

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.833/.85:616-006.441(043.2)

GHERGHELEGIU EVELINA

**NEUROPATII ÎN LIMFOAMELE MALIGNNE: ASPECTE
CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de neurologie nr. 1 și a Disciplinei de hematologie,
Departamentul Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Conducător științific:

Gavriliuc Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Consultant științific:

Corcimaru Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
academician al AȘM

Referenți oficiali:

Robu Maria, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Railean Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Componenta Consiliul științific specializat:

Hadjiu Svetlana, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Zota Eremei, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Țurea Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Sacără Victoria, doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător

Lisnic Vitalie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea tezei va avea loc în data de *10 aprilie 2024, orele 14:00*, în ședința Consiliului științific specializat D 321.05-24-4 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr. 165, Sala de conferințe nr. 205, mun. Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Rezumatul a fost expediat la 07 martie 2024.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

Zota Eremei, dr. șt. med., conf. univ.

Conducător științific:

Gavriliuc Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Autor:

Gherghelegiu Evelina

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	5
CONȚINUTUL TEZEI	8
1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATII ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNNE: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, DE PROGNOSTIC ȘI NEUROFIZIOLOGICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ	8
2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE	9
2.1. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor	9
2.2. Formula de calcul a eșantionului și criteriile de includere și excludere	9
2.3. Designul general al cercetării și diagrama de flux a pacienților	10
3. CARACTERISTICI GENERALE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMIOLOGIA CLINICĂ, NEUROFIZIOLOGIE, ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A NEUROPATIILOR ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNNE	10
3.1. Caracteristici generale ale pacienților examinați	12
3.2. Semiologia clinică și neuroelectrofiziologică a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne ...	13
3.3. Rezultatele evaluării obiective a pacienților cu neuropatii asociate LNH și LH	14
3.4. Rezultatele examenului electrofiziologic al neuropatiilor asociate la pacienții cu limfoame maligne.....	16
3.5. Analiza scorului neuropatic la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne	19
3.6. Semiologia clinică a neuropatiilor craniene asociate la pacienții cu LM	19
4. ALGORITMUL OPTIMIZAT DE EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC AL PACIENȚILOR CU NEUROPATII ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNNE ÎN FUNCȚIE DE MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL ELECTROFIZIOLOGIC, EVOLUȚIA ÎN TIMP ȘI CALITATEA VIEȚII PE FUNDALUL MALADIEI DE FOND	21
4.1. Aprecierea calității vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne	21
4.2. Determinarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice	21
4.3. Descrierea grupurilor clinice fenotipice de neuropatii asociate limfoamelor	22
4.4. Algoritmul optimizat de evaluare și diagnostic a neuropatiilor asociate LM	23
CONCLUZII GENERALE	25
RECOMANDĂRI PRACTICE pentru medicii hematologi, neurologi și generaliști	25
BIBLIOGRAFIE (selectivă)	26
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI, A BREVETELOR ȘI A FORURILOR ȘTIINȚIFICE LA CARE AU FOST PREZENTATE REZULTATELE CERCETĂRII	27
ADNOTARE	29
ANNOTATION	30
АННОТАЦИЯ	31

LISTA ABREVIERILOR

AIDP	poliradiculoneuropatia inflamatorie acută inflamatorie demielinizantă (l. engl. <i>Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy</i>)
ALLC	limfom anaplastic din celule mari (l. engl. <i>Anaplastic lymphoma with large cells</i>)
AMAN	neuropatia axonală motorie acută (l. engl. <i>Axonal motor acute neuropathy</i>)
AMSAN	neuropatia axonală motorie și senzorială acută (l. engl. <i>Axonal motor sensory acute neuropathy</i>)
BC	bloc de conducere
CD	cluster de diferențiere
CIAP	polineuropatie axonală cronică idiopatică (l. engl. <i>Chronic idiopathic axonal polyneuropathy</i>)
CT	tomografie computerizată
DADS	neuropatie distala simetrică demielinizantă, (l. engl. <i>Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy</i>)
DLBCL	limfomul B-celular difuz din celule mari
DT	dispersie temporală
ECOG	the Eastern Cooperative Oncology Group
EMG	examen electromiografic
ES	eroare standard
ESD	examen de stimulodetecție
FLIPI	indexul de prognostic internațional al LNH folicular (l. engl. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>)
GMSN	gamapati monoclonală de semnificație nedeterminată
GRD	ganglionii rădăcinii dorsale
Î	intervalul de încredere
IMSP	instituție Medico-Sanitară Publică
INCAT	grupul de studiere a cauzei și tratamentul neuropatiilor inflamatorii (l. engl. <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group</i>)
IPI	indexul de prognostic internațional
ISS	scorul sumar senzorial (l. engl. <i>Total Sensory Score</i>)
ITL	indicele terminal de latență
LCR	lichid cefalo-rahidian
LDM	latența distală motorie
LF	latența undei F
LI	limfom intravascular
LIN	limita inferioară normală
LNH	limfom non-Hodgkin
LSN	limita superioară normală
MAG	glicoproteina asociată mielinei (l. engl. <i>Myelin associated glycoprotein</i>)
MRC	scală pentru evaluarea forței musculare (l. engl. <i>Medical Research Council</i>)
MS	membre superioare
NINDS	scală pentru evaluarea reflexelor osteotendinoase (l. engl. <i>National Institute of Neurological Disorders & Stroke</i>)
NL	neurolimfomatoza
NS	neuropatii senzoriale
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONLS	scala limitării neuropatice globale, (l. engl. <i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i>)
OR	rația Odds
PAMC	potențial de acțiune muscular compus
PANS	potențial de acțiune a nervului senzitiv
PDIC	polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică
PESS	potențialele evocate somatosenzitive
REAL	clasificări revizuite a limfoamelor europene americane (l. engl. <i>A Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SNC	sistemul nervos central
SNP	sistemul nervos periferic
VCM	viteza de conducere motorie
VCS	viteza de conducere senzorie

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Limfoamele maligne, poziționate pe locul V-VI în structura maladiilor oncologice [7], înregistrează o incidență majoră de afectare a sistemului nervos central și periferic, clasându-se pe locul doi după cancerul pulmonar [3] după frecvența de instalare a acestora. Conceptul despre posibilitatea dezvoltării unei neuropatii în cadrul cancerelor a fost pentru prima oară introdus de Denny Brown în 1948 [1]. Pentru comparație, în Republica Moldova, conform datelor Biroului Național de Statistică publicate și actualizate la 26.07.2023 pe site-ul <https://statbank.statistica.md/>, incidența hemoblastozelor în anii 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 și 2022 a respectat o dinamică fluctuantă de respectiv 802, 613, 628, 536, 528 și 540 de cazuri noi la 100.000 de locuitori [8]. Conform publicațiilor mai recente ce au în vizor Republica Moldova [30], în anul 2021, hemoblastozele au constituit 6,2% din totalul cazurilor noi de tumori maligne, limfomul Hodgkin fiind diagnosticat în 10,04% din cazuri, iar limfoamele non-Hodgkin în 31,63%.

Neuropatia periferică constituie o entitate nozologică frecvent întâlnită în populația generală, afectează persoanele în vârstă aptă de muncă, implicând cheltuieli semnificative cauzate de costul investigațiilor, tratament, reabilitare [2]. Studiile populaționale indică o prevalență impunătoare de 14% la persoanele de peste 40 de ani, adică o prevalență similară migrenei [21]. Neuropatia periferică poate fi cauzată de o varietate de factori, inclusiv cancerul și tratamentele asociate, cum ar fi chimioterapia și radioterapia [12]. Incidența neuropatiei periferice variază în funcție de tipul de cancer și de tratamentul utilizat [9]. În general, neuropatia periferică este mai frecventă în cazul cancerelor hematologice, cum ar fi limfoamele maligne și mielomul multiplu [13].

În cazul limfoamelor maligne, neuropatia periferică poate fi cauzată de cancerul în sine sau de tratamentele utilizate pentru a-l trata, cum ar fi chimioterapia și radioterapia [27]. De asemenea, anumite tipuri de chimioterapie, cum ar fi taxanele și vinca-alcaloizii [28], sunt mai susceptibile să cauzeze neuropatie periferică decât altele [29]. Recidivele patologiei de fond influențează doar negativ evoluția bolii, calitatea și durata vieții acestor bolnavi [18]. Și situația se agravează amplificat, în cazul patologiei neurologice asociate [10]. Astfel, alterarea sistemului nervos în limfoamele maligne prezintă o problemă destul de importantă, primordială în plan de diagnostic timpuriu a neuropatiilor asociate cât și de tratament personificat al maladiei de fond [19]. Publicațiile consacrate leziunilor de sistem nervos periferic în limfoamele maligne variază în abordarea acestora la diverse grupuri de autori [17, 20, 23, 25]. Aceasta se poate explica prin incidență relativ rară a limfoamelor maligne comparative cu alte grupuri de maladii, domeniu foarte îngust și interdisciplinar specific de cercetare, multitudinea mecanismelor de lezare a structurilor nervoase periferice în agresia limfomatoasă, foarte frecvent un număr mic de pacienți incluși în studiu și/sau neuniformitatea criteriilor de diagnostic al neuropatiilor limfomatoase asociate limfoamelor maligne [27]. Neuropatiile periferice în mod habitual, nu sunt studiate ca parte componentă a algoritmului general de abordare clinică a pacienților cu suspexții de limfom [15]. Îndeosebi, este necesar și actual de depistat și investigat cât mai devreme posibil orice leziune suspectă de sistem nervos periferic asociată limfoamelor, deoarece acești pacienți prezintă un potențial înalt pentru agravarea acestora în cazul alegerii terapiilor neurotoxice antilimfom [6]. Astfel, devine posibilă premisa evitării complicațiilor dar și îmbunătățirii semnificative a calității vieții acestor pacienți.

Tratamentul neuropatiilor limfomatoase, de asemenea, este o problemă clinică complicată, în special în alterarea concomitentă a mai multor nervi cranieni de exemplu, aflați în proximitate anatomică geografică [14]. În acest context, depistarea cât mai timpurie a eventualelor leziuni de nervi cranieni ar permite prezentarea maximal conștientă a acestora în termen lung, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților [24]. Din cauza lipsei unui screening clinic și funcțional al nervilor periferici și cranieni în abordarea clinică a pacienților hematologici, se ratează mai multe leziuni de sistem nervos periferic care ulterior pot induce complicații de divers grad de lezare a acestuia pe fundalul chimio- și radioterapiei prescrise [6]. Aceste date subliniază actualitatea problemei de abordare precoce a neuropatiilor în limfoamele maligne, impunând necesitatea efectuării studiului în acest aspect [3].

Scopul studiului constă în elucidarea tipurilor și subtipurilor clinice de neuropatii dezvoltate la pacienții cu limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin, cu elucidarea particularităților electrofiziologice și funcționale de apreciere a calității vieții acestor pacienți pentru optimizarea algoritmului de evaluare și diagnostic timpuriu al acestora.

Obiectivele cercetării au rezultat din scopul propus și au inclus:

1. Evaluarea tipurilor și subtipurilor clinice de neuropatii generale (mono/multi/poli) și de nervi cranieni, asociate limfoamelor maligne, în baza examenului clinic și electrofiziologic desfășurat (semiologia clinică și electroneurofiziologică);
2. Studiul electrofiziologic în cazurile clinice silențioase la pacienții cu limfoame maligne Hodgkin și Non-Hodgkin și analiza comparativă a neuropatiilor clinic manifeste versus clinic non manifeste, depistate exclusiv electrofiziologic;
3. Structurarea comparativă fenotipică și funcțională a variantelor clinice la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate;
4. Studiul asocierilor dintre variabilele clinice, neurofiziologice și funcționale de calitate a vieții în neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de tipul și evoluția clinică a limfomului diagnosticat;
5. Elaborarea unui algoritm optimizat de evaluare și diagnostic al pacienților cu limfom malign și neuropatie prin elucidarea relației între prezența electrofiziologică a neuropatiei și evoluția clinică în funcție de calitatea vieții și evoluția în timp a maladiei de fond.

Metodologia cercetării științifice. A fost efectuat un studiu cu caracter clinico-analitic, de tip descriptiv transversal și analitic observațional în cadrul căruia au fost utilizate metode de cercetare: examinarea clinică a pacienților, investigații paraclinice, examen electrofiziologic desfășurat, cercetările speciale (cercetări hematologice, morfologice), procedee statistice precum și aprecierea calității vieții acestor pacienți.

Noutatea și originalitatea studiului. A fost realizat un studiu științific controlat, prospectiv, cu distribuție aleatorie a subiecților, care a analizat modelul tipic de prezentare și eficacitatea diagnostică a examenului electrofiziologic desfășurat în depistarea timpurie a celor mai frecvente tipuri și subtipuri clinice de neuropatii, inclusiv de nervi cranieni la pacienții cu limfoame maligne. Astfel, a devenit posibilă determinarea proactivă de apreciere a agresiunii limfomatoase asupra structurilor nervoase periferice, suplimentar apreciindu-se și calitatea vieții acestor pacienți.

Problema științifică soluționată. În baza rezultatelor obținute din cercetare a fost elaborat și fundamentat științific algoritmul optimizat de evaluare și diagnostic precoce al tuturor formelor de neuropatii în cadrul limfoamelor maligne cu posibilitatea intervenției timpurii de apreciere optimă a tratamentului chimioterapic anti limfom.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Au fost evidențiate cel mai frecvent dezvoltate neuropatii a pacienților cu limfoame. O inițiativă de premieră în scopul individualizării și optimizării programelor de tratament antilimfom a subliniat necesitatea obligativității studiului electrofiziologic în diagnosticul precoce al acestora, precum și monitorizarea din perspectiva modificării tacticii de tratament chimio- și radioterapeutic antilimfom. Analiza statistică a corelațiilor dintre variabilele clinice, neurofiziologice, și funcționale de calitate a vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne în funcție de tipul de limfom diagnosticat și evoluția clinică a acestuia, a permis crearea unui model de prognostic al evoluției gradului de dizabilitate a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne. Ca rezultat, a devenit posibilă evitarea argumentată a efectelor iatrogene a unor terapii specifice anti limfom (ex: *alcaloizii vinca*, etc.) cu maximizarea calității vieții prin micșorarea gradului de invaliditate a acestor bolnavi.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Alterarea sistemului nervos periferic este mai frecvent întâlnită în LNH;
2. Alterarea nervoasă periferică este cazuistică în limfomul Hodgkin;
3. Majoritatea cazurilor clinic confirmate de neuropatii periferice asociate limfoamelor maligne evoluează sub-clinic și pot fi ușor confirmate electrofiziologic;
4. În cazurile de LNH se atestă o afectare mai avansată a sistemului nervos periferic care impune riscul agravării acestora dezvoltării complicațiilor, pe fundalul terapiei antilimfom (chimio- și radio);
5. Cel mai frecvent pattern clinic depistat a fost: Neuropatia Senzorială (modelul CANCERULUI) de pierdere proprioceptivă asimetrică fără slăbiciune în membre inferioare;
6. Leziunile nervilor periferici confirmate electrofiziologic sunt preponderent axonale.

Implementarea rezultatelor științifice au fost valorificate prin aplicarea algoritmului optimizat de evaluare și diagnostic timpuriu în practica cotidiană a Departamentului Hematologie al IMSP Institutul Oncologic (act de implementare nr. 48 din 27.04.2023) precum și în procesul de instruire a studenților, rezidenților și medicilor la Catedra neurologie nr.1 a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Inovația cu titlul „Metodă de evaluare clinică și electrofiziologică de facilitare a diagnosticului neuropatiilor asociate limfoamelor maligne” (Certificat de inovator nr. 6018) e recomandată spre implementare în cadrul IMSP

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe durata efectuării studiului au fost prezentate, discutate și publicate în cadrul diverselor forumuri științifice naționale și internaționale. Astfel, rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul seminarelor de Epidemiologie clinică, RECIF, UMF Grigore T. Popa, Iași, România (2019), Îngrijirea paliativă în neurologie, Institutul Medical Deschis (OMI 2013), seminarele medicale de la Salzburg International, Austria (2003), Universitatea Emory, Centrul de cercetare a maladiilor neuromusculare și polineuropatice al profesorului Jonathan Glass, Atlanta, SUA (2003), cursul de neurologie al profesorului R. Jozefowicz, Universitatea din Rochester (SUA); Universitatea Jagielloniană, Institutul de Neurologie, Cracovia (Polonia) (2002) Salzburg Cornell Seminars in Neurology Austria (2002), Academia EFNS pentru tinerii neurologi, Stare Splavy, Republica Cehă (2002/2003) și trainingul în neuropaliație la "Groupe Hospitalier Saint Augustin, Clinique des Augustines", Malestroit, Bretagne, Franța (2001). S-au prezentat postere la mai multe conferințe științifice naționale și internaționale, printre care și la congresele anuale ale Academiei Europene de Neurologie, care au avut loc în Helsinki, Finlanda (2003), Glasgow, Marea Britanie (2006), Bruxel, Belgia (2007) și Madrid, Spania (2008). De asemenea, posterele au fost prezentate și la Congresul Dunărean de Neurologie în Lublin, Polonia (2001) și Congresele Societății Române de Neurologie din Piatra Neamț și București în 2001 și 2002. De asemenea, au fost prezentate la Simpozionul al XIII-lea Iași-Chișinău din Chișinău, Republica Moldova, în 2018, și la Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, în 2010, 2011 și 2012. Teza a fost discutată și aprobată la ședința comuna a Catedrei de Neurologie nr.1 și Disciplina hematologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 15 Iunie 2023 și la ședința Seminarului științific de profil „Neurologie, Neurochirurgie și Medicină Tradițională” din 12 Iulie 2023.

Publicații la tema tezei. Studiul a fost prezentat într-un total de 24 lucrări științifice, inclusiv 24 articole, dintre care 3 articole monoautor. De asemenea, au fost prezentate rezumate la 3 conferințe științifice internaționale desfășurate în Republica Moldova și 5 congrese internaționale.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este structurată tradițional și cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și anexe. Capitolul 1 conține analiza surselor bibliografice în contextul contemporan al clasificării, epidemiologiei, patogeniei, metodelor de diagnostic, abordare și tratament al neuropatiilor asociate la pacienții cu limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin. Capitolul 2 prezintă metodologia cercetării cu descrierea desfășurată a designului studiului, justificarea numărului de indivizi supuși cercetării, criteriile de includere și de excludere din studiu, diagrama fluxului de pacienți, descrierea metodelor și uneltelor de studiu folosite în cercetare, inclusiv cele de analiză și prelucrare statistică a datelor, etc. Capitolul 3 prezintă în mod desfășurat analiza caracteristicilor generale ale pacienților examinați, rezultatele evaluării obiective a pacienților cu neuropatii asociate LNH și LH cu prezentarea detaliată a semiologiei clinice și electrofiziologice a pacienților cu neuropatii asociate limfomului malign. Un subcapitol separat este dedicat semiologiei clinice a neuropatiilor craniene asociate la pacienții cu limfoame maligne, cu prezentare succintă la o serie de cazuri clinice. Capitolul 4 reflectă integrarea rezultatelor cercetărilor efectuate în elaborarea unui algoritm optimizat de evaluare și diagnostic al pacienților cu limfom malign Hodgkin și non-Hodgkin și neuropatie, prin elucidarea relației între prezența electrofiziologică a neuropatiei și evoluția clinică, în funcție de calitatea vieții și evoluția în timp a maladiei de fond. A fost descrisă aprecierea calității vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne, precum și evaluarea acesteia în dependență de subtipul de limfom, prezența și absența neuropatiei, tipul neuropatiei diagnosticate. Este prezentată determinarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate.

Limitele cercetării au cuprins numărul de persoane incluse din cauza precauției insistente în ceea ce privește depistarea primară a bolnavilor care au fost supuși terapiei specifice antilimfom. De asemenea, nu întotdeauna am avut la dispoziție instrumentele și facilitățile de laborator speciale care ar fi permis diagnosticarea tuturor mecanismelor de lezare a nervilor periferici, pentru paraproteinemii, anticorpi antineuronali și imunoglobuline. Biopsia de nerv la pacienții incluși în studiu, nu a fost realizată din motive obiective. Această limitare, însă, nu a redus optimizarea procesului de cercetare a neuropatiilor asociate la bolnavii cu LH și LNH prin elaborarea unui algoritm de diagnostic clinic electrofiziologic, inovativ în aspectul examenului electrofiziologic realizat. Algoritmul prezentat a permis în mod special anticiparea evoluției neuropatiilor diagnosticate în corelație cu metoda chimioterapeutică aleasă.

Teza este expusă pe 159 pagini de text integral. Materialul iconografic include 46 figuri, 33 tabele. Lucrarea este fundamentată pe 184 surse bibliografice și 7 anexe.

Cuvinte-cheie: limfoame maligne, Hodgkin, non-Hodgkin, neuropatii limfomatoase, examen electrofiziologic, neurolimfomatoză, neuropatii paraneoplazice, nervi periferici.

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATII ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNE: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, DE PROGNOSTIC ȘI NEUROFIZIOLOGICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ

Sistemul nervos periferic (SNP) este format din neuroni senzoriali, motori și autonomi, care se află în afara limitelor sistemului nervos central [1]. Neuropatiile periferice sunt boli cu etiologii eterogene, incluzând cauze genetice și dobândite [2]. Zona de intersecție a domeniului neurologic și hematologic este deosebit de complexă și ridică probleme specifice în practica clinică a tulburărilor limfoproliferative [3]. Mai multe afecțiuni hematologice [6] pot provoca afectarea sistemului nervos periferic, cu mecanisme diverse și manifestări clinice, electrofiziologice și patologice variabile [9]. Neuropatiile pot apărea odată cu o prezentare inițială a limfomului sau pe parcursul evoluției bolii [10]. Această condiție apare cu diverse manifestări ca o consecință a limfomului, iar înțelegerea etiologiei este necesară pentru un tratament adecvat [12]. Studiile de analiză corelațională a manifestărilor clinice versus varianta morfologică de dezvoltare a limfomului malign, au confirmat complicații nervoase mai frecvente în limfoamele maligne derivabile din celulele B [17]. În schimb, limfoamele maligne derivabile din celulele T prezintă complicații nervoase mai rare, dar cu o varietate mai mare de manifestări, deseori anticipând diagnosticul limfomului [13]. Deși tratamentul limfoamelor s-a îmbunătățit, cunoașterea efectelor neurotoxice, radioterapeutice, neoplazice, imunomediante și paraneoplazice este importantă pentru îngrijirea pacienților [4]. Ele apar cu o varietate de prezentări clinice, sunt cauzate de mecanisme multiple și necesită strategii terapeutice unice [29]. Din punct de vedere clinic, distingem două grupe principale de neuropatii: polineuropatii simetrice și neuropatii focale [20]. Ambele grupe pot fi diferențiate în continuare în forme demielinizante și axonale [2] (în funcție de ținta predominantă a procesului patologic care este fie teacă de mielină a axonului, fie axonul) și boli limfoproliferative care pot fi asociate [28]. Deoarece neuropatia poate preceda și/sau poate fi simptomul inițial al limfomului [18], indicatorii de diagnostic includ progresia rapidă cu afectare axonală precoce, răspunsul slab la terapie în neuropatiile demielinizante și un tipar asimetric de durere în cazul radiculopatiilor [12]. Analiza LCR poate fi informativă, iar biopsia nervoasă poate fi utilă în general [18] și esențială în cazurile de neuropatie neoplazică și vasculitică [28]. Chiar dacă neuropatiile paraneoplazice nu sunt frecvent întâlnite în cazul limfomului, depistarea lor este importantă [27], ușor de realizat în cazul unui diagnostic de laborator bine ținut și favorabil din punct de vedere al calității vieții pacientului, deoarece există posibilitatea unui tratament adecvat [23]. Multitudinea tipurilor de neuropatii neoplazice descrise inclusiv neuropatiile neoplazice limfatice, neuropatiile neoplazice intravasculare și alte tipuri de infiltrare neoplazică a nervilor periferici induc astfel necesitatea unei atenții sporite de diagnostic al acestora [22]. Unele tipuri de neuropatii neoplazice pot fi primul semn al limfomului, fiind recidive acestuia [3, 6, 9, 11] sau chiar simula un limfom [19]. Diagnosticul trebuie să fie confirmat prin biopsie histologică, iar ecografia și RMN pot fi utile în detectarea îngroșării nervilor [4]. Leziuni ale nervilor cranieni pot fi semnul inițial al limfomului sau pot apărea pe parcursul evoluției acestuia [24]. Cea mai frecventă cauză a acestor leziuni este difuzia meningeală, implicând de obicei nervii oculomotor și facial [17]. Cele analizate au relevat următoarele:

1. Pacienții cu limfom malign dezvoltă diverse tipuri de neuropatii, având mecanism variat (neoplazice compresive, limfoproliferativ infiltrative, vasculitice, toxice, imun-mediante, paraneoplazice, carentiale, etc.).

2. Indiferent de mecanismul de instalare, majoritatea pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor, prezintă riscuri de dizabilități severe chiar de la debutul bolii, motiv pentru care este important să se identifice cât mai curând formele clinice și să se instituie un diagnostic electrofiziologic și de laborator cât mai curând.

3. Astfel, modelul neuropatic clinic, fundamentat electrofiziologic, imagistic și de laborator contribuie semnificativ la acuratețea diagnosticării neuropatiilor asociate limfoamelor maligne.

4. În consecință, incidența relativ rară, crește exponențial odată cu diversificarea posibilităților diagnostice și de laborator, favorizând semnificativ evoluția bolii dar și calitatea vieții acestor pacienți.

2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor

A fost efectuat un studiu clinico-observațional, descriptiv-analitic controlat și a cuprins câteva etape esențiale. Prima etapă de revizuire a literaturii s-a axat pe revizuirea extinsă a literaturii academice de specialitate precum și a literaturii „gri” publicate la nivel internațional și în țară, cu accent pe *Medline*, *PubMed*, *Google Scholar*. Căutarea pe *Google* a site-urilor web a avut în vizor identificarea gamei celor mai frecvente forme de prezentări clinice ale leziunilor de sistem nervos periferic în limfoamele maligne, cu revizuirea metodelor de diagnostic și opțiunile de management al acestora din perspectiva calității vieții pacienților. Cuvintele-cheie precăutate au fost: limfoame maligne, Hodgkin, non-Hodgkin, neuropatii limfomatoase, examen de stimulodetecție, neurolimfomatoză, neuropatii paraneoplazice, nervi periferici. Etapa de acumulare a materialului primar a avut loc în perioada anilor 2002-2012, în Centrul Consultativ de Diagnostic al Institutului Oncologic și Departamentul de Hematologie al Institutului Oncologic precum și secțiile consultative de ambulatoriu și staționar ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”. Ipoteza de cercetare a studiului prezentat s-a lansat de la premisa că leziunile sistemului nervos periferic apar în asociere cu limfoamele maligne și că detectarea lor timpurie și evaluarea corespunzătoare pot aduce beneficii semnificative în tratamentul pacienților, îmbunătățind simptomele neurologice, remisiunea bolii și supraviețuirea acestora. În această ordine de idei, scopul studiului prezentat a constat în elucidarea tipurilor și subtipurilor clinice de neuropatii asociate cu limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin, și în identificarea particularităților electrofiziologice și funcționale pentru evaluarea calității vieții acestor pacienți, în vederea optimizării algoritmului de evaluare și diagnostic timpuriu.

2.2. Formula de calcul a eșantionului și criteriile de includere și excludere

Pentru a asigura reprezentativitatea lotului de studiu [5], conform formulei de calcul, mărimea eșantionului [31] a fost calculată în software-ul EpiInfo 7.2.5.0, compartimentul ”StatCalc-Sample Size and Power”, în conformitate cu abordarea Kelsey:

$$n_1 = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \bar{p}q(r+1)}{r(p_1 - p_2)^2} \quad \text{și} \quad n_2 = r n_1$$

Unde:

n_1 = numărul de pacienți în subgrupul 1

n_2 = numărul de pacienți în subgrupul 2

$Z_{\alpha/2}$ = abaterea normală standard pentru testul bilateral bazat pe nivelul alfa (se referă la nivelul intervalului de încredere)

Z_{β} = abaterea normală standard pentru testul unilateral bazat pe nivelul beta (se referă la nivelul de puterea statistică)

r = raportul dintre cei cu și fără factor de risc

p_1 = proporția celor expuși cu eveniment de interes și $q_1 = 1-p_1$

p_2 = proporția celor neexpuși cu eveniment de interes și $q_2 = 1-p_2$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + r p_2}{r + 1} \quad \text{și} \quad q = 1 - \bar{p}$$

Cu un interval de încredere de 95%, puterea statistică de 80%, rata între subgrupuri = 2:1, rezultatul (rata de neuropatie) în grupul de limfom Hodgkin = 0,21, rezultatul în grupul de limfom non-Hodgkin = 0,54: $n_1 = 48$ și $n_2 = 24$. Cu ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%: $n_1 = 53$, $n_2 = 27$, mărimea lotului ajustat = 80. În final, au fost incluși în studiu un total de 92 de pacienți, repartizați în 2 subgrupuri:

Subgrupul 1: pacienții cu limfom non-Hodgkin ($n=74$).

Subgrupul 2: pacienții cu limfom Hodgkin ($n=18$).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- Pacienți cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin depistați primar, cu diagnostic confirmat morfologic;

- Absența polichimioterapiei și/sau radioterapiei la momentul examinării;
- Lipsa semnelor sugestive a unei infecții asociate sau altor maladii;
- Acceptarea participării la cercetare.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Pacienți cu LNH și LH confirmați morfologic expuși tratamentului chimio- și radioterapic;
- Pacienți cu semne neurologice de focar certe;
- Neuropatii de altă origine decât limfomatoasă (DZ, ereditare, Lyme, toxica, gamapati monoclonală IgM, etc.);
- Pacienți cu afecțiuni concomitente ale sistemului nervos central și semne certe de focar;
- Pacienți cu POEMS sindrom, mielom osteosclerotic sau amiloidoză;
- Pacienți somatici cu patologie hepatică sau renală decompensată și insuficiență cardiacă avansată (gradul III-IV NYHA);
- Femei însărcinate și/sau care alăptează;
- Antecedente de abuz de alcool sau droguri;
- Pacienții necooperanți cu refuzul pacientului de a participa la cercetare.

2.3. Design-ul general al cercetării și diagrama de flux a pacienților

Design-ul studiului a luat în considerație mai multe aspecte și principii și este prezentat în Figura 2.1. Au fost estimate particularitățile clinice și grupurile fenotipice existente, raportate la aspectele patogenice și evolutive ale acestor neuropatii, a fost studiată dinamica evoluției electrofiziologice și corelația cu expresia clinică și a fost elucidată calitatea vieții acestor pacienți. Alte aspecte studiate au inclus sexul, vârsta de debut, durata bolii, relația cu un posibil factor declanșator, particularitățile de evoluție ale bolii, etc. 92 de pacienți cu limfoame maligne au fost evaluați în baza protocolului de screening neuropatic urmărind depistarea activă a leziunilor sistemului nervos periferic. Au fost înregistrate și ulterior analizate toate acuzele și semnele clinice sugestive unei leziuni periferice de nerv cranian și/sau periferic, particularitățile clinice de prezentare a acestora, forța musculară examinată conform scalei MRC, reflexele osteotendinoase examinate conform scalei NINDS examenul sensibilității superficiale și profunde, etc. Scorul total neuropatic a fost calculat în baza examenului clinic și electrofiziologic. La toți pacienții incluși în studiu s-a efectuat examenul electroneurofiziologic de stimulodectecție standard în fibrele motorii ale nervilor median, ulnar, popliteu comun și tibial bilateral și fibrele senzitive ale nervilor median, ulnar și sural. Screening-ul biochimic a permis excluderea din start a mai multor forme de neuropatii frecvent întâlnite, gen diabet zaharat, maladia Lyme, carențe de vitamine, etc., și a inclus măsurarea concentrațiilor sanguine ale glucozei, colesterolului, trigliceridelor, fermenților hepatici, acidului folic și vitaminei B12. Menționat anterior, o metodă suplimentară de studiu a prezentat chestionarea privind calitatea vieții pacienților incluși în studiu cu utilizarea chestionarului standardizat SF-36 (Short Form-36). Chestionarul evaluează diverse aspecte ale sănătății fizice și psihologice pentru a evalua impactul asupra calității vieții atât a limfomului malign diagnosticat, cât și a neuropatiei asociate acestuia.

3. CARACTERISTICI GENERALE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMIOLOGIA CLINICĂ, NEUROFIZIOLOGIE ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A NEUROPATIILOR ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNNE

Capitolul prezintă analiza corelațională dintre variabilele clinice, neurofiziologice și funcționale în neuropatiile asociate la pacienții cu limfoame maligne în funcție de tipul de limfom diagnosticat, evoluția clinică a acestuia și tipizarea fenotipică a celor mai frecvente manifestări clinice depistate, argumentate suplimentar de cazuri clinice concrete. Sunt prezentate rezultatele examinării forței musculare și reflexelor osteotendinoase între loturile de studiu I și II, utilizând scala MRC și scala NINDS, respectiv. În baza examenului clinic și electrofiziologic, este prezentată și aprecierea estimativă a agresiunii limfomatoase maligne asupra structurilor nervoase periferice, inclusiv analiza comparativă a neuropatiilor clinic manifeste versus clinic non-manifeste (depistate exclusiv electrofiziologic) în tentativa de estimare precoce a riscurilor de alterare a calității vieții acestor pacienți. Rezultatele cercetării au determinat semnificația sa teoretică prin identificarea leziunilor sistemului nervos periferic asociate la pacienții cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin în calitate de entități clinice separate, cu caracteristici clinice, electrofiziologice și de laborator afirmate de criterii diagnostice sigure.

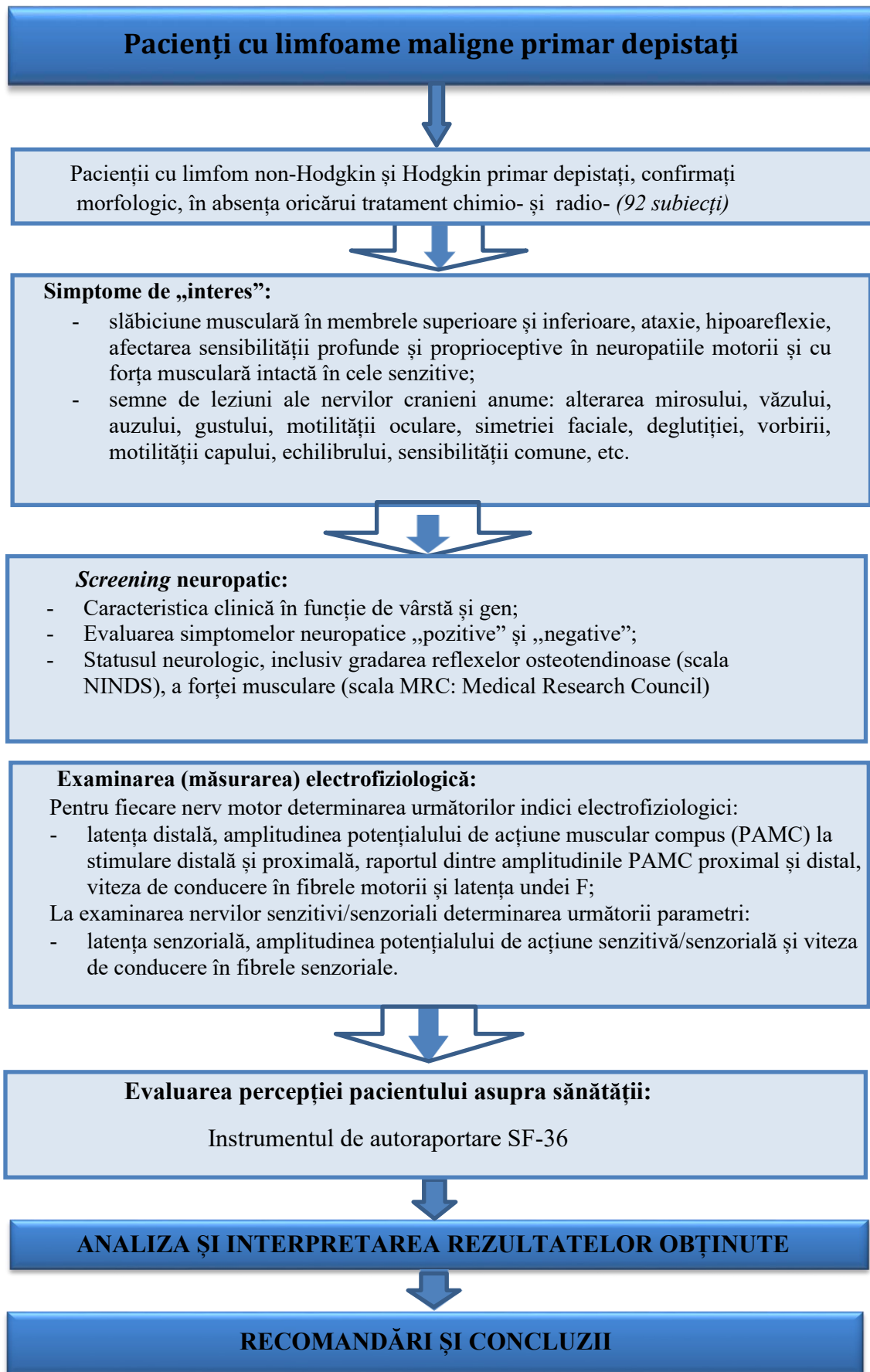


Fig. 2.1. Designul studiului

Formele tipice de neuropatii studiate în cadrul limfoamelor au fost clasificate conform prezentării clinice în 3 grupuri mari: polineuropatie, neuropatie focală și afectarea nervilor cranieni. Majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat semne de neuropatie (68,5%), la 8% dintre care diagnosticarea a fost posibilă exclusiv în baza prezentării clinice, restul fiind diagnosticate în baza examenului complementar electrofiziologic. După cum s-a presupus, majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin nu au prezentat semne de lezare a sistemului nervos periferic (61,1%). Surprinzător însă, într-un număr mult mai mare decât anticiparea, majoritatea pacienților cu limfom non-Hodgkin au prezentat semne clinice și electrofiziologice de neuropatie (75,7%). Diferența este statistic semnificativă ($P = 0.0026$), cu un risc relativ de 2,5 pentru neuropatii asociate LNH.

3.1. Caracteristici generale ale pacienților examinați

Din numărul total de 92 de pacienți incluși în studiu, 18 pacienți (19,6%, interval de încredere (ÎI) 95%: 12,3-29,4%) au fost diagnosticați cu limfom Hodgkin, în timp ce 74 de pacienți (80,4%, interval de încredere (ÎI) 95%: 70,5-87,7%) au fost diagnosticați cu limfom non-Hodgkin. Dintre aceștia, 51 de pacienți au fost bărbați (55,4%, interval de încredere (ÎI) 95%: 44,7-65,7%) și 41 de pacienți au fost femei (44,6%, interval de încredere (ÎI) 95%: 34,3-55,2%). De asemenea, mai mulți pacienți proveneau din zone urbane (51, 55,4%, interval de încredere (ÎI) 95%: 44,7-65,7%) decât din zone rurale (41, 44,6%, interval de încredere (ÎI) 95%: 34,3-55,2%). Figura 3.1. prezintă distribuția în funcție de locul de rezidență.

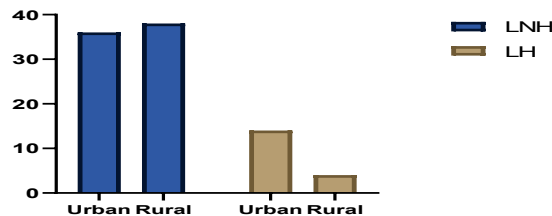


Fig. 3.1. Distribuția în funcție de locul de rezidență

În subgrupul de pacienți cu limfom non-Hodgkin, majoritatea subiecților aveau vârsta cuprinsă între 51 și 70 de ani (51,4%, interval de încredere (ÎI) 95%: 39,5-63%). În schimb, majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin erau semnificativ mai tineri, majoritatea fiind sub vârsta de 40 de ani (72,2%, interval de încredere (ÎI) 95%: 46,4-89,2%). Diferența de vârstă între cele două grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic (Mann-Whitney $U = 338,5$, $p=0,001$). Acest aspect este ilustrat grafic în Figura 3.2.

În ceea ce privește stadiul bolii, în total, majoritatea pacienților (58,7%, interval de încredere (ÎI) 95%: 47,9-68,7%) au prezentat un stadiu avansat al bolii (stadiul III-IV), cu toate că diferența nu a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 3,6$, $GL = 1$, $p = 0,06$). Analiza distribuției conform stadiului bolii este ilustrată în Figura 3.3.

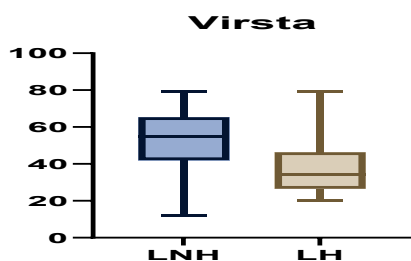


Fig. 3.2. Diferența de vârstă între grupuri

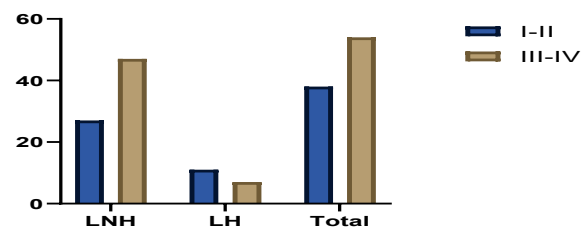


Fig. 3.3. Distribuția în funcție de stadiul limfomului malign

Pacienții care au prezentat stadii avansate ale bolii au avut o tendință de a prezenta implicare neurologică mai frecventă (68,5% dintre pacienții cu stadiile III-IV au avut implicare neurologică, interval de încredere (ÎI) 95%: 54,3-80%). Relația între stadiul bolii și implicarea neurologică nu s-a dovedit a fi semnificativă din punct de vedere statistic ($\chi^2 = 3,21$, $GL = 1$, $p = 0,07$). Caracteristicile pacienților în funcție de absența sau prezența neuropatiei sunt prezentate în Figura 3.4.

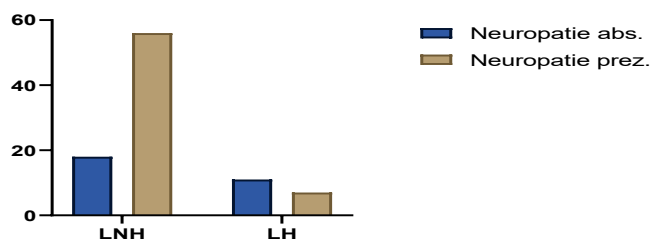


Fig. 3.4. Distribuția pacienților în funcție de absența sau prezența neuropatiei

Astfel, majoritatea pacienților din grupurile studiate au prezentat semne de neuropatie (68,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 57,8-77,5%). Majoritatea subiecților cu limfom Hodgkin nu au prezentat semne de boală neurologică (61,1%, interval de încredere (ÎI) 95%: 36,1-81,7%). Surprinzător însă, o proporție mai mare decât cea anticipată a pacienților din grupul cu limfom non-Hodgkin au prezentat semne de neuropatie (75,7%, interval de încredere (ÎI) 95%: 64-84,5%). Diferența între grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($\chi^2 = 9,077$, GL = 1, $p = 0,0026$), cu un risc relativ (RR) de 2,5 (interval de încredere (ÎI) 95%: 1,4-4,2) pentru dezvoltarea neuropatiei în cazul limfomului non-Hodgkin. În mod previzibil, vârsta înaintată a fost asociată cu o rată mai mare de neuropatie, majoritatea pacienților cu vârsta peste 51 de ani prezentând leziuni periferice (87,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 74-94,8%). Într-o analiză univariabilă, acest aspect a fost semnificativ din punct de vedere statistic (OR = 1,05, interval de încredere (ÎI) 95%: 1,02-1,08, $p = 0,0032$). Caracteristicile pacienților în funcție de absența sau prezența neuropatiei în corelație cu vârsta subiecților studiați sunt prezentate în Figura 3.5.

Diferența dintre grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,0026$), cu un risc relativ (RR) de 2,5 pentru neuropatie pentru LNH. S-a observat o dominanță ușoară a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne în cadrul bărbaților. Caracteristicile pacienților în funcție de absența sau prezența neuropatiei în corelație cu sexul pacienților incluși în studiu sunt ilustrate în Figura 3.6.

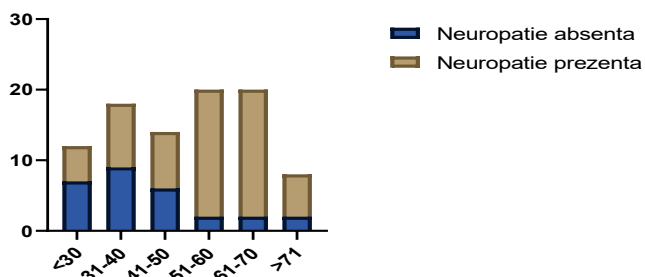


Fig. 3.5. Absența sau prezența neuropatiei în corelație cu vârsta subiecților studiați

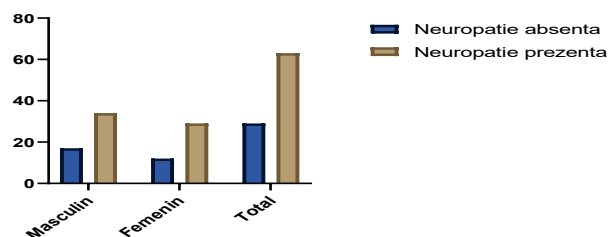


Fig. 3.6. Distribuția pacienților în funcție de sex

3.2. Semiologia clinică și neuroelectrofiziologică a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne

Distribuția rezultatelor în funcție de subtipul clinic al limfomului non-Hodgkin și prezența neuropatiei este reprezentată în Figura 3.7. Aceasta evidențiază o incidență crescută a neuropatiilor în cazul formelor agresive de LNH, în timp ce este semnificativ redusă în cazul formelor indolente.

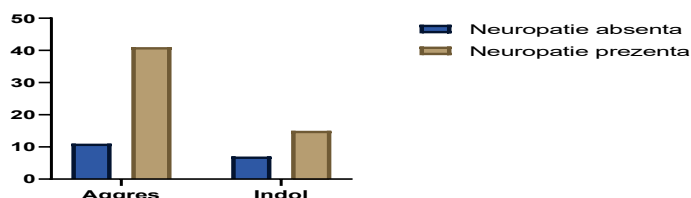


Fig. 3.7. Diagrama distribuției în funcție de subtipul clinic de LNH și prezența neuropatiei

În baza simptomatologiei clinice prezentate, neuropatii și leziuni de nervi cranieni de grad divers de exprimare clinică, au fost diagnosticate la 68,5% dintre toți pacienții examinați. Ambele grupuri au fost examinate în vederea detectării și confirmării electrofiziologice ale leziunilor de sistem nervos periferic. Astfel, au fost depistate preponderent 3 grupuri mari de leziuni periferice: polineuropatie, neuropatie focală și leziuni de nervi periferici. Figura 3.8. reflectă corelația dintre subtipul clinic de limfom non-Hodgkin și tipul neuropatiei exprimat în procente.

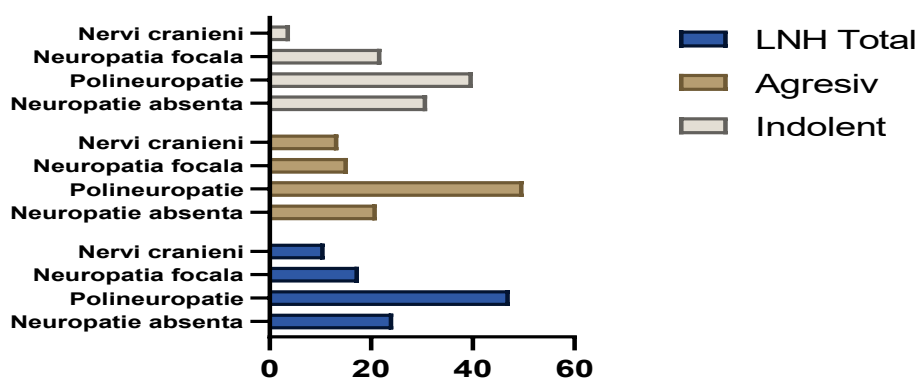


Fig. 3.8. Corelația dintre subtipul clinic de LNH și tipul neuropatiei (în %).

Pacienții cu LH au prezentat simptome negative (amortire, slăbiciune în membrele inferioare, ataxie și dificultate la mers) mult mai rar decât pacienții cu LNH. De asemenea, ataxia este mai frecvent întâlnită în grupul de pacienți cu LNH (Figura 3.9.).

Simptomele pozitive au fost mai frecvente decât cele negative în cazul pacienților cu neuropatii asociate LNH. Aproximativ două treimi dintre acești pacienți prezintă predominant senzații de înțepături și furnicături. Cea mai frecventă leziune limfomatoasă a nervilor cranieni a inclus nervul oculomotor comun și ramura mentonieră a nervului trigemen (simptomul bărbiei înghețate). Majoritatea pacienților (41, 65,1%, 95% ÎI 51,9-76,4%) au prezentat o neuropatie ușoară, indiferent de subtipul de limfom. De asemenea, în ambele subtipuri, extremitățile inferioare au fost cel mai frecvent afectate (53 de pacienți în total, 84,1%, 95% ÎI 72,2-91,7%). Acest lucru este ilustrat în Figura 3.10.

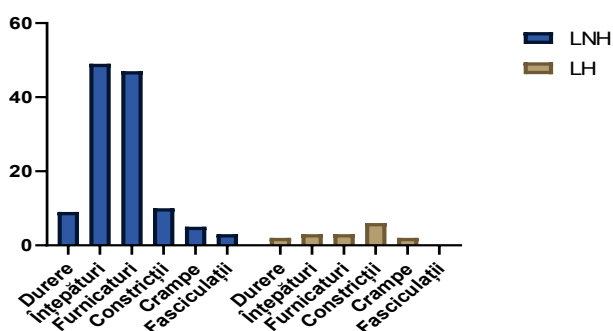


Fig. 3.9. Tipul „simptomelor +” și frecvența acestora în neuropatii limfomatoase

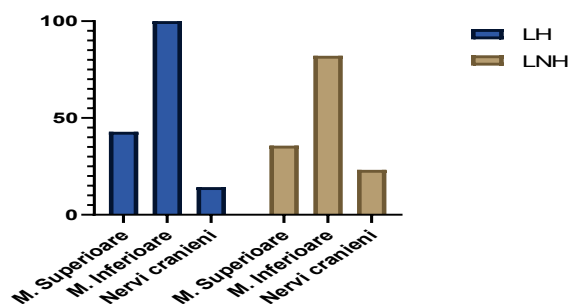


Fig. 3.10. Distribuția procentuală a subtipurilor de limfom și a regiunilor afectate

Examinarea neuroelectrofiziologică a confirmat și/sau a infirmat diagnosticul de afectare a structurilor nervoase periferice la toți pacienții incluși în studiu, fapt demonstrat în Figura 3.11.

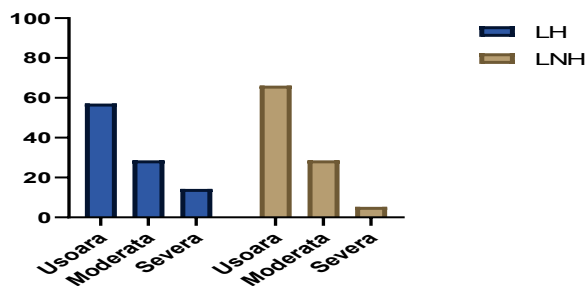


Fig. 3.11. Distribuția după subtipul de limfom și severitatea alterărilor periferice, în %

Majoritatea leziunilor periferice înregistrate în ambele grupuri de limfoame au prezentat un grad ușor de severitate, în timp ce leziunile severe au fost observate foarte rar.

3.3. Rezultatele evaluării obiective a pacienților cu neuropatii asociate LNH și LH

Pentru evaluarea manifestărilor neuropatice, s-a acordat o atenție deosebită tulburărilor senzoriale, gradului de forță musculară și reflexelor tendinoase. Datele obiective de evaluare au fost analizate,

utilizând examinarea neurologică completă și scalarea clinică specifică, precum MRC (Medical Research Council) și NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke). Conform design-ului studiului, ambele grupuri de pacienți cu LNH și LH au fost evaluați utilizând scara MRC pentru evaluarea musculară manuală și scorul NINDS pentru evaluarea reflexelor osteotendinoase. Scara ONLS (Overall Neurological Limitation Scale) nu a fost disponibilă la momentul desfășurării studiului și nu a fost luată în considerare în analiza prezentată. Nu au fost identificate diferențe semnificative între scorurile MRC pentru partea stângă și partea dreaptă între grupurile comparate (Mann - Whitney U = 195, p = 0.99 și, respectiv, U = 177.5, p = 0.69).

Testarea conform scalei NINDS a permis gradarea răspunsului reflex de la 0 (absent) până la 4 (exacerbat, inclusiv clonus). În cazul pacienților cu LNH, reflexele osteotendinoase predominant absente au fost: reflexul achilian (16,2%, 95% ÎI 9-27%), reflexul rotulian (12,1%, 95% ÎI 6-22,3%), reflexul supinator (8,1%, 95% ÎI 3.3-17,4%), reflexul triceps (1,4%, 95% ÎI 0.07-8,3%) și reflexul bicipital (4%, 95% ÎI 1-12,2%). Nu s-au obținut reflexe exagerate în niciun caz, iar reflexele patologice nu au fost înregistrate. În ceea ce privește evaluarea reflexelor osteotendinoase la pacienții cu LH și neuropatie, se poate observa că lipsa reflexului achilian nu a fost înregistrată la niciun pacient. De asemenea, reflexele rotuliene, supinatorii, tricipitali și bicipitali au rămas nemodificate. Compararea scorului MRC total în ambele grupuri de limfoame este reprezentată grafic în Figura 3.12.

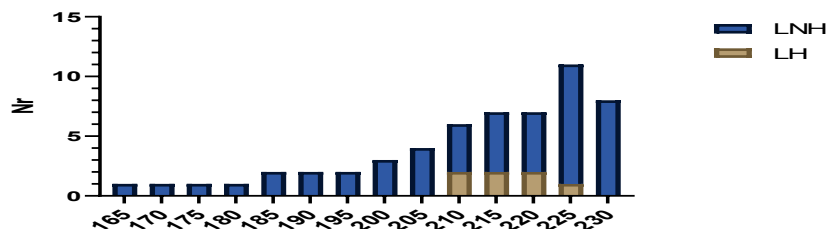


Fig. 3.12. Compararea scorului MRC total în ambele grupuri de limfoame

Analiza rezultatelor examinării sensibilității dureroase (pinprick) la nivelul membrelor inferioare, specifică afectării fibrelor aferente de calibrul mic (Figura 3.13).

Analiza efectuată arată că nu există diferențe semnificative statistice în ceea ce privește afectarea sensibilității dureroase în ambele grupuri (p>0,05), fapt demonstrat în Figura 3.14.

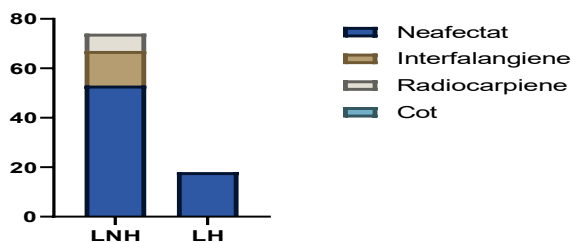


Fig. 3.13. Distribuția pinprick în membrele superioare

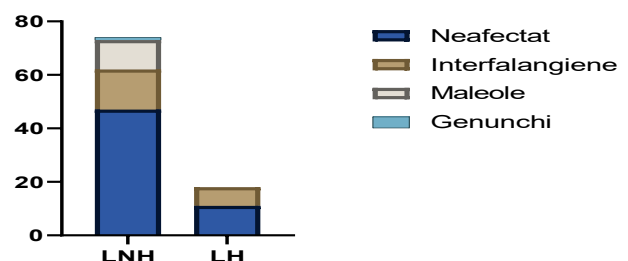


Fig. 3.14. Distribuția pinprick în membrele inferioare

Rezultatele obținute în evaluarea simțului de vibrație la nivelul membrelor superioare, nu au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Astfel, aprecierea simțului de vibrație nu a evidențiat o afectare specifică a fibrelor groase în acest grup de pacienți.

Analiza simțului artromiokinetic l-a depistat afectat la 1/3 pacienții investigați ($\chi^2 = 1.26$, GL=1, p=0.26): la 30 pacienți cu LNH (40,5%, 95% ÎI = 29,5-52,6%) și la 7 pacienți cu LH (38,9%, 95% ÎI 18,3-63,9%). Testul Romberg arată, de asemenea, diferențe semnificative între cele două grupuri de pacienți. Tonusul muscular este nealterat în ambele grupuri de pacienți la nivelul membrelor superioare și este diminuat în membrele inferioare. Hipotrofiile membrelor sunt absente în membrele superioare la ambele grupuri de pacienți și sunt prezente doar în membrilor inferioare, reprezentând singurul simptom care înregistrează o deviere statistică semnificativă (p=0,03). Astfel, se poate observa o predilecție clară pentru afectarea predominantă a membrelor inferioare în cazul LNH, în timp ce simptomele asociate lipsesc în lotul cu LH.

În cadrul studiului s-a observat că opt pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) și un pacient cu limfom Hodgkin (LH) au prezentat tremor postural, fără diferențe semnificative între cele două grupuri. Cu

toate acestea, tremor neuropatic, care este asociat cu neuropatia periferică, a fost rar în cazurile de LNH indolent și cronic, iar relația exactă dintre neuropatie și tremor necesită cercetări suplimentare pentru a fi clarificată. Astfel, indiferent de tipul morfologic al limfomului malign, în cazul neuropatiilor asociate, suferă cu precădere membrele inferioare.

3.4. Rezultatele examenului electrofiziologic al neuropatiilor asociate la pacienții cu limfoame maligne

Leziunile de nervi periferici asociate limfoamelor maligne au avut un impact major asupra parametrilor electrofiziologici, constituind elementul esențial de diagnostic al acestora. Examenul electrofiziologic a inclus studierea conductibilității nervoase pe nervii median, ulnar, peronier comun și tibial conform conduitelor standarde. Pentru fibrele motorii au fost evaluate latența distală în milisecunde (ms), amplitudinea distală și proximală în milivolți (mV), viteza de conducere motorie în metri pe secundă (m/s) și latența undei F (ms). Pentru componenta senzitivă a nervilor analizați, au fost înregistrate latența senzorială/senzitivă, amplitudinea senzorie/senzitivă și viteza de conducere senzorie. În tabelele 3.1 și 3.2. sunt prezentate rezultatele testelor de stimulodectție pentru fiecare nerv în parte atât pentru fibrele motorii, cât și pentru cele senzitive. Diferențele semnificative din punct de vedere statistic dintre grupele examinate sunt evidențiate cu roșu.

Tabelul 3.1. Examenul de stimulodectție în fibrele motorii și senzitive ale n. median

Parametrii studiați	LNH (Nr=74)	LH (Nr=18)
	n. median	
Latența distală, ms (dist. 6,5 cm)	4,0±0,24; t=0,96; p=0,05	3,7±0,2
Amplitudinea distală, mV	3,10±0,32; t=1,59; p=0,05	4,65±0,27
Amplitudinea proximală, mV	3,15±0,67; t=1,91; p=0,05	4,56±0,31
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	48,81±1,4; t=1,23; p=0,05	50,62±0,44
Unda – F, ms	25,33±0,56; t=1,66; p=0,05	24,18±0,41
Latența senzorială/senzitivă (palmo-carpiană) distanța 8,0 cm	2,33±0,14; t=0,61; p=0,05	2,46±0,16
Amplitudinea senzorie/senzitivă	18,7±1,68; t=2,05; p=0,05	23,5±1,63
Viteza de conducere senzorie/senzitivă*	48,25±0,85; t=2,50; p=0,05	51,04±0,72

Notă: LNH - limfom non-Hodgkin, LH - limfom Hodgkin; *norma vitezei de conducere senzorii: 40-70 m/s (metri pe secundă) care poate varia în funcție de vârstă, sex și alți factori individuali.

Tabelul 3.2. Examenul de stimulodectție în fibrele motorii și senzitive ale n. ulnar

Parametrul	Lotul 1 LNH (Nr=74)	Lotul 2 LH (Nr=18)
	n. ulnar	
Latența distală, ms (dist. 6,5 cm)	3,7±0,28; t=0,89; p=0,05	3,37±0,24
Amplitudinea distală, mV	4,57±0,82; t=0,29; p=0,05	4,88±0,64
Amplitudinea proximală, mV	4,29±0,66; t=0,52; p=0,05	4,75±0,58
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	46,76±2,56; t=1,43; p=0,05	50,66±0,981
Unda – F, ms	28,59±0,77; t=0,52; p=0,05	27,88±0,92
Latența senzorie/senzitivă (palmo-carpiană) distanța 8,0 cm, ms	2,28±0,32; t=0,19; p=0,05	2,36±0,28
Amplitudinea senzorie/senzitivă, mcV	8,96±0,65; t=5,91; p=0,001	14,7±0,72
Viteza de conducere senzorie, ms	46,58±1,12; t=2,61; p=0,05	50,94±1,24

Parametrii înregistrați în exemplul nervului median sugerează o tendință către alterări axonale, indicată de valorile amplitudinii distale și proximale (exprimate în mV) și latența distală. Astfel, valorile medii ale amplitudinii senzoriale/senzitive în nervul median sunt de 18,7±1,68 mV (t=2,05; p=0,05) cu o viteză medie de conducere de 48,25±0,85 ms (t=2,50; p=0,05). Pentru nervul ulnar, viteza de conducere senzorie/senzitivă înregistrată este de 46,58±1,12 ms, fiind exclusiv compromisă în grupul pacienților cu LNH. Figura 3.15. reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului median. Se atestă diminuarea amplitudinii răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor pollicis brevis - 3,6 mV la stimulare electrică distală (la nivelul manșetelor) și 3,1 mV - la stimulare proximală (la nivelul cotului). Latența distală este la limita superioară a valorilor normale - 4,1 ms. Viteza de conducere motorie nu este modificată - 56 m/s.

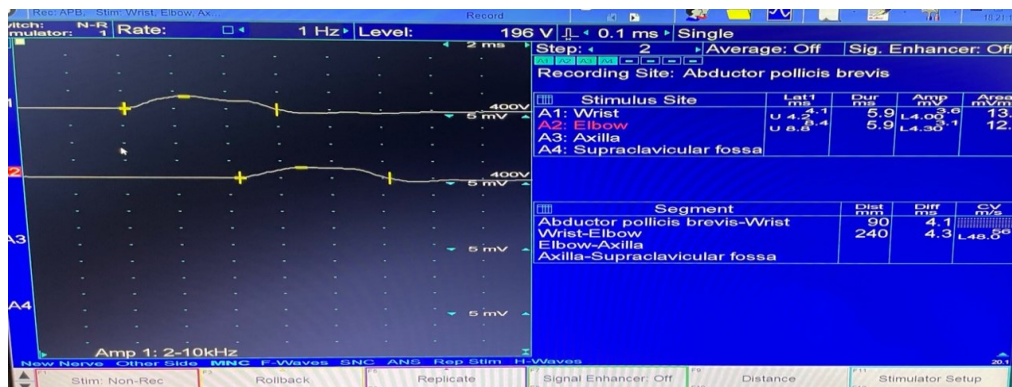


Fig. 3.15. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. median

Pentru comparație, în aceeași nervi studiați, valorile medii ale latențelor distale motorii sunt: în nervul median – $4,0 \pm 0,24$ ms și în nervul ulnar – $3,7 \pm 0,28$ ms ($t=0,89$; $p=0,005$) cu o viteză medie de conducere senzorială/senzitivă de $46,58 \pm 1,12$ m/s ($t=2,61$; $p=0,05$).

Se determină semne incipiente de neuropatie axonală. Amplitudinea răspunsului muscular complex înregistrat la stimulare electrică de pe m. abductor digiti minimi este sub nivelul limitei inferioare a valorilor normale - 3,9 mV. Viteza de propagare a impulsului nu este modificată - 63 m/s. Latența distală de asemenea este în limitele normale - 3,3 ms. Figura 3.16 reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului ulnar pe dreapta.

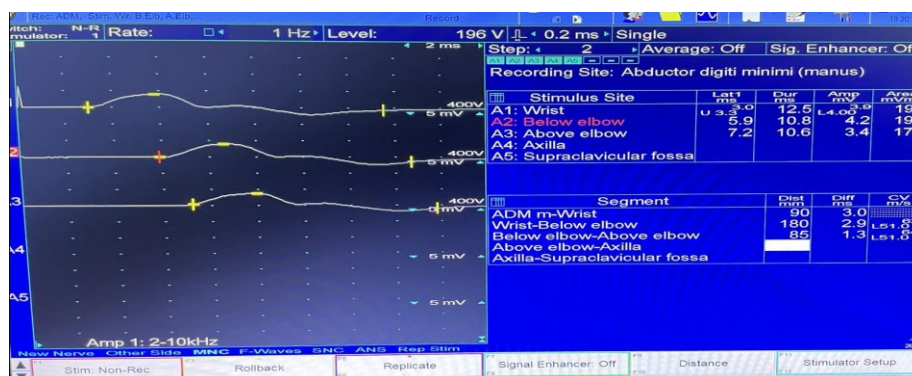


Fig. 3.16. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. ulnar

Tabelul 3.3 în fibrele motorii ale nervului popliteu comun înregistrează valori medii ale latențelor distale de $7,45 \pm 0,56$ ms ($t=2,03$; $p=0,05$), cu amplitudine distală de $1,68 \pm 0,28$ mV ($t=2,68$; $p=0,01$) și cea proximală de $1,57 \pm 0,29$ mV ($t=2,59$; $p=0,05$).

Tabelul 3.3. în fibrele motorii ale n. popliteu comun

Parametrul	Lotul 1 LNH (Nr=74)	Lotul 2 LH (Nr=18)
	n. popliteu comun	
Latența distală, ms (dist. 7,5 cm)	$7,45 \pm 0,56$; $t=2,03$; $p=0,05$	$5,66 \pm 0,68$
Amplitudinea distală, mV	$1,68 \pm 0,28$; $t=2,68$; $p=0,01$	$2,64 \pm 0,23$
Amplitudinea proximală, mV	$1,57 \pm 0,29$; $t=2,59$; $p=0,05$	$2,58 \pm 0,26$
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	$41,36 \pm 1,88$; $t=1,54$; $p=0,05$	$44,58 \pm 0,94$
Viteza de conducere motorie (genunchi), m/s	$38,42 \pm 1,78$; $t=0,69$; $p=0,05$	$39,76 \pm 0,73$
Unda – F, ms	$55,8 \pm 6,2$; $t=0,21$; $p=0,05$	$57,64 \pm 5,8$

Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale nervului tibial, redat în Tabelul 3.4., a înregistrat valori medii ale amplitudinii distale în neuropatiile non-Hodgkin de $3,36 \pm 0,42$ mV ($t=3,55$; $p=0,001$), cu amplitudine proximală de $3,32 \pm 0,38$ mV ($t=3,6$; $p=0,001$). Examinarea fibrelor senzitive ale nervului sural, a depistat o diferență statistic semnificativă între grupele examinate în ceea ce privește latența senzorială/senzitivă distală (12,0 cm), cu valori medii de $5,12 \pm 0,26$ ($t=2,17$; $p=0,05$), amplitudine senzorială de $4,88 \pm 0,65$ ($t=4,82$; $p=0,001$) și viteză medie de conducere senzorială de $36,49 \pm 0,56$ ($t=6,95$; $p=0,001$). Suplimentar se remarcă o creștere semnificativă uniformă a amplitudinii distale și proximale la toți pacienții compromiși „neuropatic”.

Tabelul 3.4. Examenul de stimulodectecție în fibrele motorii ale n. tibial

Parametrii studiați	Lotul 1 LNH (Nr=74)	Lotul 2 LH (Nr=18)
	n. tibial dx	
Latența distală, ms (dist. 7,5 cm)	7,38±0,62; t=2,00; p=0,05	5,88±0,42
Amplitudinea distală, mV	3,36±0,42; t=3,55; p=0,001	5,52±0,44
Amplitudinea proximală, mV	3,32±0,38; t=3,6; p=0,001	5,23±0,37
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	39,47±3,36; t=0,16; p=0,05	40,28±3,71
Unda – F, ms	56,5±7,2; t=0,28; p=0,05	53,92±5,52

Figura 3.17 reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului tibial pe dreapta.

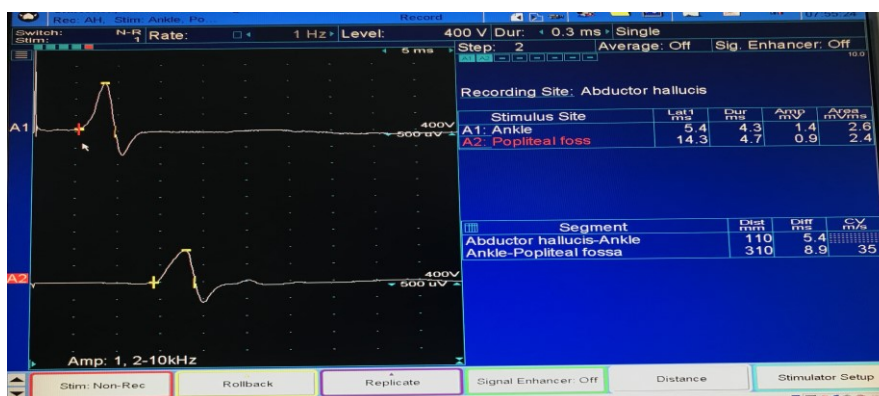


Fig. 3.17. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. tibial

Sumativ, valoarea p pentru latența senzorie/senzitivă în fibrele senzitive ale n. sural a fost de 0,05. Pentru amplitudinea senzorie/senzitivă a nervului sural valoarea p calculată a fost de 0,001. Același p de 0,001 s-a înregistrat și pentru viteza de conducere senzorie (Tabelul 3.5.).

Tabelul 3.5. Examenul de stimulodectecție în fibrele senzitive ale n. sural

Parametrul	Lotul 1 LNH (Nr=74)	Lotul 2 LH (Nr=18)
	n. sural dx	
Latența senzorie/senzitivă (distanța 12,0 cm)	5,12±0,26; t=2,17; p=0,05	4,38±0,22
Amplitudinea senzorie/senzitivă	4,88±0,65; t=4,82; p=0,001	9,56±0,72
Viteza de conducere senzorie/senzitivă	36,49±0,56; t=6,95; p=0,001	42,4±0,64

Figura 3.18 prezintă grafic particularitățile electrofiziologice ale pacienților cu neuropatie senzitivă/senzorie axonală în cazurile pacienților cu LNH. Astfel, tendințele rezultatelor neuroelectrofiziologice înregistrate vizează cu precădere mărirea latențelor distale pe fundalul reducerii preponderente a vitezei de conducere senzorie. Totuși, potențialul senzorial/senzitiv compus a fost moderat și ușor diminuat în cazul pacienților cu polineuropatie senzitivă. Niciun pacient nu a îndeplinit criteriile electrofiziologice specifice pentru demielinizare.

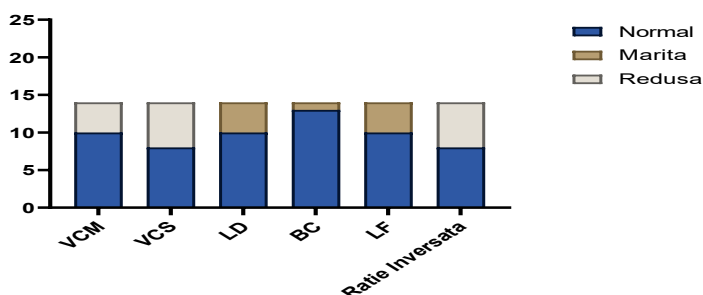


Fig. 3.18. Particularități electrofiziologice în neuropatie senzitivă axonală și LNH

Notă: VCM – viteza de conducere motorie, VCS – viteza de conducere senzorie, LD – latența distală, BC – bloc de conducere, LF – latența undei F.

Analiza per ansamblu a variabilelor funcționale, clinice și paraclinice a neuropatiilor periferice asociate limfoamelor maligne, a indicat că există dificultăți în identificarea unei corelații certe între rezultatele examenului neuroelectrofiziologic și simptomele clinice, cum ar fi slăbiciunea musculară sau dizabilitatea. Acest lucru ar putea fi explicat prin faptul că testele de conductibilitate nervoasă sunt de

obicei efectuate la nivelul mușchilor periferici, în timp ce forța musculară este evaluată la nivelul mușchilor mai apropiați de corp. Astfel, slăbiciunea musculară periferică în cazul neuropatiilor limfomatoase este preponderent rezultatul pierderii de conexiuni axonale și foarte rar a prezenței blocării transmiterii semnalelor de conducerii nervoase. În această ordine de idei, examenul neurofiziologic a permis nu doar diagnosticarea mai acurată a neuropatiilor suspectate clinic, dar și aprecierea gradului de severitate a acestora în corelație cu subtipul de limfom adiacent.

3.5. Analiza scorului neuropatic la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne

În baza tuturor parametrilor studiați și prezentați mai sus, inclusiv a simptomelor senzitive, motorii, forța musculară, reflexe osteotendinoase, potențialului de acțiune senzitivă a nervului sural precum și a potențialului de acțiune muscular compus a mușchiului *extensor pollicis brevis*, a fost calculat și scorul total neuropatic. Datele includ frecvența simptomelor și rezultatele testelor pentru diferite categorii de simptome și parametri electrofiziologici studiați în nervii sural și peroneal, împreună cu valorile p pentru testele statistice. Calculată per total, pentru toți parametrii scorului neuropatic analizați, valoarea p este 0,4, sugerând că nu există diferențe semnificative în scorurile totale neuropatice între grupuri. Figura 3.19 reflectă analiza comparativă a scorului total neuropatic pentru neuropatiile diagnosticate în ambele grupuri de limfoame maligne. Analiza statistică, însă, nu a relevat nici o diferență statistic semnificativă dintre LNH și LH.

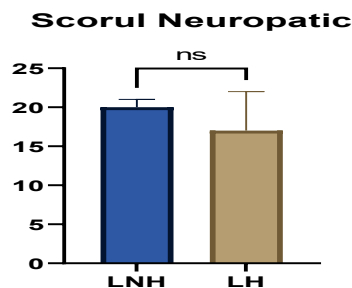


Figura 3.19. Scorul neuropatic în neuropatii asociate la pacienții cu limfoame maligne

În neuropatiile asociate LNH scorul neuropatic este puțin mai mare decât în cazul neuropatiilor asociate LH. O explicație evidentă ar fi numărul scăzut de pacienți preponderent în grupul LH. Posibil pe viitor un studiu cu un număr mai mare de pacienți va obține o diferență statistică semnificativă. În cadrul studiului, s-au examinat mai multe corelații între simptomele clinice specifice pentru fiecare grup de pacienți și parametrii examenului neuroelectrofiziologic. S-au identificat corelații semnificative între scorul MRC (engl. *Medical Research Council*) pentru membrele superioare și stimulul extrem distal (engl. *ESD*) pentru nervii median și ulnar, precum și între scorul total neuropatic și parametrii ESD pentru nervii ulnar, median și sural. De asemenea, s-au observat corelații semnificative între scorul MRC pentru membrele inferioare și parametrii ESD pentru nervii tibial și peroneus. Aceste corelații sunt valide exclusiv neuropatiilor asociate LNH.

3.6. Semiologia clinică a neuropatiilor craniene asociate la pacienții cu LM

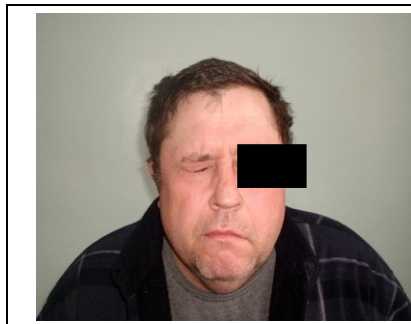
În cadrul acestui studiu, s-a evaluat fenotipul clinic și evolutiv al neuropatiilor craniene asociate la pacienții cu limfoame maligne. S-au analizat relația dintre simptomele clinice ale limfomului propriu-zis și leziunile directe de natură preponderent infiltrativă de nervi cranieni. Metodele și examinarea electrofiziologică, au identificat 8 pacienți cu leziuni izolate ale nervilor cranieni cu diverse grade de pronunție, cum ar fi afectarea și/sau lipsa mirosului (perechea I, n. olfactiv), diminuarea și/sau pierderea acuității vizuale (perechea II n. optic), alterarea sau pierderea completa a mobilității oculare (perechea III n. oculomotor comun, perechea IV n. trohlear și perechea VI n. abducens), alterări de grad divers ale sensibilității superficiale faciale (perechea V n. trigemen), diminuarea și/sau pierderea auzului și pierderea echilibrului cu vertij sistematizat (perechea VIII n. cohleovestibular), dereglări de deglutiție și articulație (perechea IX n. glosofaringian, perechea X n. vag și perechea XII n. hipoglos), etc. Leziunile asociate nervilor cranieni au fost mai frecvente. În special s-a constatat leziunea asociată a mai multor nervi cranieni, aflate în aceeași proximitate anatomică - topografică. Studiul a evidențiat o frecvență mai mare a afectării nervilor cranieni la pacienții LNH, ceea ce ar putea fi atribuit agresivității sporite a bolii și vârstei la debutul acesteia.

Studiul electrofiziologic al nervului facial a confirmat diagnosticul clinic de neuropatie la toți pacienții examinați, sugerând o implicare predominant axonală. Neuropatia craniană a fost observată ca simptom inaugural de debut al limfomului malign în 3 cazuri. Manifestările clinice neurologice în

general au inclus 8 cazuri focale (13%) și 11 cazuri de neuropatii difuze (18%). În majoritatea lor, mecanismul de implicare nervoasă periferică a fost legat de infiltrarea limfomatoasă și compresia mecanică a nervilor cranieni de mase tumorale limfomatoase.

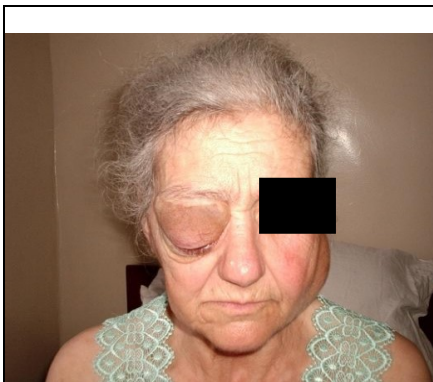
Mai jos sunt prezentate trei cazuri clinice de neuropatii craniene de origine infiltrativă limfomatoasă. Primul caz ilustrează o leziune izolată a nervului facial pe partea stângă, al doilea caz prezentând leziuni combinate ale nervului optic și celui oculomotor din partea dreaptă, iar ultimul caz prezentând leziuni asociate ale nervilor oculomotori bilateral. Fotografiile au fost publicate cu acordul informat al tuturor pacienților incluși în studiu.

Analizând per ansamblu, putem conchide că pacienții au prezentat în principal slăbiciune musculară progresivă, dificultăți moderate în mersul pe scări, dificultăți în motricitatea fină și tulburări ale echilibrului și sensibilității. Precum s-a menționat mai sus, durerea a fost raportată rar. Ataxia senzorială subtilă cu dereglare minoră a echilibrului și mersului, a fost adesea singura manifestare, iar debutul a fost insidios, anticipând frecvent cu câteva luni limfadenopatia regională și /sau simptomele B pentru majoritatea pacienților (81%). Grupul cu neuropatii în LNH a fost ulterior scindat în neuropatii periferice (48 de pacienți) și neuropatii craniene (8 pacienți). Cea mai frecventă leziune limfomatoasă a nervilor cranieni a inclus nervul oculomotor comun și ramura mentonieră a nervului trigemen (simptomul bărbiei înghețate). Alți nervi cranieni implicați în infiltrație limfomatoasă au fost n. optic (1 pacient), facial (5), trigemen (5), vestibulocohlear (1). Infiltrarea izolată de nervi cranieni a fost practic absentă. În schimb s-a observat alterarea concomitentă, ce corespundea aceleiași arii topografice a mai multor nervi cranieni precum nn. oculomotori și optic sau facial și trigemen.



Fotografia prezintă cazul clinic al pacientului N., 42 ani, paznic. Diagnostic morfologic confirmat: Limfom non-Hodgkin limfoblastic. Asimetria facială stângă s-a instalat progresiv, timp de 2 săptămâni, pe fundal de febră și transpirații preponderent nocturne, pierdere ponderală și inapetență. Alterarea gustului s-a instalat din a doua săptămână de la debutul maladiei. Pe fundalul primelor 3 cure chimioterapice, asimetria facială a involuat complet. Instalarea progresivă a semnelor de lezare a nervului facial timp de 2 săptămâni și răspuns pozitiv rapid prin chimioterapie pledează pentru o alterare a nervului facial.

Foto 3.1. Leziunea nervului facial stâng la pacientul N. cu limfom non-Hodgkin agresiv



Imaginea ilustrează cazul clinic al pacientei M., în vârstă de 68 de ani, pensionară. Diagnosticul morfologic confirmat a fost de limfom non-Hodgkin limfoblastic. Pacienta a observat o creștere progresivă în volum a globului ocular drept, cu ieșirea acestuia din orbită, în ultimii 4 ani. Din cauza lipsei de durere, pacienta a amânat să consulte un medic, fiind alertată în cele din urmă de pierderea completă a vederii la ochiul drept. Fotoreacția directă și asociată păstrată. După administrarea a doar 3 cure consecutive de chimioterapie, acuitatea vizuală a ochiului drept s-a restabilit în proporție de 30%. În imagine, se mai pot observa încă două formațiuni tumorale în regiunea intraauriculară stângă și submaxilară dreaptă. Se presupune că aceasta implică o afectare infiltrativă a globului ocular cu compresia nervului optic și oculomotor din partea dreaptă.

Foto 3.2. Leziuni combinate a funcției nervului optic și oculomotori din dreapta



Pacienta T., în vârstă de 69 de ani, pensionară. Diagnosticul morfologic confirmat a fost limfom non-Hodgkin limfoblastic. Pacienta a observat o creștere progresivă a tumorilor în ultimii 5 ani. S-a prezentat la medic doar după ce a experimentat pierderea progresivă în greutate, lipsa poftei de mâncare și transpirațiile abundente în timpul nopții. Examinarea nervilor cranieni a identificat leziuni de nervi abducens și trohlear din partea dreaptă, precum și la nerv oculomotor din partea stângă, pe motiv de compresie bilaterală exercitată de masele tumorale limfomatoase. S-a observat o remisiune completă a simptomatologiei neurologice în urma tratamentului chimioterapic.

Foto 3.3. Leziuni oculomotorii bilaterale la pacienta T. cu limfom non-Hodgkin agresiv

4. ALGORITMUL OPTIMIZAT DE EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC AL PACIENȚILOR CU NEUROPATII ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNĂ ÎN FUNCȚIE DE MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL ELECTROFIZIOLOGIC, EVOLUȚIA ÎN TIMP ȘI CALITATEA VIEȚII PE FUNDALUL MALADIEI DE FOND

4.1. Aprecierea calității vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne

După analiza întregii game de instrumente accesibile de apreciere a calității vieții pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor maligne (Tabelul 4.1.), s-a decis utilizarea instrumentului SF-36 (engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*). La baza utilizării acestuia se află principiul de Statut /Stare perceput(ă) de sănătate (engl. *"Perceived Health Status"*), care se referă preponderent la modul în care o persoană percepe starea sa generală de sănătate și de funcționare în cadrul activităților zilnice.

Tabelul 4.1. Aprecierea calității vieții în dependență de subtipul de limfom

Caracteristici	TOTAL, N = 92 ¹	LH, N = 18 ¹	95% CI ²	LNH, N = 74 ¹	95% CI ²	p-valoare ³
Vârstă	52 (12, 79)	34 (20, 79)	29, 43	55 (12, 79)	49, 57	<0.001
Sex						0.2
F	40 (43%)	10 (56%)	31%, 78%	30 (41%)	29%, 53%	
M	52 (57%)	8 (44%)	22%, 69%	44 (59%)	47%, 71%	
Capacitate funcțională/ Physical functioning:	70 (40, 100)	90 (50,100)	75, 95	60 (40,100)	60, 70	<0.001
Aspecte fizice /Role limit (physical health)	70 (40, 100)	85 (60,100)	75, 93	70 (40,100)	60, 70	<0.001
Aspecte emoționale/ Role limit. (emotional prob.)	70 (30, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (30,100)	65, 70	0.003
Vitalitate Energy/fatigue:	70 (50, 100)	70 (50,100)	70, 85	60 (50,100)	60, 65	0.006
Sănătate mintală / Emotional well-being:	70 (40, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (40,100)	65, 75	0.004
Aspecte sociale/ Social functioning:	70 (50, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (50,100)	65, 75	0.029
Durere / Pain:	80 (40, 100)	95 (60,100)	85, 100	70 (40,100)	70, 80	0.001
Starea generală de sănătate/ General health:	70 (40, 100)	85 (60,100)	75, 90	70 (40,100)	65, 75	0.005
Schimbare de sănătate /Health change:	80 (40, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (40,100)	65, 75	0.005

Notă: ¹Mediana (IQR); n (%), ²Î - interval de încredere, testul de ranking sumativ, ³Wilcoxon; testul Pearson's Chi² (patrat).

Au fost supuși chestionării toți 92 de subiecți incluși în studiu în baza criteriilor de includere a acestora. Pacienții incluși în studiu și-au apreciat diverse aspecte ale sănătății și bunăstării în baza unui chestionar compus din 36 de itemi sau întrebări, grupați în mai multe subscale și domenii. Sumativ, în cadrul instrumentului SF-36 au fost măsurate opt scale.

Figura 4.1 prezintă ilustrarea grafică a scorului SF-36 după criteriul de prezență/absență a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne.

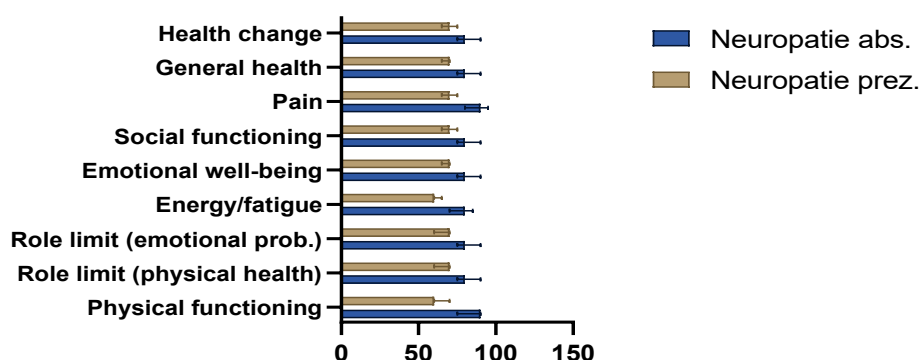


Fig. 4.1. Scoruri SF-36 în dependență de prezența /absența neuropatiilor asociate LM

Astfel, evaluarea calității vieții a permis a obține o imagine cuprinzătoare și holistică a efectelor limfoamelor maligne și a neuropatiilor asociate acestora asupra pacienților incluși în cercetare.

4.2. Determinarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice

La baza determinării fenotipice și funcționale a variantelor clinice de neuropatii dezvoltate în

limfoame maligne, stă analiza comparativă detaliată a simptomelor clinice neuropatice asociate acestora, în coraport cu rezultatele tuturor testelor diagnostice funcționale și paraclinice la care a fost supus pacientul. A fost efectuată compararea sumativă al scorului neuropatic în contextul screening-ului neuroelectrofiziologic, a probelor funcționale de diagnostic și a criteriilor de evaluare a calității vieții pacienților incluși în studiu, precum și contrapunerea integrală a acestora scorului de evaluare a calității vieții. S-au identificat corelații esențiale între scorul MRC (engl. *Medical Research Council*) pentru membrele superioare și stimulul extrem distal (engl. *ESD*) pentru nn. median și ulnar, precum și între scorul total neuropatic și ESD pentru nn. ulnar, median și sural. De asemenea, s-au observat corelații semnificative între scorul MRC pentru membrele inferioare și parametrii ESD pentru nervii tibial și peroneus. Corelațiile sunt exprimate moderat și sunt valide exclusiv neuropatiilor asociate LNH. Există însă dificultăți în identificarea unei corelații certe între rezultatele examenului neuroelectrofiziologic și simptomele clinice, cum ar fi slăbiciunea musculară sau dizabilitatea. O posibilă explicație ar fi executarea testelor de conductibilitate nervoasă la nivelul mușchilor periferici, în timp ce forța musculară este evaluată la nivelul mușchilor mai apropiați de corp.

4.3. Descrierea grupurilor clinice fenotipice de neuropatii asociate limfoamelor

În baza structurării fenotipice și funcționale a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne, au fost descrise și dezvoltate situațiile clinice cele mai tipice de alterare limfomatoasă a sistemului nervos periferic. Tabelul 4.2 include descrierea a 4 grupări fenotipice (A, B, C și D) de modele clinice, cel mai frecvent diagnosticate în cadrul neuropatiilor asociate limfoamelor maligne studiate.

Tabelul 4.2. Descrierea grupărilor fenotipice clinice a neuropatiilor asociate limfoamelor

SITUAȚIA A: <i>Neuronopatie limfomatoasă senzorie</i>
<p>Simptomele observate sugerează prezența unei neuronopatii simetrice senzitive tipice, caracterizate printr-un deficit moderat senzitiv, la nivelul ambelor membre, predominant la nivelul percepției proprioceptive, mai accentuat în picioare decât în mâini, și o reducere sporadică a reflexelor. Simptomele progresează treptat și au o durată de cel puțin 3-5 luni. Clinica decurge pe fundal de semne generale alterate, cum ar fi pierderea în greutate, subfebrilitate, adenopatii, etc. Examenul de laborator poate depista anomalii biologice sau imunologice, precum concentrații crescute de imunoglobuline monoclonale M, G. Este marcantă rezistența la tratamentul imunomodulator.</p> <p>În cazul în care există suspiciune de limfom, sarcoidoză sau amiloidoză, o biopsie neuro-musculară la nivelul nervului peroneu superficial este necesară pentru confirmare. Din punct de vedere electrofiziologic, se observă o predominantă afectare axonală la nivel senzitiv, manifestată prin creșterea latenței undei F, scăderea vitezei de conducere motorie și prelungirea latențelor motorii distale, prezentându-se pe cel puțin 3 nervi diferiți. Se constată pierdere axonală severă precoce în cadrul examinării electrofiziologice.</p>
SITUAȚIA B: <i>Polineuropatie distală, simetrică, axonală, senzomotorie</i>
<p>Afectarea neuropatică se manifestă exclusiv la nivelul extremităților distale a membrilor superioare și inferioare. Preponderent senzomotorie dar există variante clinice caracterizate de afectare motorie pură și forme în care afectarea este predominant senzitivă. Polineuropatiile distale se caracterizează prin simptome precum parestezii (senzații anormale cum ar fi furnicăături), hipostezie (scăderea sensibilității tactile), senzația de nisip sub picioare sau senzație de compresie. Deficit motor de obicei absent sau moderat exprimat iar amplitudinea distală motorie poate fi păstrată sau ușor diminuată. Amplitudinile potențialelor de acțiune senzitive pot fi normale sau ușor diminuate în ciuda simptomelor senzitive importante precum parestezii, hipersensibilitate tactilă și proprioceptivă, ataxie, etc.</p> <p>Există și forme subacute, care se dezvoltă într-un interval de timp de 4-8 săptămâni, precum și forme care afectează sistemul nervos central. Pentru a confirma diagnosticul, este necesară efectuarea unei puncții lombare pentru a evalua concentrația crescută de proteine în lichidul cefalorahidian.</p> <p>Criteriile electrofiziologice pentru diagnostic rămân neschimbate și sunt aceleași ca în cazul menționat anterior cu afectare axonală la nivel senzitiv, manifestată prin creșterea latenței undei F, scăderea vitezei de conducere motorie și prelungirea latențelor motorii distale, prezentându-se pe cel puțin 3 nervi diferiți.</p>
SITUAȚIA C: <i>Polineuropatie proximală simetrică senzomotorie</i>
<p>Polineuropatia proximală simetrică senzomotorie, în special a membrilor superioare și inferioare, într-un mod simetric. Simptomele și semnele apar în mod similar în ambele părți ale corpului. Însă situația poate fi caracterizată printr-o relație inversă, adică amplitudinile senzitive sunt uneori mai diminuate la nivelul membrilor superioare</p>

comparativ cu membrele inferioare. Caracteristicile cheie ale polineuropatiei proximale simetrice senzomotorii includ:

1. Afectarea membrelor proximale cu alterarea nervilor care inervează mușchii mai apropiați de corp, adică zona de umăr și șold. Pacienții pot prezenta slăbiciune musculară în aceste regiuni, ceea ce poate duce la dificultăți în ridicarea brațelor, ridicarea dintr-un scaun sau urcatul scărilor.

2. Simptome senzoriale: Însoțind slăbiciunea musculară, pacienții pot resimți furnicături, senzație de amorțeală, durere sau disconfort în zonele afectate. Aceste simptome pot varia în intensitate și pot afecta calitatea vieții pacienților.

3. Debut lent și progresiv, se dezvoltă de obicei treptat, cu simptome care se agravează în timp. Inițial, pacienții pot observa o slăbiciune ușoară sau senzații anormale în membre, iar acestea pot avansa treptat.

5. Dificultăți funcționale datorită slăbiciunii musculare și a simptomelor senzoriale. Pacienții pot avea dificultăți în efectuarea activităților zilnice, cum ar fi îmbrăcatul, mâncatul sau spălatul.

6. Examinare clinică obiectivează slăbiciune musculară și reducerea reflexelor osteotendinoase în zonele afectate în timpul examinării fizice.

7. Parametrii de conducere proximală pot fi alterați, cu o creștere a latenței și o reducere a vitezei de conducere în raport cu vitezele de conducere distale normale. Viteza de conducere senzitivă poate fi diminuată.

SITUAȚIA D: *Neuropatii focale/multifocale*

Această situație este considerată cea mai dificilă în ceea ce privește diagnosticul. Neuropatiile focale sau multifocale asociate cu limfoamele maligne sunt afecțiuni neurologice în care nervii periferici sunt afectați în mod selectiv în anumite zone ale corpului. Atât prezentarea clinică, cât și aspectele electrofiziologice pot varia în funcție de localizarea, tipul și severitatea neuropatiei, precum și de tipul specific de limfom:

1. Pacientul poate prezenta simptome într-o singură mână sau picior, fără ca simptomele să fie prezente și în cealaltă parte a corpului. Literatura de specialitate descrie și variante asimetrice multitrunculare (afectare a mai multor trunchiuri nervoase), monomelice (afectare la nivelul unui singur membru) și plexice (afectare a plexurilor nervoase). Se atestă o simetrie într-o manieră asimetrică și poate afecta diverse părți ale corpului.

2. Slăbiciune musculară în mușchii zonei afectate, ceea ce poate duce la dificultăți în efectuarea activităților zilnice, precum și prinderea obiectelor sau mersul.

3. Durerea nu este specifică însă, uneori, poate însoți zona afectată, fiind o durere constantă, înțepătoare, de intensitate moderată. Prezența durerii în acest caz va indica mecanismul de alterare vasculitică a nervilor.

4. Pacienții pot prezenta furnicături, amorțeli sau alte senzații anormale în zona afectată, cu dificultăți în perceperea senzațiilor tactile, termice și dureroase în zona respectivă.

Parametrii electrofiziologici nu sugerează în mod evident o neuropatie senzitivă axonală, iar rezultatele examinării electrofiziologice nu corespund criteriilor prezentate în situațiile anterioare. Dacă există suspiciunea de polineuropatii axonale cronice și testul de stimulodectecție este negativ, se recomandă efectuarea unor investigații suplimentare, precum analiza lichidului cefalorahidian (LCR), potențialele evocate somestezice de stimulare electrică (PESS) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) la nivelul plexurilor brahiale și lombo-sacrale. Cu toate acestea, biopsia nervoasă rămâne obligatorie, iar secțiunile de nerv trebuie examinate la microscopul optic în secțiuni semifine sau, cel puțin, trebuie aplicată una dintre tehnici precum microscopie electronică.

În concluzie, analiza statistică comparativă a acestui studiu a evidențiat o superioritate semnificativă a *polineuropatiei distale, simetrice, axonale, senzomotorii* (SITUAȚIA B), care a fost diagnosticată în 47,3% dintre cazuri, reprezentând astfel cea mai frecventă formă clinică fenotipică de neuropatie asociată cu limfoame maligne. Pe locul doi ca frecvență, conform rezultatelor studiului, se plasează neuropatia focală (17,6%). Cea mai comună prezentare clinică observată e cu slăbiciune asimetrică distală și proximală, însoțită de alterări senzoriale, iar modelul de pierdere proprioceptivă, descris în literatura de specialitate ca fiind caracteristic cancerului, susține acest tip de prezentare.

4.4. Algoritmul optimizat de evaluare și diagnostic a neuropatiilor asociate LM

În baza rezultatelor clinice prezentate, a fost analizat, dezvoltat și propus spre aprobare algoritmul de diagnostic a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne, ajustate la particularitățile clinice și de evoluție a limfoamelor. Acest algoritm a permis anticiparea evoluției neuropatiilor diagnosticate în corelație cu metoda chimioterapeutică aleasă, contribuind semnificativ la ameliorarea calității vieții pacientului cu limfom malign și neuropatie. Figura 4.2 reflectă principalele etape, necesare unui diagnostic de neuropatie, suspectată la examenul primar al unui pacient diagnosticat cu limfom malign depistat primar, până la debutul terapiei anti limfom.

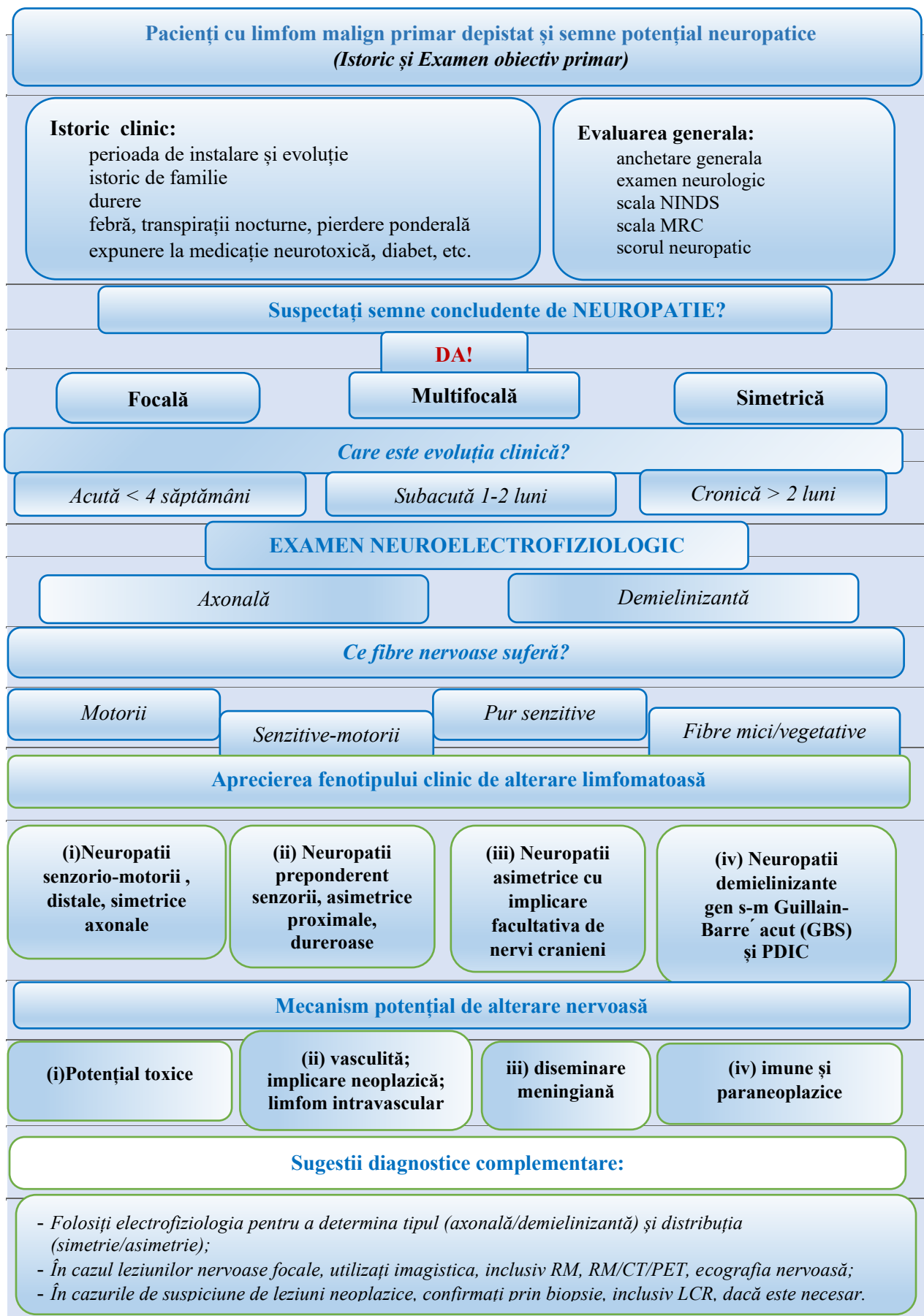


Fig. 4.2. Algoritmul de diagnostic al fenotipurilor clasice de prezentare clinică și diagnostic al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne

CONCLUZII GENERALE

1. Limfoamele maligne sunt cancere hematopoietice, ce afectează frecvent și sistemul nervos periferic, fie prin infiltrare și compresie directă a structurilor nervoase de către celulele limfomatoase, fie prin distrucție imunomediata, provocând leziuni axonale, mielinice și de corp neuronal cu diversă manifestare clinică de neuropatii generale (mono/multi/poli) și de nervi cranieni;
2. Examinarea electrofiziologică a fost eficientă în confirmarea sau respingerea diagnosticului de afectare a structurilor nervoase periferice la toți pacienții din studiu. Astfel, examenul electrofiziologic a permis evaluarea agresiunii limfomatoase asupra structurilor nervoase periferice și a relevat o tendință către leziuni axonale, confirmate de valorile amplitudinii distale și proximale (exprimate în mV) și de latența distală.
3. Analiza comparativă fenotipică și funcțională a variantelor clinice la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate a relevat o predominanță semnificativă a polineuropatiei senzoriale (47,3%), urmată de neuropatia focală (17,6%), ca fiind cele mai obișnuite forme clinice de neuropatii asociate cu limfoame maligne. Afectarea nervilor cranieni a fost mai puțin frecventă (10,8%), cu o evidență prevalență în cazul limfoamelor non-Hodgkin la aproximativ o treime dintre pacienții incluși în studiu (38%).
4. Toți pacienții care au prezentat simptome de neuropatie au fost confirmați prin intermediul examenului electrofiziologic. Cu toate acestea, în cazul a 17,9% dintre pacienții cu limfom non-Hodgkin, s-au observat semne de afectare a nervilor periferici exclusiv la examenul electrofiziologic, fără niciun simptom clinic asociat. Acest lucru subliniază utilitatea examenului electrofiziologic în detectarea timpurie a afecțiunilor sistemului nervos periferic, în cazul limfoamelor maligne.
5. Studiarea asocierilor dintre variabilele clinice, neurofiziologice și funcționale de calitate a vieții în neuropatii asociate limfoamelor maligne a determinat cea mai frecventă prezentare clinică cu slăbiciune asimetrică atât la nivel distal, cât și proximal, însoțită de deteriorarea senzației senzoriale. În favoarea acestui tip de prezentare specific pentru cancer se evidențiază modelul de pierdere proprioceptivă, cunoscut în literatura de specialitate sub denumirea de „*modelul cancerului*”.
6. Rezultatele acestui studiu au condus la dezvoltarea și validarea științifică a unui algoritm optimizat pentru evaluarea și diagnosticul pacienților cu neuropatie asociată cu limfoame maligne, prin identificarea legăturii dintre constatările electrofiziologice și evoluția clinică. Acest algoritm oferă, de asemenea, posibilitatea de a anticipa evoluția neuropatiilor diagnosticate în funcție de tratamentul chimioterapeutic ales.

RECOMANDĂRI PRACTICE pentru medicii hematologi, neurologi și generaliști

1. Limfoamele maligne se plasează pentru considerații de diagnostic diferențial în orice neuropatie de etiologie obscură. Astfel, neuropatiile asociate limfoamelor maligne urmează a fi suspectate la fiecare pacient diagnosticat primar cu limfom malign.
2. Leziunile nervoase pot surveni anterior manifestărilor clinice a limfomului, sau să se dezvolte pe parcurs, uneori și în remisii clinice de durată. Din aceste considerente este necesară alertă maximă pe toată durata de observație a pacientului cu limfom.
3. Cel mai frecvent caz clinic depistat este slăbiciune asimetrică preponderent distală, cu alterare senzorială de pierdere proprioceptivă, descris în literatura de specialitate ca modelul cancerului. Recunoașterea modelelor clinice de dezvoltare a neuropatii asociate cu limfoame, indiferent de mecanismul de instalare, prezintă riscuri de dizabilități severe chiar de la debutul bolii, motiv pentru care este important să se identifice cât mai precoce și să se instituie un diagnostic electrofiziologic cât mai precoce. Astfel, examinarea extrem de facilă a sensibilității vibratorii cu camertonul medical și diminuarea sau abolirea reflexului achilian este un indiciu serios de prezență a neuropatiei.
4. Examinarea de stimulodetecție rămâne principalul test de diagnostic al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne, inclusiv în cazurile frecvent asimptomatice. În Republica Moldova examenul electrofiziologic este accesibil, ușor de efectuat și cost-eficient. Se recomandă efectuarea examenului electrofiziologic în orice suspecție de alterare a sistemului nervos periferic.

BIBLIOGRAFIE (selectivă)

1. ALPORT, ADINA R., SANDER, HOWARD W. Clinical Approach to Peripheral Neuropathy: Anatomic Localization and Diagnostic Testing CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology., PMID: 2012, 2012, 18(1):13-38, pp. 193-195.
2. AMATO, A., BAROHN, R. Peripheral Neuropathy. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: The McGraw- Hill Companies, Inc.; 2018, 3204-3225.
3. ANTOINE, J., CAMDESSANCHÉ, J. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol*. 2007, (1):75-86. Review. Erratum in: *Lancet Neurol*., 2007.
4. ARGYRIOU, A. et al. Neurophysiological, nerve imaging and other techniques to assess chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the clinical and research settings. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019, 90, 1361-1369.
5. AZOICĂI, D., BOICULESE, L., PISICĂ-DONOSE, G. *Noțiuni de metodologie epidemiologică și statistică medicală*. 2001, pp. 501-508, ISSN 0001-723X.
6. BAROHN, R. J. Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. Neurological complications of leukemia and lymphoma. In: *Handb Clin Neurol*. 2012, vol. 18, no. 01, pp. 7-18.
7. BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018. In: *CA Cancer J Clin*. 2018, 68(6):394-424, DOI: 10.3322/caac.21492, ISSN 0007-9235, 1542-4863.
8. BIROULUI NAȚIONAL DE STATISTICĂ Actualizare și publicare date la 26.07.2023, <https://statbank.statistica.md/>, [citată 05.03.2024].
9. BRIANI, C. et al. Mechanisms of nerve damage in neuropathies associated with hematological diseases: lesson from nerve biopsies *Brain Sci.*, 2021, vol. 11, p. 132, DOI: 10.3390/brainsci11020132, ISSN 2076-3425.
10. BRIANI, C. et al. Peripheral nervous system involvement in lymphomas. In: *J Peripher Nerv Syst, review*. 2019, vol. 24, no.1, pp. 5-18, DOI: 10.1111/jns.12295, ISSN 1085-9489, 1529-8027.
11. BRIANI, C. et al. Primary neurolymphomatosis as clinical onset of chronic lymphocytic leukemia. In: *Annals of Hematology*. 2017, vol. 96, no. 1, pp. 159-161, DOI: 10.1007/s00277-016-2852-2, ISSN 1432-0584.
12. BRIANI, C., VISENTIN, A., CERRI, F., QUATTRINI, A. From pathogenesis to personalized treatments of neuropathies in hematological malignancies. In: *J. Peripher. Nerv. Syst*. 2020, vol. 25, no.3, pp. 212-221, DOI: 10.1111/jns.12405, ISSN 1529-8027.
13. BRIANI, C. et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. In: *Neurology*. 2011, vol. 76, no. 8, pp. 705-710, DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820d62eb, ISSN 1526-632X.
14. BUGUENO, J. et al. Bilateral facial paralysis in a non-Hodgkin lymphoma during remission period: a rare but an important condition to be investigated. In: *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016, vol. 34, no. 12, pp. 2463.e5-2463.e7, DOI: 10.1016/j.ajem.2016.06.020; ISSN 07356757.
15. CAMPBELL, W. W., BAROHN, R. J. DE J. *The Neurologic Examination*, Eighth Edition. 2020., ISBN 93-89702-13-5.
16. CANADIAN CANCER STATISTICS. www.cancer.ca. [citată 02.08.2022].
17. CHEN Y, WANG Y., CORRIGAN, J., B-Cell Lymphoma Presenting with Seventh Cranial Nerve Palsy and Mononeuritis Multiplex. In: *A Case Report and Comprehensive Literature Review*. vol. 15, ISBN 2168-8184, Publisher: Cureus.
18. CORCIMARU, I. Limfoamele ne Hodgkiniene. În: *Hematologie*. 2007, pp. 252-279., ISBN 978-9975-907-99-6.
19. CUCUIANU, A. *Protocoale de diagnostic și tratament în hematologie*. Institutul Oncologic " Ion Chiricuță". Cluj-Napoca, România, 2014., pp.1-200.
20. DYCK, et al., Peripheral Nerve Lymphoma: Clinical, electrophysiological, radiographic and pathological findings, 2015, ISBN 0028-3878, Publisher: AAN Enterprises.
21. EFNS Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. In: *First Revision J Peripher. Nerv Syst*. 2010, vol. 17, no. 3, pp. 356-363, DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x, ISSN 1468-1331.
22. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical – Electrophysiologic - Ultrasound Correlations*. 4th Edition Publisher: Elsevier; 4th edition., 2020. ISBN-10: 0323661807.
23. ERTIAEI, A. et al. Guillain-Barré Syndrome as First Presentation of Non-Hodgkin's Lymphoma. In: *Acta Med. Iran.*, 2016, vol. 54, no.7, pp. 471-474, ISSN 1735-9694.
24. FALTAS, B., PHATAK, P., SHAM, R. Mental nerve neuropathy: frequently overlooked clinical sign of hematologic malignancies. In: *Am J Med.*, 2011, vol. 124, no.1, ISBN 0002-9343, Publisher: Elsevier.
25. FLANAGAN, E. et al. Paraneoplastic lower motor neuronopathy associated with Hodgkin lymphoma. *Muscle Nerve*. 2012., vol. 46, no. 5, pp. 823-827, ISBN 0148-639X, Publisher: Wiley Online Library.
26. GARVIN, A. The Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphomas: a closer look using other proposed classifications, *Semin Oncol.*, vol. 7, pp. 234-243, ISBN 0093-7754, PMID: 6998002, 1980.
27. GIGLIO, P., GILBERT, MARK, R. Neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *CurrOncol Rep*. 7(1):61-65. Review. PubMed PMID: 15610688, 2005, ISSN 1534-6269, DOI: 10.1007/s11912-005-0027-8.
28. MARIO SABATELLI, LUCA LAURENTI, MARCO LUIGETTI. Peripheral Nervous System Involvement in Lymphoproliferative Disorders *Mediterr J Hematol*, vol. 10, no.1, 2018, Publisher: Catholic University in Rome.

29. MORRISON B, CHAUDHRY V. Medication, Toxic, and Vitamin-Related Neuropathies CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 18(1):139-160, 2012, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
30. MUSTEATA V. Epidemiological and Disease Burden Profiles of Leukemias and Malignant Lymphomas: Overview and Trends in the Republic of Moldova and Worldwide. International Journal of Clinical Medicine, Vol.14 No.2, pp. 79-95. February 2023, ISSN Online: 2158-2882 ISSN Print: 2158-284X.
31. SPINEI L, ȘTEFĂNEȘ S, MORARU. C, Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare - Casa editorială, Disponibil: management.usmf.md, 2006.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI, A BREVETELOR ȘI A FORURILOR ȘTIINȚIFICE LA CARE AU FOST PREZENTATE REZULTATELE CERCETĂRII

● **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- **articole în reviste din străinătate recenzate**

1. CERNETCHI, O., STRATULAT, S., ȘALARU, V., ADAUJI, S., CAZACU-STRATU, A., **GHERGHELEGIU, E.**, IURCO, O. *Impact and consequences of COVID 19 on teaching and learning in Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*. In: MEDH-EECA Journal of Medical and Health Sciences Education for Eastern Europe And Central Asia, 2022. Vol 1, No.1, p.15-23. ISSN 2783-6797.
2. GUȚU E. V.; **GHERGHELEGIU E. I.**; *Интернационализация медицинского университета: преимущества и риски/Internationalization of medical university: advantages and risks: articol de sinteză in Непрерывное медицинское образование и наука Научно-методический рецензируемый журнал* Том 15, № 1/2020 ISSN 2412-5741
3. V. LISNIC, M. GAVRILIUC, D. GHERMAN, MARINA SANGHELI, **EVELINA CIBOTARU-GHERGHELEGIU**, SVETLANA PLEȘCA. *Afectarea sistemului nervos central în polineuropatiile demielinizante inflamatorii cornice*. Congresul Național al Societății de Neurologie din România, Revista Română de Neurologie. Vol. III, Nr. 3-4, 2004, p 104.

● **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- **articole în reviste de categoria B (1)**

1. **GHERGHELEGIU, E.**; *Efectele la distanță ale limfoamelor maligne Hodgkin și non-Hodgkin asupra sistemului nervos periferic* Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină , Nr. 1-2(75-76) / 2018 / ISSN 1729-8687, Pag. 109-111, <https://ibn.idsi.md/en/spemm>

- **articole în reviste de categoria C (3)**

2. **GHERGHELEGIU, Evelina**; GAVRILIUC, Mihail; CORCIMARU, Ion. Analiza comparativă a particularităților clinice, aspectelor patogenice și electrofiziologice ale neuropatiilor asociate limfoamelor maligne hodgkin și non-Hodgkin. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2011, nr. 3(12), pp. 426-430. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/16182
3. **GHERGHELEGIU, Evelina**. Afectarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne, aspecte clinice și neurofiziologice . In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, nr. 3(11), pp. 524-534. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/3127
4. **GHERGHELEGIU, Evelina**. Implicarea nervilor cranieni în limfoamele maligne. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, nr. 3(11), pp. 535-543. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/3136

● **Articole în reviste științifice din RM (până în 2009) – 1**

5. **GHERGHELEGIU, Evelina**; GAVRILIUC, Mihail; LISNIC, Vitalie. Afectarea nervilor periferici în limfoamele maligne: confirmare electrofiziologică. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, nr. 4(8), pp. 140-143. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/667

● **Publicații la manifestări din RM**

- **Publicații la manifestări științifice din RM (incluse în Registrele manifestărilor științifice aprobate de către ANACEC) - 1**

1. **GHERGHELEGIU, Evelina**. Updates on cranial nerves damage in non-Hodgkin lymphoma. In: *MedEspera International Medical Congress for Students and Young Doctors*. 7, 3-5 mai 2018, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2018, pp. 53-54. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/112919

- **Publicații la alte manifestări din RM - 2**

1. **GHERGHELEGIU, Evelina**; GAVRILIUC, Mihail; CORCIMARU, Ion; LISNIC, Vitalie; BURUIANA, Sanda. Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne: aspecte clinice și neurofiziologice. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. R, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 354. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/125964

2. **GHERGHELEGIU, Evelina.** The Numb chin syndrome and lymphomas. In: *MedEsperaInternational Medical Congress for Students and Young Doctors*. 9, 12-14 mai 2022, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2022, p. 214. ISBN 978-9975-3544-2-4. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/162915

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- **internaționale desfășurate peste hotare**

1. LISNIC V, **GHERGHELEGIU E**, GAVRILIUC M. *Subclinical involvement of the peripheral nerves in non-Hodgkin lymphoma: electrophysiological confirmation*. Abstracts of the 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Glasgow, UK, September 2-6, 2006 European Journal of Neurology, 2006 Suppl.P2437
2. V. LISNIC, M. GAVRILIUC, D. GHERMAN, M. SANGHELI, **E. GHERGHELEGIU**, S. PLESCA, V. NEAMTU. *Diversity of in-patient polyneuropathies in the Republic of Moldova*. Abstracts of the 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, European Journal of Neurology, 2004, Vol. 11, Suppl. 2, p. 135 (P1380).
3. M. GAVRILIUC, S. PLEȘCA, M. SANGHELI, V. LISNIC, **E. CIBOTARU-GHERGHELEGIU**. *Coexisting hereditary and inflammatory neuropathy*. Abstracts of the 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Paris, European Journal of Neurology, 2004, Vol. 11, Suppl. 2, p. 134 (P1377).

- **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

1. **E GHERGHELEGIU** *The Numb chin syndrome and lymphomas* MedEsperaInternational Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, 2022. Chisinau, Republic of Moldova. ISBN 978-9975-3544-2-4.
2. DMITRY MARKOVICH, YARON KUCHUK, **EVELINA GHERGHELEGIU** Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: the systematic review MedEsperaInternational Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, 2022. Chisinau, Republic of Moldova. ISBN 978-9975-3544-2-4.
3. **GHERGHELEGIU, EVELINA**. Updates on cranial nerves damage in non-Hodgkin lymphoma. In: *MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Ed. 7th edition, 3-5 mai 2018, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2018, 7, pp. 53-54.

- **Naționale**

1. **GHERGHELEGIU, E.**; GAVRILIUC, M.; CORCIMARU, I.; LISNIC, V.; BURUIANA1, S. *Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne: aspecte clinice și neurofiziologice*. Abstract book. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF, 2020, p. 354.

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

1. **E. Gherghelegiu** Cranial nerves involvement in malignant lymphomas: electrophysiological confirmation. *12th EFNS Congress, Madrid, Spain, August 23-26, 2008*.
2. **E. Gherghelegiu** Involvement of peripheral nervous system in non-hodgkin lymphoma: clinical and neurophysiologic aspects. *11th EFNS Congress, Brussels, Belgium, August 25-28, 2007*
3. **E. Gherghelegiu** sub-clinical involvement of peripheral nerves in non-hodgkin lymphoma: electrophysiological confirmation *10th EFNS Congress, Glasgow, UK, September 2-5, 2006*.
4. **Evelina Cibotaru-Gherghelegiu**, D.Gherman, Gabriela Pavlic, E. Eftodiev. Complications of subarachnoid hemorrhage *the 7th Congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS), 30 August-2 September 2003, Helsinki, Finland*.
5. V.Lisnic, D.German, Cornelia Grosu, **Evelina Cibotaru**, C.Margina Central conduction time in patients with alcoholic axonal neuropathies.*The 6th Congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS) 26-29 October 2002, Vienna, Austria*
6. S.Ciobanu, O.Pascal; **Evelina Cibotaru**. Shoulder pain syndrome in neurorehabilitation of hemiplegic's patients. *The 6th Congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS) 26-29 October 2002, Vienna, Austria*

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

1. **Gherghelegiu E.**, Gavriluc M., Lisnic V., Buruiana S., Negara I., Metodă de evaluare clinică și electrofiziologică de facilitare a diagnosticului neuropatiilor asociate limfoamelor maligne. Certificat de inovator Nr. 6018 din 06 aprilie 2023.

- **naționale**

2. Prezentarea Protocolului clinic național, PROFILAXIA PRE-EXPUNERE LA INFECȚIA HIV(PCN – 313), EDITIA 2018, aprobat prin Ordinul Nr.162 al MS din 07 Februarie 2018.
3. În proces de aprobare: Protocolul clinic național „ÎNGRIJIRI PALIATIVE PENTRU PACIENȚII CU SIMPTOME NEUROLOGICE ȘI TULBURĂRI DE SĂNĂTATE MINTALĂ”

ADNOTARE

Gherghelegiu Evelina, „NEUROPATII ÎN LIMFOAMELE MALIGNNE: ASPECTE CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE”

teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 184 de titluri, 7 anexe, 159 pagini de text integral, 46 figuri, 33 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 de lucrări științifice, inclusiv 18 articole, dintre care 3 articole monoautor.

Cuvinte cheie: neuropatie, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, examen electrofiziologic.

Domeniul de studiu al tezei: neurologie, oncologie, hematologie, manifestări neurologice.

Scopul: studiului constă în elucidarea tipurilor și subtipurilor clinice de neuropatii dezvoltate la pacienții cu limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin, cu elucidarea particularităților electrofiziologice și funcționale de apreciere a calității vieții acestor pacienți pentru optimizarea algoritmului de evaluare și diagnostic timpuriu al acestora.

Obiectivele cercetării au rezultat din scopul propus și au inclus:

1. Evaluarea tipurilor și subtipurilor clinice de neuropatii generale (mono/multi/poli) și de nervi cranieni, asociate limfoamelor maligne, în baza examenului clinic și electrofiziologic desfășurat (semiologia clinică și electroneurofiziologică);
2. Studiul electrofiziologic în cazurile clinice silențioase la pacienții cu limfoame maligne Hodgkin și Non-Hodgkin și analiza comparativă a neuropatiilor clinic manifeste versus clinic non manifeste, depistate exclusiv electrofiziologic;
3. Structurarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate;
4. Studiarea corelației dintre variabilele clinice, neurofiziologice și funcționale de calitate a vieții în neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de tipul și evoluția clinică a limfomului diagnosticat;
5. Elaborarea unui algoritm optimizat de evaluare și diagnostic al pacienților cu limfom malign și neuropatie prin elucidarea relației între prezența electrofiziologică a neuropatiei și evoluția clinică în funcție de calitatea vieții și evoluția în timp a maladiei de fond.

Noutatea și originalitatea științifică: a fost realizat un studiu științific controlat, prospectiv, cu distribuție aleatorie a subiecților, care a analizat modelul tipic de prezentare și eficacitatea diagnostică a examenului electrofiziologic desfășurat în depistarea timpurie a celor mai frecvente tipuri și subtipuri clinice de neuropatii, inclusiv de nervi cranieni la pacienții cu limfoame maligne. Astfel, a devenit posibilă determinarea proactivă de apreciere a agresiunii limfomatoase asupra structurilor nervoase periferice, suplimentar apreciindu-se și calitatea vieții acestor pacienți.

Problema științifică soluționată: în baza rezultatelor obținute din cercetare a fost elaborat și fundamentat științific algoritmul optimizat de evaluare și diagnostic precoce al tuturor formelor de neuropatii în cadrul limfoamelor maligne cu posibilitatea intervenției timpurii de apreciere optimă a tratamentului chimioterapic anti limfom.

Semnificația teoretică: analiza statistică a corelațiilor dintre variabilele clinice, neurofiziologice, și funcționale de calitate a vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne în funcție de tipul de limfom diagnosticat și evoluția clinică a acestuia, a permis crearea unui model de prognostic al evoluției gradului de dizabilitate a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne. Ca rezultat, a devenit posibilă evitarea argumentată a efectelor iatrogene a unor terapii specifice anti limfom (ex: alcalozii vinca, etc.) cu maximizarea calității vieții prin micșorarea gradului de invaliditate a acestor bolnavi.

Valoarea aplicativă: au fost evidențiate cel mai frecvent dezvoltate neuropatii ale pacienților cu limfoame. O inițiativă de premieră în scopul individualizării și optimizării programelor de tratament antilimfom a subliniat necesitatea obligativității studiului electrofiziologic în diagnosticul precoce al acestora, precum și monitorizarea din perspectiva modificării tacticii de tratament chimio- și radioterapeutic antilimfom.

Implementarea rezultatelor: au fost valorificate prin aplicarea algoritmului optimizat de evaluare și diagnostic timpuriu în practica Departamentului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic (Act de implementare nr. 48 din 27.04.2023) precum și în instruirea studenților, medicilor rezidenți și medicilor la Catedra de neurologie nr. 1 a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Inovația „Metodă de evaluare clinică și electrofiziologică de facilitare a diagnosticului neuropatiilor asociate limfoamelor maligne” (Certificat de inovator nr. 6018) e recomandată spre implementare în IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

ANNOTATION

Gherghelegiu Evelina, "NEUROPATHIES IN MALIGNANT LYMPHOMAS: CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS" doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024

Thesis structure: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with 184 titles, 7 annexes, 159 pages of text, 46 figures, 33 tables. The results obtained are published in 24 scientific papers, including 18 articles, among which 3 single-authored articles.

Keywords: neuropathy, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, electrophysiological examination.

Thesis field of study: neurology, oncology, haematology, neurological manifestations.

The study aim: to elucidate the clinical types and subtypes of neuropathies developed in patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas, with a focus on electrophysiological and functional characteristics to assess the quality of life for optimizing the evaluation and early diagnosis algorithm.

Research objectives resulted from the proposed purpose and included:

1. Evaluation of clinical types and subtypes of general neuropathies (mono/multi/poly) and cranial nerve involvement associated with malignant lymphomas, based on clinical and electrophysiological examination;
2. Electrophysiological study in patients with neuropathies associated with malignant lymphomas and comparative analysis of clinically manifest versus clinically non-manifest neuropathies (detected exclusively electrophysiologically);
3. Phenotypic and functional structuring of clinical variants in patients with neuropathies associated with malignant lymphomas based on examined functional, clinical, and paraclinical variables;
4. Study of the correlation between clinical, neurophysiological and quality of life functional variables in neuropathies associated with malignant lymphomas according to the type and clinical evolution of the diagnosed lymphoma;
5. Development of an optimized algorithm for the evaluation and diagnosis of patients with malignant lymphoma and neuropathy by elucidating the relationship between the electrophysiological presence of neuropathy and clinical evolution based on the quality of life and the progression of the underlying disease.

Scientific novelty and originality: a controlled, prospective study was conducted with random subject distribution, analyzing the typical presentation pattern and diagnostic effectiveness of the electrophysiological examination in the early detection of the most common types and subtypes of neuropathies, including cranial nerve neuropathies, in patients with malignant lymphomas. Thus, it became possible to proactively assess the lymphomatous aggression on peripheral nerve structures, additionally appreciating the quality of life of these patients.

Solved scientific problem: based on the research results, a scientifically grounded and optimized algorithm for the early evaluation and diagnosis of various forms of neuropathies in malignant lymphomas was developed, allowing for early intervention and optimal assessment of anti-lymphoma chemotherapy.

Theoretical significance: statistical analysis of correlations between clinical, neurophysiological, and functional quality of life variables in neuropathies associated with malignant lymphomas depending on the diagnosed lymphoma type and its clinical evolution allowed the creation of a prognostic model for the evolution of the degree of disability of neuropathies associated with malignant lymphomas. As a result, it became possible to reasonably avoid the iatrogenic effects of specific anti-lymphoma therapies (e.g., vinca alkaloids, etc.) while maximizing the quality of life by reducing the degree of disability in these patients.

Applicative value: the most frequently developed neuropathies in patients with lymphomas were highlighted. A pioneering initiative to individualize and optimize anti-lymphoma treatment programs emphasized the mandatory need for electrophysiological study in their early diagnosis, as well as monitoring from the perspective of changing anti-lymphoma chemotherapeutic and radiotherapeutic treatment tactics.

Implementation of results: the implementation of the optimized algorithm for early evaluation and diagnosis in the practice of the Haematology Department of the IMSP Oncology Institute (implementation act no. 48 of April 27, 2023) as well as in the training of students, residents, and doctors at the Neurology Department No.1 of the "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy. The innovation "Method for clinical and electrophysiological evaluation facilitating the diagnosis of neuropathies associated with malignant lymphomas" (innovator certificate No. 6018) is recommended for implementation in the Institute of Neurology and Neurosurgery "Diomid Gherman."

АННОТАЦИЯ

Гергелэджу Эвелина, «НЕВРОПАТИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМАХ: КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

Диссертация доктора медицинских наук, Кишинёв, 2024

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и рекомендации, библиография из 184 наименований, 7 приложений, 159 страницы основного текста, 46 рисунков, 33 таблица. Полученные результаты опубликованы в 24 научных работах, включая 18 статей, из которых 3 статьи являются монографиями.

Ключевые слова: невропатия, лимфома Ходжкина и не-Ходжкина, электрофизиологическое исследование.

Область исследования: неврология, онкология, гематология, неврологические проявления.

Цель: выяснение клинических типов и подтипов невропатий, развивающихся у пациентов с злокачественными лимфомами, с акцентом на электрофизиологических и функциональных характеристиках для оценки качества жизни с целью оптимизации алгоритма оценки и ранней диагностики.

Цели исследования вытекают из поставленной цели и включают в себя:

1. Оценку клинических типов и подтипов общих невропатий (моно/мульти/поли) и невропатий черепных нервов, ассоциированных с злокачественными лимфомами, на основе клинического и электрофизиологического обследования (клиническая и электрофизиологическая семиология);

2. Электрофизиологическое исследование клинически бессимптомных невропатий у пациентов с лимфомами Ходжкина и не-Ходжкина, и сравнительный анализ клинически проявленных и клинически не проявленных невропатий, выявленных исключительно электрофизиологически;

3. Фенотипическое и функциональное структурирование клинических вариантов невропатии, ассоциированными с злокачественными лимфомами, в зависимости от исследованных функциональных, клинических и параклинических проявлениях;

4. Изучение корреляции между клиническими, нейрофизиологическими и функциональными переменными качества жизни при невропатиях, ассоциированных с злокачественными лимфомами, в зависимости от типа и клинической эволюции диагностированной лимфомы;

5. Разработка оптимизированного алгоритма оценки и диагностики пациентов с злокачественной лимфомой и невропатией путем выяснения взаимосвязи между электрофизиологическим присутствием невропатии и клинической эволюцией на основе качества жизни и прогрессии основного заболевания.

Научная новизна и оригинальность: проведено контролируемое, перспективное научное исследование с случайным распределением субъектов, анализирующее типичные паттерны презентации и диагностическую эффективность электрофизиологического обследования при раннем выявлении наиболее распространенных типов и подтипов невропатий, включая невропатии черепных нервов, у пациентов с злокачественными лимфомами. Таким образом, стало возможным активно оценивать лимфоматозное воздействие на периферические нервные структуры, дополнительно оценивая качество жизни пациентов.

Решенная научная проблема: на основе результатов исследования разработан научно обоснованный и оптимизированный алгоритм для ранней оценки и диагностики всех форм невропатий при злокачественных лимфомах, позволяющий проводить раннюю интервенцию для оптимальной оценки химиотерапии.

Теоретическая значимость: статистический анализ корреляций между клиническими, нейрофизиологическими и функциональными переменными качества жизни при невропатиях, ассоциированных с злокачественными лимфомами, в зависимости от типа диагностированной лимфомы и ее клинической эволюции позволил создать прогностическую модель для оценки степени инвалидности невропатий, ассоциированных с злокачественными лимфомами. В результате стало возможным обоснованно избежать ятрогенных эффектов специфической антилимфомной терапии (например, алкалоиды винка и др.) с максимизацией качества жизни за счет снижения степени инвалидности.

Прикладная ценность: выделены наиболее часто встречаемые невропатии у пациентов с лимфомами. Первоначальная инициатива по индивидуализации и оптимизации программ лечения лимфомы подчеркнула необходимость обязательного электрофизиологического исследования для их ранней диагностики, а также мониторинга антилимфомной химио- и лучевой терапии.

Реализация результатов: внедрение оптимизированного алгоритма для ранней оценки и диагностики в практику Гематологического отделения Института Онкологии (акт внедрения № 48 от 27.04.2023 года), а также при обучении студентов, интернов и врачей Государственного университета медицины и фармации "Николае Тестемицану". Инновация "Метод клинической и электрофизиологической оценки, облегчающей диагностику невропатий, ассоциированных с злокачественными лимфомами" (свидетельство об инновации № 6018) рекомендуется для внедрения в Институт неврологии и нейрохирургии "Диомид Герман".

GHERGHELEGIU EVELINA

**NEUROPATII ÎN LIMFOAMELE MALIGNNE:
ASPECTE CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE**

321.05 – Neurologie clinică

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 06.03.2024 Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie ofset.

Tiraj: 100 ex

Coli de tipar: 2,9

Comanda nr. 62

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004