosi focale segmentale, nefropatia membranosa
Diabete mellito
Lupus eritematoso
Glomerulonefrite
Farmaci – Antinfiammatori non steroidei (FANS)
Allergie – Punture da insetti, edera o quercia velenosa
Ereditarietà
Amiloidosi
Nefropatia HIV-correlata

Tra i sintomi più comuni troviamo: perdita di appetito, malessere diffuso, gonfiore di palpebre e testicoli dovuti a ritenzione idrica e sodica, dolore addominale, urina schiumosa. Nello specifico, è l'edema il sintomo maggiormente caratterizzante: può portare ad un gonfiore addominale in caso di ascite ed a gravi stati di dispnea nei casi di effusione pleurica. Altri sintomi sono da ricercare nel gonfiore delle labbra e, nei maschi, dello scroto. Durante il giorno, in posizione eretta, i liquidi tendono ad accumularsi nelle parti più basse del corpo (principalmente le caviglie), condizione che potrebbe mascherare una graduale atrofia muscolare.

La funzionalità renale può andare incontro ad un calo importante se la fuoriuscita di liquido dai vasi verso i tessuti riduce la componente liquida del sangue. Le conseguenze di questo status patologico possono portare a carenze nutrizionali dovute ad escrezione di nutrienti nelle urine e nei bambini si può assistere ad uno sviluppo stentato, con perdita di calcio osseo e deficienza di vitamina D, con inevitabile osteoporosi e fragilità di unghie e capelli. L'aumento della sensibilità alle infezioni potrebbe essere associato all'escrezione degli stessi anticorpi con le urine e ad un loro squilibrio produttivo.

OBIETTIVI

Analizzare il caso esaminato, descritto a seguire, ed i sintomi manifestati per procedere alla stesura di un adeguato piano terapeutico indirizzato ai pazienti in età pediatrica affetti da sindrome nefrosica associata a linfoma di Hodgkin.

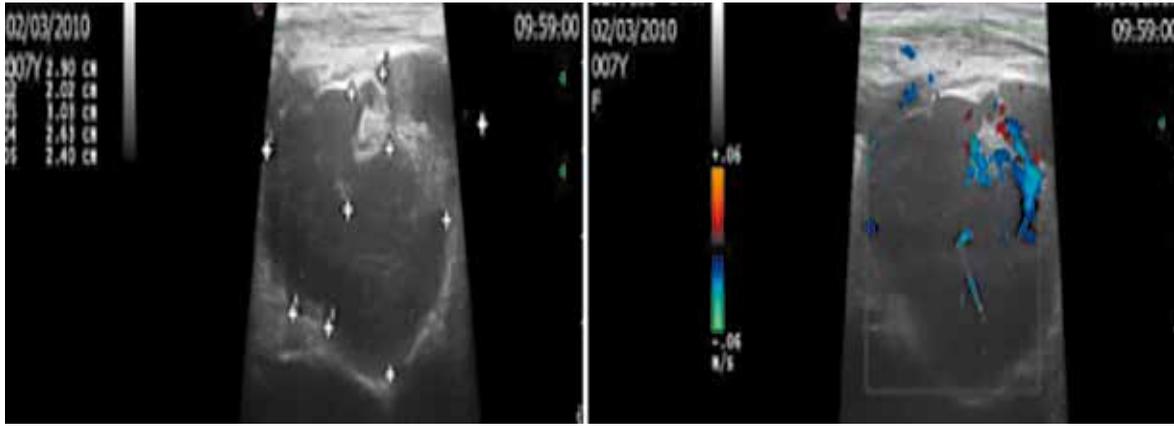


Figura 1 (a-b). Esame ecografico di dettaglio eseguito con sonda lineare (giugno). Presenza in fossa iliaca di sinistra di formazione ovalare solida, ipoecdogena, polilobata (a) e vascularizzata (b).

■ TRATTAMENTI

I pazienti affetti da SN vengono curati con trattamenti tempestivi delle infezioni (endocardite, malaria, sifilide), desensibilizzazione allergica e sospensione di farmaci. Nei pazienti affetti da proteinuria è indicata l'inibizione del sistema renina-angiotensina con ACE-inibitori o inibitori dei recettori dell'angiotensina II; il riscontro è una ridotta pressione sistemica e glomerulare. L'edema, tra i sintomi più decifitarsi, viene trattato con restrizione di sodio (< 2 g) e con diuretici dell'ansa nel caso in cui la restrizione di sodio si riveli inefficace o in presenza di sovraccarico idrico intravascolare. Nei casi più gravi può essere somministrata albumina EV seguita da diuretici dell'ansa per meglio monitorare lo stato dell'edema. In presenza di dislipidemia è consigliabile ridurre l'assunzione di grassi saturi e di colesterolo, mentre per l'ipercoagulabilità è indicato trattamento con anticoagulanti per tromboembolismo. Nei pazienti ad alto rischio di SN potrebbe essere necessario ricorrere alla nefrectomia bilaterale; lo stesso risultato può talvolta essere ottenuto con l'embolizzazione delle arterie renali. La dialisi viene praticata solo se necessaria.

Patogenesi dell'edema nella Sindrome Nefrosica	Teoria classica "Underfill"
Proteinuria	> 3.5 g/die (adulti) > 40 mg/h per m ² (bambini)
Ipodisprotidemia	- Protidemia totale < 5,0 g/dL - Albuminemia < 3 g/dL - Aumento proteine alfa-2 e beta - Riduzione delle gamma globuline
Edema	- Periorbitale - Declive - Generalizzato
Iperdislipidemia	Aumento colesterolo e trigliceridi
Lipiduria	Corpi ovali e/o birifrangenti
Trombofilia	- Perdita urinaria dei fattori IX e XI - Aumento fattori procoagulativi - Aumento livelli fibrinogeno - Aumento reattività piastrinica - Trombocitosi - Disfunzione endoteliale

■ MATERIALI E METODI

Riferimento ad un caso clinico raro, trattato dal presidio ospedaliero di rilievo nazionale A.O.R.N. Santobono-Pausilipon nel mese di aprile dell'anno 2017. Tecniche di studio effettuate con metodiche ECO, TC e PET.

■ IL CASO ESAMINATO

Una bambina di 7 anni effettua l'accesso all'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon nel mese di aprile 2017 per la comparsa improvvisa di edemi diffusi agli arti inferiori ed al volto. La paziente presenta inoltre aumento ponderale di circa 4 Kg rispetto al peso medio e scarso appetito. Le analisi del sangue praticate al pronto soccorso permettono di riscontrare ipoalbuminemia (1.4g/l) ed ipercolesterolemia (503 mg/dl), con annesso esame delle urine caratterizzato da importante proteinuria (>500mg/dl).

Nel sospetto di sindrome nefrosica la bambina viene ricoverata per i dovuti approfondimenti ottenuti tramite indagini strumentali e di laboratorio. L'ecografia dell'addome non mostra reperti patologici, mentre le analisi del sangue confermano la presenza di proteinuria nel range nefrosico (49373mg/24ore), ipercolesterolemia ed ipoalbuminemia. La paziente viene quindi sottoposta a terapia diuretica con furoseme e infusioni di albumina in maniera intermittente, associata a terapia steroidea a dosaggio pieno (prednisone 60 mg/die). La patologia inizia lentamente a regredire e dopo tre settimane la paziente viene dimessa in assenza di edemi improntabili ma in presenza di lieve proteinuria (2584mg/24ore). La paziente continua ad assumere presso il proprio domicilio prednisone (45mgr/die) e nel mese di giugno rientra a ricovero a causa della mancata remissione della SN e per la persistente presenza di proteinuria, accertati durante i regolari follow-up in day hospital.

Durante il secondo ricovero la paziente presenta febbre; ulteriori indagini mostrano un quadro proteico elettroforetico alterato, riduzione di albumina (34.2%) e delle gamma globuline (7.4%), incremento delle globuline α_2 (42.5%) e β_2 (7.5%) e un basso rapporto albumina/globulina (0,52). Inoltre, oltre alla ipercolesterolemia (366mg/dl), alla ipoalbuminemia (1.8g/l) ed alla proteinuria (4147mg/24ore), si aggiunge aumento degli indici di flogosi (globuli bianchi: $22.06 \times 10^3/\mu\text{l}$, VES: 96mm, proteina C reattiva: 90 mg/l), di colestasi (GGT 183 u/L, GPT 198UI/l) e piastrinosi (Plt:725000/ μl). A seguito di questo quadro clinico, si decide pertanto di eseguire una biopsia

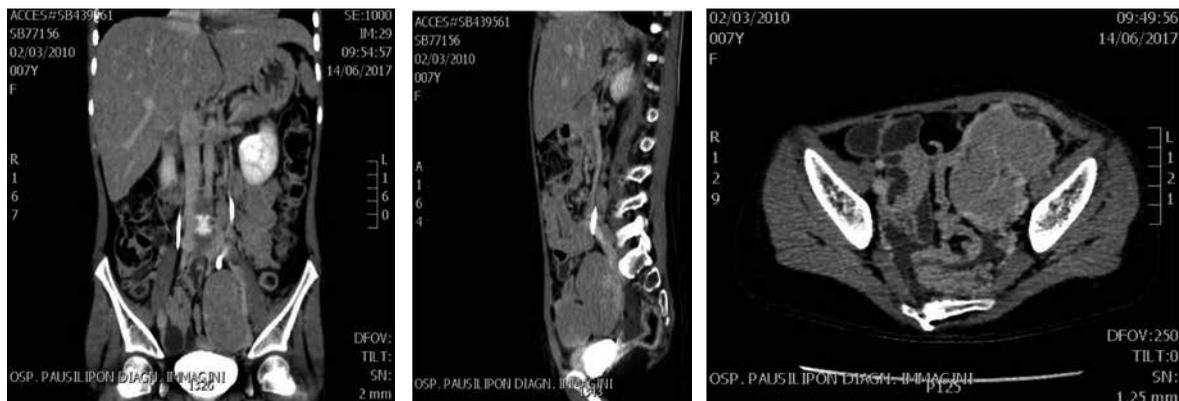


Figura 2 (a-b-c). TC dell'addome con mdc e.v. (giugno). Le immagini in MPR coronale (a) e MPR sagittale (b) mostrano a sinistra formazioni solide, che si estendono a colata dalla regione iliaca comune fino allo spazio iliaco-otturatorio. L'immagine in assiale (c) mostra in sede pelvica voluminoso conglomerato che anteriormente solleva lievemente la parete addominale (volume massa:147ml).

renale. L'esame ecografico dell'addome evidenzia a sinistra, in fossa iliaca ed in pelvi, formazioni nodulari solide, a margini polilobati, confluenti e vascolarizzate, compatibili con tumefazioni linfonodali; non si riscontrano ulteriori lesioni, in particolare ai reni FIG.1 (a-b). La paziente inizia quindi decalage steroideo passando alla somministrazione a giorni alterni ed esegue approfondimento diagnostico con esame TC total body con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto.

La TC conferma a sinistra la presenza di formazioni solide, di verosimile natura linfonodale, che si estendono a colata dalla regione iliaca comune sino allo spazio iliaco-otturatorio. In sede pelvica le lesioni confluiscono a formare un importante conglomerato che anteriormente impronta e solleva lievemente la parete addominale (volume massa:147ml). L'esame TC non evidenzia ulteriori reperti patologici (fig.2a-b-c). Pertanto, vengono eseguite due biopsie per via transcutanea: l'analisi istologica del campione renale, in cui erano presenti otto glomeruli, all'immunofluorescenza non mostra depositi di immunoglobuline e di frazioni del complemento. L'esame istopatologico dei frammenti tissutali prelevati in sede pelvica riporta la diagnosi di variante sclerosi nodulare di LH classico (fig.3a-b).

La paziente viene quindi trasferita presso il reparto di onco-ematologia ed arruolata nello studio clinico EuroNet-PHL-C2 per il LH classico. In base al protocollo standard esegue esame PET/TC senza mdc e.v., che mostra intensa captazione di 18F-Fluorodeossiglucosio (FDG) in corrispondenza della

neoformazione linfatica situata lungo l'asse iliaco di sinistra in sede pelvica (SUVmax 12.2). Inoltre, la PET/TC non evidenzia ulteriori sedi di assorbimento del radiofarmaco (fig.4a-b). Il linfoma viene classificato come stadio IIB secondo la stadiazione di Ann Arbor e la paziente inizia la chemioterapia con due cicli di OEPA (prednisone: 60mg/m²; vincristina: 1.5mg/m²; doxorubicina: 40mg/m²; etoposide: 125 mg/m²).

Nel mese di agosto, la bambina effettua la PET/TC ad interim (PET2) senza somministrazione e.v. di mdc, che mostra a sinistra in sede pelvica linfonodopatie iliache notevolmente ridotte di dimensioni e con tenue captazione di FDG (score Deauville 3). Inoltre, non sono evidenti ulteriori sedi di assorbimento del tracciante, ad eccezione di un disomogeneo incremento della captazione del radiofarmaco a carico del compartimento osteo-midollare, secondario al trattamento terapeutico (fig.5a-b). In base allo studio clinico EuroNet-PHL-C2, considerata adeguata la risposta all'ERA PET (Early Response Assessment), la paziente non effettua radioterapia, ma continua il trattamento con due cicli di COPDAC-28 (prednisone: 40mg/m²; dacarbazina: 250mg/m²; vincristina: 1.5mg/m²; ciclofosfamide: 500mg/m²).

Nel mese di ottobre, la paziente esegue TC total body con somministrazione e.v. di mdc che mostra lungo l'asse iliaco esterno di sinistra elementi linfonodali residui del diametro massimo fino a circa 1 cm in assenza di nuove lesioni linfatiche o extralinfatiche (fig.6a-b). Al contempo tutti i parametri clinico-laboratoristici rientrano nella norma ed in particolare

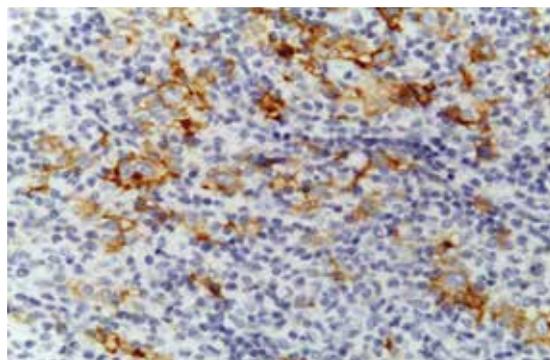
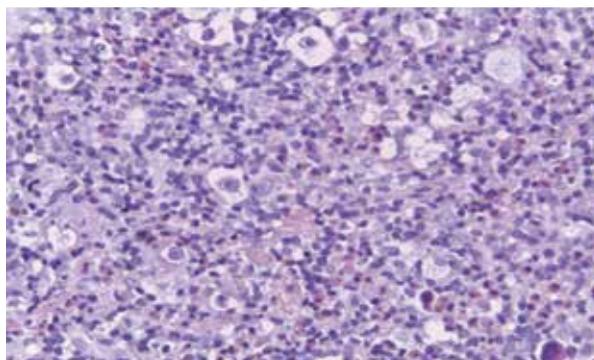


Figura 3 (a-b). Linfoma di Hodgkin classico, variante sclerosi nodulare (giugno). Cellule di Hodgkin e lacunari in un background di linfociti, istiociti ed eosinofili. EE (Ematossilina-Eosina) X400 (a). Positività immunoistochimica delle cellule diagnostiche per CD30. X400 (b).

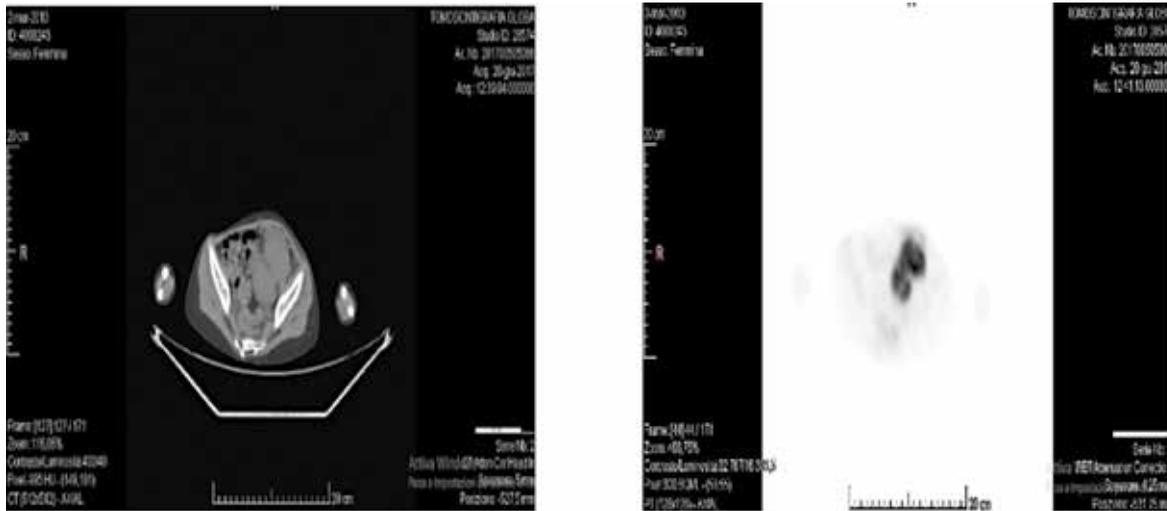


Figura 4 (a-b) PET/TC senza mdc e.v. (giugno). L'immagine assiale TC (a) mostra in pelvi, lungo l'asse iliaco di sinistra, voluminosa formazione solida con intensa captazione di FDG (b).

la sindrome nefrosica era completamente risolta. La paziente viene considerata in Remissione Completa ed a tutt'oggi, in corso di follow-up clinico, laboratoristico e strumentale non mostra ripresa di malattia.

■ TECNICA DI STUDIO IN TC E PET/TC

Negli ultimi dieci anni, la tecnologia che ruota attorno alla TC multidetettore si è evoluta in modi a dir poco sorprendenti, tanto da rendere la tomografia computerizzata una delle metodiche di prima scelta anche nell'approccio alla patologia pediatrica e in particolare nello studio del linfoma di Hodgkin associato a sindrome nefrosica. Tuttavia, bisogna tener conto dell'invasività biologica delle radiazioni ionizzanti e del rischio stocastico che ne deriva, soprattutto in pazienti pediatrici, i quali presentano un'elevata attività mitotica e si rivelano essere i soggetti maggiormente sensibili all'esposizione di Raggi X. È quindi indispensabile fare riferimento al principio ALARA (as low as reasonably achievable), acronimo inglese che indica un modo di procedere atto a minimizzare i rischi conosciuti mantenendo, al contempo, i livelli di esposizione più bassi possibili.

L'obiettivo primario è quello di ottenere immagini diagnosticabili e non immagini dalla qualità ottimale; ciò vuol dire che un certo tasso di rumore può essere accettabile se il quesito clinico riesce a trovare una risposta.

L'ottimizzazione degli esami TC con mezzo di contrasto richiede innanzitutto una solida conoscenza di tutti gli aspetti tecnici riguardanti i parametri di scansione, le tecniche di riduzione della dose e della corretta somministrazione di MDC intravenoso. Le dimensioni contenute e la carenza del grasso viscerale dei pazienti pediatrici cambiano inoltre l'interazione delle radiazioni ionizzanti con i tessuti, così come il loro tasso di assorbimento.

■ PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

Al fine di acquisire un esame ottimale, la preparazione del paziente deve essere curata in ogni particolare. Persino la componente psicologica del bambino, così come quella dei genitori, gioca un ruolo fondamentale. In caso di paziente psicologicamente instabile, è consigliabile che uno dei due genitori (preferibilmente il padre) lo affianchi prima, durante e successivamente lo studio. Questo riduce eventuali

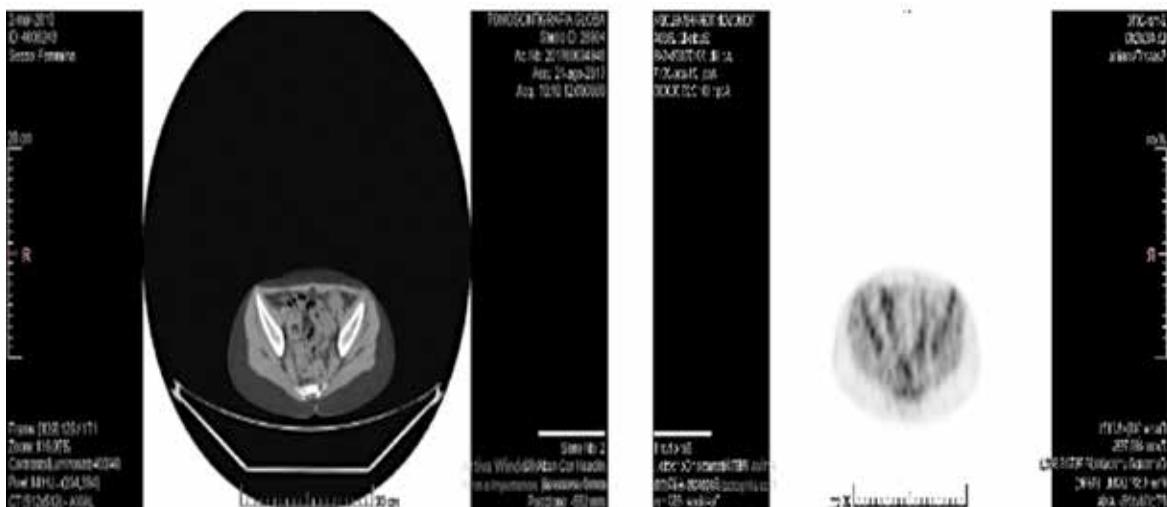


Figura 5 (a-b) PET/TC senza mdc e.v. (agosto). L'immagine assiale TC (a) mostra in sede pelvica di sinistra notevole riduzione volumetrica delle linfoadenopatie iliache, che mostrano debole captazione di FDG (score Deauville 3) (b). Si apprezza, inoltre, disomogeneo incremento della captazione del tracciante a carico della componente ossea del bacino (b).

problematiche legate ad uno stato di ansia, influenzando positivamente lo stato d'animo del bambino ed incrementando allo stesso tempo le probabilità di successo dell'indagine. Quando il paziente si rivela impossibile da gestire o scarsamente collaborante, è necessario procedere all'anestesia totale.

■ SOMMINISTRAZIONE DEL MEZZO DI CONTRASTO E PARAMETRI TECNICI

Per la somministrazione del mezzo di contrasto, a concentrazione variabile tra 240 e 400 mg I/ml, è preferibile utilizzare un iniettore automatico anziché procedere con un'iniezione manuale. A seconda della concentrazione del MDC varia anche la quantità dello stesso utilizzato per l'esame. Con MDC a concentrazione 300 mg I/ml si procederà con una somministrazione di 2.0 ml/kg; differentemente, MDC con concentrazioni da 370-400 prevedono di dosare le quantità seguendo la proporzione di 1,5 ml/Kg. Nei bambini i tempi di circolazione variano sensibilmente, il che rende difficile impostare ritardi adeguati per la scansione. In generale, un rate di somministrazione pari a 2,0 ml/s è sufficiente a soddisfare gran parte delle indicazioni pediatriche, specialmente in soggetti con età massima di 12 anni. Tuttavia, il bolus tracking è una tecnica altamente raccomandata, in particolar modo nella corretta acquisizione della fase arteriosa. L'esame TC con MDC per lo studio del linfoma di Hodgkin associato a sindrome nefrosica, a seconda della storia clinica del paziente, può prevedere uno studio bifasico o trifasico e persino trascurare l'acquisizione basale del distretto anatomico.

A causa delle dimensioni ridotte dei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti, è necessario fare riferimento ad una risoluzione spaziale più alta, in particolare lungo l'asse z. Questo può essere ottenuto scegliendo una collimazione sottile (0,6-1,25 con TC 64 strati), così da generare dati grezzi con risoluzione isotropica, consistenti in voxel di eguali dimensioni lungo tutte le dimensioni. Il FOV deve contenere la regione d'interesse: un FOV più piccolo porterà ad utilizzare pixel di dimensioni ridotte e quindi ad un incremento della risoluzione spaziale.

La scelta del pitch prevede di ridurre i tempi di scansione e di portare, di conseguenza, ad una diminuzione della dose per il paziente. Allo stesso tempo, è bene segnalarlo, la risoluzione spaziale diminuisce ad un incremento del pitch. La tecnica più utile allo scopo consiste nel tenere il pitch ad un valore <1 e, se necessario, diminuire manualmente la tensione al tubo. In gran parte dei pazienti pediatrici, nello studio dell'addome, 80-120 kVp sono più che sufficienti. Studi hanno confermato che i mA subiscono un dimezzamento ogni 4-6 cm di spessore nei pazienti pediatrici, a differenza dei 3,5-4 cm misurati nei pazienti adulti. Ciò è dovuto alla carenza di grasso viscerale nei pazienti giovani, che quindi è bene studiare tramite modulazione automatica della dose, differente a seconda della macchina utilizzata. I macchinari moderni fanno uso di tempi di rotazione del tubo molto brevi, che si aggirano intorno ai 0,3-0,5 s, caratteristica pressoché vantaggiosa nei bambini, maggiormente sensibili ad artefatti da movimento negli esami che prevedono apnea respiratoria o in pazienti sedati.

Parametri tecnici	TC Multistrato
MDC	240/400 mg I/ml
Rate di somministrazione	2.0 ml/Kg [300 mg I/ml] 1.5 ml/Kg [370-400 mg I/ml]
Collimazione	0,6 – 1,25 [TC 64 strati]
Pitch	< 1 con riduzione manuale della tensione al tubo
kVp	80-120 in modulazione automatica della dose
Tempo di rotazione	0,3 – 0,5 s

Nel settore dell'imaging ibrido, la PET/TC risulta essere largamente diffusa, soprattutto in campo oncologico. Come discusso anche in precedenza, bisogna tener conto degli effetti derivanti dall'utilizzo delle radiazioni; entrambe le metodiche, infatti, contribuiscono all'irradiazione totale del paziente. I protocolli PET/TC utilizzati per individui adulti devono essere modificati al fine di minimizzare i danni per ottenere al contempo un livello diagnostico utile all'indagine. Il protocollo prevede l'utilizzo di (18) F-FDG con attività correlata al peso (5.3 MBq/Kg) e tempi di acquisizione che si attestano sui 3-5 minuti.

■ RISULTATI E CONCLUSIONI

La sindrome nefrosica è ben nota come manifestazione paraneoplastica del LH ed occorre prestare attenzione alla presenza di proteinuria, talvolta unico sintomo presente. In età pediatrica l'associazione tra SN e LH è molto rara ed ha un'incidenza che non supera l'1% dei casi; tuttavia, la presenza di entrambe le patologie non altera significativamente la prognosi né dell'una né dell'altra. Il sottotipo istologico del LH più frequentemente associato alla SN è la variante sclerosi nodulare e la GLM è la patologia renale più comunemente riscontrata nei bambini con LH. Nel caso sottoposto all'attenzione dei lettori, la diagnosi istologica confermava sia la variante sclerosi nodulare del LH classico, sia la GLM. Non è ancora chiaro quale sia la causa della patologia renale in corso di linfoma, ma è stata ipotizzata una disfunzione dei linfociti T con rilascio anomalo di citochine e fattori di crescita in grado di alterare la permeabilità della membrana basale glomerulare. La SN, può precedere, coincidere o seguire la malattia ematologica rispettivamente nel 38%, nel 19% e nel 43% dei pazienti. Inoltre, la SN nei bambini con LH è intimamente legata all'attività del linfoma poiché entrambe le patologie recidivano nello stesso arco temporale. Nel nostro caso il LH si manifestava due mesi dopo la SN, ma quest'ultima può anche anticipare di ventuno mesi la neoplasia. La letteratura riporta che la maggior parte dei piccoli pazienti con SN e LH presenta linfadenopatie latero-cervicali, sovraclavari e/o mediastiniche, che sono la più comune manifestazione clinica della malattia di Hodgkin. Nel nostro caso la bambina mostrava linfonodi patologici in sede addominale retroperitoneale che nel LH sono presenti solo nel 3-4% dei casi. Nei bambini con SN e LH il trattamento specifico chemio e/o radioterapico della malattia ematologica è in grado di ottenere una remissione completa di entrambe le patologie, se quest'ultime si sviluppano contemporaneamente; invece, nei piccoli pazienti in cui la SN insorge prima

del LH la terapia steroidea è poco o per nulla efficace. Nel presente articolo abbiamo descritto il caso di una bambina di 7 anni con SN, inizialmente considerata idiopatica e curata con terapia steroidea. La paziente, in linea con quanto riportato in letteratura, aveva mostrato resistenza alla terapia steroidea ed in seguito aveva ottenuto la remissione completa sia della SN che del LH con la terapia specifica della malattia ematologica. In base allo studio clinico EuroNet-PHL-C2, dopo chemioterapia con due cicli di OEPA, considerata adeguata la risposta all'ERA PET, la paziente non aveva effettuato radioterapia, ma aveva continuato il trattamento con due cicli di COPDAC-28. Nel LH pediatrico l'esecuzione della PET/TC durante il trattamento, dopo pochi cicli di chemioterapia (interim), è uno strumento prezioso sia per misurare la chemiosensibilità del linfoma sia per selezionare i pazienti che non necessitano di radioterapia. Difatti, l'interim PET/TC distingue efficacemente pazienti non responders, a prognosi sfavorevole, che hanno bisogno di terapie più aggressive, ma anche più tossiche, dai responders, che sono a minor rischio di recidiva e che possono beneficiare di un regime terapeutico più blando senza

radioterapia, evitando le complicanze legate alle radiazioni ionizzanti. Furth et al., nei bambini con LH, riscontrano un valore predittivo negativo (VPN) della PET ad interim del 100% e pertanto, gli autori, concludono che una PET2 negativa è fortemente indicativa di sopravvivenza libera da malattia con prognosi eccellente. Dunque, lo studio clinico EuroNet-PHL-C2, in base all'alto VPN dell'utilizzo precoce della PET/TC in corso di chemioterapia, identifica il gruppo di pazienti nei quali la radioterapia può essere omessa senza riduzione dei tassi di guarigione. Attualmente, secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2, uno score di Deauville da 1 a 3 indica una PET2 negativa e ciò consente di selezionare circa l'80% dei piccoli pazienti che non hanno bisogno di trattamento radioterapico, come si è verificato nel nostro caso clinico. In conclusione, nei bambini con SN idiopatica resistente alla terapia steroidea, deve essere presa in considerazione una eziologia secondaria. In particolare, identificare la presenza di un linfoma occulto consente di fornire ai piccoli pazienti il trattamento terapeutico più adeguato ed efficace e di ottenere così la remissione completa sia della SN che del LH.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group, AIEOP Working Group. I tumori in Italia. Rapporto 2012. I tumori dei bambini e degli adolescenti. *Epidemiol prev.* 2013;37(1) Suppl 1:1-296.
2. Velez MC. Consultation with the specialist: lymphomas. *Pediatr Rev.* 2003; 24(11):380-6.
3. Abramson SJ, Price AP. Imaging of pediatric lymphomas. *Radiol Clin North Am.* 2008; 46(2):313-38.
4. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality Imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in Children. *Radiographics.* 2007; 27(5):1335-54. Review.
5. R. Lubrano, G. Guido. Capitolo 17- Nefrologia. In: Bonamico M. *Manuale di Pediatria Generale e Specialistica. Seconda Edizione Aggiornata.* Bologna: Società Editrice Esculapio 2017. p.363.
6. Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular Diseases in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):364-371.
7. Dakhane YR, Singh RK, Thapar RK. A Case of Hodgkin Lymphoma Presenting as Nephrotic Syndrome. *J Nepal Paediatr Soc.* 2016;36(1):72-74.
8. Stéphane JL, Deschênes G, Pêrel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, et al. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr.* 1997;156(3):239-242.
9. Besso L, Quercia AD, Daidola G, Burdese M, Colla L, Basso E et al. Lymphomatous renal involvement. *G Ital Nefrol.* 2010;27 Suppl 50:S34-9.
10. Espín López J, Galera Miñarro A, Bermúdez Cortés M, Llinares Riestra E, Fuster Soler J. Nephrotic syndrome and Hodgkins disease, a rare association. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(1):77.
11. Sfrijan D, Tieranu I, Necula I, Popa L, Balgradean M. *Maedica. Nephrotic Syndrome, Paraneoplastic Syndrome Associated to Hodgkin Lymphoma.* *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):64-67.
12. Farruggia P, Trizzino A, Maringhini S, Grigoli A, Sapia C, D'Alessandro M et al. Hodgkin lymphoma and nephrotic syndrome in childhood. *Indian J Pediatr.* 2010;77(10):1147-9.
13. Büyükpamukçu M, Hazar V, Tinaztepe K, Bakkaloğlu A, Akyüz C, Kutluk T. Hodgkin's disease and renal paraneoplastic syndrome in childhood. *Turk J Pediatr.* 2000;42(2):109-14.
14. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* 1986; 30(4): 465-73.
15. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006;69(12):2251-60.
16. Pourtsidis A, Doganis D, Baka M, Varvoutsis M, Kosmidis H. Nephrotic syndrome and Hodgkin lymphoma in children. Report of two cases. *Hippokratia.* ;18(4):373-5.
17. Aggarwal N, Batwara R, McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, Savin VJ. Serum permeability activity in steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome is abolished by treatment of Hodgkin disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):826-9.
18. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Apr;70(1):39-58.
19. Peregud-Pogorzelski J, Brodkiewicz A, Szychoł E, Zakowska A. Hodgkin's disease-the rare cause of nephrotic syndrome in children. *Ann Acad Med Stetin.* 2008;54(3):10-2.
20. Cheptou M, Pichault V, Campagni R, Vodoff MV, Fischbach M, Paillard C. Hodgkin disease revealed by a nephrotic syndrome: A case report. *Arch Pediatr.* 2015;22(12):1268-71.
21. Brillantino C, Rossi E, Buffardi S, Bignardi E, Coppola M, Minelli R, Zeccolini R, Zeccolini M. Il ruolo dell'imaging nel linfoma di Hodgkin in età pediatrica: stato dell'arte. *Il Giornale Italiano di Radiologia Medica* 2018;5(3):372-91.
22. Uslu L, Donig J, Link M, Rosenberg J, Quon A, Daldup-Link HE. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies. *J Nucl Med.* 2015;56(2):274-86.
23. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S et al. Early and late therapy response assessment with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4385-91.