

# ANALIZA COMPARATIVĂ A PARTICULARITĂȚILOR CLINICE, ASPECTELOR PATOGENICE ȘI ELECTROFIZIOLOGICE ALE NEUROPATIILOR ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNNE HODGKIN ȘI NON-HODGKIN

Evelina Gherghelegiu, Mihail Gavriluc, Ion Corcimaru

Catedra Neurologie, Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie  
USMF "N. Testemițanu"

## Summary

### *Comparative analysis of clinical peculiarities, pathogenic aspects and electrophysiological patterns of neuropathies in malignant Hodgkin and non-Hodgkin Lymphomas*

Peripheral nervous system involvement due to Hodgkin and non-Hodgkin malignant lymphomas, register significant clinical heterogeneity. The type, severity and extension of nervous system impairment are appreciated by electrophysiological study. The objectives of the study are to analyze and compare clinical peculiarities, pathogenic aspects and electrophysiological patterns of neuropathies in malignant Hodgkin and non-Hodgkin Lymphomas.

## Rezumat

Implicarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne Hodgkin și non-Hodgkin, înregistrează o varietate clinică semnificativă. Tipul de afectare, severitatea și extinderea leziunilor de sistem nervos periferic se apreciază electrofiziologic. Scopul studiului constă în analiza comparativă a particularităților clinice, aspectelor patogenice și electrofiziologice ale neuropatiilor asociate limfoamelor maligne Hodgkin și non-Hodgkin.

## Actualitatea

Limfoamele maligne, plasate pe locul doi după cancerul pulmonar, înregistrează o incidență de 5-15% de afectare a sistemului nervos central și periferic. Incidența limfoamelor maligne Hodgkin (LH) și non-Hodgkin (LNH) în Republica Moldova a constituit în 2009 6,12% din toate cancerurile înregistrate. Incidența limfoamelor maligne în SUA este de 3,5 la 100000 populație, ceea ce reprezintă 8% din toate cancerurile noi înregistrate anual, mortalitatea fiind de 10,3%. Spre comparație, în România se înregistrează anual peste 1300 de cazuri noi de LNH. Limfoamele maligne înregistrează 55,6% din toate cancerurile de origine hematopoietică. Suferă preponderent adulții cu vârste cuprinse între 45-60 ani. Conform Cancer Research<sup>1</sup> pe parcursul ultimilor 20 ani (1988-2007) incidența pe glob a LNH a crescut cu 35%, iar unele surse vorbesc chiar de creștere de 80% de la începutul anilor 70. Dacă creșterea numărului de cazuri de îmbolnăvire se va menține în aceleași cote, până în 2025 incidența limfomului malign va fi similară cu cea a cancerelor de sân, colon, plămân sau piele. Limfoamele maligne se plasează pentru considerații de diagnostic diferențial în orice neuropatie de etiologie obscură. Grad de alertă maximă e necesar în diagnosticul leziunilor de sistem nervos, ce clinic și evolutiv nu se încadrează în paternelle clasice de prezentare. Dificultăți diagnostice de constatare a unei neuropatii asociate limfoamelor maligne cel mai frecvent survin din următoarele cauze: alterarea nervoasă periferică în limfoame e atipică și frecvent asimptomatică; leziunile pot surveni anterior manifestărilor clinice a limfomului, sau să se dezvolte pe parcurs, chiar și în remisii clinice de durată; paternul clinic e pe cât de variat, pe atât de puțin studiat.

## Obiectivele

Lucrarea prezintă o analiză comparativă a particularităților clinice, aspectelor patogenice și electrofiziologice ale neuropatiilor asociate limfoamelor maligne Hodgkin și non-Hodgkin.

---

<sup>1</sup> [www.info.cancerresearchuk.org](http://www.info.cancerresearchuk.org)

Obiectivele lucrării s-au redus preponderent la:

1. Compararea paternelor clinice și electrofiziologice ale neuropatiilor dezvoltate în cadrul limfoamelor maligne;
2. Estimarea corelației dintre expresia și tipul procesului limfomatos primar și neuropatiile înregistrate;

### **Material și metodă**

Au fost examinați 46 pacienți cu LNH și 23 pacienți cu LH, depistați primar, cu diagnostic confirmat morfologic. Variațiile de vârstă au constituit 17-74 ani. Coraportul femei:bărbați e de 3:1. La toți pacienții incluși în studiu, la momentul examinării a fost absentă radio- și polichimioterapie. S-au precăutat leziuni de nervi periferici (mononeuropatie, polineuropatie) și nervi cranieni. Cercetarea a utilizat următoarele metode de examinare și investigare a pacienților selectați pentru studiu:

1. Examenul clinic neurologic al pacienților
2. Examenul forței musculare conform scalei Medical Research Council (MRC)
3. Examine de laborator
4. Examenul neuroimagic
5. Scorul total neuropatic (în baza examenului clinic și electrofiziologic)
6. Examenul de stimulodectecție standard
7. Prelucrarea statistică prin metode standard de analiza statistică variațională

### **Rezultate**

Rezultate desfășurate ale cercetării au fost prezentate în publicații anterioare<sup>2</sup>. Acest raport conține analiza sumară comparativă a rezultatelor obținute în baza studiului efectuat. S-au constatat următoarelor aspecte:

1. Cel mai frecvent, sistemul nervos periferic suferă în cadrul LNH. Alterarea nervilor cranieni și periferici e extrem de rară în cadrul LH (2 din 23 pacienți analizați).
2. În LNH cel mai des a fost stabilit diagnostic clinic cert de polineuropatie distală senzitivă-motorie cu deficit predominant senzorial confirmat electrofiziologic.
3. Implicarea nervilor periferici ale membrilor în LNH cel mai frecvent poate fi explicată prin extinderea tumorii primare ganglionare spre țesuturile adiacente.
4. Alterarea periferică în LH e preponderent de natură disimună paraneoplazică, clinic manifestându-se prin neuronopatie senzorială autoimună.
5. Atât în LNH cât și LH, pacienții examinați nu prezentau acuze specifice subiective, sugestive unei neuropatii.
6. Examenului electrofiziologic confirmă diagnosticul de polineuropatie, sugerând o implicare predominant axonală la 1/3 din pacienții analizați cu LNH. S-au constatat majorarea latenței distale, diminuarea vitezei de conducere în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici, și prelungirea latenței undeii-F.
7. În majoritatea cazurilor de neuropatii confirmate prin examen electrofiziologic, suferea conductibilitatea în fibrele senzitive ale n. sural și cele motorii ale n. peronier.
8. Măinile nu se implică decât foarte rar, la circa 1/10 din pacienții supuși studiului;
9. În 6 din 10 pacienți semnele neurologice au anticipat diagnosticarea tumorii cu câteva luni.
10. Este caracteristică o asimetrie evidentă de instalare a simptomelor.
11. Evoluția polineuropatiei asociată LNH este relativ benignă.
12. Alterări ale nervilor cranieni (focale și izolat), de divers grad de afectare, au fost depistate la aproximativ 1/3 din pacienții cu LNH și la nici un pacient cu LH. Cel mai

---

<sup>2</sup> Analele Științifice ale USFMS „N. Testemițanu” 2010.

frecvent pacienții acuzau alterarea mirosului și amorțire ușoară a obrazului, dar s-a mai constatat și afectarea nervului optic, oculomotor, abducens, trigemen (preponderent ramura II) și facial.

### **Discuții**

Istoricul cercetării alterărilor nervoase în cadrul cancerelor nu depășește 30 ani. Luând în considerație faptul că incidenței cancerului în lume îi revine locul II în structura morbidității, această problemă rămâne însă foarte actuală. Studiul ultrastructural, imunohistochimic și imunologic al neuropatiilor periferice asociate limfoamelor a permis elucidarea mai multor mecanisme de lezare: infiltrare directă, alterare paraneoplazică, proces metabolic sau infecțios, efect advers al terapiei anticanceroase prin chimie sau radioterapie. Uneori, alterarea nervoasă rezultă din combinarea mai multor mecanisme de afectare. Acest lucru permite o diagnosticare mai timpurie a maladiei de fon cu aplicarea precoce a tratamentelor disponibile și îmbunătățirea pronosticului de viață pentru pacient. Majoritatea complicațiilor nervilor periferici se datorează LNH, ce infiltrază nervii periferici inducând leziuni axonale în 4-6% cazuri (Huges, 1993). LNH afectează nervi cranieni, rădacini medulare, plexuri nervoase și nervi periferici cauzând plexopatii, mononeuropatii, polineuropatii sau neuropatii generalizate. Aceste neuropatii amintesc mononeuropatia asimetrică multiplex sau proces generalizat precum ar fi poliradiculoneuropatia cronică demielinizantă (PCID). La infiltrarea difuză a sistemului nervos de către limfoamele maligne, este folosit termenul de neurolimfomatoză. În contrast cu LNH, LH, infiltrază nervii periferici mult mai rar (3% conform Huges, 1993). Conform datelor literaturii, mai frecvent, LH crează alterări imunologice ale nervilor periferici, gen sindromul Guillen-Barre (SGB). Rar dar se întâlnesc și alterări autoimune precum plexopatia brachială, neuropatia secundară secreției de imunoglobulină monoclonală și vasculită a nervilor periferici. Spre regret studiul prezentat nu a depistat entități clinice disimune. Entitățile clinice disimune sunt foarte rare, necesitând diferențiere precaută de alte condiții tumorale. Acest lucru poate fi atins prin utilizarea examenului electrofiziologic de testare a nervilor periferici, examinarea lichidului cefalorahidian și biopsii nervoase. Alte limfoame maligne rare gen limfomul intravascular și microglobulinemia Waldenstrom deasemenea înregistrează alterări de sistem nervos periferic. Dar acest tip de alterări sunt extrem de heterogene din punct de vedere clinic și induc grave dificultăți diagnostice, înrăutățind de altfel considerabil și pronosticul. Unele entități clinice de implicare periferică în limfoamele maligne, precum ar fi neuropatia periferică axonală sensor-motoră, sunt frecvent întâlnite, și de cele mai dese ori nu sugerează un proces tumoral de fon. Se crează confuzii diagnostice, ce plasează limfoamele pentru considerații de diagnostic diferențial în orișice neuropatie de etiologie obscură. Deoarece aceste entități clinice pot fi asociate atât în cazurile de diagnostic de limfom prestabilit cât și nestabilit, o structurare clinică pe entități ale acestor tipuri de alterări rămâne extrem de importantă. Conform reviziei clinice efectuat de J. Kelly și D. Karcher (2005), afectarea sistemului nervos periferic în limfoame maligne este mult mai rară comparativ cu afectarea sistemului nervos central. Incidența e mai mare în LNH predecesoare din celulele B, fiind mult mai rară la cele din celule T. Vallat (1993) menționează că incidența neuropatiilor asociate hemopatiilor e de 7% aproximativ, iar implicarea nervoasă în acest caz oferă posibilitatea de diagnostic al hemopatiei sau poate fi complicația directă a acesteia. Totodată, autorul menționează corelația cauză-efect dintre neuropatie și hemopatie fiind una dificilă. Antoine (2007) confirmă faptul că implicarea sistemului nervos periferic în cancer e frecventă și pot fi lezați nervii cranieni, nervii periferici și rădăcinile nervoase precum și ganglionii sensori, neuronii motori periferici și joncțiunile neuro-musculare inclusiv. Printre entitățile clinice periferice, mai frecvent se diagnostichează neuropatiile sensorii, motorii, senso-motorii, neuropatii autonome și mononeurită. Aceste entități clinice se pot prezenta izolat sau ca proces generalizat, cu implicarea mai multor compartimente nervoase periferice. Autorul menționează aceleași mecanisme de lezare precum ar fi infiltrarea tumorală,

toxicitatea tratamentelor anticanceroase, perturbările metabolice și nutriționale, cahecsia, infecțiile virale și alterarea paraneoplazică. Krarup (2002) pledează pentru utilizarea examenului electroneurofiziologic desfășurat, care e accesibil, inofensiv și de neînlocuit în cazul leziunilor de orișice origine a sistemului nervos periferic. Buschbacher (2006) susține această idee, sugerând tehnici suplimentare de examinare a nervilor periferici, inclusiv și cranieni. Viala (2006) menționează necesitatea determinării exacte a mecanismului de instalare a neuropatiei, ca factor important în stabilirea opțiunilor terapeutice și ameliorării pronosticului general al maladiei. Beltrán Beltrán (2001) menționează o incidență mai sporită a leziunilor nervoase asociate limfoamelor înalt nediferențiate și grad sporit de avansare a tumorei. Studiul prezentat confirmă aceasta, înregistrând o incidență înaltă a complicațiilor nervoase în cadrul formelor blastice nediferențiate și o incidență minimă de leziuni periferice în formele prolimfocitare diferențiate. Este important de menționat și faptul că aceste complicații nervoase se înregistrează preponderent la pacienții tineri, explicația acestui fenomen rămânând deocamdată obscură. Rămâne de importanță majoră excluderea altor cauze, frecvent asociate patologiilor oncologice, precum ar fi infecția zosteriană și efectele adverse ale radio- și chimioterapiei.

### **Concluzii**

Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne este relativ rară și studiul prezentat confirmă acest lucru. Cel mai frecvent totuși, pacienții cu limfom prezintă semne subclinice de lezare a nervilor periferici, preponderent în membrele inferioare, clinic exprimate prin neuropatie distală sensor-motoră. O predominanță semnificativă a polineuropatiei a fost înregistrată la pacienții cu limfoame non-Hodgkin, semnele neurologice anticipând diagnosticarea tumorei cu câteva luni. În pofida descrierilor exhaustive în literatura de specialitate a mecanismelor de alterare nervoasă în limfoame, elucidarea lor practică rămâne și în continuare a fi dificilă. Examenul electroneurofiziologic desfășurat, de rând cu examinarea lichidului cefalorahidian și a biopsiei nervoase facilitează considerabil stabilirea diagnosticului. Diagnosticarea precoce a leziunilor de sistem nervos periferic în limfoamele maligne permite avantajarea netă a pacientului din punct de vedere a pronosticului, oferind șanse mai sporite de supraviețuire prin debutul cât mai precoce a intervențiilor terapeutice antilimfom. Pronosticul general al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne depinde în mare măsură de simptomatologia limfoamelor propriu-zise decât de manifestările neurologice și localizarea tumorală.

### **Bibliografie**

1. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol.* 2007 Jan;6(1):75-86. Review. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2007
2. Beltrán Beltrán S, de Tomás Labat ME, Ferreras Fernández P. Primary Ki-1 positive anaplastic large cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung. A case study and review of the literature. *An Med Interna.* 2001 Nov;18(11):587-90. Review. Spanish.
3. Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *CurrOncol Rep.* 2005 Jan;7(1):61-5. Review. PubMed PMID: 15610688.
4. Huges R, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *Journal of the royal society of Medicine,* 87 (9): 526-530 Sep. 1994. ISSN: 0141-0768
5. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J. Neurology* 2002. 249: 651-661.
6. Kelly JJ; Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: A clinical review. *MUSCLE & NERVE,* 31 (3): 301-313 MAR 2005. ISSN: 0148-639X
7. Vallat JM, Bordessoule D, Jauberteau MO, Demascarel HA, Tabaraud F, Vallat AV. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies – 13 cases. *BRAIN,* 118: 1233-1245 Part 5 OCT 1995. ISSN: 0006-8950

8. Viala K. Neurological complications of lymphomas. Rev Neurol (Paris). 2006 Dec;162(12):1273-8. Review. French. PubMed PMID: 17151523.

## **MIGRENĂ ASOCIATA LA PACIENȚI CU TULBURĂRI NEUROCOGNITIVE**

**Igor Usturoi, Olga Diacova, Maxim Vasian, Ion Moldovanu**

Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *Associated migraine in patients with neurocognitive dysfunctions*

Detailed study of all clinical data in patients with neurocognitive dysfunctions and associated migraine gives essential information about the patient's neurological status. The results of the analysis show that there are differences in these two groups of patients. This trial allows understanding the interrelations of cognitive disorders with migraine and the physiopathology of headache in both groups of patients. It will help to define the algorithm of evaluation the patient's status for optimal treatment.

### **Rezumat**

Studiul detaliat a tuturor datelor la pacienții cu tulburări neurocognitive cu / fără migrenă asociată relevă o imagine clară despre statutul neurologic al bolnavului. Rezultatele prezentei analize demonstrează prezența unor deosebiri în aceste două categorii de bolnavi. Studiul a permis înțelegerea legităților interrelației migrenei și a tulburărilor cognitive, precum și elucidarea fiziopatologiei cefaleei la ambele grupe de pacienți. Aceasta va servi drept ajutor în aprecierea adecvată a evaluării stării pacientului pentru stabilirea tratamentului optimal.

### **Actualitatea**

Durerea de cap (cefaleea sau cefalalgia) este una dintre cele mai frecvente acuze, prezentate medicului de către pacienți. Circa 90% din populația Europei și a SUA suferă periodic de cefalee. În majoritatea cazurilor cefaleele sunt primare, adică fără modificări cerebrale organice și doar în 8-10% din cazuri, cauza durerilor de cap este o maladie severă a creierului (tumoare, traumatism craniocerebral, ictus cerebral, neuroinfecții etc.). [10]

Migrena este o tulburare neurovasculară complexă, caracterizată prin accese recurente de cefalee, care diferă ca intensitate, frecvență și ca durată.

### **Scopul**

Constă în cercetarea asocierii migrenei la pacienți cu tulburări neurocognitive și analiza publicațiilor studiate. Au fost analizate multiple lucrări științifice privind dezvoltarea migrenei și asocierea ei cu diferite tulburări cognitive: anxietate, depresie, agitație, și confuzie, deficitul de memorie, în funcțiile executive, și în unele aspecte ale atenției și dereglări de memorie verbală. Lucrarea se bazează pe studierea rezultatelor morfologiei creierului cu ajutorul metodelor imagistice moderne, în particular MRI și analiza rezultatelor studiilor efectuate privind asocierea disfuncțiilor cognitive la pacienți cu migrenă.

### **Introducere**

#### *Migrena și cefaleea*

Migrena este o cefalee de tip idiopatic caracterizată prin atacuri de cefalee moderate sau severe, des unilaterale sau pulsatile, care sunt de regulă agravate prin activitatea fizică. [7] Atacurile unice sunt însoțite de pierderea apetitului (aproape în toate cazurile), greața (80%), vomă (40-50%), fotofobia (60 %), fonofobia (50%) și sensibilitatea la miros (10%) Dacă