

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Gavriiliuc Mihail, doctor habilitat în
științe medicale, profesor universitar

Consultant:

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

Autor:



Gherghelegiu Evelina

CHIȘINĂU, 2024

© Gherghelegiu Evelina, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	5
ANNOTATION.....	6
АННОТАЦИЯ	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR.....	9
LISTA ABREVIERILOR.....	11
INTRODUCERE	13
1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATII ASOCIATE PACIENȚILOR CU LIMFOAME MALIGNHE HODGKIN ȘI NON-HODGKIN: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ.....	22
1.1. Aspecte generale despre limfoamele maligne Hodgkin și non-Hodgkin	22
1.2. Patogeneza și principalele mecanisme de dezvoltare a leziunilor sistemului nervos periferic asociate limfoamelor maligne Hodgkin și non-Hodgkin.....	24
1.3. Principalele forme clinice de alterare a sistemului nervos periferic în limfoamele maligne în raport cu nivelul de lezare	30
1.4. Prognosticul formelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor.....	40
1.5. Investigații complementare necesare pentru stabilirea diagnosticului de neuropatii asociate limfoamelor maligne	41
2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE OBSERVAȚIE CLINICĂ ȘI A METODELOR DE CERCETARE	44
2.1. Caracteristica generală a metodelor de cercetare și de acumulare a datelor	44
2.2. Formula de calcul a eșantionului și criteriile de includere și excludere.....	46
2.3. Design-ul general al cercetării.....	48
2.4. Descrierea examenului clinic general și celui neurologic	50
2.5. Metodologia investigației electrofiziologice	56
2.6. <i>Screening</i> -ul biochimic de laborator.....	61
2.7. Metodologia aprecierii calității vieții	62
2.8. Metode de procesare statistică și analiză a rezultatelor obținute.....	64
3. CARACTERISTICI GENERALE, TENDINȚE ȘI CORELAȚII DINTRE SEMILOGIA CLINICĂ, NEUROFIZIOLOGIE, ȘI EVOLUȚIA ÎN TIMP A NEUROPATIILOR ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNHE.....	66
3.1. Caracteristici generale ale pacienților examinați.....	66
3.2. Semiologia clinică a pacienților cu neuropatii asociate limfomului malign	71

3.3. Rezultatele evaluării obiective a pacienților cu neuropatii asociate LNH și LH.....	78
3.4. Rezultatele examenului electrofiziologic al neuropatiilor asociate la pacienții cu limfoame maligne	82
3.5. Analiza scorului neuropatic la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne.....	88
3.6. Semiologia clinică a neuropatiilor craniene asociate la pacienții cu LM.....	90
4. ALGORITMUL OPTIMIZAT DE EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC AL PACIENȚILOR CU NEUROPATII ASOCIATE LIMFOAMELOR MALIGNE ÎN FUNCȚIE DE MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL ELECTROFIZIOLOGIC, EVOLUȚIA ÎN TIMP ȘI CALITATEA VIEȚII PE FUNDALUL MALADIEI DE FOND	101
4.1. Aprecierea calității vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne.....	101
4.2. Determinarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate	108
4.3. Descrierea grupurilor clinice fenotipice de neuropatii asociate limfoamelor maligne.....	108
4.4. Algoritmul optimizat de evaluare și diagnostic a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne.....	116
CONCLUZII GENERALE.....	Eroare! Marcaj în document nedefinit.
RECOMANDĂRI PRACTICE	121
BIBLIOGRAFIE	122
ANEXE	137
Anexa 1. Scala pentru testarea musculară manual – Medical Research Council (MRC)	137
Anexa 2. Scala de gradare a reflexelor osteotendinoase – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	137
Anexa 3 Scala INCAT sensorie.....	138
Anexa 4. Fișa de examinare a pacientului cu suspecție de neuropatie	139
Anexa 6. Estimarea statistică a simptomelor pozitive versus negative a pacienților studiați	149
Anexa 7. Acte de implementare	150
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	152
CURRICULUM VITAE	153

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 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. 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.

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 fiind apreciată 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: alcaloizii vinca, etc.) cu maximizarea calității vieții prin micșorarea gradului de invaliditate a acestor bolnavi.

Valoarea aplicativă: au fost evidențiate neuropatii frecvent dezvoltate la pacienți 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, rezidenților și medicilor de la Catedra de neurologie nr. 1 a USMF „Nicolae Testemițanu”. Inovația „Metodă de evaluare clinică și electrofiziologică de facilitare a diagnosticului neuropatiilor asociate limfoamelor maligne” (Certificat de inovator nr. 6018) este 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 clinical, neurophysiological and quality of life functional variables association 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

Гергелédжу 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 электронейрофизиологическая семиология);

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

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

4. Изучение ассоциации 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".

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1	Trăsăturile caracteristice gamapatiilor monoclonale	39
Tabelul 1.2	Examen electrofiziologic în dependență de tipul neuropatiei	42
Tabelul 2.1	Scala MRC extinsă pentru testarea musculară manuală	53
Tabelul 2.2	Scala NINDS de gradare a reflexelor osteotendinoase	53
Tabelul 2.3	Valorile normale ale examenului de stimulodetecție	58
Tabelul 2.4	Scorul total neuropatic	63
Tabelul 3.1	Frecvența simptomelor negative la pacienții cu neuropatii în LNH	73
Tabelul 3.2	Frecvența „simptomelor +” în neuropatii la pacienții cu limfoame	74
Tabelul 3.3	Rezultatele examenului sensibilității în neuropatii determinate de LNH și LH	76
Tabelul 3.4	Alte simptome clinice asociate neuropatiilor la pacienții cu limfoame maligne	79
Tabelul 3.5	Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele inferioare	80
Tabelul 3.6	Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele superioare	80
Tabelul 3.7	Reflexele osteotendinoase	82
Tabelul 3.8	Modificarea reflexelor osteotendinoase la pacienții cu neuropatii în limfom	83
Tabelul 3.9	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii și senzitive ale n. median	84
Tabelul 3.10	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii și senzitive ale n. ulnar	85
Tabelul 3.11	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. popliteu comun	86
Tabelul 3.12	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. tibial	87
Tabelul 3.13	Examenul de stimulodetecție în fibrele senzitive ale n. sural	88
Tabelul 3.14	Analiza comparativă a scorului neuropatic a pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor maligne	89
Tabelul 3.15	Afectarea funcției nervilor cranieni la pacienții cu limfoame maligne	92
Tabelul 3.16	Distribuția neuropatiei la pacienții cu LNH indolent versus agresiv	94
Tabelul 3.17	Distribuția pacienților după subtipul de limfom și severitatea alterărilor periferice	96
Tabelul 4.1	Aprecierea calității vieții în dependență de subtipul de limfom	103
Tabelul 4.2	Aprecierea calității vieții în dependență de tipul neuropatiei diagnosticate a pacienților cu limfoame	105
Tabelul 4.3	Aprecierea calității vieții în dependență de prezența și absența neuropatiei diagnosticate	106
Tabelul 4.4	Structurarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne	109
Tabelul 4.5	Descrierea grupărilor fenotipice clinice a neuropatiilor asociate limfoamelor	111
Tabelul 4.6	Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi	114
Tabelul 4.7	Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi	111
Tabelul 4.8	Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele inferioare	111
Tabelul 4.9	Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele superioare	112
Tabelul 4.10	Reflexele osteotendinoase	112

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Incidența hemopatiilor maligne în funcție de entitatea nosologică în Republica Moldova	22
Figura 2.1.	<i>Design</i> -ul general al studiului	50
Figura 2.2	Examinarea sensibilității tactile și la presiune cu monofilamentul Semmes Weinstein	54
Figura 2.3	Examinarea sensibilității la durere cu <i>neurotips</i> -ul (testul pinprick)	55
Figura 2.4	Examinarea sensibilității termice cu Tip Therme.	55
Figura 2.5	Diapazonul neurologic calibrat C128 Rydel Seiffer	56
Figura 2.6	Discriminatorul din plastic Touch Test Two Point	57
Figura 2.7	Electromiograful “Keypoint”	58
Figura 2.8	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. median	60
Figura 2.9	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. ulnar	61
Figura 2.10	Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. popliteu	61
Figura 2.11	Examenul de stimulodetecție în fibrele n. tibial	62
Figura 2.12	Examenul de stimulodetecție în fibrele n. sural	62
Figura 3.1.	Distribuția în funcție de locul de rezidență	67
Figura 3.2	Diferența de vârstă între grupuri	68
Figura 3.3	Distribuția în funcție de stadiul limfomului malign	68
Figura 3.4	Coraportul simptomelor B și neuropatie	69
Figura 3.5	Distribuția în funcție de absența sau prezența neuropatiei	69
Figura 3.6	Absența sau prezența neuropatiei în corelație cu vârsta	70
Figura 3.7	Distribuția pacienților în funcție de sex	71
Figura 3.8	Diagrama distribuției în funcție de subtipul clinic de LNH și prezența neuropatiei	71
Figura 3.9	„Simptome +” în neuropatii asociate limfoamelor maligne	72
Figura 3.10	Distribuția „simptomelor –”, în neuropatii asociate limfoamelor maligne	73
Figura 3.11	Tipul „simptomelor +” și frecvența acestora la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne	74
Figura 3.12	Distribuția pin-prick în membrele superioare	75
Figura 3.13	Distribuția pin-prick în membrele inferioare	76
Figura 3.14	Distribuția parametrilor vibratorii în membrele superioare la pacienții cu limfoame	76
Figura 3.15	Distribuția parametrilor vibratorii în membrele inferioare	77
Figura 3.16	Distribuția parametrilor sensibilității discriminatorii	78
Figura 3.17	Distribuția parametrilor simțului artromiokinetic la pacienții cu limfoame	78
Figura 3.18	Compararea scorului MRC total în ambele grupuri de pacienți cu limfoame	81
Figura 3.19	Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. median	85
Figura 3.20	Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. ulnar	86
Figura 3.21	Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. tibial	87

Figura 3.22	Particularitățile electrofiziologice la pacienții cu neuropatie senzitivă axonală cu LNH	88
Figura 3.23	Scorul neuropatic în neuropatii asociate la pacienții cu limfoame maligne.	91
Figura 3.24	Distribuția procentuală a pacienților cu diferite subtipuri de limfom și a regiunilor afectate ale corpului, unde m. reprezintă membrele	95
Figura 3.25	Distribuția procentuală a pacienților reieșind din subtipul de limfom și severitatea neuropatiei	96
Figura 3.26	Coraportul dintre subtipul de limfom și regiunea afectată	98
Figura 3.27	Corelația dintre subtipul clinic de limfom non-Hodgkin și tipul neuropatiei exprimat în procente	99
Foto 3.1	Leziunea nervului facial stâng.	93
Foto 3.2	Leziuni combinate ale nervului optic și oculomotori din dreapta	93
Foto 3.3	Leziuni bilaterale asociate nervilor oculomotori	94
Figura 4.1	Scorul SF-36 în dependență de subtipul de limfom	105
Figura 4.2	Scoruri SF-36 în dependență de prezența /absența neuropatiilor asociate limfoamelor maligne	108
Figura 4.3.	Algoritmul de diagnostic al fenotipurilor clasice de prezentare clinică și diagnostic al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne	119

LISTA ABREVIERILOR

18F-FDG	–	18 fluor-fluorodeoxiglucoza
95 CI	–	interval de încredere de 95% a mediei
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
PACI		(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.eng <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>)
GMSN	–	gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată
GRD	–	ganglionii rădăcinii dorsale
HLA-DR	–	antigen uman leucocitar (l.engl <i>Human leukocyte antigen</i>)
Ig A, Ig M, Ig G	–	imunoglobuline A, M, G
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>)
ME	– microscopie electronică
MM	– mielom multiplu
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 and Stroke</i>)
NL	– nerolimfomatoza
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
PL	– Puncție lombară
REAL	– Clasificări revizuite a limfoamelor europene-americeane (l.engl <i>A Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms</i>)
RMN	– Rezonanță magnetică nucleară
RR	– Riscul relativ
SDC	– instrument de sprijinire a deciziei clinice
SNC	– sistemul nervos central
SNP	– sistemul nervos periferic
VCM	– viteza de conducere motorie
VCS	– viteza de conducere senzorie
VIF	– factorul de inflație a varianței (test statistic)

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei de cercetare

Limfoamele maligne, poziționate pe locul V-VI în structura maladiilor oncologice [17], înregistrează o incidență majoră de afectare a sistemului nervos central și periferic, clasându-se pe locul doi după cancerul pulmonar [6] 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 [3]. 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 și respectiv 802, 613, 628, 536, 528 și 540 de cazuri noi la 100.000 de locuitori [30]. Conform publicațiilor mai recente ce au în vizor Republica Moldova [128], în anul 2021, hemoblastozele au constituit 6,2% din totalul cazurilor noi de tumori maligne în Republica Moldova, 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 [20]. Studiile populaționale indică o prevalență impunătoare de 14% la persoanele de peste 40 de ani, adică o prevalență similară migrenei [19]. Neuropatia periferică poate fi cauzată de o varietate de factori etiologici și mecanisme fiziologice, inclusiv cancerul și tratamentele asociate, cum ar fi chimioterapia și radioterapia [18]. Incidența neuropatiei periferice variază în funcție de tipul de cancer și de tratamentul utilizat [17].

În general, neuropatia periferică este mai frecventă în cazul cancerelor hematologice, cum ar fi limfoamele maligne și mielomul multiplu [21], decât în cazul cancerelor solide, cum ar fi cancerul de sân sau de plămâni [20]. 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 [22]. De asemenea, anumite tipuri de chimioterapie, cum ar fi taxanele și vinca alcaloizi [44], sunt mai susceptibile să cauzeze neuropatie periferică decât altele [39]. Recidivele patologiei de fond influențează doar negativ evoluția bolii, calitatea și durata vieții acestor bolnavi [41]. Și situația se agravează amplificat, în cazul patologiei neurologice asociate [24]. Astfel, alterarea sistemului nervos în limfoamele maligne prezintă o problemă destul de importantă, primordial în plan de diagnostic timpuriu a neuropatiilor asociate cât și de tratamentul utilizat în cadrul maladiei de fond [40]. Determinarea factorilor care contribuie la implicarea structurilor nervoase în agresiunea limfomatoasă în acest sens face posibilă de ales tactica optimă de tratament a limfoamelor cu micșorarea semnificativă a incidenței complicațiilor terapiilor anti limfom asupra nervilor periferici [31].

Publicațiile consacrate leziunilor de sistem nervos periferic în limfoamele maligne variază în abordarea acestora la diverse grupuri de autori [35, 36, 42, 43]. Aceasta se poate explica prin incidență relativ rară a limfoamelor maligne comparativă 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 [46]. Neuropatiile periferice în mod habitual, nu sunt studiate ca parte componentă a algoritmului general de abordare clinică a pacienților cu suspiciuni de limfom [30]. De obicei sunt analizate doar mecanismele de lezare a structurilor nervoase și în mare parte, studiile se referă la datele examenului morfologic și neuroimagic și în foarte puține cazuri, la examenul funcțional clinic și electrofiziologic al nervilor periferici la acești pacienți [12, 23]. Datele diverse și în unele cazuri chiar contradictorii, induc necesitatea unei abordări clinice, complementare și funcționale interdisciplinare de abordare a pacienților confirmați morfologic cu limfom Hodgkin și/sau non-Hodgkin [5]. Îndeosebi, este necesar și actual de depistat și investigat cât mai precoce orice leziune suspectă de sistem nervos periferic asociată limfoamelor, deoarece acești pacienți prezintă un potențial înalt pentru agravarea celor din urmă în cazul alegerii terapiilor neurotoxice antilimfom [6, 8]. Astfel, devine posibilă premisa evitării complicațiilor dar și îmbunătățirii semnificative a calității vieții acestor pacienți.

Tratamentul neuropatiilor limfomatoase reprezintă, de asemenea, o clinică complicată, în special în alterarea concomitentă a mai multor nervi cranieni, de exemplu, aflați în proximitate anatomică geografică [29]. Astfel, se invocă dificultăți diagnostice care impun o abordare sistemică aprofundată la acești pacienți, în special în contextul recidivelor de limfom. Escalarea dozelor ciclurilor de chimioterapie antilimfom în asemenea cazuri poate fi însoțită și de o majorare a toxicității lor asupra structurilor nervoase [44]. În acest context, depistarea cât mai devreme posibil a eventualelor leziuni de nervi cranieni ar permite prezentarea timpurie în termen lung, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. Din cauza lipsei unui *screening* clinic și funcțional al nervilor periferici și cranieni în abordarea clinică a pacienților hematologici, se omit 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. Aceste date subliniază actualitatea problemei de abordare precoce a neuropatiilor la pacienții cu limfoame maligne, determinând necesitatea efectuării studiului nostru.

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 asocierilor 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.
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.

Reieșind din obiective, sunt propuse următoarele întrebări de cercetare:

1. Cum (mecanisme) și de ce se (cauze sau generale/ipoteze plauzibile) afectează sistemul nervos periferic în limfoamele maligne?
2. Care segmente ale sistemului nervos periferic sunt cel mai frecvent afectate de către limfom?
3. Care este modelul clinic al leziunilor periferice existente din cadrul limfoamelor maligne?
4. Care este modelul electrofiziologic al leziunilor periferice studiate?
5. Ce tip morfologic de limfom (conform datele eșantionului studiat) înregistrează cea mai mare incidență de alterare nervoasă periferică (contrapunerea rezultatelor cercetării cu datele literaturii)?
6. Există corelații interdependente între tipul morfologic al limfomului și entitățile periferice dezvoltate pe fundal de limfom?
7. Cum evoluează în timp o alterare nervoasă periferică în cadrul limfoamelor?
8. Care e prognosticul neuropatiilor dezvoltate și a maladiei de fond?
9. Când suntem siguri că alterarea nervoasă e cauzată anume de limfom și nu de alte cauze (algoritm diagnostic de evaluare)?
10. Care sunt cele mai frecvente mecanisme de alterare periferică conform eșantionului studiat?
11. Cât de des și care e probabilitatea că un anumit tip de limfom va ataca o anumită porțiune de sistem nervos periferic (vulnerabilitate preferențială)?
12. De ce anume un tip de limfom alterează sistemul nervos periferic și altul nu?

Întrebările propuse justifică actualitatea cercetării, ce ține de identificarea particularităților clinice și complementare ale tuturor formelor de neuropatii asociate pacienților cu limfoame maligne.

Ipoteza de cercetare pornește de la premisa existenței consecutive, uneori chiar anticipative a leziunilor sistemului nervos periferic în limfoamele maligne. În acest caz, depistarea prematură a acestora prin instrumente simple și accesibile tuturor, cum ar fi, examinarea modelului neuropatic și confirmarea diagnosticului prin examen electrofiziologic desfășurat, ce ar permite evaluarea bazată pe dovezi a fiecărui pacient diagnosticat suplimentar cu neuropatie, din perspectiva:

1. ajustării tratamentului antilimfom;
2. ameliorării simptomatologiei neurologice;
3. remisiei hematologice;
4. ameliorării calității vieții;
5. reducerii decesului la acești pacienți.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese:

Metodologia cercetării efectuate s-a bazat pe următoarele aspecte:

- Studiul a inclus un număr total de 92 de pacienți, diagnosticați primar și confirmați morfologic cu limfoame maligne Hodgkin și non-Hodgkin, în absența polichimioterapiei și /sau radioterapiei la momentul examinării clinice cu accent pe profilul neuropatic precum și la momentul examinării electrofiziologice desfășurate a pacientului. Pacienții au fost condițional divizați în două grupuri de cercetare: grupul I, format din 74 de pacienți cu LNH și grupul II, format din 18 pacienți cu LH.
- Accentul cercetării a fost plasat pe *screening*-ul activ al leziunilor de sistem nervos periferic (mononeuropatie, polineuropatie) și nervi cranieni în cadrul limfoamelor maligne. Au fost cercetate următoarele particularități clinice: slăbiciune musculară în membrele superioare și inferioare/ataxie/areflexie/afectarea sensibilității profunde și proprioceptive în neuropatiile motorii și cu forța musculară intactă în cele senzitive. Suplimentar au fost investigate și semne de leziuni ale nervilor cranieni precum alterarea mirosului, văzului, auzului, gustului, motilității oculare, simetriei faciale, deglutiției, vorbirii, motilității capului, echilibru, sensibilitate/amorțire facială, etc.
- Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși examenului electrofiziologic în care o singură examinare (măsurare) clinică și electrofiziologică a fost efectuată în aceeași zi de examinare clinică cu accent pe profilul neuropatic, cu scop de a beneficia în timp oportun cercetării de pacienți primari („curați”) cu limfom și a exclude din start efectele adverse ale chimio- și/sau radioterapiei asupra structurilor nervoase periferice.

- Înțelegerea modului în care pacienții percep și experimentează viața prin prisma acestor 2 maladii asociate (limfom malign și neuropatii periferice și/sau craniene), a permis a obține o perspectivă completă asupra riscurilor neuropatiilor asociate pe termen lung. În această ordine de idei, toți pacienții supuși studiului au fost chestionați și în vedere aprecierii calității vieții, care reprezintă o componentă importantă de înțelegere a impactului medical, psihologic și social al leziunilor nervoase la pacienții deja afectați de limfom. După analiza întregii game de instrumente accesibile de apreciere a calității vieții pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor maligne, s-a decis utilizarea instrumentului SF-36 (engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) care este o scară de autoraportare utilizată pentru a evalua percepția pacientului asupra sănătății într-o varietate de domenii legate de sănătate. La baza utilizării acestuia, se află principiul de Statut /Stare percepută 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. Este o măsură subiectivă a sănătății, bazată pe percepțiile individuale și pe experiențele personale legate de sănătate și bunăstare. Instrumentul SF-36 constă într-un chestionar standard, compus din 36 de itemi sau întrebări, grupați în mai multe domenii de evaluare a mai multe aspecte ale sănătății și bunăstării. Sumativ, SF-36 măsoară opt scale:

1. Capacitatea funcțională (engl. *Functional Capacity – FC sau Physical functioning*): se referă la evaluarea capacității fizice de a efectua diferite activități, cum ar fi mersul pe jos, ridicarea de obiecte grele, etc. (zece itemi);
2. Aspecte fizice (engl. *Physical Aspects – PA sau Role limit physical health*): rolurile fizice cu evaluarea impactului problemelor de sănătate asupra activităților fizice și a responsabilităților zilnice (patru itemi);
3. Durere (engl. *Pain – P*): durerea corporală cu evaluarea nivelului de durere și a disconfortului fizic (doi itemi);
4. Starea generală de sănătate (engl. *General Health Status – GHS*): se apreciază prin evaluare subiectivă a stării generale de sănătate (cinci itemi);
5. Vitalitate (engl. *Vitality – VIT sau Energy/fatigue*:) cu măsurarea nivelului de energie și vitalitate (patru itemi);
6. Aspecte sociale (engl. *Social Aspects – SA*): funcționarea socială cu evaluarea capacității de a participa la activități sociale și relații interpersonale (doi itemi);
7. Aspecte emoționale (engl. *Emotional Aspects – EA sau Emotional well-being*): rolurile emoționale cu evaluarea impactului problemelor emoționale asupra activităților zilnice (trei itemi);

8. Sănătate mintală (engl. *Mental Health – MH*): starea mintală cu evaluarea stării emoționale și a bunăstării mintale (cinci itemi).
9. Suplimentar mai este inclusă și o întrebare generală de evaluare a stării de sănătate actuală, comparativă cu anul precedent.

Primele patru domenii (FC, PA, P și GHS) evaluează sănătatea fizică, iar ultimele patru (VIT, SA, EA și MH) – sănătatea mintală. Această separare în două componente majore, fizică și mintală a permis analiza generică a celor două aspecte implicate în neuropatii și limfoamele maligne. Astfel, au fost supuși chestionării toți 92 de subiecți incluși în studiu în baza criteriilor de includere a acestora, devenind posibilă o înțelegere mai profundă a percepției pacienților examinați și diagnosticați cu neuropatii asociate limfoamelor maligne, asupra sănătății lor și a impactului deficitului neurologic asupra diferitelor aspecte ale vieții lor. Astfel, a devenit posibilă obținerea unei imagini cuprinzătoare a stării generale de sănătate a pacienților.

- Centralizarea datelor pentru evaluarea rezultatelor cercetării, folosind componenta *Excel Microsoft Office 2013* și programul *Statistica*. Analiza statistică a fost realizată utilizând *Graphpad Prism ver. 9.3.0*. Valorile continue au fost analizate utilizând testul T al lui Student și regresia liniară.

Sumarul compartimentelor tezei: Teza este expusă pe 159 pagini de text integral, rezumate în limba română, engleză și rusă, lista de abrevieri, introducere și 4 capitole. Partea principală a tezei se încheie cu concluzii și recomandări practice, urmate de o bibliografie ce conține 184 de titluri și 7 anexe. Materialul iconografic, cuprinde 33 de tabele și 46 figuri. Se argumentează actualitatea problemei de cercetare, precum și scopul și obiectivele studiului, metodologia cercetării științifice și rezultatele obținute, care sunt importante atât pentru știință, cât și pentru practica cotidiană. În această teză se analizează semnificația teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute și se include aprobarea lucrării la diferite forumuri științifice și un rezumat al tezei pe capitole.

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 conține descrierea studiului, realizat pe un grup format din 92 de pacienți cu limfoame maligne, care 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 stimulodetecție 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. Menționată 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, inclusiv impactul asupra calității vieții atât a limfomului malign diagnosticat, cât și a neuropatiei asociate acestuia.

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. Este prezentată 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. 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 acestora 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 anti limfom. 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. Acest algoritm în mod special a permis anticiparea evoluției neuropatiilor diagnosticate în corelație cu metoda chimioterapeutică aleasă.

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.

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.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele cercetării au determinat semnificația ei 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. 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. 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.

Aprobarea rezultatelor științifice a 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 Splyvy, 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 conferințele științifice naționale și internaționale, Congreșele 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). Rapoarte, postere au fost prezentate la Congresul Dunărean de Neurologie în Lublin, Polonia (2001) și Congreșele Societății Române de Neurologie din Piatra Neamț și București în 2001 și 2002. Rezultatele preliminare a lucrării au fost prezentate la Simpozionul al XIII-lea Iași-Chișinău, Chișinău, Republica Moldova, în 2018, și la Conferințele științifice anuale a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” edițiile 2010, 2011 și 2012.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de neurologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din 15 iunie 2023 (proces-verbal nr. 15) și la ședința Seminarului științific de profil „Neurologie, Neurochirurgie și Medicină Tradițională” din 12 iulie 2023 (proces verbal nr. 4).

Publicații la tema tezei. Rezultatele au fost publicate într-un total de 24 de lucrări științifice, inclusiv 18 articole, dintre care 3 articole monoautor. Rezultatele cercetării au fost expertizate și publicate în revistele a trei conferințe științifice internaționale și cinci congrese internaționale menționate mai sus.

1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATHII ASOCIATE PACIENȚILOR CU LIMFOAME MALIGNNE HODGKIN ȘI NON- HODGKIN: CLASIFICARE, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE ÎN VIZIUNE CONTEMPORANĂ

1.1. Aspecte generale despre limfoamele maligne Hodgkin și non-Hodgkin

Limfoamele maligne constituie un grup de neoplasme hemopietice derivate ale limfocitelor, caracterizate prin mărirea infecțioasă a ganglionilor limfatici cu răspândire în țesuturi limfoide sau non-limfoide prin infiltrare directă sau diseminare hematogenă ale țesutului limfatic [35]. Fiind cancere ale limfocitelor mature din organele limfoide primare [184], limfoamele afectează ganglionii limfatici, splina, măduva osoasă și diverse agregate limfoide în alte organe [122], precum tractul intestinal, plămânii și pielea [25]. Limfomul poate apărea în orice organ, deși cea mai obișnuită prezentare constă în adenopatie regională asociată de citopenii [26].

Limfoamele pot apărea în toate organele corpului și la toate vârstele [146], cu o ușoară predominanță masculină și la fel o ușoară creștere odată cu vârsta [36]. În structura maladiilor oncologice limfoamele maligne se plasează pe locul V-VI [128] și reprezintă 3 - 4% din toate cazurile de cancer la nivel mondial [1]. Incidența LNH a crescut în mod constant cu 3% până la 4% pe an, din anii 1970 până în anii 1990 [30], după care a scăzut cu 1% până la 2% [31]. 1,5 milioane de oameni de pe glob suferă de limfom non-Hodgkin și 300.000 persoane mor anual [53]. Incidența în țările economic dezvoltate este mai mare comparativ cu țările economic dezavantajate și constituie 14-19 cazuri noi la 100.000 de locuitori [151].

Conform studiului global GLOBOCAN (a. 2018 din 185 țări) și înregistrările incidenței din Cancer Incidence in Five Continents (CI5), în perioada anilor 2006 – 2016, la nivel mondial incidența limfoamelor a crescut cu 45% de la 319,078 până la 461.000 de cazuri noi. Pentru comparație, numărul deceselor înregistrate este de 240.000 de decese [17]. Incidența LM crește constant cu 1-2% pe an (ex: 2018 – 509,590 cazuri noi și 248,724 de decese) [53]. Suferă preponderent bărbații adulți cu vârsta cuprinsă între 45 - 60 de ani, de rasă caucaziană. Cei mai înalți indici de incidență înregistrați în populația din Israel (13,0 la 100.000); americanii albi (10,4), în Canada (10,0) Australia (12,3) [121]. Pentru comparație, în Republica Moldova (RM) cea mai mare incidență a hemopatiilor maligne s-a înregistrat în 2021 și constituie 20,3 [128]. Incidența hemopatiilor maligne în RM în funcție de entitatea nozologică este prezentată în Figura 1.1

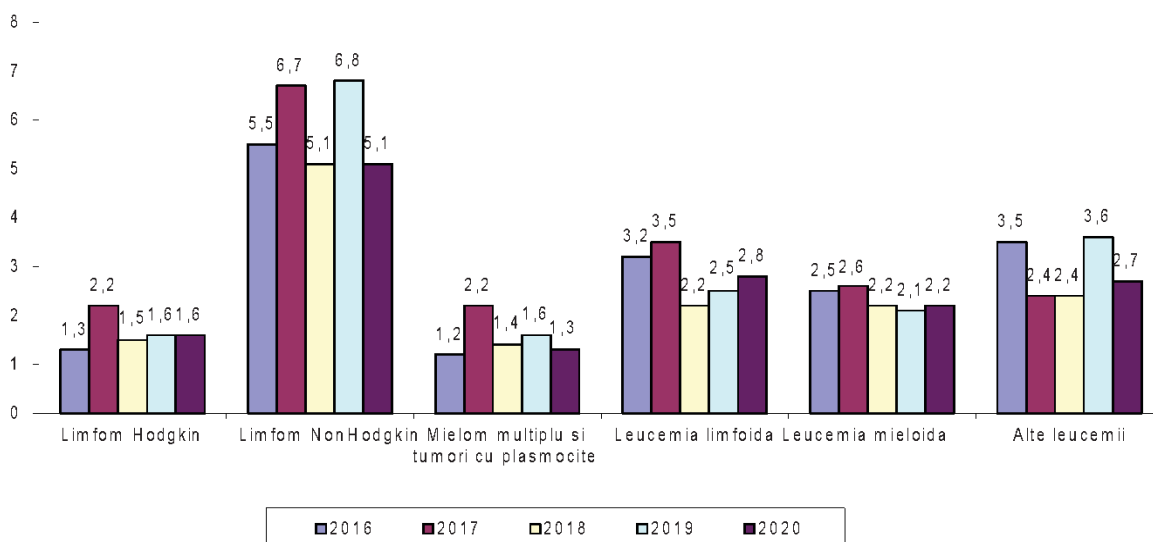


Fig. 1.1. Incidența hemopatiilor maligne în funcție de entitatea nosologică în Republica Moldova (conform Musteață V. *Actualități în managementul limfoamelor non-hodgkin: profilul epidemiologic și socioeconomic*) (preluat cu permisiunea autorului).

Primele descrieri aparțin lui Virchow în 1864 și Cohenheim în 1865, recunoscute de specialiști ca limfosarcom și pseudo leucemie [35]. Billroth introduce termenul de limfom malign în 1872 [122]. În 1932, Thomas Hodgkin descrie o serie de cazuri clinice și examinări post-mortem a șapte pacienți cu ganglioni limfatici măriți în volum de asociere cu splenomegalie fără inflamație, boala avându-și originea în ganglionii limfatici [33]. Aceasta s-a întâmplat cu 70 de ani înainte ca celulele Stenberg-Reed să fi fost descrise ca patognomonice pentru această maladie și ca boala să fi fost clasificată ca entitate nozologică separată [36]. Colegul său, Samuel Wilks, va numi noua entitate clinică descrisă ca boala Hodgkin [62]. Ulterior, alte extinderi neoplazice sau inflamatorii ale ganglionilor limfatici au devenit cunoscute sub numele de limfom non-Hodgkin [146].

Astăzi, limfomul non-Hodgkin este considerat un grup de cancere sanguine care se dezvoltă din limfocite și include toate tipurile de limfom, cu excepția limfoamelor Hodgkin. [117]. Semnele și simptomele limfomului non-Hodgkin variază în funcție de localizarea acestuia în organism. Simptomele includ ganglioni limfatici măriți în volum, febră, transpirații nocturne, scădere în greutate și oboseală [118]. Alte simptome pot include dureri osoase, dureri toracice sau prurit [182]. Unele forme de LNH înregistrează o creștere lentă, în timp ce altele cresc rapid [184]. Nodulii limfatici modificați în volum și plasați sub piele amintesc bulgări subcutanați de culoare roșie sau violet și frecvent produc mâncărime [36]. Limfoamele din creier se manifestă clinic prin slăbiciune, crize convulsive, probleme de tip cortical și schimbări de personalitate. Acestea din urmă, însă, nu au reprezentat subiectul de cercetare al nostru [142].

Limfoamele și leucemiile fac parte din grupul mai larg de tumori a țesuturilor

hematopoietice și limfoide [26]. Clasificarea standard actuală a limfoamelor maligne, stabilită de Organizația Mondială a Sănătății în 2022 enumeră peste optzeci de entități unice, caracterizate prin anomalii genetice, fenotipuri imune, histologie, caracteristici clinice și rezultate distincte [129]. Cele două tipuri principale sunt reprezentate de limfomul Hodgkin și limfomul non-Hodgkin alături de încă alte două, mielomul multiplu care apare din plasmocite și boli imunoproliferative. Clasificarea mai include și leucemia limfoidă, adică leucemia, care afectează limfocitele circulante. Leucemia limfoidă și mielomul nu vor fi luate în considerare în această cercetare. Noțiunea de limfom non-Hodgkin înglobează în sine mai multe entități clinice diferite, care comportă o serie de caracteristici comune. Au fost utilizate mai multe clasificări anterioare, printre care prima clasificare larg acceptată a limfoamelor Rappaport în 1956 [46], Lennert / Kiel în 1974 [129], BNLI, formulare de lucru în 1982 și REAL în 1994, care a aplicat criteriile imunofenotipice și caracteristici genetice în identificarea entităților clinico-patologice distincte dintre toate limfoamele, cu excepția limfomului Hodgkin [121]. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății, publicată în 2001 și actualizată în 2008, 2017 și mai recent în 2022 [178] se bazează pe criteriile stabilite în cadrul „Clasificării revizuite a limfoamelor europene americane” (REAL).

OMS clasifică limfoamele în cinci grupuri majore, inclusiv unul pentru limfomul Hodgkin [178]. Acest sistem grupează limfoamele după tipul celular (adică tipul celular normal care seamănă cel mai mult cu tumoare) și care definesc caracteristicile fenotipice, moleculare sau citogenetice. Cele cinci grupuri sunt prezentate după cum urmează:

1. Limfom cu celule mature B
2. Limfom cu celule mature T și celulelor killer naturale (NK)
3. Neoplasme limfoide precursorare
4. Limfom Hodgkin
5. Tulburările limfoproliferative asociate imunodeficienței

Limfomul Non-Hodgkin apare la circa 90% dintre cazuri și include un număr mare de subtipuri [31]. În cadrul celor patru grupuri pentru LNH, există peste 60 de tipuri specifice de limfom [178].

1.2. Patogeneza și principalele mecanisme de dezvoltare a leziunilor sistemului nervos periferic asociate limfoamelor maligne Hodgkin și non-Hodgkin

Sistemul nervos periferic (SNP) este format din neuronii senzitivi, senzoriali, motori și autonomi, care se află în afara structurilor anatomice ale sistemului nervos central [3]. Neuropatiile periferice sunt boli cu etiologii variate, incluzând cauze genetice și dobândite [4]. Zona de

suprapunere a domeniului neurologic și hematologic este deosebit de complexă și ridică probleme specifice în practica clinică a tulburărilor limfoproliferative [6]. Mai multe afecțiuni hematologice [11] pot provoca afectarea sistemului nervos periferic, cu mecanisme variate și manifestări clinice, electrofiziologice și patologice multiple [18]. Neuropatiile pot apărea odată cu o prezentare inițială a limfomului sau pe parcursul evoluției bolii [19]. Această condiție apare cu diverse manifestări ca o consecință a limfomului [57], iar stabilirea exactă a etiologiei este necesară pentru un tratament adecvat [21].

Prima descriere mai detaliată în acest sens aparține lui Walsh [64] și datează din 1971. În 1995, Vallat [169] raportează 13 cazuri de alterare a sistemului nervos periferic în LNH și menționează că incidența neuropatiilor asociate hemopatiilor este aproximativ de 7%. Autorul subliniază faptul că afectarea nervoasă poate fi o modalitate de diagnostic a hemopatiei, fie o complicație directă a acesteia. În ultimii 10 ani, cercetările din domeniul neurooncologiei au avansat semnificativ și astăzi, sursele oficiale raportează o prevalență impunătoare de 14%. Incidența leziunilor sistemului nervos periferic variază în dependență de metoda de diagnostic aleasă și acuratețea screening-ului efectuat.

Astfel, polineuropatia distală, simetrică, axonală, senzomotorie, a fost identificată ca fiind cea mai frecventă formă clinică fenotipică de neuropatie, asociată cu limfoamele maligne. În literatura de specialitate a ultimilor ani, grupul de experți în frunte cu profesorul Grisold (2007, 2011, 2012, 2013, 2015) raportează 4 grupuri fenotipice esențiale de leziuni periferice nervoase în limfom [58, 64, 65, 66, 67, 183] cu precădere:

- (i) Neuropatii simetrice axonale senzomotorii: (preponderent induse de toxicitatea tratamentului);
- (ii) Neuropatii asimetrice (pe fundal de vasculită și implicare neoplazică);
- (iii) Neuropatii asimetrice cu leziuni ale nervilor cranieni (implicare meningeală);
- (iv) Neuropatie demielinizantă (cu sindromul Guillain-Barre' acut, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă: mecanism imun și paraneoplastic, în cazuri rare, neurolimfomatoza).

Briani (2011, 2017, 2018, 2019, 2020) menționează repetat o afectare preponderentă, dar nu exclusivă pentru nervii și mușchii extremităților inferioare [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Frecvent, unica manifestare clinică obiectivată cu camertonul a fost o hipopalstezie ușoară la nivel distal. Examenul electrofiziologic confirmă prezența neuropatiei, mai frecvent în cazul pacienților cu limfoame non-Hodgkin. De obicei, se observă o afectare predominantă în extremitățile inferioare în 44,6% și uneori, leziuni asociate ale nervilor cranieni [11, 14, 15]. Aproximativ o treime din pacienții cu limfoame non-Hodgkin indică frecvent semne de neuropatie periferică doar la examenul electrofiziologic, în absența simptomelor clinice. Acest lucru subliniază încă o dată

utilitatea examenului electrofiziologic în diagnosticul precoce al neuropatiilor în limfoamele maligne [39], confirmată și de Dyck.

Spre regret, corelația cauză-efect dintre neuropatie și hemopatie, în lipsa unui examen – ținut de biopsie, rămâne totuși obscură. În publicațiile recente, studiile ultrastructurale, imunohistochimice și imunologice ale neuropatiilor periferice asociate limfoamelor non-Hodgkin au identificat în majoritatea cazurilor mecanisme de lezări multiple, fiind inclusiv infiltrarea, compresia și ischemia structurilor nervoase periferice prin celulele tumorale [18]. Aceasta facilitează un diagnostic mai precoce al bolii, cu aplicarea tratamentelor adecvate și îmbunătățirea prognosticului pacientului. Dacă e să comparăm, în majoritatea cazurilor, neuropatiile periferice asociate cu limfoamele maligne sunt determinate de infiltrarea limfomatoasă și compresia nervilor periferici de către masele tumorale. Acest tip de neuropatie periferică este cauzat în principiu de distrugerea „mecanică” a fibrelor nervoase de către celulele limfomatoase. Pacienții cu limfoame non-Hodgkin (LNH) prezintă semne de neuropatie într-o proporție mai mare, față de cei cu limfoame Hodgkin (LH) [19]. La analiza variantelor clinice de neuropatii, inclusiv a celor asociate cu limfoamele maligne, este important de luat în considerare toate variabilele funcționale, clinice și complementare [104], precum și evaluarea comparativă a scorului neuropatic, testele neuroelectrofiziologice și criteriile de evaluare a calității vieții pacienților.

Acum 20 de ani în urmă, o dată cu descoperirea anticorpilor onconeurali, au început a apărea și descrieri de lezare neurologică paraneoplazică. Pionieratul sindroamelor paraneoplazice asociate limfoamelor maligne se atribuie lui Graus (1993), Woke (1996) și Blaes (1998) [13], care descriu primele cazuri clinice de afectare paraneoplazică a nervilor periferici în limfoamele maligne [22]. Zoccarato evidențiază incidența crescută a acestui mecanism de lezare în cancerul secretorii și limfoame maligne, formulând și criterii de diagnostic certe lezării paraneoplazice [183]. Cert este că absolut toți autorii menționează alterările ca impact potențial asupra prognosticului bolii și calității vieții acestor pacienți. Beltrán (2001) evidențiază o incidență mai mare a leziunilor nervoase în limfoamele nediferențiate și gradul crescut de afectare la pacienții vârstnici [180]. Astfel, prevalența leziunilor nervoase periferice este net superioară în limfoamele agresive, comparativ cu limfoamele indolente [182]. Formele mai agresive a limfoamelor non-Hodgkin au o tendință mai mare de a induce neuropatii în comparație cu LNH indolente [181].

Studiile de analiza 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. 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. Tratamentul imunosupresiv poate controla complicațiile autoimune și

neurologice asociate limfoamelor, Mizutani, de asemenea descrie mai multe căi posibile de lezare nervoasă în limfoame maligne [123]. Overell [134], Alport [3], Barohn [10, 11] atenționează asupra importanței diagnosticului precoce al simptomelor neurologice, prin recunoașterea specificului modelului de neuropatie de origine limfomatoasă. Acest lucru este necesar pentru a nu rata tratamentul antitumoral specific, dar cu evitarea anumitor complicații la selectarea imprudentă a acesteia [133].

Wokke a fost printre primii cercetători care descrie manifestările autoimune ale limfoamelor non-Hodgkin și relevanța terapeutică a acestora [177]. Autorul subliniază că leziunile autoimune pot cauza polineuropatii și neuropatii multifocale. Giglio confirmă că mecanismele multiple de lezare nervoasă pot apărea în cazul limfoamelor, inclusiv complicații infecțioase cauzate de imunosupresie [57]. Astfel, un caz de neuropatie motor-senzitivă în limfom de tip Burkitt pe fundal de imunosupresie severă [175] este publicat de Wanschitz.

Antoine confirmă că sistemul nervos periferic este frecvent afectat în cazul cancerelor, implicând nervii cranieni, nervii periferici, somatici și autonomi, rădăcinile nervoase și alte componente nervoase [6]. Astfel, cercetările efectuate scot în vizor diverse entități clinice periferice, cum ar fi neuropatii senzitive, motorii, senzo-motorii și autonome, care pot apărea izolat sau generalizat în limfoamele maligne, afectând multiple compartimente nervoase periferice [117]. Pacienții au tendința de a prezenta simptome de deficit într-o proporție mai mare, în comparație cu simptomele de iritație.

Odată cu avansarea posibilităților de diagnostic neuroimagic, implicarea nervilor cranieni în procesul limfomatos este tot mai frecvent reflectată în literatura de specialitate. Studiile prezentate de asemenea confirmă leziuni ale nervilor cranieni [86, 94, 116, 87, 60, 95], evidențiind alterarea multiplă de nervi cranieni, aflați în imediată proximitate geografică. Afectarea nervilor cranieni este totuși mai puțin frecventă. Exemplul clasic confirmat la mai mulți pacienți este lezarea nervului optic și a unuia sau mai mulți nervi oculomotori [72]. Nervul oculomotor comun și ramura mentonieră a nervului trigemen sunt din ce în ce mai frecvent raportate [60, 86, 87, 95, 159]. Mecanismul cel mai frecvent suspectat este infiltrarea limfomatoasă.

Progresele în imagistica medicală au îmbunătățit și detectarea leziunilor nervilor periferici în limfom [70, 173], dar totuși diagnosticul tisular [165] rămâne a fi important [61]. Neuropatiile generalizate asociate cu limfom pot apărea în diverse circumstanțe, fiind preponderent de origine infiltrativă în LNH [63, 64] și cauzate de agresiunea imună în LH [62]. În cazuri mai rare, pot fi întâlnite neuropatii neoplazice [14, 16, 20, 70, 95, 145, 166, 168, 180], inflamatorii [98, 131], paraneoplazice [12, 22, 44, 58, 100, 127, 183] și toxice [65, 157]. Neuropatiile generalizate pot fi clasificate în funcție de tipul leziunii: axonale [23, 59, 162, 175] sau demielinizante [40, 49, 50,

106] și repartizate în: simetrice sau asimetrice [2, 3, 4, 5, 6, 108]. De obicei, neuropatiile axonale sunt cele mai frecvent întâlnite și sunt de cele mai multe ori cauzate de reacțiile adverse ale chimioterapiei administrate [59, 162]. Neuropatiile demielinizante sunt mai rare, dar pot indica o asociere cu polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) sau cu o paraproteinemie [47, 50, 51, 118, 141]. Afectarea neoplazică a sistemului nervos periferic în limfom poate apărea în lichidul cefalorahidian, în *dura mater* sau în afara spațiului LCR, afectând plexurile rădăcinilor nervoase [16, 67] și nervii periferici [177].

Infiltrarea fie a nervilor cranieni [168] și/sau a nervilor periferici [168] în limfomul malign, denumită neurolimfomatoză (NL) [28, 63, 67, 70, 93, 145]. Poate apărea ca mononeuropatie [34, 49], neuropatie multifocală [61], neuropatii simetrice [50] sau plexopatii [16]. În cazuri rare, limfomul intravascular (LI) [88] poate afecta SNP [95] iar o afecțiune și mai rară este combinația de NL și LI [180]. Neuropatiile imunomediatare [89, 162] și paraneoplazice [100] sunt considerații diagnostice importante atunci când se tratează pacienții cu limfom [171]. Neuropatiile demielinizante, cum ar fi sindromul Guillain-Barré și PDIC apar mai frecvent în limfomul non-Hodgkin decât în boala Hodgkin [2]. Neuropatiile paraproteinemice pot fi asociate cu limfomul [141], pe când neuropatiile paraneoplazice sunt rare în limfoamele maligne [22, 183]. Spre exemplu, crioglobulinemia se referă la prezența imunoglobulinelor circulante care precipită la temperaturi reci. Tipul II de crioglobulinemie mixtă este forma cel mai frecvent asociată cu neuropatia [179]. Virusul hepatitei C (VHC) este de obicei prezent în 80-90% din cazurile de tip II de crioglobulinemie unde aproximativ 65% dezvoltă o neuropatie [102]. Majoritatea pacienților dezvoltă o polineuropatie distală, predominant senzorială, cu evoluție foarte lentă, care este legată de infecția cu VHC în sine [138]. Vasculita poate fi unul dintre mecanismele prin care paraproteinemie de tip IgM afectează nervii periferici [165]. Vasculita ar trebui luată în considerare atunci când apare o leziune acută și focală a nervului în contextul polineuropatiei indolente clasice cu IgM sau la persoanele asimptomatice [118]. Neuropatia cu anticorpi împotriva glicoproteinei asociate cu mielina (anti-MAG) este o polineuropatie cronică demielinizantă senzomotorie asociată cu gamapatia monoclonală IgM și reprezintă cea mai frecventă neuropatie paraproteinemica. În neuropatia cu anticorpi anti-MAG asociate limfomului, studiile patologice ale nervilor surali arată depozite de IgM și complement în foi de mielina [19]. Pacienții cu neuropatie cu anticorpi anti-MAG răspund la terapiile imunomodulatoare, în special anticorpii monoclonali (de exemplu, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib), iar răspunsul la terapie pare să coreleze cu reducerea titrelor de anticorpi anti-MAG [21].

Alterarea paraneoplazică este cauzată de un răspuns autoimun la antigene oncogene, partajate de cancer și sistemul nervos central și/sau periferic [127]. Sindroamele neurologice

paraneoplastice asociate cu limfom pot să se manifeste atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic, implicarea sistemului nervos periferic este mai răspândită în LNH, în special de tip B, decât în LH [22]. Neuropatia paraneoplazică asociată cu limfom este rară [100]. Într-un studiu cu 899 de pacienți suferind de sindroame neurologice paraneoplastice, introduși în baza de date Euronetwork, limfoamele reprezentau doar 6,4% din tumori (68 de limfoame) [66].

Deși tratamentul limfoamelor s-a îmbunătățit, cunoașterea efectelor neurotoxice, radioterapeutice, neoplazice, imunomediate și paraneoplazice este importantă pentru îngrijirea pacienților [7]. Ele apar cu o varietate de prezentări clinice, sunt cauzate de mecanisme multiple și necesită strategii terapeutice unice protocolate [126]. Neuropatiile neoplazice pot mima alte etiologii de neuropatii și sunt potențial mai ușor de tratat [130]. Implicarea directă a sistemului nervos periferic [84] în astfel de cazuri, inclusiv, dar fără a se limita la afectarea meningelui, poate duce la leziuni ale nervilor cranieni [14, 34, 72, 116, 144, 145, 149] și radiculopatii [10], atât în interiorul cât și în afara spațiului meningeal [6, 9]. Neurolimfomatoza este de obicei o infiltrare difuză a sistemului nervos periferic prin invazia directă a nervilor periferici [28]. Aspectul histologic al neurolimfomatozei nu este uniform și variază de la tumori locale până la infiltrarea intra-, extra- și pan- fasciculară, precum și perivasculară a nervului periferic [63]. Deoarece este o complicație rară, este adesea trecută cu vederea [70]. Totuși, uneori NL se prezintă ca prima manifestare a limfomului [136]. Poate apărea la pacienții cu un diagnostic anterior de limfom, dar poate fi și singura manifestare a malignității hematologice și atunci afecțiunea este definită ca neurolimfomatoză primară [145]. Rădăcinile și plexurile nervoase sunt cel mai frecvent afectate [180]; alte localizări includ nervii cranieni, nervul sciatic și porțiunea caudală a măduvei spinării [166]. Astfel, cea mai frecventă manifestare clinică este exprimată prin polineuropatie sau poliradiculoneuropatie dură [33, 137]. Mai rar sunt afectați nervii cranieni [60, 87, 91] sau mononeuropatii indolore, cu evoluție rapidă [66]. Invazia celulelor limfomatoase determină demielinizarea și degenerarea axonală ulterioară distală reieșind din locul de infiltrare [59, 162].

Diagnosticul diferențial cu radiculo-plexo-neuropatiile inflamatorii și cu alte forme de neuropatii inflamatorii focale este dificil, în special în absența semnelor de existență a unei maladii de sistem [176]. De aici, durerea severă și evoluția progresivă în pofida tratamentului imunomodulator ar trebui să ridice suspiciune afectării nervoase secundare [179].

Suplimentar se menționează neuropatiile iatrogene, induse de chimioterapie și radiații care sunt de asemenea frecvente [133]. Neuropatia periferică indusă de chimioterapie (NPIC) reprezintă un efect advers limitant al dozei, experimentată de pacienții care administrează tratament anticanceros [154]. Aproximativ 30 - 40% dintre pacienții tratați cu chimioterapie neurotoxică vor dezvolta NPIC și nu există variabilitate considerabilă a gravității stării pacienților [155]. Pacientul

este adesea predispus la durere, iar neuropatia iatrogenă poate duce la o morbiditate pe termen lung, alterând semnificativ calitatea vieții acestor pacienți [140]. Prevalența și povara efectelor tardive ale NPIC crește pe măsură ce ratele de supraviețuire a limfomului continuă să se îmbunătățească. Simptomele cele mai frecvente pot include: durerea, slăbiciunea musculară, amorțeli sau pierderea sensibilității în zonele afectate ale nervilor [154].

Neurotoxicitatea indusă de chimioterapie este o cauză frecventă a leziunilor nervilor periferici, care induce o neuropatie generalizată [32]. Mecanismele care stau la baza neurotoxicității chimioterapeutice variază și deseori depind de doză sau rezultă din toxicitatea cumulativă [38]. Au fost demonstrate efectele adverse atât a medicamentelor convenționale (*alcaloizii vinca, procarbazona, MTX, doxorubicina, dacarbazona, ciclofosfamida, clorambucilul și bleomicina*), cât și a noilor agenți medicamentoși (*sulfatul de vincristină lipozomal, bortezomibul, brentuximab vedotin, nelarabina și lenalidomida*) [7, 164]. Neuropatia periferică legată de *thalidomide* a fost descrisă în mai multe recenzii [65]. Efectele neurotoxice a inhibitorilor *proteazomului bortezomib și carfilzomib* par să fie reduse prin injectare subcutanată [170].

Radioterapia, prin mecanisme variate (inflamație, producere excesivă de radicali liberi, distrugere directă și indirectă și moarte celulară) induce neurotoxicitate acută întârziată și tardivă asupra nervilor și mușchilor periferici [133]. Radioterapia poate induce dezvoltarea unei plexopatii tardive la cel puțin 6 luni după iradiere, însă diagnosticul diferențial de infiltrare neoplazică este dificil de efectuat [133].

1.3. Principalele forme clinice de alterare a sistemului nervos periferic în limfoamele maligne în raport cu nivelul de lezare

Din punct de vedere clinic, se disting două grupe principale de neuropatii: polineuropatii simetrice și neuropatii focale [134]. Ambele grupe pot fi diferențiate în continuare în forme demielinizante și axonale (în funcție de ținta predominantă a procesului patologic: teacă de mielină sau axonul) și bolile limfoproliferative, care se pot asocia [113]. Există mai multe studii care au încercat să coreleze tiparul neuropatiei cu tipul de limfom și prognosticul [171]. Astfel, jumătate dintre neuropatiile asociate limfomului erau axonale [175], iar un sfert dintre radiculopatiile descrise sau neuropatiile multiple au fost cauzate de modificări neoplazice [34] sau de microvasculită [68].

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 [123]. Analiza LCR poate fi informativă, iar biopsia nervoasă poate fi utilă în general [18] și esențială în

cazurile de neuropatie neoplazică și vasculitică [37]. Chiar dacă neuropatiile paraneoplazice nu sunt frecvent întâlnite în cazul limfomului, depistarea lor este importantă [22], 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 [65].

Limfomatoza meningeală este o afecțiune în care leziunile canceroase limfomatoase se răspândesc în leptomeninge [67], iar aceasta este una dintre cele mai obișnuite cauze neoplazice pentru afectarea nervilor cranieni și a rădăcinilor nervoase [72]. În cazul acestei afecțiuni, neuropatia poate fi mimată de o distribuție multiradiculară sau de infiltrarea *cauda equina* [16]. De obicei, triada clinică constând din afectarea SNC, leziuni ale nervilor cranieni și simptome/semne spinale sau radiculare sugerează carcinomatoza leptomeningiană limfomatoasă [142]. Astfel, limfomul focal poate afecta nervi separați [144, 145, 149] și poate apărea izolat în rădăcinile nervoase, plexurile nervoase și nervii individuali [66]. Aspectul clinic este asemănător cu cel al unei plexopatii sau al unei mononeuropatii [9]. În cazuri rare, limfomul focal poate fi confundat cu un sindrom de „prindere” sau „încarcerare”, cum ar fi sindromul de tunel carpian [181]. Astfel, deoarece au o prezentare similară, în diagnosticul diferențial trebuie să se ia în considerare leziunile inflamatorii ale nervilor și amiloidozele locale [170]. 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 [171]. Prezentarea clinică a unei neuropatii limfomatoase „tipice” poate varia de la neuropatie simetrică la neuropatie multiplex și poate fi asemănătoare cu manifestările sindromului Guillain-Barre [2].

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 [85]. Tratamentul nu este standardizat și depinde de caz individual [114]. Unele tipuri mai rare de infiltrare neoplazică a nervilor periferici, cum ar fi infiltrarea ganglionilor rădăcinii dorsale și infiltrarea durală cu distribuție poliradiculară au fost descrise în literatura de specialitate, dar sunt rar întâlnite și necesită o corelație clinică precisă în procesul de diagnosticare [97, 104].

Neuropatia paraneoplazică este cauzată de un răspuns autoimun la proteinele comune asociate cancerului [149] și ale sistemului nervos central sau periferic (antigene onconeurale) [157]. Sindroamele neurologice paraneoplazice asociate cu limfomul se pot manifesta atât în sistemul nervos central [142], cât și în cel periferic [113]. Cu toate acestea, afectarea sistemului nervos periferic este mai frecventă în LNH, în special de tip B, decât în limfomul LH [123]. Mecanismul imun mediat de instalarea neuropatiilor în limfoame se întâlnește preponderent în

neuropatiile vasculitice, care sunt neuropatii dureroase senzoriale și motorii, secundare distrugerii inflamatorii a vaselor sanguine nervoase și leziunilor ischemice ulterioare [119].

Vasculitele primare și secundare sunt una dintre principalele cauze ale neuropatiilor focale și trebuie luate în considerare în primul rând în diagnosticul diferențial al neuropatiilor focale, în special în cazul când sunt dureroase [89]. Într-o minoritate de cazuri, vasculita duce la o neuropatie generalizată, asimetrică. Inflamația arterelor epineurale mici duce la ocluzia acestora, cu afectarea ischemică secundară a fibrelor nervoase [88]. Astfel, neuropatiile vasculitice pot apărea în contextul unei leziuni multiorganice generalizate sau, mai rar, pot fi singura manifestare a bolii (neuropatii vasculitice nonsistemice) [68].

Bolile hematologice asociate cu neuropatia vasculitică includ crioglobulinemia, granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (denumită mai înainte boala Churg-Strauss) [179] și unele forme de paraproteinemie [93]. Crioglobulinemia indică prezența imunoglobulinelor circulante care precipită la temperaturi scăzute [179]. Crioglobulinemia mixtă de tip II este forma cea mai frecvent asociată cu neuropatia. Virusul hepatitei C (VHC) este prezent la 80-90% dintre pacienții cu crioglobulinemie de tip II [138]. În majoritatea cazurilor există o polineuropatie distală, predominant senzorială, cu o evoluție progresivă foarte lentă, care este legată de infecția cu VHC în sine mai degrabă decât de afectarea vasculară [131]. Semnele suplimentare ale sindromului cryoglobulinemic includ purpură, ulcerații cutanate, artralgiile, sindromul Sicca, fenomenul Raynaud, glomerulonefrita și limfadenopatia [179]. Factorii reumatoizi și hipocomplementemia se instalează la majoritatea pacienților [118]. În aceste cazuri, mecanismul de infiltrare cu imunoglobuline se observa preponderent în mononevrita multiplă și a fost descrisă ca fiind manifestarea clinică predominantă la pacienții cu macroglobulinemie Waldenstrom [93], care se bazează pe depunerea masivă de lanțuri ușoare și grele în nervi, ceea ce duce la hialinoză fasciculară masivă. Acumularea de proteine în endoneurium și epineurium se comportă diferit față de amiloid [141] iar prezența polineuropatiei distale simetrice este considerată în prezent o indicație pentru inițierea tratamentului pentru macroglobulinemie *fumegândă* Waldenstrom [93].

Un alt mecanism infiltrativ de instalare a neuropatiei este descris în cadrul maladiei Churg-Strauss, care se caracterizează prin eozinofilie sanguină de peste 10%, astm și infiltrare pulmonară. Implicarea SNP apare la 60-70% dintre pacienți [177]. În cele din urmă, vasculita poate fi unul dintre mecanismele prin care paraproteinemia IgM afectează nervii periferici [23]. Vasculita trebuie luată în considerare atunci când apare o afectare acută și focală a nervilor în polineuropatia IgM clasică indolentă [13] sau la persoanele asimptomatice [39].

Neuropatiile vasculitice secundare pot apărea în asociere cu tumorile solide, dar acestea sunt mai frecvente în cazul tumorilor maligne hematologice [18]. Într-o serie realizată de Tomita

[165] din 32 de cazuri cu un tip de neuropatie multiplă-mononeuropatică, 57% sufereau de NL, diagnostică exclusiv prin biopsia nervoasă. Limfoamele se pot asocia și cu paraproteinemii care pot afecta ulterior sistemul nervos periferic [177]. Astfel, bolile limfoproliferative au tendința de a asocia o dereglare a sistemului imunitar care probabil favorizează apariția neuropatiilor imunomediatare, respectiv acute (SGB) [42] sau PDIC [150]. S-a raportat că SGB este mai frecvent în LH [117], dar rezultatele celui mai mare eșantion cu sindroame paraneoplazice și limfom nu au confirmat această concluzie [108]. PDIC este mai frecventă în LNH și trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial cu sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamapatie monoclonală și modificări cutanate) și neurolimfomatoză [9]. Conform datelor din literatură, neuropatiile demielinizante atașate limfomului pot fi asociate în 55% din cazuri cu gamapatie monoclonală IgM [11]. Un diagnostic prompt și corect este crucial pentru a realiza o terapie adecvată [21].

Depunerile de amiloid la nivelul nervilor periferici și al mușchilor au fost observate în asociere cu limfomul, provocând leziuni ale nervilor cranieni sau leziuni focale ale nervilor periferici [94]. Amiloidozele focale care lezează nervii periferici sunt rare [103]. Printre alte cauze de neuropatii limfomatoase se menționează pierderea în greutate și cașexia [125]. Astfel, se pot instala și neuropatii senzorio-motorii generalizate, rezultate în urma pierderii în greutate și a malnutriției [126]. Tratamentele de terapie intensivă complicate de infecții și sepsis pot cauza neuropatii în boli/stări critice, inclusiv în limfoame maligne [12].

Un alt factor etiologic al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne este infecția [139], observată concomitent cu limfomul sau ca un antecedent al lui [130]. Prezența virusului herpetic neurotropic deja a fost considerată un factor de risc pentru dezvoltarea limfomului [111]. Infecțiile cu citomegalovirus apar doar rareori în cazul limfomului și par a fi asociate cu limfomul legat de HIV [98]. Alte cauze de neuropatii asociate limfoamelor pot fi complicațiile iatrogene accidentale după perfuzii intravenoase, poziționare defectuoasă cu strangulare secundară a nervului, proceduri chirurgicale și alte cauze care nu sunt direct cauzate de limfom [66].

Leziuni ale nervilor cranieni pot fi semnul inițial al limfomului sau pot apărea pe parcursul evoluției acestuia [94]. Cea mai frecventă cauză a acestor leziuni este difuzia meningeală, implicând de obicei nervii oculomotor [72] și facial [85]. Nervul optic poate fi afectat în mod izolat [167] sau în asociere cu infiltrarea SNC [91]. De obicei, nervii optomotori, nervul trigemen și nervul facial sunt afectați bilateral [34, 43, 45, 56, 95; 102]. Nervul abducens, afectat izolat este raportat cazuistic [72]. Leziunile caudale/bulbare de nervi cranieni sunt descrise mai rar [145], manifestându-se preponderent prin disfagie și disfonie [145]. Limfomul poate afecta, de asemenea, diverse părți ale ochiului, inclusiv retina, ceea ce poate cauza diverse tipuri de pierdere a vederii

[91]. Bolile limfoproliferative pot provoca, de asemenea, sindromul bărbiei amorțite/înghețate [159] care afectează nervul alveolar inferior [101]. Acesta poate fi rezultatul răspândirii tumorale leptomeningeale, a metastazelor osoase sau a infiltrării nervului mintal [43, 102, 161]. În cazuri rare, leziunile nervilor cranieni pot fi cauzate de un limfom leptomeningeal primar [67]. Limfomul poate apărea, de asemenea, în diferite locuri din craniu și cap, cum ar fi dura, glanda pituitară, sinusul cavernos, clivusul, cavitățile nazale, orbita, baza craniului și multilocalizat în regiunea capului și a gâtului [85]. Leziunea frecventă combinată a trigemenului și facialului se explică prin faptul, că la ieșirea din craniu, perechile de nervi V și VII crează o rețea de anastomoze interconectate [15, 86]. Situația rămâne similară și pentru n. cohleovestibular [14], grupul bulbar de nervi cranieni și plexul cervical [34]. Nervii cranieni și anastomozele acestora cu structuri nervoase adiacente, permit astfel, răspândirea anterogradă și retrogradă a limfomului [144, 149, 161].

Limfomul poate afecta rădăcinile nervoase, părțile proximale ale nervilor periferici și plexurile nervoase [16]. Leziunile din aceste zone sunt cel mai frecvent cauzate de răspândirea meningeală și adesea asociate cu implicarea suplimentară a LCR [67]. A fost descrisă, de asemenea, infiltrarea izolată a *caudei equine* [140], cu risc sporit de compresie suplimentară secundară a măduvei spinării. Infiltrarea rădăcinilor nervoase poate fi diagnosticată și evaluată cu ajutorul imagisticii funcționale și la RMN [85].

Infiltrarea neoplazică poate provoca, de asemenea, leziuni ale nervului vagal [63] și ale plexurilor brahial și lombar [64]. Radioterapia poate afecta, de asemenea, rădăcinile nervoase și plexul nervos, dar simptomele apar în general mai târziu, în evoluția bolii și rareori pacienții au simptome acute sau subacute [133]. Radiculoplexopatia inflamatorie asimetrică este o complicație foarte rară a transplantului de celule stem [157].

Deoarece după cum s-a menționat anterior, afectarea SNP în neuropatii focale poate fi limitată la un singur nerv (*mononeuropatie*) sau la mai mulți nervi (*mononeuropatie multiplă* sau *neuropatie multifocală*) [217]. Clinic se poate distinge cu ușurință de polineuropatia simetrică în aspect practic medical, dar examinarea electrofiziologică [27, 41] rămâne a fi utilă pentru a confirma natura multifocală a afectării și indică prezența unui model axonal sau demielinizant [39, 47, 49]. Neuropatii focale cauzate de infiltrarea directă a celulelor maligne au fost raportate ocazional la pacienții cu leucemie mieloidă acută [135]. Neuropatii motorii pure cu pierderea fibrelor motorii în descrierea originală a lui Schold sunt rareori asociate limfomului [118, 119].

La nivel de fibra nervoasă, alterările nervilor periferici sunt clasificate în mod tradițional ca fiind demielinizante sau axonale primare [81]. În neuropatiile demielinizante, segmente ale tecii de mielină pot fi deteriorate, lăsând axonul intact din punct de vedere anatomic. În schimb, în neuropatiile axonale există o pierdere a axonilor motori sau senzoriali/senzitivi, în timp ce învelișul

de mielină al fibrelor păstrate rămâne normal [162]. Examinarea electrofiziologică este capabilă să facă diferența dintre neuropatiile demielinizante și cele axonale [7, 27], cauzele lor fiind completamente diferite [176]. Învelișul de mielină este o țintă majoră în numeroase boli genetice și dobândite, acestea din urmă incluzând PDIC, polineuropatia demielinizantă asociată cu paraproteinemie IgM, sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, proteină M și modificări cutanate) și sindromul Guillain Barre [50]. PDIC și SGB sunt boli ale nervilor periferici mediate imun, care de obicei apar izolat [47]. Există dovezi că acestea pot fi asociate cu boli hematologice, în special cu limfomul, care pot acționa în calitate de condiții predispozante [54]. PDIC poate avea o evoluție cronică progresivă sau recidivantă și răspunde la tratamentul imunomodulator sau imunosupresor [55]. În PDIC tipică, există o afectare simetrică a funcției motorii/senzoriale/senzitive cu slăbiciune proximală și distală și areflexie cu semne electrofiziologice de demielinizare, inclusiv întârziere de conducere, dispersie temporală și/sau bloc de conducere [107]. Deși au fost evidențiate atât tulburări ale imunității celulare, cât și umorale, cauzele PDIC rămân în mare parte necunoscute, iar un antigen specific nu a fost identificat [109]. Recent, anticorpi împotriva proteinelor axo-gliale paranodale care duc la modificări ale conducerii fără demielinizare evidentă au fost descoperite în neuropatii demielinizante, dar aceste afecțiuni reprezintă un subgrup separat de PDIC [110].

Bolile hematologice, în special limfomul non-Hodgkin, sunt neoplasmale maligne cel mai frecvent asociate cu PDIC, care precede adesea diagnosticul hematologic și răspunde la tratamente în același mod ca și forma idiopatică [117, 119].

Sindromul Guillen-Barre (SGB) este o afecțiune acută care afectează nervii periferici și rădăcinile nervoase, cu severitate maximă în termen de patru săptămâni de la debutul bolii [110]. SGB poate fi clasificat în variante pe baza caracteristicilor clinice și a rezultatelor electrodiagnostice [150]. Cea mai frecventă variantă este varianta acută inflamatorie demielinizantă poliradiculoneuropatia inflamatorie în timp ce neuropatia axonală motorie acută (AMAN), neuropatia axonală motorie și senzorială acută (AMSAN), sindromul Miller Fisher, varianta faringiană-cervicală-brahială, polinevrita craniană și pandysautonomia acută reprezintă o minoritate de cazuri [134]. SGB este de obicei o afecțiune idiopatică, dar în cazuri rare se asociază cu limfomul și în cazuri cu mult mai rare precede boala hematologică [42]. SGB a fost rar descris după transplantul de celule stem pentru boli hematologice, posibil cauzat de un sindrom de reconstituire imunitară sau de un fenomen paraneoplazic [2, 51, 108].

Coexistența neuropatiei și gamapatia monoclonală reprezintă o problemă comună și dificilă în practica clinică [118]. Relația dintre paraproteinemie și neuropatie este multifacțată, deoarece sunt implicate mai multe mecanisme patogene cu manifestări patologice clinice, electrofiziologice

variabile [141]. Proteinele monoclonale pot apărea în contextul mai multor afecțiuni hematologice maligne sau, mai frecvent, ca o gamapatiie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS) [177]. MGUS este relativ frecventă în populația generală, cu o prevalență de la 3% până la 4% în rândul persoanelor cu vârsta peste 50 de ani, astfel încât prezența sa la un pacient cu neuropatie poate fi întâmplătoare [117]. Mai mult, 11% dintre indivizii cu MGUS prezintă în timp o evoluție spre mielom multiplu sau o altă afecțiune plasmoidală sau limfoidă [149]. În funcție de tipul de proteină M, sunt considerate trei tipuri majore de MGUS [141]:

1. MGUS IgM
2. MGUS non-IgM (care include MGUS IgG și IgA) și
3. MGUS cu lanț ușor.

În cazul în care paraproteinemia este detectată în asociere cu o polineuropatie demielinizantă, considerațiile diagnostice și patogenice diferă pentru fiecare dintre aceste trei grupuri [40]:

1) MGUS IgM și neuropatie demielinizantă: neuropatie demielinizantă și paraproteinemie IgM sau neuropatia paraproteinemică IgM reprezintă o entitate bine stabilită și bine caracterizată, deoarece prezintă caracteristici clinice, electrofiziologice și patologice particulare, care permit o diferențiere clară de PDIC [41]. Tabloul clinic al neuropatiei senzoriale/senzitive și motorii „distale simetrice demielinizante dobândite” (DADS) în majoritatea pacienților prezintă parestezii distale, ataxie senzorială, tremor frecvent al mâinilor, cu slăbiciune mică sau deloc a mușchilor tibioperoneali [95]. Neuropatia are o evoluție indolentă, de obicei cu o afectare funcțională redusă în timp. Dacă în acest context apare o deteriorare rapidă, trebuie luată în considerare posibilitatea unei leziuni vasculitice. Semnele electrofiziologice sunt, de asemenea, caracteristice și includ încetinirea vitezelor de conducere cu latențe motorii distale deosebit de crescute, fără blocuri de conducere [106].

Examinarea patologică a biopsiei nervoase arată o lărgire tipică a lamelor de mielină și o pliere neregulată a mielinei, în timp ce se observă o demielinizare mică sau absența ei [18]. La aproximativ jumătate dintre pacienții cu neuropatii paraproteinemice IgM, proteina M se leagă de glicoproteina asociată cu mielina (MAG) [118]. La pacienții anti-MAG negativi, reactivitatea împotriva gangliozidelor și a complexelor acestora a fost detectată în o treime din cazuri [141]. Acest tip de neuropatie nu răspunde la terapiile imune disponibile, uzual eficiente în PDIC [21, 130]. Unica excepție raportată la moment o prezintă terapia cu rituximab [150].

Neuropatia demielinizantă cu paraproteinemie IgM și oftalmoplegie sau neuropatia ataxică cronică cu oftalmoplegie, proteină M, aglutinine reci și anticorpi disialosilici (anti-gangliozide, anti-GD1b și anti-GQ1b) cunoscută ca și sindrom CANOMAD, este un fenotip rar asociat cu un

MGUS IgM [18]. Tabloul clinic este caracterizat de o neuropatie cronică cu ataxie senzorială marcată și areflexie, și cu o funcție motorie relativ păstrată la nivelul membrelor [19]. În plus, 90% dintre cazuri prezintă afectarea oculomotorie și a mușchilor bulbari ca trăsături fixe sau ca trăsături recidivante remisive [118].

2) MGUS non-IgM și neuropatia demielinizantă sau neuropatie demielinizantă cu paraproteinemie IgG sau IgA este diagnosticată de obicei în situația când o paraproteinemie non-IgM este descoperită în contextul unei neuropatii demielinizante, cea mai probabilă situație este că reprezintă o combinație întâmplătoare a unei PCID altfel tipice cu un MGUS [47]. Această explicație se bazează pe observația că neuropatia nu are un aspect clinic, electrofiziologic sau patologic particular și că în aceste cazuri nu s-a observat nici o reactivitate la antigenul nervos [172]. Răspunsurile la tratament nu diferă la pacienții cu PDIC cu sau fără paraproteinemie IgG sau IgA [177]. Atunci când o neuropatie demielinizantă asociată cu o componentă monoclonală non-IgM se comportă diferit de PCID tipică, trebuie luat în considerare sindromul POEMS [141]. În această afecțiune, o multitudine de semne clinice și de laborator pot însoți polineuropatia. Alerte clinice includ modificări cutanate (hiperpigmentare, hipertricoză, acrocianoză, roșeață, unghii albe), edem, revărsare pleurală sau ascită, edem papilar, pierdere în greutate, deteriorare musculară care nu răspunde la terapii obișnuite utilizate în PDIC [47]. Depistarea trombocitozei/policitemiei și/sau a organomegaliei (splenomegalie, hepatomegalie sau limfadenopatie) sunt elemente suplimentare ale bolii [48]. Examenul electrofiziologic arată, de asemenea, un model mai sever [50], cu reducerea marcată a amplitudinilor motorii și prezența potențialelor de fibrilație, expresie a pierderii axonale severe [109]. Proteina M este cel mai frecvent IgG sau IgA și poate fi asociată atât cu lanțurile ușoare Kappa, cât și cu lanțurile ușoare lambda. Evidența leziunilor osoase osteosclerotice la nivelul scheletului și factorul de elevare endotelială vasculară (eng. *Vascular endothelial growth factor VEGF*) sunt esențiale pentru diagnostic. Diagnosticul de sindrom POEMS se pune în cazul unei polineuropatii demielinizante cu proteină M atunci când unul dintre criteriile majore și cel puțin unul dintre criteriile minore sunt prezente [40]. În concluzie, deși POEMS este ușor de confundat cu PDIC, diagnosticul este relativ simplu dacă este luat în considerare [110]. Creșterea nivelului de *gamma*-globulină poate fi un indicator al unor afecțiuni precum LH, LNH, leucemia limfocitară cronică, bolile granulomatoase, boli ale țesutului conjunctiv, hepatite, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom și amiloidoza [93].

Gamapatia monoclonală poate fi rezultatul unei supraproducții de o singură clonă anormală a unui plasmocit sau a unui limfocit B și poate apărea în cadrul mai multor afecțiuni, inclusiv în cazul leucemiilor și limfoamelor [138]. Este important de menționat că multe gamapatii

monoclonale identificate prin electroforeza serului sunt benigne și sunt numite gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (GMSN). Este foarte important să facem diferența dintre gamapatii monoclonale și cele policlonale. Gamapatiile monoclonale sunt legate de boli maligne sau potențial maligne, în timp ce cele policlonale pot fi cauzate de inflamație sau alte condiții nonmaligne [141]. Cele mai frecvente boli asociate cu gamapatiile policlonale sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 1.1). GMSN se referă la prezența unei proteine numite imunoglobulină monoclonală sau Proteina M în ser și urină, la persoanele care nu au semne de alte boli limfatiche sau ale plasmocitelor, cum ar fi mielomul multiplu sau macroglobulinemia Waldenstrom. GMSN este o boală comună dintr-un grup de boli numite discrazii de celule plasmatiche, care este mai frecventă la persoanele mai în vârstă.

Tabelul 1.1. Trăsăturile caracteristice gamapatiilor monoclonale [118]

Boala	Caracteristicile distinctive
Mielom multiplu simptomatic	<ul style="list-style-type: none"> - M proteina se prezintă ca un vârf în regiunile gamma, beta sau alpha pe traseul electroforetic; - Nivelul M-proteinei > 30 g/l; - Leziuni ale scheletului (leziuni litice, osteopenia difuză, fracturi compresive vertebrale) în 80% de pacienți; - 10-15% de implicare monoclonala plasmatica la biopsia de măduvă osoasă; - Anemie, pancitopenie, hipercalcemie și afecțiuni renală.
Mielom multiplu asimptomatic	<ul style="list-style-type: none"> - Nivelul M-proteinei este de obicei > 30 g/l. - Mai mult de 10% ale celulelor monoclonale plasmatiche sunt prezente în biopsia de măduvă osoasă. - Pacienții nu prezintă , nici leziuni litice osoase, nici anemie, nici hipercalcemie sau afecțiuni renală.
Leucemie cu celule plasmatiche	<ul style="list-style-type: none"> - Sângele periferic conține mai mult de 20% de celule monoclonale; - Nivelul M-proteinei este < 3 g/dl; - Pacienții cu puține leziuni litice osoase și schimbări hematologice; - Gamapatie monoclonală e mai frecventă la pacienții tineri.
Plasmocitom solitar	<ul style="list-style-type: none"> - Pacienții afectați au o singură tumoare; - fără leziuni litice osoase sau schimbări hematologice, urinare.
Macroglobulinemia Waldenström's	<ul style="list-style-type: none"> - IgM proteina monoclonală prezentă. - Hipervascositățe; - Infiltrarea măduvei osoase cu celule limfoplasmocitare.
Boala Lanțurilor Grele	<ul style="list-style-type: none"> - Proteina monoclonală este formată doar din lanțuri grele fără lanțuri ușoare

Neuropatiile axonale cuprind un grup vast de afecțiuni genetice și dobândite, a căror defnire etiologică este mai dificilă decât în cazul neuropatiilor demielinizante [158]. Trei grupe principale de neuropatii axonale pot fi prezente în afecțiunile hematologice [168]:

1. neuronopatii senzoriale
2. polineuropatii dependente de lungime
3. polineuropatii axonale asociate cu paraproteinemia.

Neuronopatiile senzoriale/senzitive (NS) sau gangliopatiile cuprind un grup de afecțiuni caracterizate prin degenerarea primară a neuronilor senzoriali/senzitivi al căror corp celular este localizat în ganglionii rădăcinii dorsale (GRD) [5]. Aceste celule sunt deosebit de sensibile la agenții circulanți, inclusiv la anticorpi sau toxine, deoarece capilarele sunt fenestrate în GRD, iar bariera hemato-nervoasă este mai vulnerabilă decât în mod normal [10]. Dimpotrivă, în trunchiurile nervoase, capilarele nu sunt fenestrate, iar celulele endoteliale sunt unite prin joncțiuni strânse, rezultând o adevărată barieră hemato-nervoasă cu o permeabilitate restrânsă [11].

NS reprezintă cea mai frecventă manifestare a sindroamelor neurologice paraneoplazice [12] dar poate fi cauzată și de boli imunologice ca sindromul Sjögren [23] de infecția cu virusul HIV, EBV, VZV, HTLV-1 [98, 111] și de agenți toxici ca *piridoxina*, *cisplatin*, *carboplatin*, *oxaliplatin* [112]. Manifestarea clinică tipică este o afectare senzorială/senzitivă asimetrică, independentă de lungime, cu debut subacut. Neuropatia senzorială ataxică sau dureroasă poate fi predominantă, în funcție de tipul de neuroni implicați [136]. Există, de asemenea, forme cronice care sunt în general idiopatice [158]. Neuropatia senzorială paraneoplazică este asociată cu cancerul pulmonar cu celule mici și mai puțin frecvent cu carcinomul bronșic, cancerul mamar și ovarian [103]. LH și LNH pot provoca rareori sindroame neurologice paraneoplazice, în principal degenerescența cerebeloasă și dermato/polimiozită, în timp ce neuropatia senzorială/senzitivă este raportată în foarte puține cazuri [183]. În special, anticorpii onconeurali care sunt detectați în majoritatea cazurilor de neuropatii paraneoplazice asociate cu carcinomul pulmonar cu celule mici, sunt în general absenți la pacienții cu limfom [6].

În neuropatiile axonale cronice, corpurile celulare ale neuronilor rămân intacte, cel puțin în fazele inițiale ale bolii, dar axonii sunt afectați proporțional cu lungimea lor [23]. Deoarece axonii cei mai lungi sunt afectați mai devreme, semnele motorii și senzoriale/senzitive încep simetric la nivelul picioarelor distale și progresează pentru a implica regiunile distale a membrelor superioare și, în cele din urmă, regiunile proximale [162]. Examenul electrofiziologic arată o reducere a amplitudinii potențialului senzorial și motorii, în timp ce timpul de conducere (viteza de conducere, latențele undelor distale și F) este mediu sau ușor alterat [39].

O problemă majoră în practica clinică este faptul că la un număr semnificativ de pacienți cu neuropatie axonală cronică nu poate fi identificată nicio etiologie, în pofida investigațiilor extinse [21]. Această afecțiune, denumită Polineuropatie axonală cronică idiopatică (PACI) [19], afectează persoanele aflate de obicei în deceniile șase - șapte de viață și reprezintă aproximativ

30% din cazurile de neuropatie. PACI se caracterizează prin simptome senzoriale/senzitive proeminente sau izolate, cu amorțeală și furnicături la nivelul picioarelor sau ataxie senzorială, în timp ce afectarea motorie este mai puțin severă [158]. PACI are o evoluție indolentă și de obicei „benignă”, cu faze de stabilizare [175].

Polineuropatia senzoro-motorie axonală este o manifestare rară a unui sindrom paraneoplazic, iar asocierea cu limfomul a fost descrisă în cazuri izolate [168]. În cazul în care polineuropatia prezintă o evoluție care pare atipică pentru PACI și, în special, dacă apar slăbiciune motorie și atrofia la nivelul picioarelor și al mâinilor sau dacă paresteziile dureroase devin proeminente, trebuie luată în considerare posibilitatea unei amiloidoze [137]. Alte semnale de alarmă critice includ pierderea în greutate, afectarea renală, diareea alternantă cu constipația, hipotensiunea posturală, cardiomiopatia [179].

1.4. Prognosticul formelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor

Evoluția simptomelor poate fi cu remisie spontană, dar în cazuri extrem de rare [40]. Factorii asociați cu prognostic nefavorabil sunt:

- vârsta de debut a simptomelor;
- evoluția progresivă și înrăutățirea rapidă a simptomelor;
- răspuns inefficient la tratamentul administrat.

Există anumite patologii care pot cauza neuropatii, dar care nu sunt asociate cu limfoame maligne. Printre acestea se numără: infecția cu *Borrelia Burgdorferi* (boala Lyme), expunerea la medicamente sau toxine care pot cauza neuropatii, neuropatia demielinizantă ereditară, neuropatia motorie multifocală și gamapatia monoclonală IgM cu titru mare de anticorpi anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG), etc.

Alte cauze de neuropatii similar celor limfomatoase includ sindromul POEMS, mielomul osteosclerotic, radiculopatiile și plexopatiile lombosacrate diabetice [174] sau nondiabetice [108]. În mod similar, neuropatiile pot fi asociate cu o boală sistemică, cum ar fi sindromul Gougerot-Sjogren primar și sarcoidoza [89], infecția cu HIV sau, excepțional, cu scleroză multiplă. Este important să se facă diferențierea corectă dintre aceste boli, deoarece prognosticul neuropatiei asociate în acest caz, diferă considerabil de la o maladie la alta [170]. Spre exemplu, diagnosticul corect în timp util este esențial pentru pacienții cu Neuropatia motorie multifocală (NMM), polineuropatia demielinizantă cronică asociată cu IgM și GMSN cu activitate împotriva MAG [171]. Toate se tratează cu imunoglobulină intravenoasă și dețin un prognostic extrem de favorabil. Netratați însă, pacienții pot dezvolta slăbiciune musculară progresivă, care poate avea ca rezultat afectarea funcțională gravă și scăderea drastică a calității vieții. Din cauza rarității sale, diagnosticarea corectă a acestor entități

clinice rămâne a fi o provocare pentru medicii specialiști [176].

1.5. Investigații complementare necesare pentru stabilirea diagnosticului de neuropatii asociate limfoamelor maligne

Criteriile electrofiziologice sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului de neuropatie, indiferent de etiologia acesteia [181]. Utilitatea cercetării electrofiziologice constă în investigarea leziunilor din sistemul nervos periferic [27], iar conform Tabelului 1, aceasta poate fi realizată prin utilizarea aprecierii vitezei de conducere, electromiografie (EMG) [99], testarea fibrelor mici [49] și testarea fibrelor vegetative [160] în cazul leziunilor nervoase focale și a neuropatiilor [97]. În cazul neuropatiilor, diferențierea între leziunile axonale și cele demielinizante este importantă pentru identificarea cauzelor [41]. Acestea din urmă, deși nu sunt specifice pentru neuropatia limfomului, sunt foarte sugestive pentru constatarea certă a leziunilor de nervi periferici [104].

Tabelul 1.2. Examen electrofiziologic în dependență de tipul neuropatiei [107]

Examen electrofiziologic	Alterare radiculară	Leziune focală	Polineuropatia Simetrică	Polineuropatia Asimetrică
VCM		+	Axonală demielinizantă	+
EMG	+	+		+
Fibre mici			+	
Simptome vegetative			+	

Există patru parametri principali care indică prezența unui proces demielinizant: scăderea vitezei de conducere nervoasă motorie (VCM), o creștere a latenței distale motorii (LD), creșterea latenței sau dispariția undelor tardive (unde F) și prezența blocurilor de conducere (BC) [39]. În pofida acestor criterii, există o mare varietate de anomalii clinice și complementare la pacienții cu neuropatie, ceea ce a dus la crearea unui ghid cu criterii de diagnosticare certe, probabile și posibile de neuropatii demielinizante inflamatorii cronice (PCID) – EFNS/PNS *guideline* [40]. Cu toate acestea, sensibilitatea acestor criterii este redusă și, prin urmare, au fost dezvoltate criterii de diagnosticare suplimentare pentru neuropatiile asociate cu limfoame maligne [65]. În cazurile atipice, în special în formele pure senzoriale/senzitive, este important să se efectueze studii ale potențialelor evocate somatosenzoriale, care pot demonstra prezența leziunii la nivelul porțiunilor proximale și intraradiculare ale nervilor periferici în absența argumentelor de lezare senzitivă la ENMG [69].

Metoda denumită Potențialele Evocate Somatosenzoriale (PESS) se utilizează pentru a evalua calea somatosenzorială lemniscală prin stimularea electrică bipolară transcutanată a unui

nerv periferic și înregistrarea răspunsului la nivelul căii somatosenzoriale centrale [92]. Această metodă se concentrează pe fibrele groase, mielinizate, cu conducere rapidă, care transmit informații de la nivelul receptorilor cutanați, mușchilor și articulațiilor și nu evaluează funcționalitatea fibrelor nervoase care conduc sensibilitatea termoalgezică [97]. PESS poate fi utilă inclusiv în evaluarea afecțiunilor sistemului nervos periferic, inclusiv neuropatiile de diverse cauze, plexopatii și radiculopatii [143]. De asemenea, poate evidenția leziuni infraclinice sau silențioase ale căilor aferente senzitive și poate furniza date privind tipul de afectare și topografia lezională prin stimulare multisegmentară și/sau înregistrare multiloculară [81]. În plus, PESS poate fi utilă în diagnosticarea și evaluarea evoluției afecțiunilor menționate mai sus [41].

O tehnică de imagistică sensibilă, dar nu specifică pentru diagnosticarea neurolimfomatozei este tomografia computerizată cu emisie de pozitroni pe tot corpul (PET-CT) cu utilizarea fluor-18-fluorodeoxiglucozei (18F-FDG) [70]. Un diagnostic definitiv și precis îl permite doar biopsia fasciculară a nervului [37]. Astfel, implicarea directă a nervilor periferici poate fi subclasificată în continuare în NL, limfom intravascular (LI) și/sau combinații a acestora și limfom focal situat în nervii periferici [88]. În ultimii ani, au fost raportate un număr mai mare de observații și serii mici de cazuri care implică NL și LI [180]. Explicația poate fi datorată fie ca urmare a unei creșteri a incidenței acestor boli [182], fie, mai probabil, ca o consecință a disponibilității mai mari a imagisticii de calitate gen RMN, ecografie și PET [173]. În plus, rezultatele favorabile ale tratamentului modern al pacienților cu limfom sporesc nu doar expectanța bolii la viață a acestora, dar regretabil cresc considerabil probabilitatea unei eventuale răspândiri la nivelul sistemului nervos periferic [182].

Astfel, conform datelor mai multor autori, afectarea SNP apare clinic la aproximativ 5-14% dintre pacienții cu limfom [35]. Acuratețea diagnosticului, însă, crește exponențial (35% după unii autori) [176], odată cu aplicarea investigațiilor diagnostice țintite (EMG, RMN, PET, ecografie, etc.) [41]. Exista și o corelație directă între procentajul de alterare a SN și gradul de diferențiere a limfomului. Astfel, M. Bromberg (2005) raportează o creștere a gradului de alterare nervoasă clinică și electrofiziologică de la 6,5% la 17,5% în dependență de creșterea gradului de diferențiere a tumorii [66].

Sinteza la capitolul 1

Cele analizate relevă următoarele:

1. Pacienții cu limfom malign dezvoltă diverse tipuri de neuropatii, având mecanism variat (neoplazice compresive, limfoproliferativ infiltrative, vasculitice, ischemice, toxice, imun-mediate, 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 devreme posibil.
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

Studiul din cadrul tezei a fost unul clinico-observațional, descriptiv-analitic controlat și a cuprins câteva etape esențiale:

1. Revizuirea literaturii
2. Acumularea materialului primar
3. Centralizarea datelor
4. Analiza statistică și corelațională
5. Publicații și prezentări publice la tema cercetării
6. Sinteza rezultatelor integrale cu structurarea acestora
7. Elaborarea concluziilor și recomandărilor practice
8. Validarea postulatelor înaintate spre susținere
9. Implementarea practică a recomandărilor.

Prima etapă de revizuire a literaturii s-a axat pe analiza sistematică 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 managementul acestora din perspectiva calității vieții pacienților. Cuvintele-cheie precăutate au fost: limfoame maligne, Hodgkin, non-Hodgkin, neuropatii limfomatoase, examen de stimulodectție, neurolimfomatoză, neuropatii paraneoplazice, nervi periferici.

Cercetarea documentară a articolelor publicate în reviste de specialitate a fost completată de analiza documentară a rapoartelor publicate, a publicațiilor cheie (inclusiv memorii ajutătoare) și statistici privind asistența medicală de profil onconeurologic furnizate de OMS, NCBI (engl. *National Center for Biotechnology Information*), DOAJ (engl. *Directory of Open Access Journals*), și ale „Lumii noastre în date” (engl. *Our World in Data*). Utilizând *Google Scholar*, cercetările on-line au pus accent pe publicațiile recente începând cu anul 2012 și până în prezent. O importanță aparte a fost acordată valorificării publicațiilor de profil similar neuropatic a cercetătorilor autohtoni. Selecția inițială a studiului a identificat peste 788 de articole și surse cu următoarele criterii de includere:

1. să fie disponibile public într-un articol de revistă publicat sau pe un site web;
2. să aibă un accent clar pe o bună descriere a prezentării clinice a alterărilor limfomatoase de

sistem nervos periferic și a opțiunilor de diagnostic și tratament al acestora;

3. să includă un set specific de aspecte de urmărit, cum ar fi revizuirea celor mai frecvente tipuri clinice de prezentare, modelul de evoluție, diagnosticul diferențial, diverse corelații, etc.

Articolele excluse au fost cele care se limitau la un aspect specific al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne și/sau se concentrau pe ghiduri specifice de practică medicală, tehnici clinice și/sau bazate pe o experiență limitată. Criteriile de includere și excludere aplicate articolelor analizate au redus lista articolelor relevante inițial la 247 de surse. La recomandările membrilor Seminarului de profil, *review*-ul literaturii a fost reactualizat, cifra finală a bibliografiei incluse fiind de 184 surse, dintre care 25 – ale cercetătorilor autohtoni cu realizări în domeniu. O atenție deosebită a fost acordată publicațiilor autohtone ale grupului neuropatic din care fac parte, fondat de profesorii universitari Mihail Gavrițuc și Vitalie Lisnic în 2003, în baza proiectului de grant MRDA/CRDF MB1-3037 al Academiei de Științe a Moldovei. Grupul neuropatic format este axat pe cercetarea interdisciplinară a leziunilor sistemului nervos periferic în diverse patologii [50, 54, 109, 132].

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 actualului Institut de Neurologie și Neurochirurgie „*Diomid Gherman*”. Cercetarea a fost efectuată în baza contractelor bilaterale de colaborare, semnat cu fiecare instituție, cu respectarea clauzelor bioetice, confidențialității și protecției datelor cu caracter personal, precum și acordul fiecărui pacient inclus în studiu. Studiul prezentat a ținut intenționat pacienți primari cu limfom malign, în vederea depistării proactive a alterărilor nervoase periferice în baza unui protocol de cercetare neuropatic prestabilit [109]. Indiferent de subtipul de limfom, majoritatea pacienților supuși studiului au prezentat fie o neuropatie ușoară, fie leziuni minore, silențioase simptomatice pentru pacient, ambele demonstrate ulterior în baza examenului electrofiziologic.

Ipoteza de cercetare a studiului prezentat s-a lansat de la premiza că leziunile sistemului nervos periferic apar în asocieră 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.

În scopul realizării tuturor obiectivelor propuse, s-a determinat diagnosticul clinic,

înregistrarea și monitorizarea rezultatelor tratamentului antitumoral a pacienților implicați în studiu. Recrutarea pacienților a fost realizată în cadrul Departamentului Hematologic și Centrului Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. Centralizarea datelor generale despre pacienți a fost documentată, fiind folosite foi de observație clinice standard din staționar și fișe de evidență ambulatorie. În cadrul studiului au fost investigate clinic, complementar și instrumental 92 de pacienți cu limfoame maligne. Examinarea clinică a inclus evaluarea stării generale, tipului constituțional, a ganglionilor limfatici periferici, sistemului respirator, cardiovascular, digestiv, renal și cu accent sporit sistemului nervos. Examenul clinic oncologic a fost efectuat de comun acord cu specialistul oncolog în domeniu. Datele complementare au inclus rezultatele investigațiilor imagistice (radiografii pulmonare, tomografii mediastinale, ecografii, tomografii computerizate), rezultatele hemogramei, analizele biochimice și biopsia măduvei osoase. Pentru confirmarea diagnosticului de limfom malign, s-au efectuat biopsii ale ganglionilor limfatici periferici măriți, toracotomii sau laparatomii diagnostice. Aceste proceduri au fost realizate în secțiile chirurgicale ale Institutului Oncologic. Cercetările morfologice au fost efectuate în laboratorul morfologic al Institutului Oncologic, respectându-se procedurile standard. Tipul morfologic a fost determinat conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă de OMS în 2016 și revizuită în 2022 [178]. Stadiul bolii a fost evaluat conform Clasificării Rappaport [46], ulterior ajustate în cadrul clasificării clinice internaționale Ann Arbor, cu modificări Cotswolds în 2014 [73].

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

Pentru a asigura reprezentativitatea lotului de studiu [8, 152], conform formulei de calcul, mărimea eșantionului [153] a fost calculată în software-ul *EpiInfo* 7.2.5.0, compartimentul "StatCalc-Sample Size and Power", în conformitate cu abordarea Kelsey:

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

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 putere 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 $q_2 = 1-p_2$

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

Formula 2.1. Formula de calcul pentru numărul de indivizi supuși cercetării

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:

- $n_1 = 48$
- $n_2 = 24$

Cu ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0%: $n_1 = 53$, $n_2 = 27$, mărimea lotului ajustat este de 80 de pacienți. 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 ($n=18$).

Criterii de includere a pacienților în studiu:

- Pacienți cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin depistați primar, cu diagnostic confirmat morfologic, stadiul T-1-4, N-1-2, Mt-0-1;
- Examinați în baza standardelor și scalelor internaționale de profil neuropatic;
- Absența polichimioterapiei sau radioterapiei la momentul examinării;
- Lipsa semnelor sugestive a unei infecții asociate sau altor maladii;
- Cu și fără leziuni ale sistemului nervos periferic (mono-, polineuropatie, nervi cranieni);
- Participarea la cercetare – au semnat acordul informat.

Criterii de excludere:

- Pacienți cu Limfom Non-Hodgkin și Limfom Hodgkin confirmați morfologic expuși anterior și/sau în momentul examinării tratamentului chimio- și radioterapic;
- Neuropatii suspecte a fi de altă origine decât limfomatoasă (DZ, ereditare, Lyme, toxică, gamapatie monoclonală IgM, etc.);
- Pacienți cu afecțiuni concomitente ale sistemului nervos central și semne certe deficitare;
- Pacienți cu POEMS sindrom, mielom osteosclerotic sau amiloidoză;
- Pacienții somatici cu patologie hepatică sau renală decompensată și insuficiență cardiacă avansată (gradul III-IV NYHA);

- Femei însărcinate și/sau care alăptează;
- Pacienții necooperanți cu refuzul pacientului de a participa la cercetare, care nu au semnat acordul informativ din diverse motive, fiind necooperanți.

2.3. Design-ul general al cercetării

Design-ul general al cercetărilor din cadrul tezei este redat în Figura 2.1. și cuprinde mai multe aspecte ce țin preponderent de criteriile de recrutare a pacienților incluși în studiu, algoritmul de studiu al acestora, protocolul de cercetare în baza unei fișe standard de *screening* neuropatic (Anexa 4), instrumente standard de colectare a informației de studiu (scalele MRC și NINDS (anexele 1 și 2, p. 138) și INCAT (Anexa 3, p. 139) și Chestionarul de evaluare a calității vieții SF-36 [140]. S-au analizat manifestările clinice neuropatice, frecvența acestora, modelul tipic de prezentare clinică [104].

Simptome primordiale de „interes” au inclus:

- slăbiciune musculară în membrele superioare și inferioare, ataxie, hipo/areflexie, afectarea sensibilității profunde și proprioceptive în neuropatiile motorii și cu forța musculară intactă în cele senzitive;
- semne de leziuni ale nervilor cranieni anume: alterarea mirosului, văzului, auzului, gustului, motilității oculare, simetriei faciale, deglutiției, vorbirii, motilității capului, echilibrului, sensibilității comune, etc.

Eficacitatea diagnostică și de monitorizare a examenului electrofiziologic desfășurat [97] a avut drept scop depistarea timpurie a celor mai frecvent dezvoltate forme de neuropatii asociate limfoamelor maligne [39]. Au fost estimate particularitățile clinice și grupurile fenotipice existente, raportate la aspectele patogenice și evolutive ale manifestărilor neuropatice depistate, a fost studiată dinamica evoluției manifestărilor electrofiziologice și corelația lor cu expresia clinică precum și calitatea vieții acestor pacienți în baza chestionarului de evaluare a acesteia. Alte aspecte luate în considerație au inclus sexul, vârsta de debut, durata bolii, relația cu un posibil factor declanșator, particularitățile specifice de evoluție ale bolii.

Protocolul de studiu s-a bazat pe *screening*-ul neuropatic al pacienților [134], evaluarea pacienților fiind efectuată în conformitate cu programul complex de screening clinic și complementar cu accent neuropatic [120], în vederea depistării cât mai precoce a oricărei leziuni a sistemului nervos periferic. Accentul cercetării a fost plasat pe determinarea proactivă a leziunilor sistemului nervos periferic, cu precădere a neuropatiilor, în scopul individualizării și optimizării programelor de tratament anti limfom [143]. Acest lucru a fost realizat preponderent în baza examenului neuroelectrofiziologic complex [92, 107].

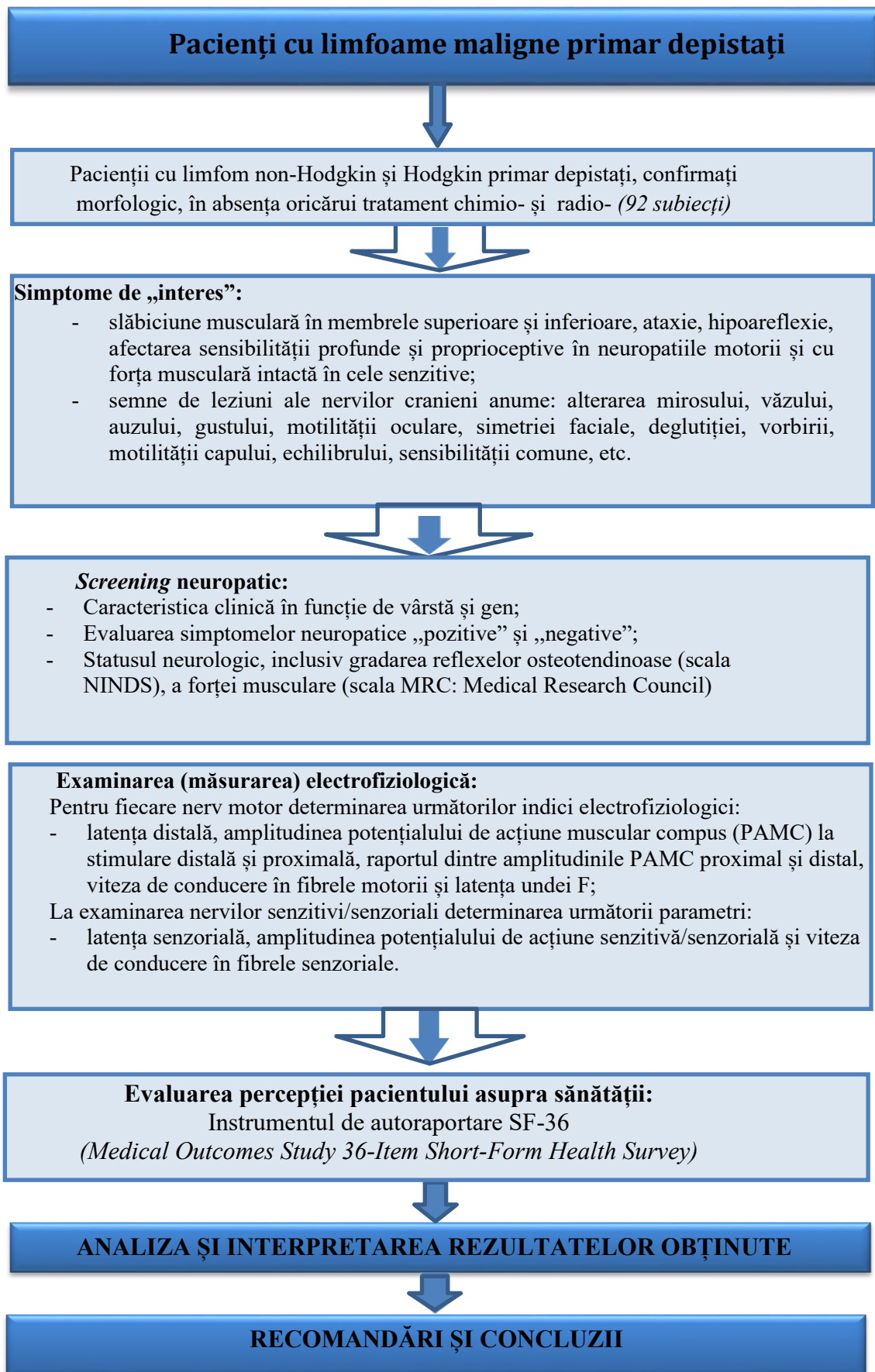


Figura 2.1. Design-ul studiului

Toți pacienții incluși în studiu au fost chestionați cu referință la calitatea vieții în coraport cu maladia de fond și problemele neurologice depistate [140].

2.4. Descrierea examenului clinic general și a celui neurologic

Pentru a îndeplini obiectivele studiului și a facilita analiza statistică a datelor clinice colectate de la pacienții studiați, a fost dezvoltată o fișă de examinare care cuprinde o varietate de informații (Anexa 4, p. 140). Printre acestea se numără datele de identificare ale pacientului, evaluarea simptomelor neuropatice „pozitive” și „negative”, istoricul bolii, examenul fizic și neurologic, testele de laborator și imagistice, scorul neuropatic, precum și statusul cognitiv al pacientului. Simptomele negative neuropatice au inclus slăbiciunea musculară, dificultățile de mers, instabilitatea senzorială și altele, în timp ce simptomele pozitive au inclus dureri, furnicături, amorțeală, înghimpare, crampe, fasciculații și alte senzații similare [143]. Fișa a cuprins, de asemenea, investigarea factorilor declanșatori posibili ai bolii, evoluția bolii, eficacitatea tratamentului administrat, precum și constatarea altor afecțiuni neurologice sau psihice din arborele genealogic al pacientului.

Unul dintre obiectivele cardinale în abordarea clinică a pacientului cu leziuni ale sistemului nervos periferic de orice etiologie este cel de determinare a locului leziunii [3, 4]:

- Celula cornului anterior a măduvei spinării
- Nervul periferic
- Axon
- Mielină
- Joncțiune neuromusculară

Astfel, au fost anticipate următoarele entități clinice [165]:

- Neuronopatie (corp celular motor, senzorial/senzitiv, autonom)
- Neuropatie (rădăcină/plexus/ nervi)
- Miopatie

Abordarea clinică a pacientului cu neuropatie/neuronopatie în cadrul limfoamelor maligne a inclus o serie de întrebări-cheie, care au stat la baza tipizării fenotipice a neuropatiilor diagnosticate [29]. Astfel s-a stabilit:

1. Tipul fibrelor nervoase implicate [84]:

- Motorii
- Senzoriale/senzitive
- Combinații (mixt): a) somatic
b) somatic vegetativ

2. Distribuția slăbiciunilor [170]:

- Numai distală vs. proximală și distală
- Focală/asimetrică vs. simetrică
- Pe linia mediană
- Gât/trunchi/bulbară/diafragmă

3. Implicarea senzorială/senzitivă [115]:

- Amorțeli, furnicături
- Durere severă
- Pierdere receptivă severă
- Asimetrică fără slăbiciune
- Simetrică
- Depinde sau nu de lungime nervului periferic afectat?

4. Suplimentar s-a apreciat dacă există indicii pentru o posibilă transmitere ereditară sau istoric familial de neuropatie și dacă există dovezi în urma examenului fizic și a celui neurologic al unei neuropatii ereditare, pacienții fiind inspectați pentru depistarea piciorului scobit și / sau scolioză [148].

5. Evoluția în timp [171]:

- acută (de la câteva zile la 4 săptămâni);
- subacută (între 4 și 8 săptămâni);
- cronică (> 8 săptămâni).

În ultima instanță s-a clarificat dacă există și alte afecțiuni preexistente și medicamentele administrate [126]. Astfel, la examenul statusului neurologic o deosebită atenție a fost acordată sistemului motor și senzitiv [181].

Slăbiciunea musculară a fost evaluată pe baza scalei Consiliului Medical de Cercetări (engl. *Medical Research Council*), în care s-a analizat simetria mimicii faciale, a mușchilor flexori și extensori ai gâtului, precum și a 11 grupuri existente de mușchi ai membrelor superioare și 9 grupuri de mușchi ai membrelor inferioare. Pentru a cuantifica puterea musculară, s-a utilizat scala de evaluare a Consiliului Medical de Cercetări (MRC), conform prezentării din Tabelul 2.1. Scala MRC extinsă pentru testarea musculară manuală, evaluează puterea musculară în diferite grade, începând de la puterea normală (gradul 5) până la absența oricărei contracții (gradul 0). Scala include și grade intermediare (4+, 4-, 3, 2, 1), care evaluează mișcarea împotriva rezistenței puternice, moderate sau ușoare, mișcarea activă contra gravitației sau mișcarea activă când gravitația este eliminată. Asimetria slăbiciunii musculare a fost considerată atunci când se constata o discrepantă de cel puțin un grad al scării MRC în cel puțin doi mușchi diferiți.

Tabelul 2.1. Scala MRC extinsă pentru testarea musculară [102]

Gradare	Evaluarea puterii
5	Putere normală
5-	Slăbiciune abia sesizabilă
4+	Mișcare împotriva rezistenței puternice
4	Mișcare activă împotriva rezistenței moderate
4-	Mișcare împotriva rezistenței ușoare
3	Mișcare activă contra gravitației
2	Mișcare activă când gravitația este eliminată
1	Tremur sau schiță de contracție
0	Nici o contracție

Slăbiciunea a fost definită ca fiind proximală atunci când forța musculară era diminuată în cel puțin un mușchi din porțiunile proximale ale membrilor (adică mai sus de cot și genunchi). Dacă slăbiciunea era prezentă numai în mușchii antebrațelor, gambelor, mâinilor și picioarelor propriu-zise, atunci era considerată doar distală.

În cadrul studiului, reflexele osteotendinoase au fost evaluate conform scalei NINDS (engl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), aceasta fiind una dintre mai multe sisteme de gradare propuse [3]. Tabelul 2.2 prezintă scala NINDS utilizată în studiu.

Tabelul 2.2. Scala NINDS de gradare a reflexelor osteotendinoase

Gradare	Răspunsul reflex
0	Absent
1	Diminuat, mai mic comparativ cu cel obișnuit, apare de obicei numai după sustragerea atenției
2	Reflex mai mic decât cel obișnuit
3	Reflex înviorat
4	Reflex exacerbat, include clonusurile

În acest scop, cel mai frecvent se folosesc tipuri variate de ciocănașe de percuție gen Dejerine, Babinsky, Taylor, Buck, etc. [75].

Examenul sensibilității este un proces continuu al controlului activității sistemului nervos periferic. Pentru a asigura o analiză comprehensivă a sensibilității, s-au utilizat următoarele tehnici:

1. Examinarea sensibilității tactile și la presiune cu monofilamentul Semmes Weinstein [76];
2. Examinarea sensibilității la durere cu instrumentul neurotips (testul pin-prick) [77];
3. Examinarea sensibilității termice cu dispozitivul Tip-Therm [79];
4. Examinarea sensibilității vibratorii cu diapazonul neurologic calibrat Rydel Seiffer [78];
5. Evaluarea simțului artro-mio-kinetic [52];

6. Examinarea capacității de discriminare ascuțit - bont cu instrumentul neurotips [77].

O atenție deosebită s-a acordat examinării sensibilității la pacienții cu neuropatie, printre care examinarea sensibilității **tactile** și **la presiune** cu monofilamentul Semmes Weinstein (Figura 2.2) [76]. Monofilamentul este aplicat pe piele sub un unghi de 90 de grade, până când se îndoaie. Îndoirea monofilamentului indică atingerea intensității maxime. Monofilamentul este menținut în această poziție timp de aproximativ 2 secunde. Pacientul trebuie să comunice dacă simte sau nu atingerea monofilamentului, iar dacă simte, trebuie să răspundă cu cuvântul „Da”.



Fig. 2.2. Examinarea sensibilității tactile și la presiune cu monofilamentul Semmes Weinstein [76]

Examinarea sensibilității la **durere** cu neurotips-ul (testul *pinprick*) [77], care sunt baghete sterile și de unică folosință (Figura 2.3.).



Fig. 2.3. Examinarea sensibilității la durere cu neurotips-ul (testul pinprick) [77]

Nivelurile de senzații tactile și dureroase au fost clasificate astfel [137]:

- (4) - normal;
- (3) – hipoestezie algică sub nivelul maleolei;
- (2) - hipoestezie algică sub nivelul jumătății antebrațului și/sau gambei;

- (1) - hipoestezie algică sub nivelul cotului sau genunchiului;
- (0) - hipoestezie algică sub nivelul fosei axilare sau a ligamentului inghinal.

Examinarea sensibilității termice a fost executată cu Tip Therme (Figura 2.4.). Când dispozitivul este aplicat pe piele, pacientul resimte o diferență de temperatură subiectivă între partea de plastic, care este caldă și cea metalică, care este rece, această diferență fiind de 10°C [79].



Fig. 2.4. Examinarea sensibilității termice cu Tip Therme [79]

Pentru a examina sensibilitatea vibratorie [115], s-a utilizat un diapazon neurologic calibrat C128 Rydel Seiffer [78], care produce vibrații cu frecvența de 128 Hz (Figura 2.5.).



Fig. 2.5. Diapazonul neurologic calibrat C128 Rydel Seiffer [78].

Examinarea se face de la extremitățile inferioare și superioare ale membrilor, spre zona lor proximală, diapazonul fiind poziționat la puncte precum vârful halucelui, nivelul maleolelor, tuberozității tibiale, crestei iliace, arcului costal, capului metatarsianului I și olecranonului. Pacientul indică momentul când nu mai percepe vibrația. Măsurările se făceau cu pacientul în poziție orizontală și cu ochii închiși [115]. Citirea valorilor se făcea în momentul în care pacientul indică că nu mai percepe vibrația. Se luau 2-3 măsurători și se calcula media [115]. O valoare sub 6/8 la persoanele sub 40 de ani și sub 5/8 la persoanele peste 40 de ani era considerată patologică.

Nivelul simțului de vibrație a fost evaluat în mod cantitativ:

- (4) normal;
- (3) hipopalestezie mai jos de maleole;
- (2) hipopalestezie mai jos de cot/genunchi;
- (1) hipoestezie mai jos de claviculă, crista iliacă;
- (0) lipsa percepției vibratorii.

Dacă constatăm asocierea alterării simțului de vibrație cu pierderea reflexelor, putem exclude din start leziune pură de fibre mici [49, 132].

Simțul artromiokinetic a fost examinat conform metodelor standard cu determinarea direcției de mișcare („sus-jos”) în articulațiile membrelor, începând cu cele ale falangelor degetelor [52]. Examinarea simțului artromiokinetic se evaluează cantitativ de la:

- (2) normal;
- (1) eronat;
- (0) absent.

Pentru a examina capacitatea de discriminare între un stimul ascuțit și unul bont, se folosește neurotips-ul, care are un capăt ascuțit și unul rotunjit din plastic [77]. Aceste tehnici sunt utilizate pentru a evalua sensibilitatea somatică și pentru a identifica originea senzațiilor anormale și consecințele acestora.

Pentru a testa capacitatea de discriminare a senzației tactile la nivelul falangei distale, porțiunea ventrală a indexului, la nivelul mâinii dominante, se poate utiliza Touch Test Two Point Discriminatorul din plastic [80]. Acest dispozitiv este format din două discuri rotative robuste, din material plastic, care sunt îmbinate împreună și au vârfuri rotunjite distanțate la intervale standard de testare (Figura 2.6).



Fig. 2.6. Discriminatorul din plastic Touch Test Two Point [80].

Implicarea fibrelor groase și subțiri în procesul patologic a fost evaluată prin modificarea simțului la durere, termic, de vibrație și artromiokinetic. Astfel, implicarea fibrelor largi în procesul patologic a fost stabilită prin determinarea simțului de vibrație și artromiokinetic în timp ce implicarea fibrelor subțiri a fost evaluată prin modificarea simțului algic [134].

Pentru a evalua severitatea deficitului senzorial/senzitiv, s-a utilizat Scala *INCAT Scorul sumar senzorial/senzitiv* (SSS), care variază de la 0 (senzație normală) la 20 (deficitul senzorial/senzitiv cel mai grav) [115]. SSS este compus din asumarea sensibilității la durere și vibrație la nivelul membrelor superioare și inferioare, precum și examinarea capacității discriminatorii la nivelul falangei distale a indexului, porțiunea ventrală.

2.5. Metodologia investigației electrofiziologice

Pentru analiza rezultatelor și confirmarea diagnosticului de neuropatie și realizarea cercetării în profunzime, pacienții au fost supuși unui examen electroneurofiziologic efectuat în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”. Pentru a asigura o abordare complexă, pacienții au fost examinați în conformitate cu protocolul de studiu neuropatic, prealabil aprobat și utilizat pe larg de către cercetători din cadrul Catedrei de neurologie nr. 1 a USMF „Nicolae Testemițanu” și Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” [107].

Pentru cercetările electrofiziologice a fost utilizat electromiograful „Keypoint” produs de compania Dantec, Danemarca (Figura 2.7) [74]. Avantajul revoluționar al acestui echipament comparativ cu cele utilizate de cercetătorii colegi anterior, constă în:

1. Rezoluția înaltă a semnalului a permis să înregistreze și să analizeze cu precizie variațiile subtile ale semnalelor electrice generate.
2. Sensibilitate crescută, permițând detectarea semnalelor slabe sau a modificărilor subtile în activitatea musculară, caracteristică esențială pentru înțelegerea detaliată a funcționării sistemului nervos periferic.
3. Diversitate de modalități de înregistrare în diverse moduri, inclusiv înregistrări de tip concentric sau de suprafață, permițând adaptabilitate în funcție de specificul studiului.
4. Interfață intuitivă și prietenoasă pentru utilizator, facilitând atât configurarea, cât și interpretarea rezultatelor.
5. Capacitate de integrare cu alte tehnologii, cum ar fi sistemele de stimulare nervoasă sau software-ul de analiză a datelor, oferind posibilitatea de a desfășura studii complexe și detaliate.
6. Durabilitate și fiabilitate care asigură realizarea experimentelor repetate, fără preocupări legate de stabilitatea și precizia echipamentului.

Prin aceste caracteristici tehnice avansate, electromiograful „Keypoint” a devenit o alegere esențială pentru cercetările noastre electrofiziologice, furnizând un instrument robust și precis pentru investigarea detaliată a activității musculare și a sistemului nervos periferic.



Fig. 2.7. Electromiograful „Keypoint” [74]

S-a efectuat examinarea prin stimulodectie, completată de potențiale evocate motorii și examinarea electromiografică cu ac – electrozi. Pentru stimularea nervilor motori sau micști s-a folosit un electrod de suprafață, bipolar, cu catodul plasat distal. Examenul de stimulodectie s-a efectuat pentru fibrele motorii și senzitive ale nervilor *median, ulnar, popliteu comun și tibial* la ambele membre conform standardelor de conduită (Tabelul 2.3) [92]. Examinările au fost efectuate într-o încăpere caldă, la temperatura de confort a încăperii (18-21°C), la care de regulă temperatura pielii pacientului este de cel puțin 35° Celsius [99]. Răspunsul muscular a fost înregistrat cu electrozi de suprafață standard (Medtronic) în conformitate cu principiul „*belly tendon*”, unde electrodul activ a fost plasat pe mușchi și electrodul de referință pe tendonul lui [27].

Examenul de stimulodectie și parametri normali al acestuia, pot varia în funcție de tipul de test și de zona de corp investigată. Se stabilesc de obicei pe baza unor studii și practici medicale și pot varia între diferite laboratoare sau clinici. În general, rezultatele normale sau anormale sunt evaluate în raport cu valorile de referință specifice fiecărui test:

1. Viteza de conducere nervoasă: se măsoară viteza cu care un impuls nervos se deplasează de-a lungul unui nerv. Valorile normale pot varia în funcție de nervul testat, dar în general, acestea sunt exprimate în metri pe secundă sau milisecunde.

2. Amplitudinea răspunsului: reprezintă înălțimea maximă a undei de semnal.

3. Durata răspunsului.

4. Timpul de latență.

Pentru fiecare nerv și tip de stimulare, există anumite valori de referință pentru acești parametri, care sunt considerate „normale” și care sunt utilizate pentru a evalua dacă răspunsul nervos al pacientului este adecvat sau nu, sumarizează valorile normale ale parametrilor studiați în cadrul examenului de stimulodetecție. Valorile normale ale examenului de stimulodetecție pot varia în funcție de mai mulți factori, iar interpretarea rezultatelor trebuie să țină cont de acești parametri specifici. Printre acești factori se numără vârsta și sexul pacientului, tipul de instrumente utilizate pentru măsurări și alte variabile, care pot influența rezultatele precum:

1. Vârsta pacientului: în unele cazuri, viteza de conducere nervoasă poate scădea odată cu înaintarea în vârstă, iar valorile normale pot fi ajustate în consecință pentru a reflecta aceste diferențe.

2. Sexul pacientului: există diferențe fiziologice între sexe, care pot influența rezultatele testelor de stimulodetecție. Viteza de conducere nervoasă poate varia între bărbați și femei, iar valorile normale se stabilesc distinct în funcție de gen.

3. Instrumentele utilizate: valorile normale sunt adesea stabilite în funcție de echipamentul specific utilizat, iar schimbarea instrumentelor implică ajustări ale intervalului considerat normal.

4. Alte variabile cum ar fi temperatura corpului, condițiile de mediu sau nivelul de activitate al pacientului în timpul testului trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor.

Este esențial să se țină cont de toți acești factori pentru a oferi o interpretare corectă a rezultatelor. Valorile normale ale examenului de stimulodetecție sunt prezentate în Anexa 5, pagina 149.

Pentru a examina conductibilitatea în fibrele nervului median, electrodul activ a fost plasat pe punctul activ al mușchiului *abductor pollicis brevis*, în timp ce electrodul de referință a fost fixat pe falanga distală a degetului I. Împământarea a fost poziționată între electrodul activ și cel de stimulare. Stimularea electrică a fost aplicată la 8 cm proximal față de electrodul de înregistrare, între tendoanele mușchilor *flexor carpi radialis* și *palmaris longus*, cu catodul plasat distal față de electrodul activ. Stimularea proximală are loc pe zona mediană a spațiului antecubital, în partea laterală față de artera brahială (Figura 2.8). Pentru examinarea conductibilității în fibrele senzitive, s-a aplicat metoda ortodromică, cu electrozii activi și de referință plasați la nivelul degetelor II-IV pe traiectoria nervului median, între tendoanele mușchilor *palmaris longus* și *flexor carpi radialis*, iar stimularea electrică a fost efectuată la nivelul palmei sau porțiunii distale antebrățului.

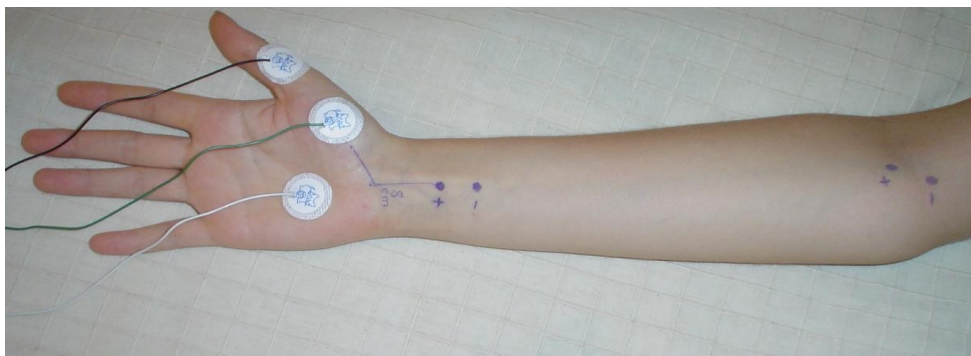


Fig. 2.8. Examenul de stimulodectecție în fibrele motorii ale n. median. Imagine de referință, conform Lisnic V., *Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante 2004.*

Notă: firul verde – electrodul activ; firul negru – electrodul de referință; firul alb – împământarea.

Pentru examinarea conductibilității în fibrele motorii ale nervului ulnar, electrodul activ a fost plasat pe punctul activ al mușchiului *abductor digiti minimi*, în timp ce electrodul de referință a fost amplasat pe degetul V, cu împământarea fixată între locul de stimulare și electrozii de înregistrare. Stimularea a fost aplicată cu 8 cm proximal față de electrodul activ de înregistrare, deasupra tendonului mușchiului *flexor carpi ulnaris*. Ulterior, nervul a fost stimulat distal și proximal față de canalul nervului ulnar la nivelul articulației cubitale. Pentru examinarea conductibilității în fibrele senzitive ale nervului ulnar, s-a utilizat metoda ortodromică, cu electrozii activi și de referință plasați în jurul degetelor IV sau V, deasupra tendonului mușchiului *flexor carpi ulnaris*, stimularea electrică fiind aplicată cu catodul poziționat la baza degetului (Fig. 2.9)



Fig. 2.9. Examenul de stimulodectecție în fibrele motorii ale n. ulnar. Imagine de referință, conform prof. Lisnic V., *Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante 2004.*

Notă: firul verde – electrodul activ; firul negru – electrodul de referință; firul alb – împământarea.

Pentru examinarea nervului popliteu comun, electrodul activ a fost plasat deasupra

mușchiului extensor *digitorum brevis*, în timp ce electrodul de referință a fost fixat pe degetul V, iar stimularea distală s-a realizat din punctul localizat la circa 8 cm proximal pe tendonul mușchiului tibial anterior. Proximal, nervul a fost stimulat sub capul fibulei, iar în cele din urmă, stimularea s-a făcut și de pe partea laterală a fosei poplitee (Figura 2.10).



Fig. 2.10. Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. popliteu. Imagine de referință, conform Lisnic V., *Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante* 2004.
Notă: firul verde—electrodul activ; firul negru – electrodul de referință; firul alb – împământarea.

Pentru examinarea nervului tibial, înregistrarea a fost efectuată de pe partea medială a plantei de la mușchiul *abductor hallucis*, iar electrodul de referință a fost fixat pe degetul mare. Stimularea electrică distală a fost realizată la o distanță de 8 cm de electrodul de înregistrare, din punctul localizat cu 1 cm după maleola medială pe traiectul nervului tibial. Punctul proximal de stimulare a fost localizat în fosa poplitee la intersecția dintre treimea laterală și două treimi mediale a piciorului (Figura 2.11).



Fig. 2.11. Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. tibial. Imagine de referință, conform Lisnic V., *Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante* 2004.
Notă: firul verde—electrodul activ; firul negru – electrodul de referință; firul alb – împământarea.

Pentru a evalua conductibilitatea în fibrele nervului sural, s-a aplicat metoda de examinare antidromică, în care electrodul activ a fost plasat în partea posterioară și ușor mai jos de maleola laterală a fibulei, în timp ce electrodul de referință a fost poziționat cu o distanță de 3 cm mai jos. Stimularea a fost aplicată pe partea din spate a treimii inferioare a gambei, la o distanță de 10-14 cm față de electrodul activ (Figura 2.12).

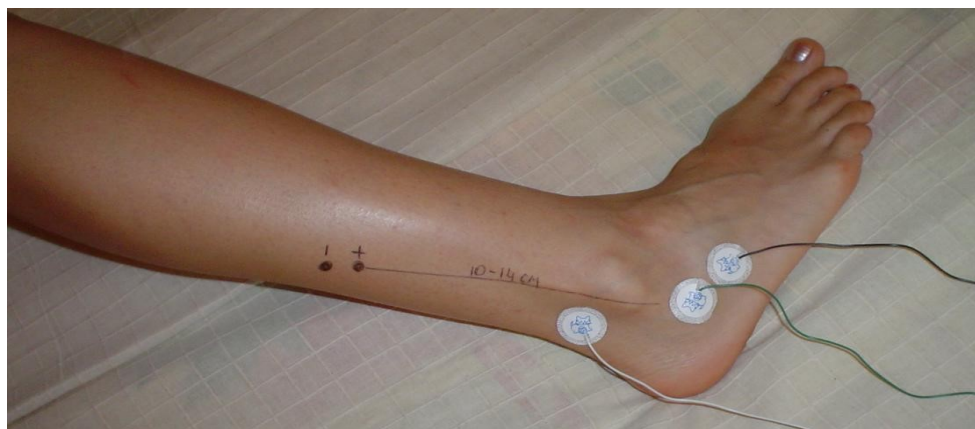


Fig. 2.12. Examenul de stimuldeteție în fibrele n. sural. Imagine de referință, conform Lisnic V., *Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante* 2004.

Notă: firul verde – electrodul activ; firul negru – electrodul de referință; firul alb – împământarea.

Examinarea cu ac - electrod a fost efectuată asupra mușchilor membrelor superioare și inferioare, precum și din zona paravertebrală, acești mușchi fiind inervați de radiculele cervicale și lombare [41]. În cadrul acestor examinări, s-a înregistrat activitatea bioelectrică spontană, s-au analizat caracteristicile potențialelor unităților motorii și s-a evaluat traseul interferențial. În fiecare caz, au fost investigați atât mușchii din porțiunile distale, cât și cei din porțiunile proximale ale membrelor [92]. Lista de mușchi a inclus *m. tibial anterior, gastrocnemius, vastus lateralis, abductor digiti minimi, flexor carpi ulnaris, flexor carpi radialis, biceps, deltoideus* și mușchii paravertebrali. Astfel, examenul electroneurofiziologic prin stimuldeteție a permis calcularea scorului total neuropatic (Tabelul 2.4.) [10], care poate varia de la 0 la 36 de puncte, în funcție de numărul de simptome și semne neuropatice identificate. Cu cât sunt depistate mai multe astfel de simptome și semne, cu atât scorul neuropatic este mai avansat.

2.6. Screening-ul biochimic de laborator

Screening-ul biochimic a avut drept scop excluderea altor cauze frecvente de neuropatii de altă origine decât limfomatoasă (DZ, boala Lyme, toxică, gamapatie monoclonală IgM, etc.) și a inclus măsurarea concentrațiilor sanguine ale glucozei, colesterolului, trigliceridelor, fermenților hepatici, acidului folic și vitaminei B₁₂.

Tabelul 2.4. Scorul total neuropatic [3]

Parametrul	Scorul (puncte)				
	0	1	2	3	4
1. Simptome senzitive	Abs	Limitate la degete	Simptomele se extind până la glezne sau a. carpiene	Simptomele se extind până la genunchi sau cot	Simptomele se extind mai sus de genunchi sau cot, producând și limitări funcționale
2. Simptome motorii	Abs	Mici dificultăți	Dificultăți moderate	Necesită ajutor/asistență externă	Paralizie
3. Simptome vegetative	Abs	Ușor exprimate	Moderate	Pronunțate	Implicarea respirației, activității cardiace
4. Simțul tactil	Nu-i modificat	Redus până la degete	Redus până la glezne sau a. carpiene	Redus până la genunchi sau cot	Redus mai sus de genunchi/cot
5. Simțul de vibrație	Norma	Redus la degete	Redus până la glezne sau a. carpiene	Redus până la genunchi sau cot	Redus mai sus de genunchi/cot
6. Forța	Normală	Slăbiciune ușoară	Slăbiciune moderată	Slăbiciune severă	Paralizie
7. Reflexele osteotend.	Normale	Diminuat reflexul achilian	Reflexul achilian absent	Reflexul achilian absent, celelalte - reduse	Toate reflexele absente
8. PANS n. sural	Normală	2/3 din LIN	½ din LIN	¼ din LIN	Absent
9. PAMC m. extensor brevis	Normală	2/3 din LIN	½ din LIN	¼ din LIN	Absent

Notă: PANS – potențial de acțiune a nervului senzitiv, PAMC - potențial de acțiune muscular compus, LIN – limita inferioară a valorilor normale.

2.7. Metodologia aprecierii calității vieții

Evaluarea calității vieții (QoL) pacienților în cercetarea clinică reprezintă o componentă importantă în înțelegerea impactului medical, psihologic și social al unei afecțiuni sau intervenții medicale asupra individului. Înțelegerea modului în care pacienții percep și experimentează viața lor este crucială pentru a obține o perspectivă completă asupra beneficiilor și riscurilor tratamentului sau intervenției. Astfel, măsurarea calității vieții în cercetarea clinică poate fi realizată prin mai multe metode, iar utilizarea instrumentelor standardizate, cum ar fi chestionarele de autoraportare, este frecventă. Exemple de instrumente frecvent utilizate pentru evaluarea calității vieții în cercetarea clinică includ:

1. EQ-5D: instrument de autoraportare care evaluează calitatea vieții în cinci dimensiuni: mobilitate, auto-îngrijire, activități obișnuite, durere/neliniște și anxietate/depresie.

2. EORTC QLQ-C30: instrument dezvoltat de Grupul European de Cercetare și Tratament al Cancerului (EORTC), acest chestionar este destinat pacienților cu cancer și evaluează calitatea vieții într-o gamă largă de domenii, inclusiv funcționarea fizică, funcționarea socială, durere, greață, vomă, și altele.

3. WHOQOL (World Health Organization Quality of Life): instrumentul prezintă o serie de unelte dezvoltate de Organizația Mondială a Sănătății pentru a evalua calitatea vieții în diferite contexte, cum ar fi sănătatea mintală, sănătatea fizică, calitatea vieții la locul de muncă și altele.

Pentru studiul prezent, a fost utilizat SF-36 (engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*), care se concentrează pe percepția pacientului asupra stării lui de sănătate și bunăstării în diferite domenii, cercetarea fiind una interdisciplinară.

Aprecierea calității vieții pacienților incluși în studiu a fost efectuată conform metodei „Perceived Health Status”, care se referă la modul în care o persoană percepe starea sa generală de sănătate și funcționare în cadrul activităților zilnice. Este o măsurare subiectivă a sănătății, bazată pe percepțiile individuale și pe experiențele personale legate de sănătate și bunăstare. Instrumentul SF-36 este o scară de autoraportare utilizată pentru a evalua percepția pacientului asupra sănătății lor într-o varietate de domenii legate de sănătate. Acesta constă dintr-un chestionar compus din 36 de itemi sau întrebări, grupați în mai multe subscale și domenii pentru a evalua diverse aspecte ale sănătății și bunăstării. Aceste subscale și domenii includ, dar nu se limitează la:

1. Funcționarea fizică: evaluarea capacității fizice de a efectua diferite activități, cum ar fi mersul pe jos, ridicarea de obiecte grele, etc.
2. Rolurile fizice: evaluarea impactului problemelor de sănătate asupra activităților fizice și a responsabilităților zilnice.
3. Durerea corporală: evaluarea nivelului de durere și a disconfortului fizic.
4. Starea generală de sănătate: o evaluare subiectivă a stării generale de sănătate.
5. Vitalitatea: măsurarea nivelului de energie și vitalitate.
6. Funcționarea socială: evaluarea capacității de a participa la activități sociale și relații interpersonale.
7. Rolurile emoționale: evaluarea impactului problemelor emoționale asupra activităților zilnice.
8. Starea mintală: evaluarea stării emoționale și a bunăstării mintale.

Astfel, evaluarea calității vieții în cercetarea clinică a cuprins aprecierea personală a pacientului, cu obținerea unei perspective subiective a pacienților cu privire la experiențele lui și impactul acestora asupra vieții.

2.8. Metode de procesare statistică și analiză a rezultatelor obținute

Ipoteza nulă în cercetarea de față a constat din faptul că nu există nici o diferență semnificativă între cele două grupuri de comparație a neuropatiilor asociate limfomului non-Hodgkin și limfomului Hodgkin.

Pentru determinarea unui lot de cercetare reprezentativ, a fost utilizat Programul EpiInfo 7.2.5.0, în secțiunea „*StatCalc Sample Size and Power*”. Au fost adăugate următoarele informații de bază: un interval de încredere de 95% pentru evaluarea semnificației rezultatelor, o putere statistică de 80%, o diferență a rezultatelor de $f = 0,33$, implicate într-un context cu două grupuri ($n = 2$) și un raport de 2,6 între grupurile de cercetare, cu o proporție între seriile de date de (2:1) [184]. Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul *Graphpad Prism ver. 9.3.0*, care oferă capacitatea de a testa coliniaritatea dintre variabilele incluse în model. De asemenea, acest software utilizează algoritmi matematici încorporați pentru a facilita procesul de selecție a modelului optim din multiplele posibilități pe care le oferă datele disponibile.

Valorile continue au fost evaluate folosind testul T al lui Student, testul Mann-Whitney și regresia liniară. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic la un nivel de $p=0,05$. S-au utilizat valori p bilaterale [153]. Pentru prelucrarea statistică, s-au aplicat diverse procedee și tehnici specifice, cum ar fi centralizarea și gruparea statistică a datelor brute în funcție de parametri și niveluri, calcularea indicatorilor primari și derivați în funcție de distribuția datelor (excluzând valorile extreme), inclusiv calculul indicatorilor centrali, de dispersie, de variație, de intensitate, de extensivitate și a coeficientului χ^2 Pearson. S-a măsurat intensitatea legăturilor statistice utilizând coeficientul de corelație r [153]. Pentru compararea rezultatelor, s-au utilizat teste statistice parametrice (testul t-Student) și non-parametrice (testul Mann-Whitney) pentru variabilele ordinale și continue. Variabilele categorice au fost exprimate procentual sau prin numere, folosindu-se testele χ^2 Pearson sau Fisher pentru a evalua diferențele dintre grupe. Criteriul χ^2 Pearson este o metodă statistică utilizată pentru a testa ipoteza nulă că două variabile sunt independente una de cealaltă. Variabilele continue au fost exprimate ca medie \pm deviație standard (DS), iar pentru a compara diferențele dintre grupuri s-a aplicat testul t-Student. Corelațiile liniare dintre variabile au fost evidențiate prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Pentru identificarea factorilor independenți care asociază variabilele de interes, s-au utilizat regresia multiplă (cu calcularea coeficienților de regresie R^2 și β) și regresia logistică (cu calcularea raportului de șanse (engl: *odds ratio*, OR) și a intervalului de încredere (engl: *confidence interval* CI) egal cu 95%). S-a considerat că valorile $p \leq 0,05$ au semnificație statistică [153].

Sinteza la capitolul 2

Studiul realizat este de tip cohortă, având o abordare prospectivă și retrospectivă, cu analiză aprofundată. Pentru a atinge obiectivul general al cercetării, a răspunde întrebărilor cercetării și a îndeplini sarcinile propuse, a fost inclus un număr suficient de pacienți. Bazându-ne pe materialul și metodele prezentate, se conturează următoarele concluzii:

1. Numărul de pacienți înrolați corespunde numărului necesar de cazuri calculat pe baza unei formule care a luat în considerare mai mulți parametri ai cercetării, cum ar fi frecvența evenimentelor înregistrate pentru parametrii principali de rezultat, puterea studiului, pragul de semnificație statistică, tipul de date și numărul seriilor de date.

2. Metodele utilizate sunt valide și fiabile, analiza și interpretarea datelor oferă posibilități pentru a obține o imagine comprehensivă și detaliată a problemelor abordate în cercetare.

3. În urma utilizării acestor metode s-au identificat unele limitări și puncte slabe, care pot fi îmbunătățite prin dezvoltarea tehnicilor mai avansate și a unor protocoale de studiu mai riguroase de cercetare a *pattern*-ului neuropatic, cu ar fi biopsia nervoasă, studierea spectrului de anticorpi antineuronali, alte teste imunologice – absente la momentul de facto al cercetării.

4. În ansamblu, *design*-ul prospectiv - retrospectiv, direcționarea pro activă și centralizată a pacienților către consultații, implicarea unui singur investigator și monitorizarea pe termen lung a pacienților primari, cu limfom malign incluși în studiu, reprezintă avantaje semnificative pentru a dezvolta soluții științifico-practice pentru problemele identificate.

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

3.1. Caracteristici generale ale pacienților examinați

Din totalul numărului 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. Pacienții au fost incluși în studiu pe baza criteriilor de includere specificate în capitolul 2.

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.

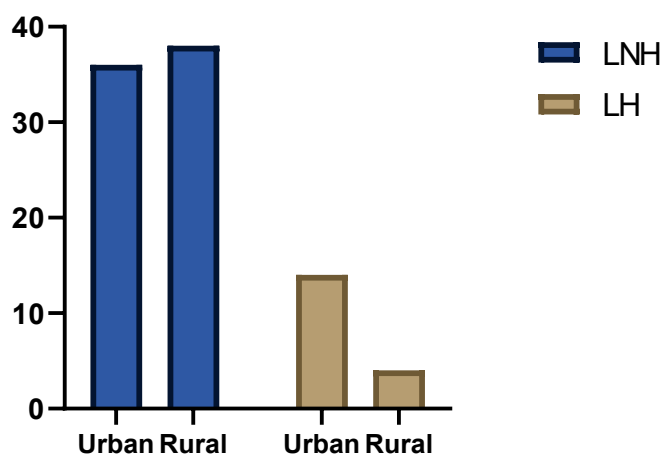


Fig. 3.1. Distribuția în funcție de locul de rezidență

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 având mai puțin de 40 de ani (72,2%, interval de încredere (ÎI) 95%: 46,4-89,2%).

Vârsta medie în cazul limfomului non-Hodgkin a fost de 55 de ani (interval de încredere (ÎI) 95%: 49-56, interval intercuartilic IQ): 42-65,25), cu o gamă de vârste cuprinse între 12 și 79 de ani, în timp ce vârsta medie în grupul de pacienți cu limfom Hodgkin a fost de 34 de ani (interval de încredere (ÎI) 95%: 30,3-48 interval intercuartilic (IIQ): 30,3-48), cu o gamă de vârste cuprinse între 20 și 79 de ani. Diferența de vârstă dintre 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.

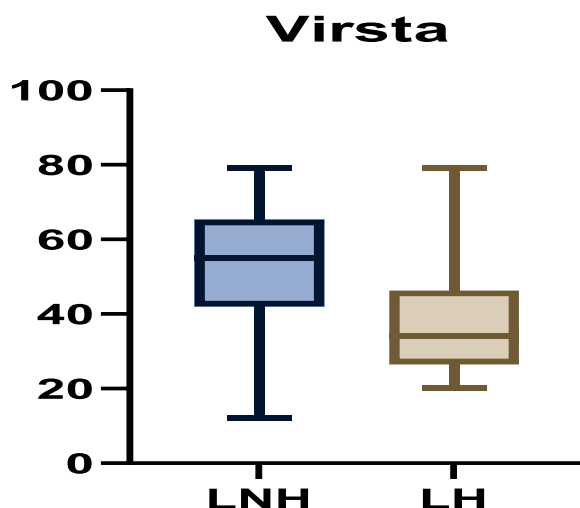


Fig. 3.2. Diferența de vârstă dintre grupuri

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), situație de altfel raportată ca tipică Republicii Moldova (preponderent pentru limfoamele indolente), cu adresare primară a pacienților în stadiile avansate ale maladii.

Cu toate acestea, atunci când am grupat pacienții în funcție de subtipuri, majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin au prezentat stadii locale ale bolii (61,1%, interval de încredere (ÎI) 95%: 36,1-81,7%), în timp ce majoritatea pacienților cu limfom non-Hodgkin au manifestat un stadiu avansat al bolii (63,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 51,5-74,1%), în timp ce diferența nu a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 3,6$, GL = 1, p = 0,06). Analiza repartizării conform stadiului bolii a relevat o distribuție prezentată în Figura 3.3.

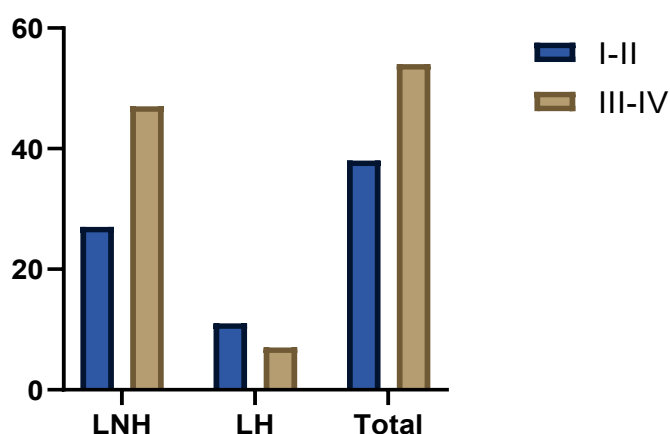


Fig. 3.3. Distribuția în funcție de stadiul limfomului malign

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%). Cu toate acestea, relația dintre 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). Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin (61%, interval de încredere (ÎI) 95%: 36,1-81,7%) au prezentat simptome B cu prezența a cel puțin una dintre următoarele:

- febră neexplicată > 38°C
- transpirații nocturne intense și recurente
- pierdere în greutate neexplicată > 10% în mai puțin de 6 luni.

În același timp, pacienții cu limfom non-Hodgkin nu au prezentat simptome B într-o măsură semnificativă (36,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 25,8-48,5%; $\chi^2 = 3,6$, GL = 1, p = 0,06).

Figura 3.4 reflectă prezentarea grafică a acestui coraport.

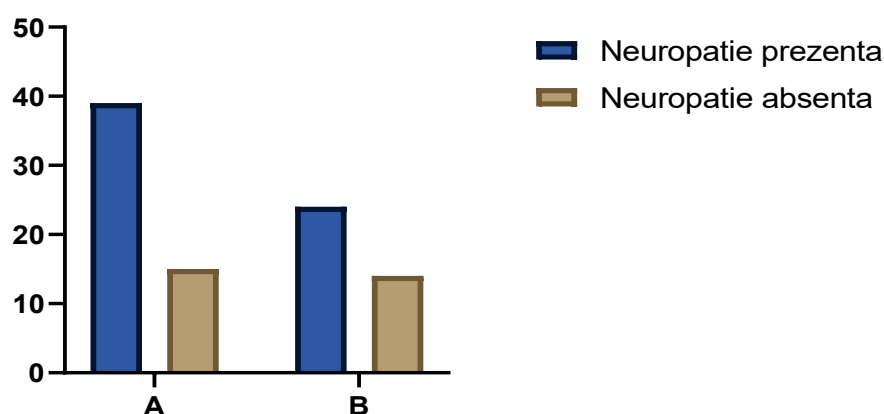


Fig. 3.4. Coraportul simptomelor B și neuropatie

Caracteristicile pacienților în funcție de absența sau prezența neuropatiei au arătat distribuția, prezentată în Figura 3.5.

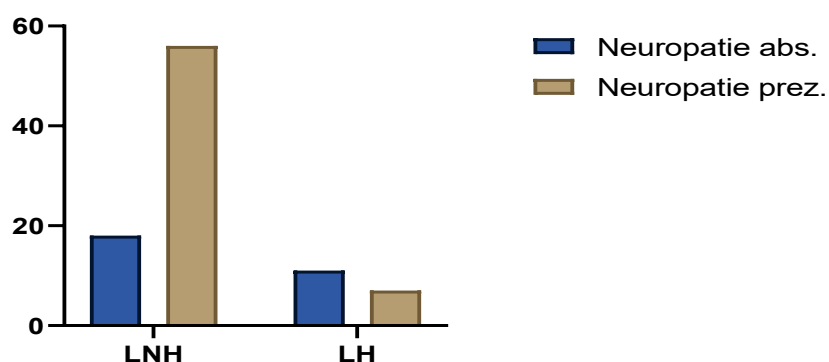


Fig. 3.5. Distribuția în funcție de absența sau prezența neuropatiei

Astfel, majoritatea pacienților din grupurile studiate au prezentat semne de neuropatie (68,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 57,8-77,5%). Am constatat că majoritatea subiecților cu limfom Hodgkin nu au prezentat semne de leziune neurologică (61,1%, interval de încredere (ÎI) 95%: 36,1-81,7%). Cu toate acestea, în mod surprinzător, o proporție mai mare decât cea așteptată a pacienților din grupul cu limfom non-Hodgkin au prezentat semne de neuropatie (75,7%, interval de încredere (ÎI) 95%: 64-84,5). Diferența dintre 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. De asemenea, vârsta înaintată a fost asociată, în mod previzibil, cu o rată mai mare de neuropatie, majoritatea pacienților cu vârsta de peste 51 de ani prezentând alterare neurologică (87,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 74-94,8%). Într-o analiză univariabilă, acest aspect a fost semnificativ din punct de vedere statistic (odds ratio (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 3.6.

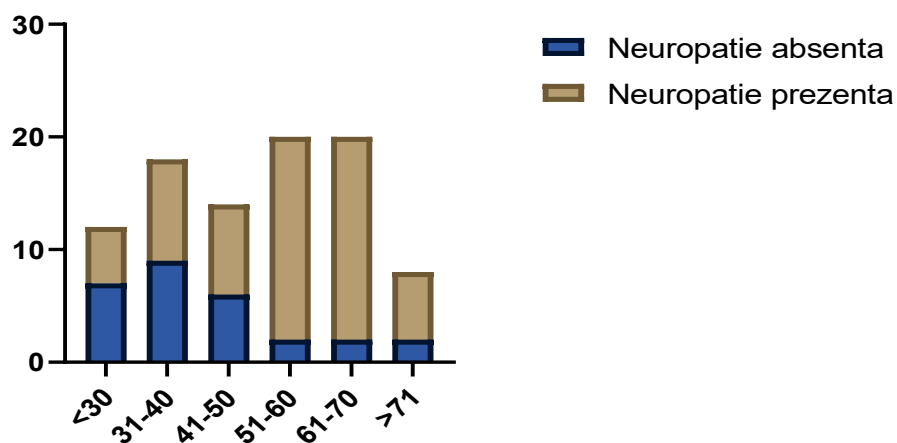


Fig. 3.6. Absența sau prezența neuropatiei în corelație cu vârsta

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. Distribuția neuropatiilor diagnosticate în grupul de cercetare, este reprezentată grafic în Figura 3.7. 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%). Astfel, se observă o predominare 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 3.7.

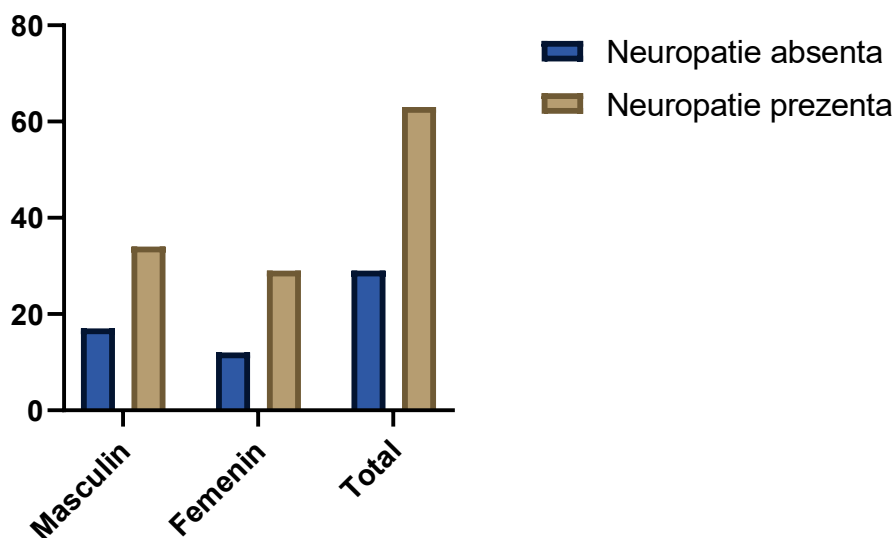


Fig. 3.7. Distribuția pacienților în funcție de sex

Șaptezeci și patru de pacienți au fost divizați convențional în două subgrupuri: 52 de pacienți (70,3%) cu limfom non-Hodgkin agresiv și 22 de pacienți (29,7%) cu limfom non-Hodgkin indolent. Distribuția rezultatelor în funcție de subtipul clinic al limfomului non-Hodgkin și prezența neuropatiei este reprezentată în Figura 3.8. Această evidențiază o incidență crescută a neuropatiilor în cazul formelor agresive de LNH, în timp ce este semnificativ redusă în cazul formelor indolente.

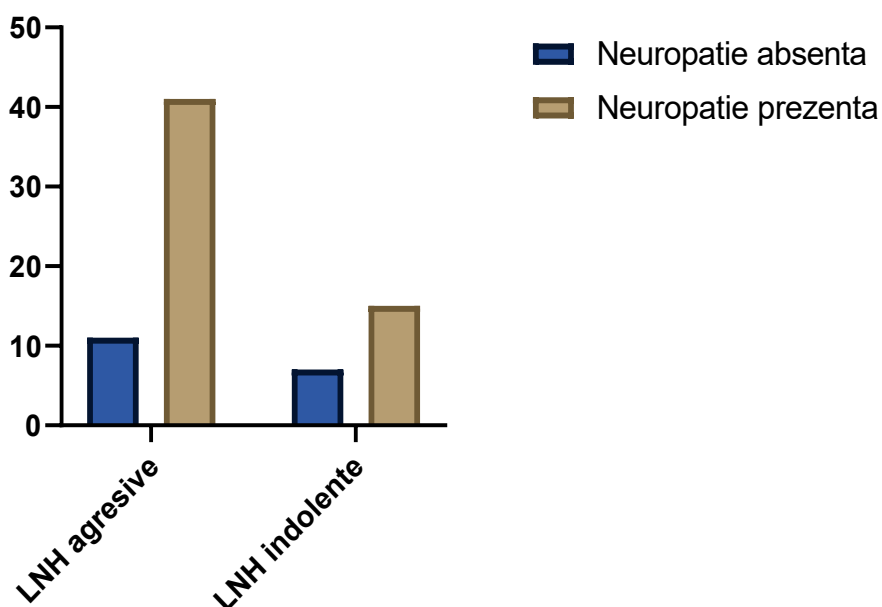


Fig. 3.8. Diagrama distribuției în funcție de subtipul clinic de LNH și prezența neuropatiei

3.2. Semiologia clinică a pacienților cu neuropatii asociate limfomului malign

În subcapitolul dat sunt reflectate rezultatele cercetărilor clinice și complementare asupra pacienților cu neuropatii asociate limfomului non-Hodgkin.

Reiterăm aici că simptomele neuropatiei de tip „negativ”, cunoscute în literatura anglosaxonă ca simptome „*minus*” (simptome deficitare), au cuprins slăbiciunea în extremități, dificultăți de deplasare, precum și instabilitatea atât statică cât și cinetică. În contrast, durerile, senzațiile de deficit, furnicături, înțepături și alte senzații anormale, crampele și fasciculațiile au fost identificate drept simptome pozitive, sau simptome „*plus*” (simptome de iritare) ale neuropatiei. Astfel, din cei 74 de pacienți cu limfom non-Hodgkin, 49 (66,2%, interval de încredere (ÎI) 95%: 54,2-76,5%) au prezentat „simptome +” și 51 (68,9%, interval de încredere (ÎI) 95%: 57-78,9%) au prezentat „simptome -”; 7 pacienți (9,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 4,2-19%) au avut doar „simptome -”, iar 5 pacienți (6,8%, interval de încredere (ÎI) 95%: 2,5-15,7%) au avut doar „simptome +”. În cazul limfomului Hodgkin, doar 3 pacienți (16,7%, interval de încredere (ÎI) 95%: 4,4-42,3%) au prezentat „simptome +”, iar 2 pacienți (11,1%, interval de încredere (ÎI) 95%: 1,9-36%) au prezentat „simptome -”. Deoarece majoritatea pacienților din grupul cu limfom non-Hodgkin au prezentat neuropatie confirmată prin examen electrofiziologic, rezultatul deja a fost presupus, diferența dintre grupuri fiind semnificativă din punct de vedere statistic (Testul Fisher cu $p < 0,0001$ și $p = 0,0003$ pentru „simptome -” și, respectiv, „simptome +”). Figura 3.9 reprezintă grafic prezența „simptomelor +” în grupurile studiate de limfoame.

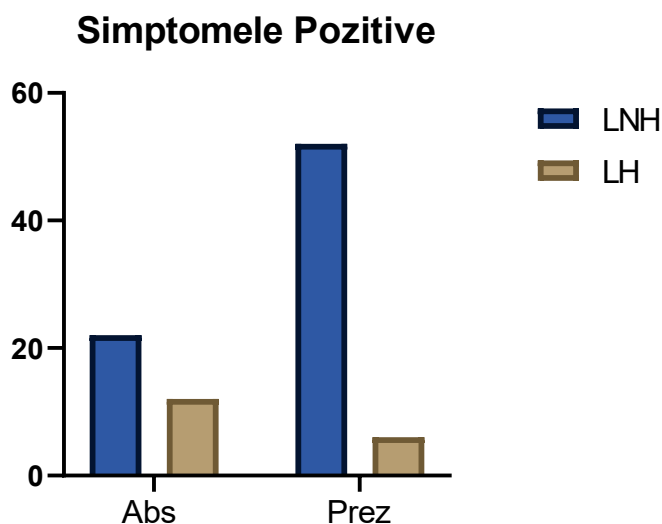


Fig. 3.9. „Simptome +” în neuropatii asociate limfoamelor maligne

Pacienții cu limfom non-Hodgkin au prezentat „simptome-” divizate în următoarele categorii: amorțire – 51 pacienți, slăbiciune în membrele inferioare – 48 pacienți, ataxie senzitivă – 12 pacienți și dificultate la mers – 29 pacienți. În schimb, pacienții cu limfom Hodgkin au

prezentat simptome negative mult mai rar. Mai exact, doar 2 pacienți au raportat o amorțire moderată, iar ataxia și slăbiciunea în membrele inferioare nu a fost identificată la niciun pacient. Un singur pacient a prezentat dificultăți la mers. Analizând datele prezentate în tabelul 3.1 și figura 3.10, se poate observa că doar senzația de amorțire și dificultățile de mers au fost prezente la pacienții cu LH. De asemenea, senzația de amorțire a fost simptomul predominant și la pacienții cu LNH. La fel, au fost întâlnite atât slăbiciunea musculară, cât și dificultate la mers. Acest lucru s-ar putea datora faptului unei susceptibilități predominante a fibrelor senzitive, ceea ce duce la o afectare mai redusă a forței musculare. De asemenea, ataxia senzitivă este mai frecvent întâlnită în grupul de pacienți cu LNH.

Tabelul 3.1. Frecvența simptomelor negative la pacienții cu neuropatii în LNH

Simptome negative	LNH	
	N	% (95% ÎI)
Amorțire membre (superioare; inferioare)	51	68,9 (57-78.9)
Slăbiciune musculară	48	64,9 (52.8-75.4)
Dificultate la mers	29	39,2 (28.3-51.3)
Ataxie	12	16,2 (9-27%)

Diagrama din Figura 3.10, arată grafic prezența „simptomelor–” în ambele grupuri de limfoame maligne studiate.

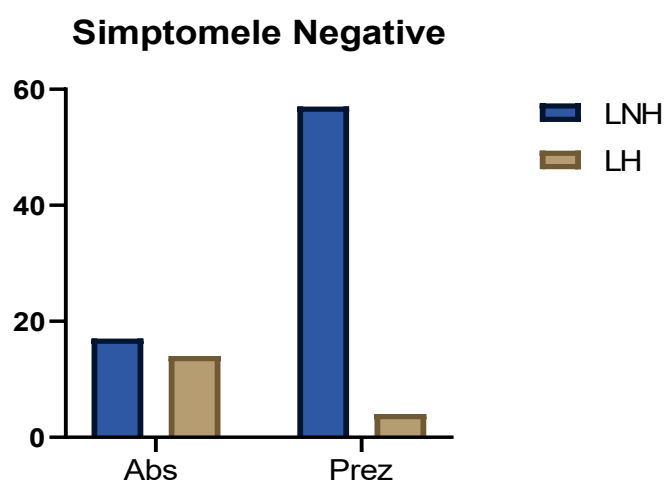


Fig. 3.10. Distribuția „simptomelor –” la pacienții cu neuropatii asociate limf. maligne

În concluzie, „simptomele –” au fost asociate cu LNH, cu RR = 1.6 (95% ÎI 1.3-2.2, Fisher P < 0.0001). În schimb, lotul pacienților cu LH înregistrează un grad de alterare semnificativ mai mic de afectare a sistemului nervos periferic, și predomină preponderent formele clinice cu amorțire.

Rezultatele „simptomelor +” au fost înregistrate și structurate în ambele grupuri de pacienți

cu limfoame în tabelului 3.2. În cazul pacienților cu LNH, durerea a fost confirmată de 9 pacienți și descrisă ca o senzație de frigere moderată, în timp ce senzațiile de furnicături au fost raportate de 47 pacienți, senzațiile de înțepături de 49 pacienți, senzațiile de constricție de 10 pacienți, crampele de 5 pacienți cu LNH și 2 pacienți cu LH. Fasciculații confirmate prin electromiografia cu ac-electrod, au putut fi observate la 3 pacienți, exclusiv diagnosticați cu LNH. În schimb, aceleași simptome au fost raportate în proporții foarte reduse de către pacienții cu LH, respectiv durerea a fost confirmată doar de 2 pacienți și descrisă ca o senzație de presiune moderată, senzațiile de furnicături au fost raportate de 3 pacienți, senzațiile de înțepături de 3 pacienți, senzațiile de constricție de 6 pacienți, crampele de 2 pacienți. Nici un pacient cu LH nu a prezentat fasciculații. O posibilă explicație a fenomenelor observate poate servi agresivitatea sporită a LNH (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Frecvența „simptomelor +” la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor

Simptome + (de iritare)	LNH		LH	
	n	% (95% ÎI)	n	% (95% ÎI)
Durere	9	12,16 (6.1-22.3)	2	11,11 (1.9-36)
Înțepături	49	66,21 (54.2-76.5)	3	16,67 (4.4-42.3)
Furnicături	47	63,51 (51.5-74.1)	3	16,67 (4.4-42.3)
Constricții	10	13,52 (7-23.9)	6	33,34 (14.4-58.8)
Crampe	5	6,76 (2.5-15.7)	2	11,11 (1.95-36.1)
Fasciculații	3	4,05 (1.1-12.2)	0	0

Se constată că simptomele pozitive sunt 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 (Figura 3.11).

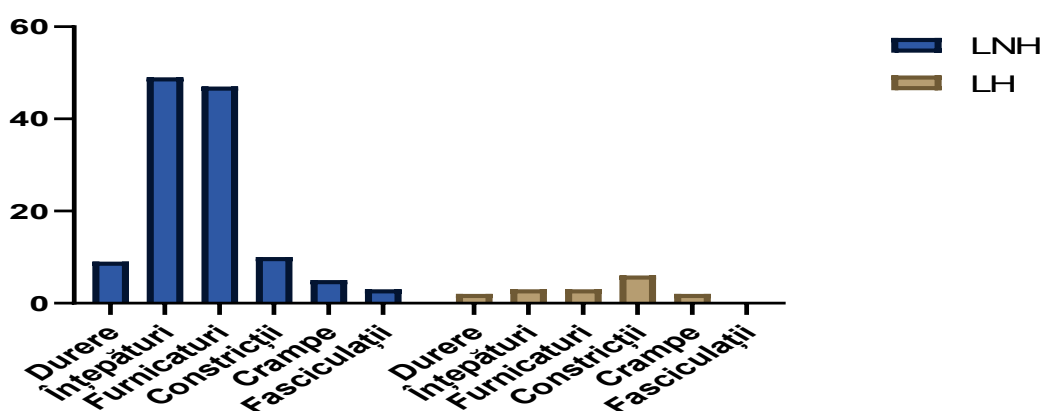


Fig. 3.11. Tipul „simptomelor +” și frecvența acestora la pacienții cu neuropatii asociate limfoamelor maligne

Analiza rezultatelor (Tabelul 3.3) examinării sensibilității dureroase (*pin-prick*) la nivelul membrelor inferioare, specifică afectării fibrelor aferente de calibrul mic, la pacienții cu neuropatii asociate cu LNH, în timp ce 10 pacienți nu au prezentat modificări patologice, 14 pacienți au manifestat hipoestezie la nivelul articulațiilor interfalangiene ale membrelor superioare, iar 7 pacienți au prezentat hipoestezie la nivelul articulațiilor carporadiale. Modificări patologice similare au fost observate în proporții similare și în membrele inferioare (Figura 3.12).

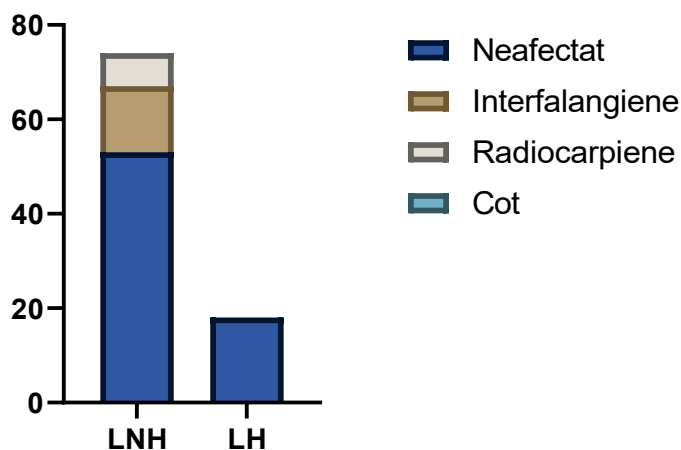


Fig. 3.12. Distribuția *pin-prick* în membrele superioare

Diagrama din figura 3.13 prezintă distribuția *pin-prick* la nivelul membrelor inferioare.

În cazul pacienților cu neuropatii asociate LH, nu s-au înregistrat modificări patologice la niciun pacient din cadrul examinării, 17 pacienți au prezentat hipoestezie la nivelul articulațiilor interfalangiene, iar 8 pacienți au prezentat hipoestezie la nivelul articulațiilor carporadiale. Analiza efectuată a arătat că nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește afectarea sensibilității dureroase în ambele loturi ($p > 0,05$).

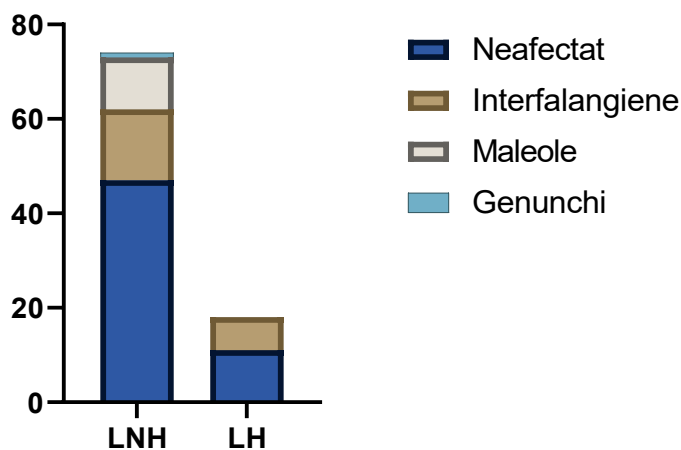


Fig. 3.13. Distribuția *pin-prick* în membrele inferioare

Rezultatele examenului sensibilității la pacienții cu neuropatii determinate de LNH și LH sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Rezultatele examenului sensibilității în neuropatii determinate de LNH și LH

Tipul sensibilității alterate		LNH n=74	LH n=18	χ^2 , GL, p
Algică, <i>pinprick</i> (membre superioare)	Neafectat	53	18	$\chi^2 = 6.62$, GL = 1, p=0.01
	Interfalangiene	14	0	
	Radiocarpene	7	0	
	Cot	0	0	
Algică, <i>pinprick</i> (membre inferioare)	Neafectat	47	11	$\chi^2=0.036$, GL=1, p=0.85
	Interfalangiene	15	7	
	Maleole	11	0	
	Genunchi	1	0	
Simțul de vibrație (membre superioare)	Neafectat	61	11	$\chi^2= 3.869$, GL=1, p=0.049
	Interfalangiene	11	5	
	Radiocarpene	2	2	
	Cot	0	0	
Simțul de vibrație (membre inferioare)	Neafectat	44	11	$\chi^2 = 0.016$, GL=1, p=0.9
	Interfalangiene	13	6	
	Maleole	13	1	
	Genunchi	4	0	
Sensibilitate <i>discriminatorie</i>	normal: < 4 mm	41	12	$\chi^2 = 0.752$, GL=1, p=0.39
	anormal: 5-9 mm	16	5	
	anormal: 10-14 mm	17	1	
	anormal: 15-19 mm	0	0	
Simțul <i>artro-miokinetic</i>	normal	44	18	$\chi^2 = 1.26$, GL=1, p=0.26
	afectat	30	7	

Notă: n - numărul absolut de pacienți, p - deviația statistică, χ^2 - coeficientului Pearson.

Evaluarea simțului de vibrație la nivelul membrelor superioare, prezentate în Tabelul 3.3, nu a relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Aprecierea simțului de vibrație nu a evidențiat afectarea specifică a fibrelor groase la acest grup de pacienți. Constatările respective sunt reflectate în Figura 3.14.

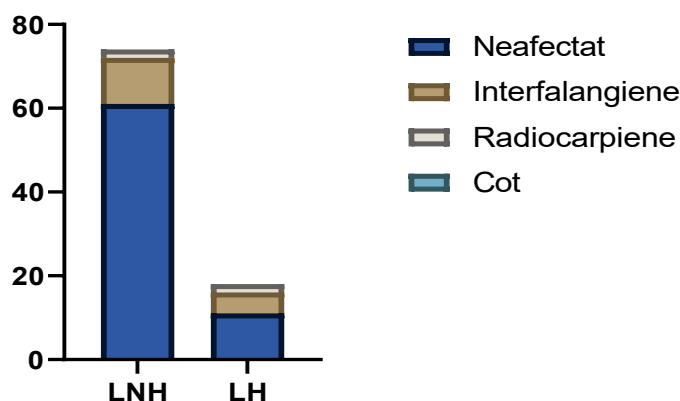


Fig. 3.14. Distribuția parametrilor vibratorii în membrele superioare

A fost considerată patologică diminuarea sensibilității vibratorii sub 8 secunde pentru

membrele superioare și sub 6 secunde pentru membrele inferioare. Conform modalității de gradare în scorului INCAT sensor pentru sensibilitatea vibratorie (*engl: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*), diminuarea acesteia confirmată cu camertonul cu frecvența de oscilații 128 Hz s-a înregistrat preponderent la nivelele A&B, cu precădere degetul arătător (articulația interfalangiană distală, partea dorsală) și C: procesul stiloid ulnar pentru membrele superioare și respectiv F&G: haluce (articulația interfalangiană, partea dorsală) și H: maleola medială pentru membrele inferioare. Astfel, per total în ambele categorii de pacienți cu limfoame, la nivelul membrelor inferioare s-a constatat: 59 de pacienți cu simț intact de vibrație, 19 pacienți cu afectare la nivelul articulațiilor interfalangiene, 14 pacienți cu afectare la nivelul maleolelor, 4 pacienți cu hipoestezie la nivelul genunchilor.

Detaliile analizei comparative între aceste două categorii de pacienți cu limfoame sunt reprezentate grafic mai exact în Figura 3.15.

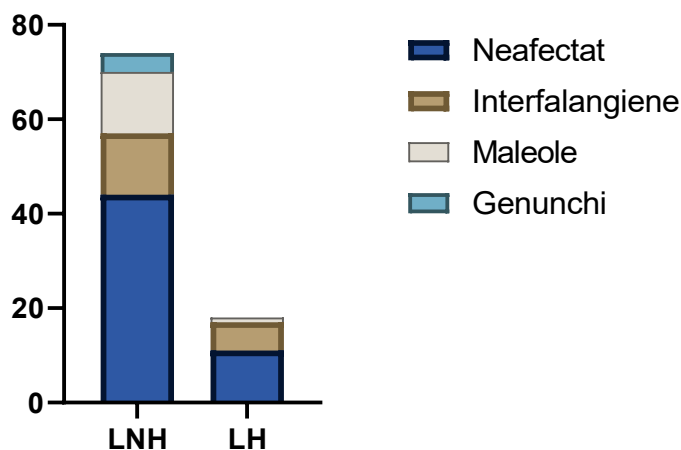


Fig. 3.15. Distribuția parametrilor vibratorii în membrele inferioare

Sensibilitatea discriminatorie a fost alterată la 39 pacienții din ambele categorii de limfoame studiate. ($\chi^2 = 0.752$, GL=1, $p=0.39$). Datele obținute din evaluarea sensibilității discriminatorii au fost obținute prin evaluarea abilității pacientului de a percepe și deosebi stimuli subțili, cum ar fi textura, temperatura, sau alte caracteristici fine. Datele obținute includ identificarea sau incapacitatea de a identifica diferențele. Interpretarea se face în funcție de capacitatea de a percepe aceste caracteristici fine. Prin întrebări deschise, a fost perceput feedback subiectiv de la pacient cu privire la senzațiile resimțite și au inclus descrierile subiective ale senzațiilor, precum senzația de duritate, asprime, sau schimbările de temperatură. Interpretarea a fost efectuată pe baza feedback-ului pacientului și a comparării cu normele individuale ale acestuia. Obligativu a fost efectuată și compararea rezultatelor cu partea neafectată. Interpretarea a fost

efectuată în baza diferențelor observate și a impactului asupra funcționalității. Reprezentarea grafică a rezultatelor înregistrate se regăsește în Figura 3.16.

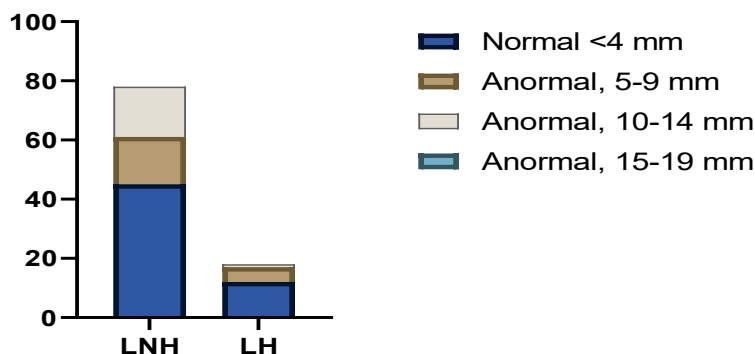


Fig. 3.16. Distribuția parametrilor sensibilității discriminatorii

Analiza simțului artromiokinetic a constatat anormalități la 1/3 dintre 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%) (Figura 3.17).

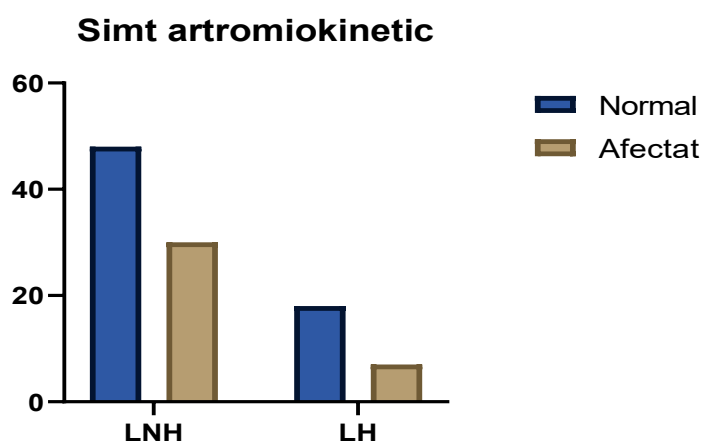


Fig. 3.17. Distribuția parametrilor simțului artromiokinetic la pacienții cu LNH și LH

O serie de alte simptome asociate neuropatiilor diagnosticate la pacienții cu LNH și LH sunt prezentate în Tabelul 3.4. Testul Romberg a arătat, de asemenea, diferențe semnificative între cele două grupuri de pacienți, fiind pozitiv la 16 pacienți cu LNH și la toți cei 7 pacienți diagnosticați cu neuropatie în cadrul LH. Tonusul muscular era nealterat în ambele grupuri de pacienți la nivelul membrelor superioare și era diminuat în 16 cazuri cu LNH și la 2 pacienți cu LH. În ceea ce privește hipotrofiile membrelor, acestea erau absente în membrele superioare la ambele grupuri de pacienți și consecvente la 17 pacienți cu LNH în membrele inferioare, fiind singurul simptom care a înregistrat o deviere statistică semnificativă ($p=0,03$). Astfel, se poate observa o predilecție clară pentru afectarea predominantă a membrelor inferioare în cazul pacienților cu LNH, în timp ce simptomele asociate lipsesc în lotul pacienților cu LH.

Tabelul 3.4. Alte simptome clinice asociate neuropatiilor la pacienții cu limfoame maligne

Alte simptome clinice asociate		LNH n=74	LH n=18	χ^2 , p
Afecțiunea nervilor faciali	Normal	69	18	$\chi^2 = 1.29$, GL=1, p=0.26
	afectat	5	0	
Afecțiunea nervilor oculomotori	Normal	71	18	$\chi^2 = 0.75$, GL=1, p=0.39
	afectat	3	0	
Tremor postural	Absent	66	17	$\chi^2 = 0.453$, GL=1, p=0.5
	Prezent	8	1	
Testul Romberg	Negativ	58	11	$\chi^2 = 2.3$, GL=1, p=0.13
	Pozitiv	16	7	
Tonusul muscular la membrele superioare	Normal	74	18	-
	diminuat	0	0	-
Tonusul muscular la membrele inferioare	Normal	58	16	$\chi^2 = 1.016$, GL=1, p=0.31
	diminuat	16	2	
Hipotrofii musculare la membrele superioare	Absent	70	18	$\chi^2 = 1.017$, GL=1, p=0.31
	Prezent	4	0	
Hipotrofii musculare la membrele inferioare	Absent	57	18	$\chi^2 = 5.072$, GL=1, p=0.024
	Prezent	17	0	
	Prezent	17	0	

Notă: n - numărul absolut de pacienți, p - deviația statistică, χ^2 - coeficientului Pearson.

Astfel, cu referință la simptome senzoriale s-a constatat că fiecare categorie de simptome senzoriale are frecvența sa în fiecare grup separat însă valoarea p de 0,3, sugerează că nu există diferențe semnificative în frecvența simptomelor senzoriale între grupuri. În ceea ce privește simptomele motorii, valoarea p este 0,006, indicând diferențe semnificative în frecvența simptomelor motorii între grupuri, cu o predominanță vădită a acestora în neuropatiile asociate LNH. Simptomele vegetative au fost constatate sporadic, valoarea p de 0,5, sugerând absența oricărei diferențe semnificative în frecvența simptomelor vegetative între grupuri.

Analiza simțului tactil în ambele grupuri studiate a relevat o valoare p de 0,3, indicând că nu există diferențe semnificative în frecvența simțului tactil între grupuri. Analiza simțului de vibrație a constatat o valoare p de 0,094, sugerând că există diferențe semnificative în frecvența simțului de vibrație între grupuri, dar valoarea p nu este la nivel de semnificație obișnuită (de obicei, <0.05). Astfel, o alterare a simțului vibrator induce o necesitate sporită de examinare mai aprofundată a pacienților cu limfoame maligne primar depistate, în vederea diagnosticării timpurii a unor leziuni asociate de nervi periferici.

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/senzitive, gradului de expresie a forței musculare și a reflexelor osteotendinoase. Conform design-ului studiului, datele obiective de evaluare au fost analizate, utilizând examinarea neurologică completă și scalarea clinică specifică, precum MRC (engl: *Medical Research Council*)

pentru evaluarea musculară manuală și NINDS (engl: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) pentru evaluarea reflexelor osteotendinoase.

Astfel, evaluarea forței musculare a fost realizată pentru 10 grupuri de mușchi conform scării MRC, scorul maxim total posibil fiind de 115 puncte. Pentru scorul MRC, neuropatia a fost evaluată separat pentru partea dreaptă și partea stângă în ambele grupuri, NHL și HL. Cu referință la forța musculară, s-a constatat o valoare *p* de 0,001, indicând diferențe semnificative în frecvența forței musculare între grupuri.

Tabelul 3.5 reflectă rezultatele sumative ale evaluării forței musculare conform scalei MRC în membrelor inferioare, în timp ce Tabelul 3.6 conține rezultatele pentru membrelor superioare.

Tabelul 3.5. Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele inferioare

MRC test Mușchi	PUNCTAJ	
	Dexter	Sinister
Iliopsoas	5/5	5/5
Aductori ai coapsei	5/5	5/5
Abductori ai coapsei	5/5	5/5
Quadriiceps	5/5	5/5
Gastrocnemieni	5/5	5/5
Tibialis anterior	4+	4
Tibialis posterior	5/5	5/5
Peroneus longus	4+	4
Extensor digiti longus	5/5	5/5
Extensor hallucis longus	5/5	5/5

Notă: denumirea mușchior precum și partea de lezare dexter -partea dreaptă și sinister - partea stângă sunt din latină.

Tabelul 3.6. Examenul forței musculare conform scalei MRC la membrele superioare

MRC test Mușchi	PUNCTAJ	
	Dexter	Sinister
Deltoid	5/5	5/5
Biceps	5/5	5/5
Triceps	5/5	5/5
Extensia pumnului	5/5	5/5
Flexia pumnului	5/5	5/5
Interosseous	4+	4+
Extensia degetelor	5/5	5/5
Flexia degetelor	4+	4+
Abducens pollicis	5/5	5/5
Opozant al policelui	4+	4+

Notă: denumirea mușchior precum și partea de lezare dexter -partea dreaptă și sinister- partea stângă sunt din latină.

În grupul pacienților cu LNH și neuropatie, mediana scorului MRC pentru partea dreaptă a fost de 110 (interval, 80-115, IIQ, 101.3-112.8), iar mediana pentru partea stângă a fost de 108 (interval, 84-115, IIQ, 100-112). În grupul pacienților cu LH, mediana scorului MRC pentru partea dreaptă a fost de 108 (interval, 104-112, IIQ, 104-110), iar pentru partea stângă mediana scorului a fost de 108 (interval, 104-112, IIQ, 106-110). 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, $U = 177.5$, $p = 0,69$).

Pentru a elimina alți factori potențiali care ar putea afecta scorul MRC (în afara neuropatiei stabilite), scorurile au fost comparate între pacienții cu LNH și LH fără neuropatie. Toți pacienții cu LH au obținut scoruri maxime de 115 pentru MRC, în timp ce în grupul LNH, mediana scorului pentru partea stângă a fost de 109 (interval, 95-115, IIQ, 104-115), iar mediana scorului pentru partea dreaptă a fost, de asemenea, de 109 (interval, 78-115, IIQ, 103-115). Prin urmare, diferența dintre grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic (Mann - Whitney $U = 33$, $p = 0,0008$, atât pentru scorurile MRC din partea dreaptă, cât și pentru cele din partea stângă în rândul pacienților fără neuropatie). Compararea scorului MRC total în ambele grupuri de limfoame este reprezentată grafic în Figura 3.18.

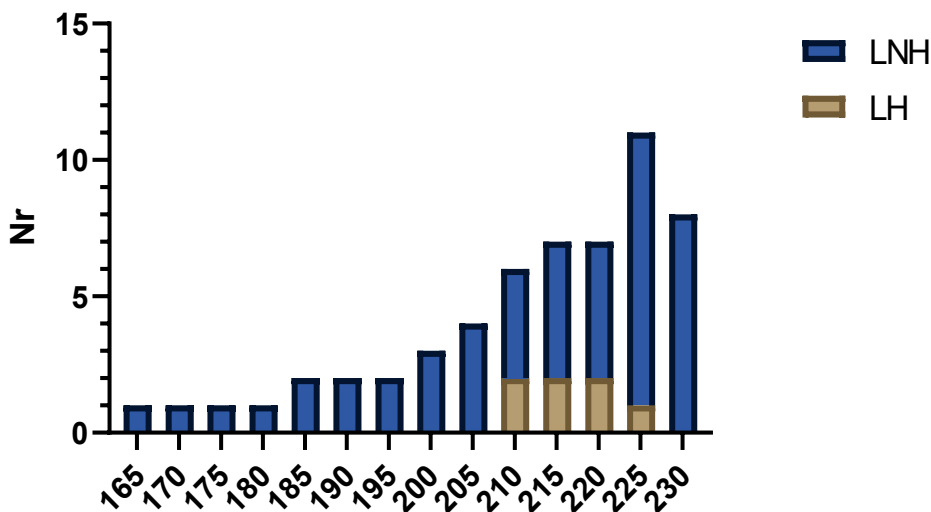


Fig. 3.18. Compararea scorului MRC total în ambele grupuri de pacienți cu limfoame

Acest lucru este sugestiv pentru alterare mai profundă în cadrul neuropatiilor din cadrul LNH decât cele din cadrul LH. Un factor de confuzie potențial în acest sens ar putea fi și vârsta mai avansată a pacienților cu LNH. Cu toate că, sunt necesare date suplimentare pentru a putea confirma sau infirma această ipoteză. Astfel, limitarea principală a acestui studiu ca și a celor citate

în revista literaturii se reduce la numărul limitat de pacienți cu LH, ceea ce a putut influența cumva rezultatele obținute.

În aspectul clinic obiectiv al tulburărilor neuropatice, importanță prezintă examinarea reflexelor osteotendinoase. Testarea conform scalei NINDS, a permis gradarea răspunsului reflex de la 0 (absent) până la 4 (exacerbat și include clonusurile). Tabelul 3.7 trece în revista prezentarea tipică a reflexele osteotendinoase la momentul examinării. Preponderent este absent doar reflexul achilian bilateral, celelalte fiind prezente.

Tabelul 3.7. Reflexele osteotendinoase

ROT	Dx	Sin
1. Bicipital	1	1
2. Tricipital	1	1
3. Stiloradial	1	1
4. Patelar	1	1
5. Ahilian	0	0
6. Plantar	Indiferent	Indiferent

Notă: ROT -reflexe osteotendinoase, dx-dexter (partea dreaptă) și sin - sinister (partea stângă) sunt din latină.

ROT la pacienții cu LNH, au fost preponderent absente: 12 cazuri (16,2%, 95% ÎI 9-27%) - reflexul achilian, 9 cazuri (12,1%, 95% ÎI 6-22.3%) și anume - reflexul rotulian, 6 cazuri (8,1%, 95% ÎI 3.3-17.4%) - reflexul stilocarporadial, 1 caz (1,4%, 95% ÎI 0.07-8.3%) - reflexul triceps și 3 cazuri (4%, 95% ÎI 1-12.2%) - reflexul biceps. Diminuarea reflexului achilian s-a determinat la majoritatea de pacienți diagnosticați cu neuropatii asociate LNH – 51 pacienți (69%, 95% ÎI 57-78.9%), reflexele rotuliene au fost diminuate la 35 pacienți (47,3%, 95% ÎI 35.7-59.2%), reflexul stilocarporadial a fost diminuat la 12 pacienți (16,2%, 95% ÎI 9-27%), triceps - 3 (4%, 95% ÎI 1-12.2%) pacienți și bicipital - 5 (6,8%, 95% ÎI 2.5-15.7%) pacienți. Reflexe înviorate nu au fost obținute în nici un caz. Reflexe patologice nu au fost observate nici la unul din pacienții incluși în studiu, subliniind astfel alterarea exclusiv periferică.

ROT la pacienții cu neuropatii în LH, s-au manifestat în modul după cum urmează: achiliene, reflexele rotuliene, supinatorii, tricipitale și bicipitale prezente suficient, diminuarea reflexelor achiliene la 3 pacienți (16,7%, 95% ÎI 4.4-42.3%) și diminuarea reflexului rotulian la 1 pacient (5,6%, 95% ÎI 0.3-29.4%). Restul reflexelor au rămas vii, nemodificate. Reflexe înviorate nu au fost observate în niciun caz. De asemenea, nu au fost înregistrate reflexe patologice documentale. Modificările relatate sugerează atingerea preponderentă a fibrelor nervoase periferice de calibru mare (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Modificarea reflexelor osteotendinoase la pacienții cu neuropatii limfomatoase

Reflexul	<i>NINDS</i> (absent)	<i>NINDS</i> (diminuat)	<i>NINDS</i> (absent)	<i>NINDS</i> (diminuat)
	LNH (n=56) (% , 95% ÎI)		LH (n=7) (% , 95% ÎI)	
Biceps dx	5 (8.9, 3.3-20.4)	5 (8.9, 3.3-20.4)	0	0
Biceps sin	5 (8.9, 3.3-20.4)	5 (8.9, 3.3-20.4)	0	0
Triceps dx	2 (3.6, 0.6-13.4)	3 (5.4, 1.4-15.8)	0	0
Triceps sin	3 (5.4, 1.4-15.8)	3 (5.4, 1.4-15.8)	0	0
Supinator dx	5 (8.9, 3.3-20.4)	12 (21.4, 12-34.8)	0	0
Supinator sin	6 (10.7, 4.4-22.6)	12 (21.4, 12-34.8)	0	0
Rotulian dx	9 (16, 8-28.8)	35 (62.5, 48.5-74.8)	0	1 (14.3, 0.75-58)
Rotulian sin	9 (16, 8-28.8)	35 (62.5, 48.5-74.8)	0	1 (14.3, 0.75-58)
Achilian dx	12 (21.4, 12-34.8)	51 (91.1, 79.6-96.7)	0	3 (42.9, 11.8-79.8)
Achilian sin	12 (21.4, 12-34.8)	51 (91.1, 79.6-96.7)	0	3 (42.9, 11.8-79.8)

Notă: *NINDS* - National Institute of Neurological Disorders and Stroke (engl), dx-dexter (partea dreaptă) și sin - sinister (partea stângă) sunt din latină, ÎI- interval de încredere, LNH - limfom non-Hodgkin, LH – limfom Hodgkin.

Din cauza unui număr extrem de limitat de pacienți cu modificări ale reflexelor osteotendinoase în grupul LH, nu s-a putut efectua o comparație statistică. În grupul de pacienți cu LH, nu s-a observat o eventuală absență a reflexelor, cu excepția unui singur pacient cu reflexelor rotuliene diminuate, în timp ce reflexele achiliene au fost diminuate la 3 pacienți (16.7%). În cadrul studiului, s-a observat că opt pacienți cu LNH și un pacient cu LH au prezentat tremor postural, fără diferențe semnificative între cele două grupuri. Astfel, tremorul neuropatic, care este asociat cu neuropatia periferică, a fost rar în cazurile pacienților cu LNH indolent iar relația exactă dintre neuropatie și tremor necesită cercetări suplimentare pentru a fi clarificată.

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 latență 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 (3.5; 3.6; 3.7; 3.8; 3.9) sunt prezentate rezultatele testelor de stimulodetecție 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 3.9. Examenul de stimulodetecție 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.

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 3.19 reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului median.

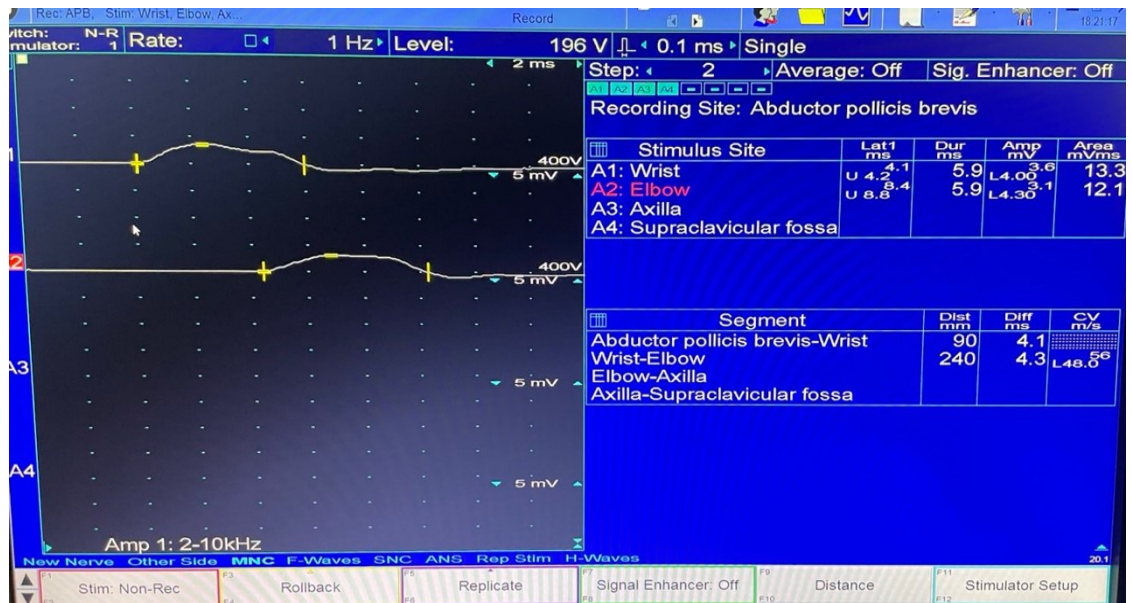


Fig. 3.19. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. median

Se atestă diminuarea amplitudinii răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor pollicis brevis - 3,6 mV la stimulare electrică distală (la nivelul mansetelor) 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.

Tabelul 3.10. Examenul de stimulodectecție în fibrele motorii și senzitive ale n. ulnar la pacienții cu LNH și LH

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

Pentru comparație, în Tabelul 3.10 observăm aceeași nervi studiați, valorile medii ale latențelor distale motorii sunt: în nervul median – 4,0±0,24 ms și în nervul ulnar – 3,7±0,28 ms (t=0,89; p=0,005) cu o viteză medie de conducere senzorială/senzitivă de 46,58±1,12 m/s (t=2,61; p=0,05).

Figura 3.20 reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului ulnar pe dreapta.

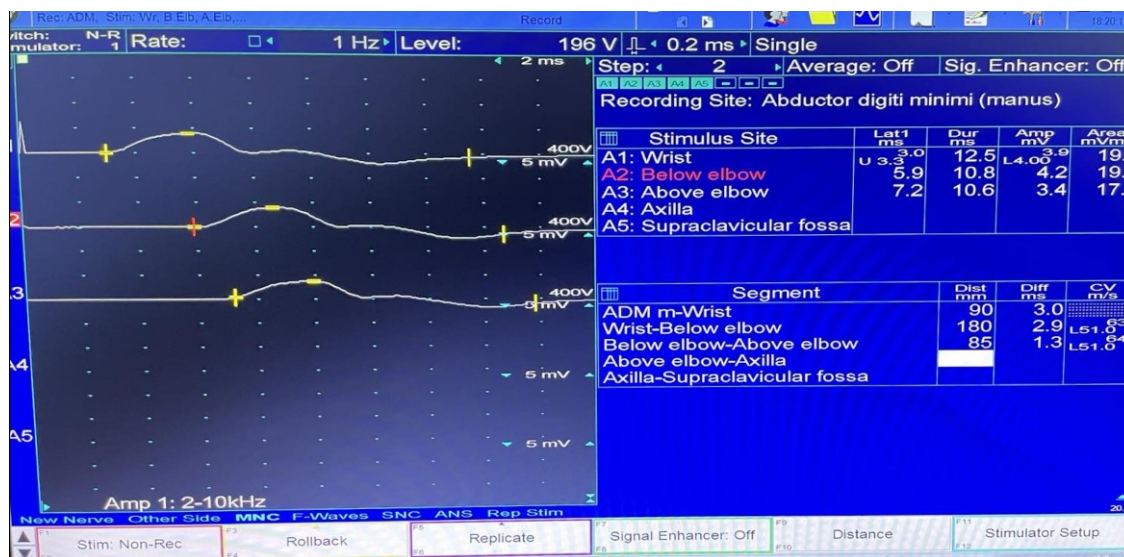


Fig. 3.20. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. ulnar

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.

Tabelul 3.11. Examenul de stimulodectie în fibrele motorii ale n. popliteu comun la pacienții cu LNH și LH

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

Nervul popliteu comun (Tabelul 3.11) înregistrează valori medii ale latențelor distale de 7,45±0,56 ms (t=2,03; p=0,05), cu amplitudine distală de 1,68±0,28 mV (t=2,68; p=0,01) și cea proximală de 1,57±0,29 mV (t=2,59; p=0,05).

Tabelul 3.12. Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale n. tibial la pacienții cu LNH și LH

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

Examenul de stimulodetecție în fibrele motorii ale nervului tibial a înregistrat valori medii ale amplitudinii distale în neuropatiile non-Hodgkin de 3,36±0,42 mV (t=3,55; p=0,001), cu amplitudine proximală de 3,32±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±0,26 (t=2,17; p=0,05), amplitudine senzorială de 4,88±0,65 (t=4,82; p=0,001) și viteză medie de conducere senzorială de 36,49±0,56 (t=6,95; p=0,001). Suplimentar, în Tabelul 3.12, remarcăm o creștere semnificativă uniformă a amplitudinii distale și proximale la toți pacienții compromiși „neuropatic”.

Figura 3.21 reprezintă imaginea grafică a conductibilității în fibrele motorii ale nervului tibial pe dreapta.

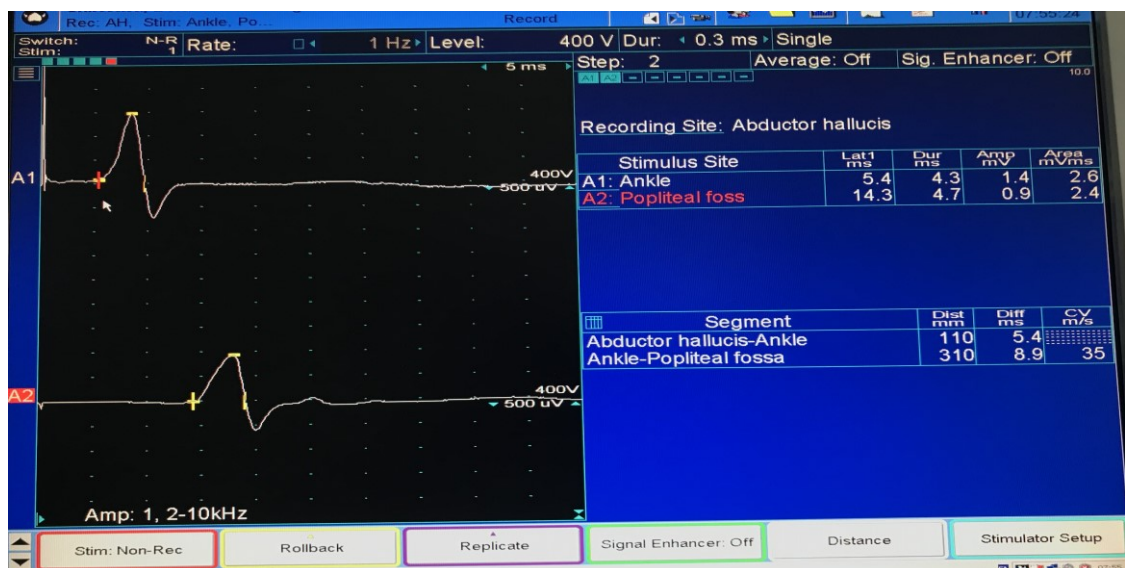


Fig. 3.21. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. tibial

Se atestă o diminuare semnificativă a amplitudinii răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor hallucis - 1,4 mV la stimulare distală și 0,9 mV - la stimulare proximală pe fundal de latență distală și în limitele normalului - 5,4 ms și viteză de conducere în fibrele motorii nesemnificativ diminuată - 35 m/s.

Tabelul 3.13. Examenul de stimulodetecție 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

Sumativ, valoarea p pentru Latența senzorie/senzitivă în fibrele senzitive ale n. sural a fost de 0,05 (Tabelul 3.13). 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. Figura 3.22 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. Alți pacienți au fost diagnosticați cu neuropatie senzitivă de diverse grad.

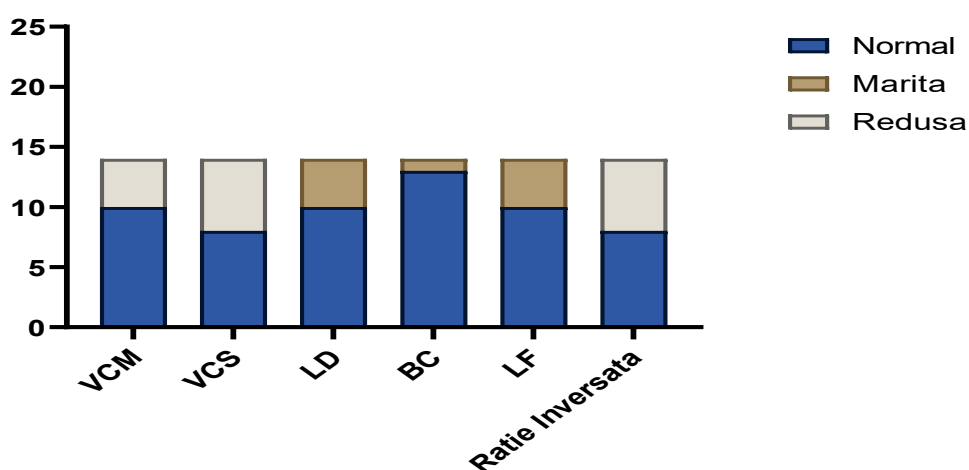


Fig. 3.22. Particularități electrofiziologice la pacienții cu neuropatie senzitivă axonală cu LNH

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. Tabelul 3.14 conține rezultatele comparației scorului neuropatic între două grupuri de neuropatii asociate limfoamelor maligne, LH și LNH. 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.

Tabelul 3.14. Analiza comparativă a scorului neuropatic a pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor maligne

CARACTERISTICI	LH, N = 18 ¹	LNH, N = 74 ¹	Valoarea - p ²
<i>Simptome senzorii</i>			0,3
0	3 (17%)	8 (11%)	
1	0 (0%)	2 (2.7%)	
2	11 (61%)	29 (39%)	
3	4 (22%)	32 (43%)	
4	0 (0%)	3 (4.1%)	
<i>Simptome motorii</i>			0,006
0	1 (5.6%)	3 (4.1%)	
1	3 (17%)	13 (18%)	
2	14 (78%)	31 (42%)	
3	0 (0%)	26 (35%)	
4	0 (0%)	1 (1.4%)	
<i>Simptome vegetative</i>			0,5
0	7 (39%)	24 (32%)	

CARACTERISTICI	LH, N = 18 ¹	LNH, N = 74 ¹	Valoarea - p ²
1	4 (22%)	21 (28%)	
2	6 (33%)	13 (18%)	
3	1 (5.6%)	13 (18%)	
4	0 (0%)	3 (4.1%)	
Simțul tactil			0,3
0	5 (28%)	13 (18%)	
1	0 (0%)	2 (2.7%)	
2	10 (56%)	29 (39%)	
3	3 (17%)	28 (38%)	
4	0 (0%)	2 (2.7%)	
Simțul de vibrație			0,094
0	6 (33%)	14 (19%)	
1	1 (5.6%)	2 (2.7%)	
2	1 (5.6%)	22 (30%)	
3	7 (39%)	30 (41%)	
4	3 (17%)	6 (8.1%)	
Forța			0,001
0	2 (11%)	4 (5.4%)	
1	2 (11%)	17 (23%)	
2	14 (78%)	26 (35%)	
3	0 (0%)	26 (35%)	
4	0 (0%)	1 (1.4%)	
ROT			0,5
0	2 (11%)	8 (11%)	
1	3 (17%)	11 (15%)	
2	3 (17%)	20 (27%)	
3	4 (22%)	23 (31%)	
4	6 (33%)	12 (16%)	
Amplitudine n. sural			0,6
0	1 (5.6%)	5 (6.8%)	
1	1 (5.6%)	8 (11%)	
2	5 (28%)	10 (14%)	
3	5 (28%)	17 (23%)	
4	6 (33%)	34 (46%)	
Amplitudine n. peroneal			0,048
0	3 (17%)	17 (23%)	
1	2 (11%)	10 (14%)	
2	3 (17%)	28 (38%)	
3	7 (39%)	7 (9.5%)	
4	3 (17%)	12 (16%)	
Total	17.0 (12.3, 22.0)	20.0 (16.0, 22.8)	0,4

Notă: ¹n (%); Median (IQR), ²Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test.

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. Astfel, rezultatele sugerează că există diferențe semnificative în frecvența simptomelor motorii și forței musculare între grupul cu LNH și LH. Alte diferențe pot fi prezente în frecvența simptomelor de vibrație și amplitudinea nervului peroneal, dar nivelul de semnificație nu este atins în toate cazurile. Figura 3.23 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.

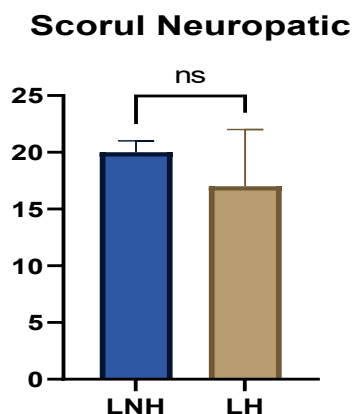


Fig. 3.23. Scorul neuropatic în neuropatiile asociate la pacienții cu limfoame maligne

Se observă, totuși, că 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. În general, aceste corelații sunt moderate și sunt valide exclusiv neuropatiilor asociate limfomului non-Hodgkin.

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. Astfel, 19 pacienți cu limfom non-Hodgkin au prezentat diferite combinații de leziuni ale nervilor cranieni. Cele mai frecvente leziuni combinate de acest sens au inclus alterarea nervului optic și oculomotor (primul scenariu) și facial cu trigemen (scenariul doi), cu asimetrie facială periferică și bărbie amorțită. Femeile au avut neuropatii periferice de două ori mai des decât bărbații, iar la 6 din 10 pacienți semnele neurologice au precedat diagnosticul de limfom malign cu câteva luni. În grupul studiat de pacienți cu LNH nu au fost diagnosticate simptome precum modificări ale vorbirii, disfagia sau disfonia. Cu toate acestea, s-a observat că trei pacienți cu LNH au prezentat afectarea nervilor oculomotori, în timp ce niciun pacient din grupul cu LH nu a avut această afecțiune. De asemenea, nervul facial a fost afectat mai frecvent în rândul pacienților cu LNH, fiind raportate cinci cazuri în acest grup, în timp ce în grupul cu LH nu s-au înregistrat cazuri de afectare a acestui nerv. Studiul a evidențiat o frecvență mai mare a afectării nervilor cranieni la pacienții LNH, ceea ce ar putea fi atribuit agresivității mai mari a bolii dar și vârstei pacienților la debutul bolii. Rezultatele examinării clinice în acest sens sunt prezentate în Tabelul 3.15.

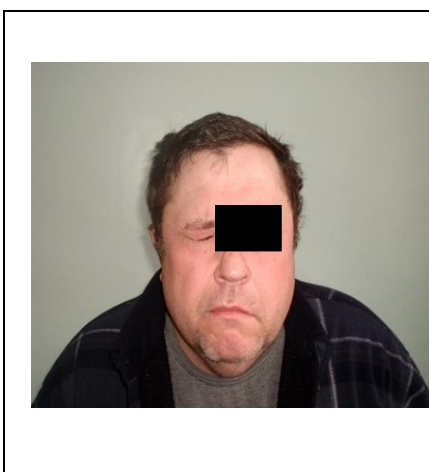
Tabelul 3.15. Afectarea funcției nervilor cranieni la pacienții cu limfoame maligne

Nr.	Examen Neurologic	Funcții alterate	LNH	LH
1.	Olfactometrie	Anosmie	12	1
2.	Tabele optotip	Amauroză/Ambliopie	1	0
3.	Mișcarea globilor oculari	Oftalmoplegie + midriază	3	0
			n. abducens - 1 n. oculomotor comun - 1	0
			n. trohlear - 1	0
4.	Sensibilitatea superficială a feței ramura maxilară n.trigement	Hipo/dis/anestezie	4	0
5.	Bărbie amorțită (ramura mandibulară n. trigemen)	Severă	1	0
6.	Pareză mimică de tip periferic	Alterată	5	0
7.	Vestibulocohlear	Surditate neurosenzorială severă	1	0
8.	Leziuni asociate de Nervi Cranieni (total)		11	0

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 (Foto 3.1) 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.



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

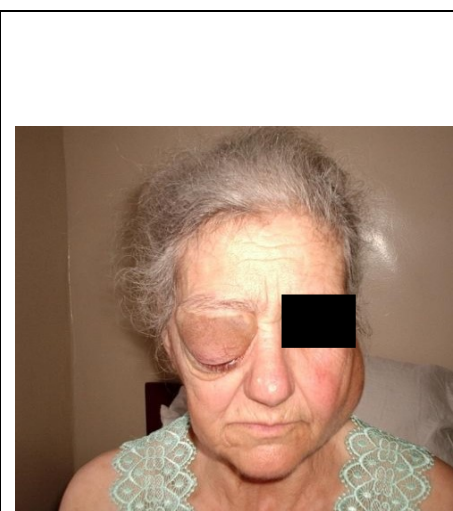
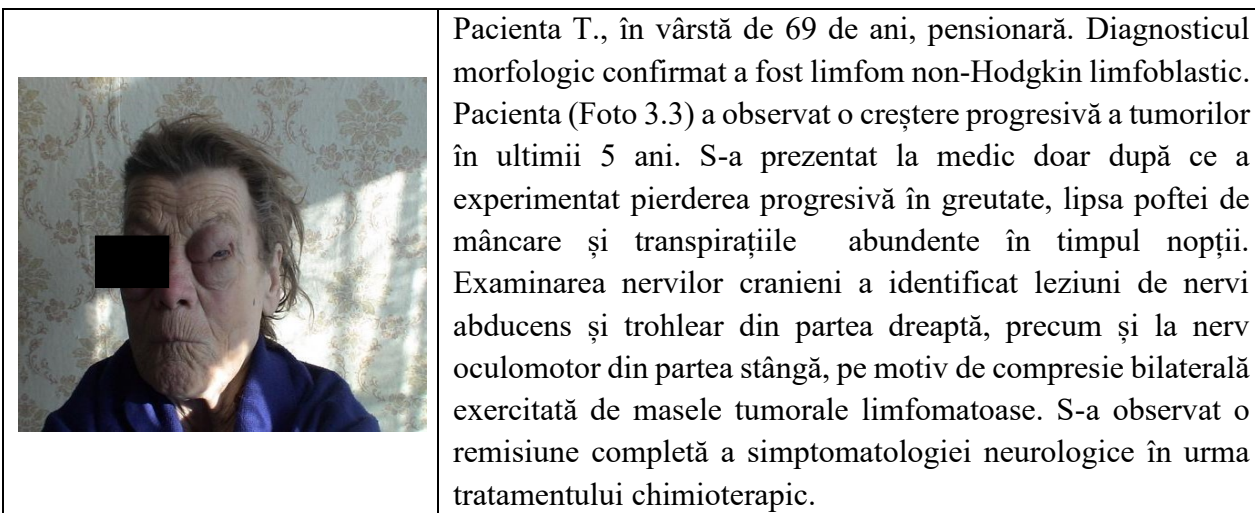


Foto 3.2 ilustrează cazul clinic al pacientei M., în vârstă de 68 de ani, pensionară. Diagnosticul morfologic confirmat a fost de limfom non-Hodgkin limfoblastic. Pacienta a observat o creștere progresivă în volum a globului ocular drept, cu ieșirea acestuia din orbită, în ultimii 4 ani. Din cauza lipsei 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 (Foto 3.3) 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

Tabelul 3.16. Distribuția neuropatiei la pacienții cu LNH indolent versus agresiv

	Total n (%; 95% ÎI)	LNH Agresiv n (%; 95% ÎI)	LNH Indolent n (%; 95% ÎI)
Număr pacienți	74 (100)	52 (70.3, 58.4-80)	22 (29.7, 19.9-41.6)
Fără neuropatie	18 (24.3, 15.4-35.9)	11 (21.1, 11.5-35)	7 (31.8, 14.7-54.9)
Polineuropatie	35 (47.3, 35.7-59.2)	26 (50, 36.9-63.1)	9 (40.9, 21.5-63.3)
Neuropatie Focală	13 (17.6, 10-28.5)	8 (15.4, 7.3-28.6)	5 (22.7, 8.7-45.8)
Alterare de nervi cranieni	8 (10.8, 5.1-20.8)	7 (13.5, 6-26.4)	1 (4.6, 0.24-24.9)

Astfel, în grupul de pacienți cu LNH (Tabelul 3.16), cea mai frecvent întâlnită afecțiune a fost polineuropatia simetrică (47,3%, 95% ÎI 35,7-59,2%), urmată de neuropatia focală (17,6%, 95% ÎI 10-28,5%). În schimb, afectarea nervilor cranieni a fost mai puțin frecventă (10,8%, 95% ÎI 5,1-20,7%). Sumarizând, 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.

Într-o analiză univariată prin regresie logistică, nu s-a găsit nicio asociere semnificativă din punct de vedere statistic între prezența neuropatiei și vârsta, sexul, stadiul bolii sau prezența simptomelor B la pacienții cu LNH. Se observă aceeași predominanță a polineuropatiilor diagnosticate și în grupul general de pacienți studiați, în timp ce neuropatiile focale și leziunile de nervi cranieni sunt mult mai rare. Majoritatea pacienților (41, 65,1%, 95% ÎI 51,9-76,4%) au prezentat o neuropatie moderată, 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 3.24.

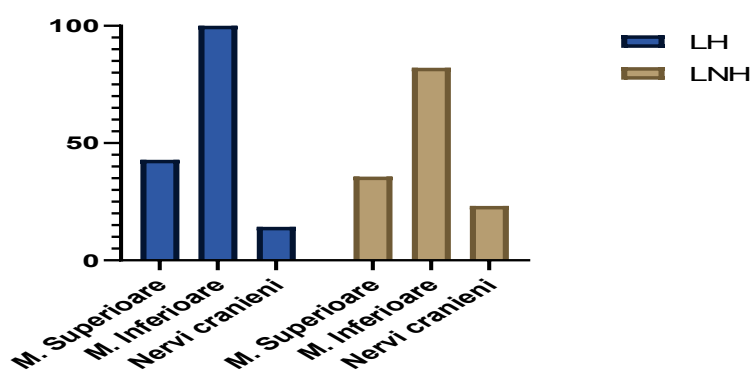


Fig. 3.24. Distribuția procentuală a pacienților cu diferite subtipuri de limfom și a regiunilor afectate ale corpului, unde M. reprezintă membrele

Examinarea electrofiziologică a confirmat și/sau a infirmat diagnosticul de afectare a structurilor nervoase periferice la toți pacienții incluși în studiu. În grupul de pacienți cu limfom non-Hodgkin, din cei 56 de pacienți cu neuropatie confirmată prin EMG, 25 de pacienți (44,6%, 95% ÎI 31,6-58,4%) au prezentat predominant afectarea extremităților inferioare, 13 pacienți (23,2%, 95% ÎI 13,4-36,7%) au manifestat o polineuropatie în membrele superioare și inferioare, iar 7 pacienți (12,5%, 95% ÎI 5,6-24,7%) au avut leziuni asociate și la nivelul nervilor cranieni. Un singur pacient a prezentat atât afectare a nervilor cranieni, cât și polineuropatie a extremităților inferioare. Doar 5 pacienți (8,9%, 95% ÎI 3,3-20,4%) au înregistrat o afectare izolată a nervilor cranieni. În grupul de pacienți cu LH, cei 7 pacienți au prezentat afectare a extremităților inferioare. Dintre aceștia, patru pacienți (57,1%, 95% ÎI 20,2-88,2%) au fost diagnosticați cu polineuropatie clinic exprimată și confirmată electrofiziologic a extremităților inferioare, doi pacienți (28,6%, 95% ÎI 5,1-69,7%) au prezentat afectare nervoasă periferică concomitentă a extremităților superioare și inferioare, iar un pacient (14,3%, 95% ÎI 0,75-58%) a avut o leziune suplimentară

concomitentă de nervi cranieni. Un rezumat analitic al acestor rezultate este prezentat în Tabelul 3.17 și Figura 3.25.

Tabelul 3.17. Distribuția pacienților după subtipul de limfom și severitatea alterărilor periferice

		LH (% ,95% ÎI)	LNH (% ,95% ÎI)
Neuropatii confirmate electrofiziologic		7	56
Neuropatii confirmate clinic		7	46
Severitate	Ușoară	4 (57.1, 20.2-88.2)	37 (66.1, 52.1-77.8)
	Moderată	2 (28.6, 5.1-69.7)	16 (28.6, 17.7-42.4)
	Severă	1 (14.3, 0.75-58)	3 (5.3, 1.4-15.8)
Regiuni afectate	Superioare	3 (42.9, 11.8-79.8)	20 (35.7, 23.7-49.7)
	Inferioare	7 (100)	46 (82.1, 69.2-90.7)
	Nervi cranieni	1 (14.3, 0.75-58)	13 (23.2, 13.4-36.7)

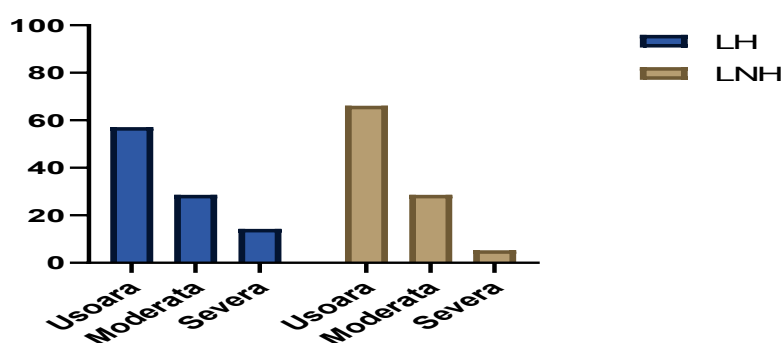


Fig. 3.25. Distribuția procentuală a pacienților reieșind din subtipul de limfom și severitatea neuropatiei

Concluzia generală constă în faptul că majoritatea leziunilor periferice înregistrate la pacienții cu ambele grupuri de limfoame au prezentat un grad moderat de severitate, în timp ce leziunile severe au fost observate foarte rar. Toți pacienții au prezentat dovezi de leziune axonală distală. Există o diferență statistic semnificativă dintre grupul de pacienți cu neuropatie axonală senzitivă asociată la pacienții cu LNH și neuropatiile asociate pacienților cu LH în ceea ce privește criteriile electrofiziologice. Aceste rezultate sugerează faptul dominanței clinice patologice a polineuropatiei simetrice în subgrupul pacienților cu LNH, ca cea mai frecventă manifestare clinică de leziune a sistemului nervos periferic. Pe locul doi se plasează neuropatia focală, în timp ce afectarea nervilor cranieni este mai puțin frecventă în ambele grupuri studiate de pacienți cu limfom malign. Analiză succintă a rezultatelor obținute ale studiului și compararea lor cu datele din literatura de specialitate acoperă aspectele clinico-patologice, evolutive și de prognostic, și le evaluează în contextul corelațiilor clinice și electrofiziologice. Astfel, observăm că neuropatiile

asociate unui limfom , chiar dacă aparent rare ca incidență, prezintă totuși o mare heterogenitate clinică. Diagnosticarea lor insuficientă agravează prognosticul, evoluția și maladii principale. Frecvent, neuropatia limfomatoasă poate scoate în evidență malignitatea hematologică, fiind deja, uneori unica ei manifestare precoce, sau poate apărea la un pacient cu limfom deja cunoscut.

Pentru medicii neurologi, diagnosticarea neuropatiei întotdeauna este o provocare, având o prezentare clinică variabilă și necesită cunoașterea procesului patologic în profunzime. Pentru hematologi problema constă în identificarea mecanismului neuropatiei pentru a adapta tratamentul, folosind medicamente cu o bună penetrare în sistemul nervos în cazurile de infiltrare nervoasă limfomatoasă, concomitent efectuând tratament imunomodulator în neuropatia disimună sau modificând chimioterapia în neuropatia indusă de medicamente. Pentru a realiza acest lucru calitativ, ambele abordări necesită o cunoaștere bună a acestei entități relativ rare. În acest studiu bazat pe analiza pacienților primar depistați cu limfom și cu leziuni de sistem nervos periferic, leziunile de nervi cranieni pot fi legate de infiltrarea tumorală a acestora pe când neuropatiile periferice fie se datorează alterărilor axonale legate de infiltrarea limfomatoasă distală fie urmează a fi suspectată microvasculita paraneoplasmică. Neuropatia depistată s-a asociat limfomului în 65,1% dintre pacienți, cu debut preponderent treptat, cu ataxie senzorială subtilă frecvent exprimată prin hipopalstezie ușoară la nivel distal dar durere rar raportată. Este important de menționat că, cheile de diagnosticare pentru limfom diferă în funcție de tipul neuropatiei.

În studiul nostru, 3/4 dintre pacienți aveau polineuropatie inaugurală, în timp ce o treime din grupul pacienților examinați cu limfom non-Hodgkin indolent nu dezvoltă nici un tip de leziuni de sistem nervos periferic. Majoritatea leziunilor periferice înregistrate în ambele grupuri de limfoame manifestă un grad moderat de severitate, alterarea severă fiind constatată foarte rar. În cazul pacienților cu LNH, polineuropatia simetrică a fost cea mai întâlnită afecțiune (47,3%), urmată de neuropatia focală (17,6%). Pacienții au prezentat, în principal, slăbiciuni musculare progresive, dificultăți moderate în mersul pe scări, dificultăți în motricitatea fină și dereglări ale echilibrului și sensibilității.

Afectarea nervilor cranieni a fost mai puțin frecventă (10,8%). Debut insidios a fost stabilit pentru majoritatea pacienților (81%). Examinarea prin examen electrofiziologic rămâne instrumentul de diagnostic crucial, dar trebuie repetată, deoarece în majoritatea pacienților noștri au fost necesare aprecierea evoluției temporale a neuropatiei evidențiate. Neuropatia poate mima un proces demielinizant cu slăbiciuni proximale și distale ce induc confuzii de interpretare, pe când neuropatia legată de infiltrarea tumorală este mai dureroasă și asimetrică. Alterarea conductibilității motorii, atunci când este prezentă, este doar moderată, și nu atinge valori indicative unui proces demielinizant.

Pe parcurs, odată cu instituirea tratamentului antilimfom, neuropatia se poate agrava atât clinic, cât și electrofiziologic. În cazurile de implicare a ganglionului radicular dorsal, poate fi foarte dificil să se diferențieze radiculopatia de plexopatie sau leziuni ale nervului sciatic. Cu toate acestea, studiile de imagistică pot ajuta la distingerea lor. Din aceste considerente, biopsia nervoasă este de o importanță primordială în diagnosticarea neuropatiilor asociate limfomului, subliniind necesitatea păstrării probelor congelate de biopsie nervoasă și pentru viitor. Biopsia sugerează cert că în contextul unui limfom cunoscut, apariția oricărui tip de neuropatie duce în mod obișnuit la suspiciunea de infiltrare tumorală, crioglobulinemie sau vasculită paranoplastică, sau, mai rar, o neuropatie secundară amiloidozei sau depunerii de imunoglobulină. Atunci când neuropatia apare până la diagnosticarea limfomului, infiltrarea tumorală poate fi dificil de diagnosticat din cauza prezentării sale „asemănătoare vasculitei”.

O altă întrebare ridicată de acest studiu este legătura dintre un anumit tip de limfom și un tip specific de neuropatie. Din nou, literatura de specialitate asociază limfomul Hodgkin doar cu neuropatie demielinizantă. În cadrul studiului totuși au fost observate două prezentări particulare: o formă predominant senzorială și o formă motorie predominant severă. Ambele au fost subacute. Neuropatia senzorială și polineuropatia demielinizantă inflamatorie senzorială/senzitivă, au fost raportate anterior în limfomul Hodgkin în literatura de specialitate. Neuronopatia motorie subacută a fost descrisă în limfomul Hodgkin, dar cu un curs benign, contrastând astfel, cursul sever din cazurile noastre. Totuși, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție, având în vedere numărul mic de pacienți din studiul nostru și natura heterogenă a tratamentelor administrate. Spre deosebire de alte studii, nu am observat niciun pacient cu polineuropatie simetrică axonală distală sau boală a neuronului motor. Figura 3.26 prezintă raportul dintre subtipul de limfom și regiunea afectată, confirmată EMG și exprimată în %.

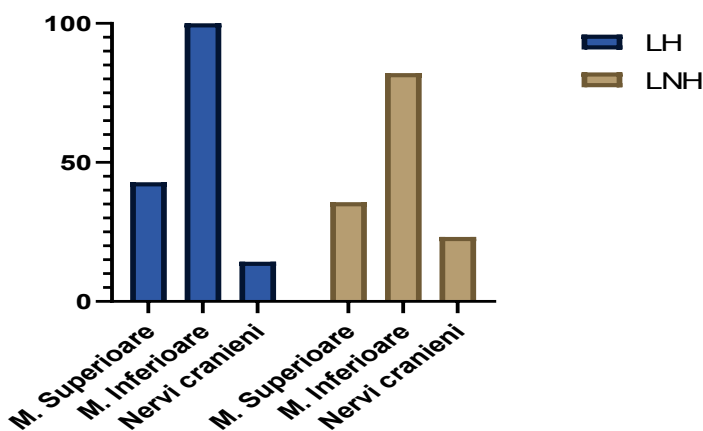


Fig. 3.26. Coraportul dintre subtipul de limfom și regiunea afectată

În baza simptomatologiei prezentate, neuropatii și leziuni de nervi cranieni de divers grad

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 3.27 reflectă corelația dintre subtipul clinic de limfom non-Hodgkin și tipul neuropatiei exprimat în procente.

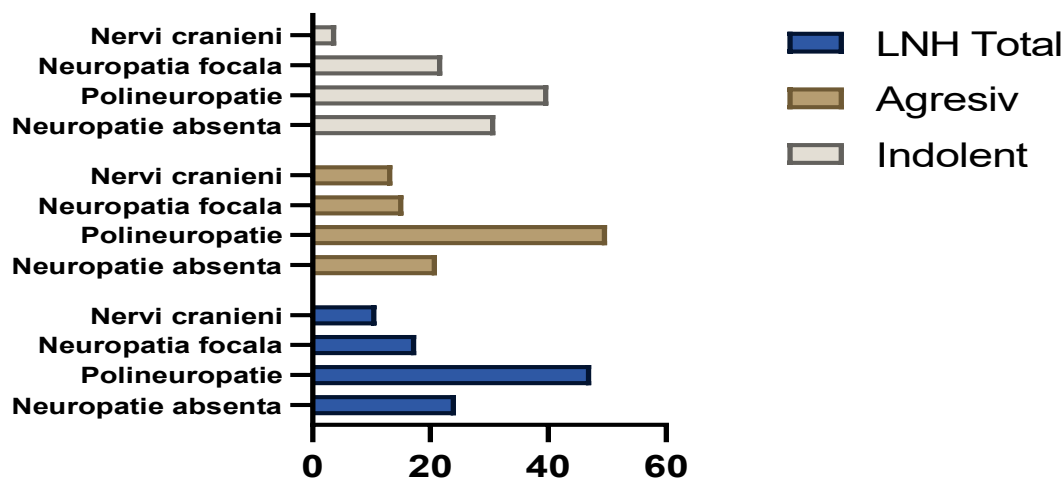


Fig. 3.27. Corelația dintre subtipul clinic de limfom non-Hodgkin și tipul neuropatiei exprimat în procente

Cu referință la evoluția clinică a subtipurilor histologice, aproximativ o treime din grupul de pacienți cu LNH indolent nu au prezentat nici un tip de leziuni ale sistemului nervos periferic. Polineuropatia senzitivă axonală a fost diagnosticată la 40,9% (9 pacienți, 95% ÎI 21,5-63,3%) din totalul pacienților cu LNH indolent, în timp ce 5 pacienți (22,7%, 95% ÎI 8,7-45,8%) au fost diagnosticați cu neuropatie focală. Leziuni ale nervilor cranieni au fost observate doar la un singur pacient (4,6%, 95% ÎI 0,24-24,9%). În LNH agresiv, un procent mai mare de pacienți păreau să prezinte semne de neuropatie (41 din 52, 78,9%, 95% ÎI 64,9-88,5%) în comparație cu pacienții cu LNH indolent (15 din 22, 68,1%, 95% ÎI 45,1-85,3%), dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 0,955$, GL=1, p = 0,33). Astfel, putem concluziona că incidența leziunilor sistemului nervos periferic în LNH crește odată cu severitatea bolii.

Sinteza la capitolul 3

Principalele rezultate și constatări ale studiului descoperite în cadrul cercetării sunt următoarele:

1. Cea mai frecventă forma clinică de afectare a sistemului nervos periferic a fost demonstrată în subgrupul pacienților cu LNH și s-a dovedit a fi polineuropatia senzitivă (47,3%, 95% ÎI 35,7-59,2%), urmată de neuropatia focală (17,6%, 95% ÎI 10-28,5%); Majoritatea pacienților (41,

- 65,1%, 95% ÎI 51,9-76,4%) au prezentat o neuropatie ușoară, indiferent de subtipul de limfom. Astfel, în ambele subtipuri, extremitățile inferioare au fost cel mai frecvent afectate (84,1%, 95% ÎI 72,2-91,7%);
2. Subiecții cu LH au prezentat semne de alterare nervoasă periferică doar în 38,9% de cazuri. Diferența dintre grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,0026$), cu un risc relativ (RR) de 2,5 pentru neuropatie cu LNH;
 3. Afectarea nervilor cranieni a fost mai puțin frecventă (10,8%, 95% ÎI 5,1-20,7%), cu o predominanță vădită în cazul pacienților cu LNH la o treime din pacienții incluși în studiu (38%). Neuropatia craniană în calitate de simptom inaugural de debut al limfomului malign, iar manifestările clinice neurologice au inclus în 13% cazuri focale și 18% cazuri de neuropatii craniene difuze asociate. Cea mai frecventă leziune limfomatoasă a nervilor cranieni a inclus nervul oculomotor comun și ramura mentonieră a nervului trigemen (*simptomul bărbiei înghețate*) (12,5%, 95% ÎI 5,6-24,7%);
 4. Pacienții au prezentat în principal slăbiciune musculară progresivă, dificultăți moderate în mersul pe scări, dificultăți în motricitatea fină și tulburări ale echilibrului și sensibilității. Durerea a fost raportată rar. Ataxia senzorială subtilă a fost adesea singura manifestare, iar debutul a fost insidios pentru majoritatea pacienților (81%);
 5. La pacienții cu LNH au prevalat „simptomele -” (68,9 %, interval de încredere (ÎI) 95%: 57-78,9%) versus „simptomele +” pozitive (66,2%, interval de încredere (ÎI) 95%: 54,2-76,5%). În cazul pacienților cu LH, proporția a fost inversă: (16,7%, interval de încredere (ÎI) 95%: 4,4-42,3%) au prezentat „simptome +” (11,1%, interval de încredere (ÎI) 95%: 1,9-36%). Diferența dintre grupuri este semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,0001$ pentru „simptome -” și $p = 0,0003$ pentru „simptome+”). Astfel, prezența simptomelor negative a fost asociată pacienților cu LNH, având un risc relativ (RR) de 1,6 (interval de încredere (ÎI) 95%: 1,3-2,2, testul Fisher $p < 0,0001$). În schimb, pacienții cu LH prezintă o prevalență semnificativ mai mică de afectare a sistemului nervos periferic, manifestată predominant clinic prin amorțire.
 6. Testele au arătat că simțul artromiokinetic a fost afectat la aproximativ 40,5% dintre pacienții cu LNH și la aproximativ 38,9% dintre cei cu LH.
 7. Nu au fost diferențe semnificative între grupurile comparate în ceea ce privește forța musculară sau reflexele.
 8. Într-o analiză univariată, vârsta, sexul, stadiul (local sau avansat) și prezența simptomelor B nu au prezentat nicio asociere semnificativă din punct de vedere statistic cu prezența sau absența neuropatiei pentru pacienții cu LNH; Cu toate acestea, vârsta mai înaintată a fost, în

mod previzibil, asociată cu o rată mai mare de neuropatie, majoritatea pacienților cu vârsta de peste 51 de ani prezentând leziuni de sistem nervos periferic (87,5%);

9. Există o corelație directă dintre expresia procesului canceros primar, a tipului de limfom și neuropatiile înregistrate. Astfel, formele blastice (agresive conform clasificărilor recente) ale limfoamelor non-Hodgkin sunt cele mai agresive și induc complicații serioase pe termen lung a pacienților care dezvoltă leziuni de sistem nervos periferic pe fundal de limfom. Mai mulți pacienți cu LNH agresiv au părut să manifeste semne de neuropatie (78,9%) în comparație cu LNH indolent (68,1%), dar diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,3284$). Acest fapt este confirmat și de scorul neuropatic al neuropatiilor diagnosticate.
10. Examenul electrofiziologic a confirmat în grupul de pacienți cu limfom non-Hodgkin, afectarea preponderentă în extremitățile inferioare în 44,6%, (95% ÎI 31,6-58,4%), polineuropatie în membrele superioare și inferioare în 23,2%, (95% ÎI 13,4-36,7%) și leziuni preponderent asociate de nervi cranieni.

Per ansamblu, rezultatele înregistrate oferă o înțelegere detaliată a afectării sistemului nervos periferic în cazul pacienților cu limfoame maligne și pot contribui la dezvoltarea unor strategii mai eficiente de diagnostic și tratament pentru această populație de pacienți.

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

4.1. Aprecierea calității vieții în neuropatiile asociate limfoamelor maligne

Evaluarea calității vieții (engl: *QoL*) pacienților incluși în prezenta cercetare reprezintă o componentă importantă pentru a înțelege impactul medical, psihologic și social al unei afecțiuni sau intervenții medicale asupra individului. Particularitatea acestui studiu clinic constă în faptul alterării duble a calității vieții acestor pacienți, care suferă de hemoblastoză, la care se asociază și leziuni frecvent invalidante de sistem nervos periferic. Astfel, înțelegerea modului în care pacienții cu limfoame maligne percep și experimentează viața lor prin prisma maladiilor asociate, permite a obține o perspectivă completă asupra beneficiilor și riscurilor pe termen lung.

În mod habitual, măsurarea calității vieții în cercetarea clinică poate fi realizată prin mai multe metode, iar utilizarea instrumentelor standardizate, cum ar fi chestionarele de autoraportare, este o practică frecventă și obișnuită. Exemple de instrumente frecvent utilizate pentru evaluarea calității vieții în cercetarea clinică includ:

- EQ-5D: instrument de autoraportare care evaluează calitatea vieții în cinci dimensiuni: mobilitate, auto-îngrijire, activități obișnuite, durere/neliniste și anxietate/depresie. Pacienții sunt rugați să-și evalueze starea lor în fiecare domeniu, iar rezultatele pot fi convertite într-un scor global al calității vieții.
- EORTC QLQ-C30: dezvoltat de Grupul European de Cercetare și Tratament al Cancerului (engl: *EORTC*), acest chestionar este destinat pacienților cu cancer și evaluează calitatea vieții într-o gamă largă de domenii, inclusiv funcționarea fizică, funcționarea socială, durerea, greață, vomă și altele.
- WHOQOL (engl: *World Health Organization Quality of Life*): o serie de instrumente dezvoltate de Organizația Mondială a Sănătății pentru a evalua calitatea vieții în diferite contexte, cum ar fi sănătatea mintală, sănătatea fizică, calitatea vieții la locul de muncă, etc.
- NeuroQoL (engl: *Neuropathy-and foot ulcer-specific quality of life instrument*): instrument de analiză relevant din punct de vedere clinic, care este fezabil din punct de vedere clinic și psihometric pentru a documenta calitatea vieții legate de sănătate (engl. *HRQL*) la pacienții cu polineuropatie diabetică, etc.

- SF-36 (engl. *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*): instrumentul de bază și unul dintre cel mai frecvent utilizat și în acest studiu.

Evaluarea calității vieții este, așadar, un instrument important pentru a obține o imagine cuprinzătoare și holistică a efectelor unei afecțiuni asupra pacienților în cercetarea clinică și pentru a asigura că preocupările pacienților sunt luate în considerare în procesul de tratament și îngrijire medicală. După analiza întregii game de instrumente accesibile de apreciere a calității vieții pacienților cu neuropatii asociate limfoamelor maligne, 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 percepută) 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.

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:

1. Capacitatea funcțională (engl: *Functional Capacity – FC sau Physical functioning*): se referă la evaluarea capacității fizice de a efectua diferite activități, cum ar fi mersul pe jos, ridicarea de obiecte grele, etc. (10 itemi);
2. Aspecte fizice (engl: *Physical Aspects – PA sau Role limit physical health*): rolurile fizice cu evaluarea impactului problemelor de sănătate asupra activităților fizice și a responsabilităților zilnice (4 itemi);
3. Durere (engl: *Pain - P*): durerea corporală cu evaluarea nivelului de durere și a disconfortului fizic (2 itemi);
4. Starea generală de sănătate (engl: *General Health Status - GHS*): se apreciază prin evaluare subiectivă a stării generale de sănătate (5 itemi);
5. Vitalitate (engl: *Vitality - VIT sau Energy/fatigue*:) cu măsurarea nivelului de energie și vitalitate (4 itemi);
6. Aspecte sociale (engl: *Social Aspects - SA*): funcționarea socială cu evaluarea capacității de a participa la activități sociale și relații interpersonale (2 itemi);
7. Aspecte emoționale (engl: *Emotional Aspects - EA sau Emotional well-being*): evaluarea impactului problemelor emoționale asupra activităților zilnice (3 itemi);
8. Sănătate mintală (engl. *Mental Health - MH*): starea mintală cu evaluarea stării emoționale și a bunăstării mintale (5 itemi).

Suplimentar a mai fost inclusă și o întrebare generală de evaluare a stării de sănătate

actuale, comparativă cu anul precedent.

Primele patru domenii (FC, PA, P și GHS) au evaluat sănătatea fizică, iar ultimele patru (VIT, SA, EA și MH) – sănătatea mintală. Această separare în două componente majore, fizică și mintală, a permis analiza generică a celor două aspecte implicate, care se pot prezenta în mod distinct în diverse patologii, inclusiv limfoamele maligne. Pentru a obține scorurile, întrebările au fost punctate conform unor reguli prestabilite. Ulterior, valorile întrebărilor au fost transformate în scoruri pentru opt domenii care variază pe o scară de la zero la 100, unde zero corespunde celei mai proaste stări de sănătate, iar 100 celei mai bune. În acest mod, analiza componentelor instrumentului SF-36 a inclus două concepte distincte măsurate de SF-36: o dimensiune fizică, reprezentată de Rezumatul componentei fizice (PCS), și o dimensiune mintală, reprezentată de Rezumatul componentei mintale (MCS). Calcularea măsurărilor sumare SF-36 PCS și MCS a necesitat utilizarea unor algoritmi speciali, strict controlați de o companie privată.

Rezultatele obținute din completarea chestionarului SF-36 au oferit astfel o înțelegere mai profundă a percepției pacienților examinați și diagnosticați cu neuropatii asociate limfoamelor maligne asupra sănătății lor și a impactului deficitului neurologic asupra diferitelor aspecte ale vieții lor. Astfel, a devenit posibil de a obține o imagine de ansamblu a stării generale de sănătate a pacienților.

Tabelul 4.1 prezintă rezultatele evaluării calității vieții în dependență de subtipul de limfom. Astfel, s-au comparat trei grupuri: un grup total de limfoame maligne (Engl. *Overall*), un grup cu LH și un grup cu LNH. Datele sunt prezentate sub forma unor caracteristici specifice și sunt însoțite de valorile lor de referință, intervalele de încredere (engl. *CI*) și valorile de *p* pentru testele statistice.

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
<i>Vârsta</i>	52 (12, 79)	34 (20, 79)	29, 43	55 (12, 79)	49, 57	<0.001
<i>Sex</i>						0.2
<i>F</i>	40 (43%)	10 (56%)	31%, 78%	30 (41%)	29%, 53%	
<i>M</i>	52 (57%)	8 (44%)	22%, 69%	44 (59%)	47%, 71%	
<i>Capacitate funcțională/ Physical functioning:</i>	70 (40, 100)	90 (50,100)	75, 95	60 (40,100)	60, 70	<0.001
<i>Aspecte fizice /Role limit (physical health)</i>	70 (40, 100)	85 (60,100)	75, 93	70 (40,100)	60, 70	<0.001
<i>Aspecte emoționale/ Role limit. (emotional prob.)</i>	70 (30, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (30,100)	65, 70	0.003

Caracteristici	TOTAL, N = 92 ¹	LH, N = 18 ¹	95% CI ²	LNH, N = 74 ¹	95% CI ²	P-valoare ³
<i>Vitalitate Energy/fatigue:</i>	70 (50, 100)	70 (50,100)	70, 85	60 (50,100)	60, 65	0.006
<i>Sănătate mintală / Emotional well-being:</i>	70 (40, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (40,100)	65, 75	0.004
<i>Aspecte sociale/ Social functioning:</i>	70 (50, 100)	80 (60,100)	75, 90	70 (50,100)	65, 75	0.029
<i>Durere / Pain:</i>	80 (40, 100)	95 (60,100)	85, 100	70 (40,100)	70, 80	0.001
<i>Starea generală de sănătate / General health:</i>	70 (40, 100)	85 (60,100)	75, 90	70 (40,100)	65, 75	0.005
<i>Schimbare de sănătate /Health change:</i>	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).

Din tabel putem observa că:

- Mediana vârstei este de 52 de ani (34 ani pentru LH și 55 pentru LNH), cu un interval de încredere de la 12 la 79 ani;
- Valoarea p este <0.001, ceea ce indică diferențe semnificative de vârstă între grupuri.
- În cazul distribuției de gen, nu există diferențe semnificative între grupuri, valoarea p = 0.2.
- Valorile p mici (<0.001) indică diferențe semnificative între grupuri în anumite domenii, cu precădere funcționalitatea și sănătatea fizică.

Figura 4.1 demonstrează prezentarea grafică a scorului SF-36 în dependență de subtipul de limfom inclus în studiu. Graficul redă valorile mediei și interval intercuartil (IQR). Domeniile studiate sunt explicate anterior în text și sunt listate în engleză, din cauza dificultății de operare în limba română a softului statistic *EpiInfo*.

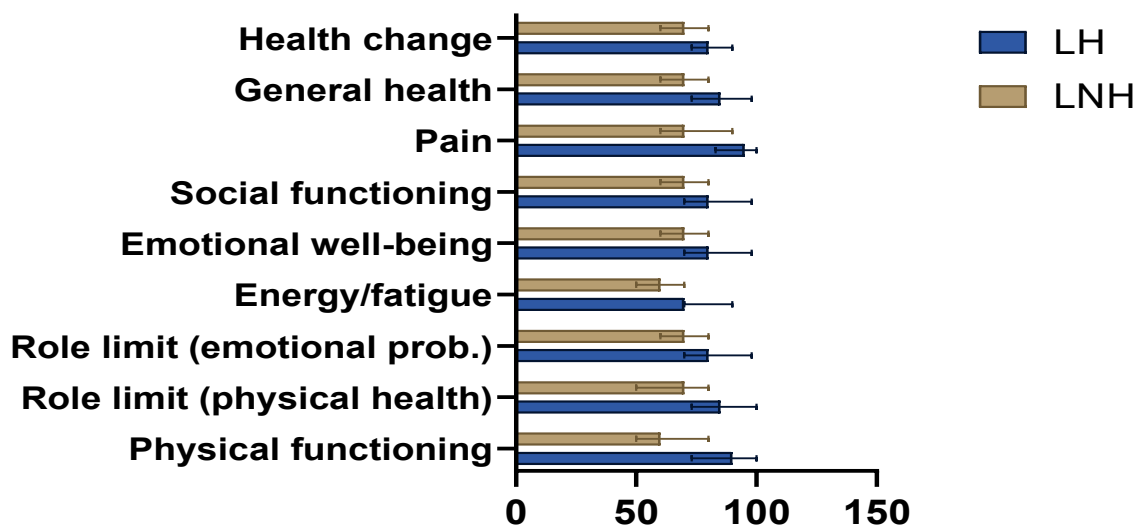


Fig. 4.1. Scorul SF-36 în dependență de subtipul de limfom

Tabelul 4.2 prezintă rezultatele unei comparații a domeniilor de evaluare a calității vieții și patru grupuri diferite de pacienți cu: (1) Neuropatie absentă, (2) Sindromul Guillain-Barré (SGB), (3) Polineuropatia Simetrică și (4) Neuropatia Focală. Datele sunt prezentate sub forma unor caracteristici specifice și sunt însoțite de valorile lor de referință, intervalele de încredere (ÎÎ) și valorile p pentru testele statistice.

Tabelul 4.2. Aprecierea calității vieții în dependență de tipul neuropatiei diagnosticate a pacienților cu limfoame

Caracteristici	Neur. Abs., N=29 ¹	95% ÎÎ ²	SGB N=36 ¹	95% ÎÎ ²	Polyn. sim, N=18 ¹	95% ÎÎ ²	Neur. foc, N=9 ¹	95% ÎÎ ²	p-val. ³
<i>Vârsta</i>	37 (20, 79)	35, 49	58 (20, 77)	49, 61	55 (12, 70)	45, 61	42 (33, 68)	39, 60	0.014
<i>Sex</i>									0.6
<i>F</i>	11 38%	21%, 58%	19 (53%)	36%, 69%	7 39%	18%, 64%	3 33%	9.0%, 69%	
<i>M</i>	18 62%	42%, 79%	17 (47%)	31%, 64%	11 61%	36%, 82%	6 67%	31%, 91%	
<i>Capacitate funcțională/ Physical functioning:</i>	90 (50, 100)	75, 90	60 (40, 100)	55, 70	60 (40, 100)	55, 75	70 (40, 100)	50, 85	0.001
<i>Aspecte fizice /Role limit (physical health)</i>	80 (50, 100)	75, 90	65 (40, 100)	60, 70	60 (40, 100)	55, 75	70 (40, 95)	55, 82	0.006
<i>Aspecte emoționale/ Role limit. (emotional prob.)</i>	80 (50, 100)	75, 90	65 (30, 100)	60, 70	65 (30, 100)	60, 75	70 (30, 100)	50, 80	0.004
<i>Vitalitate Energy/fatigue:</i>	80 (50, 100)	70, 85	60 (50, 100)	60, 70	60 (50, 80)	55, 65	70 (50, 70)	55, 70	0.003
<i>Sănătate mintală / Emotional well-being:</i>	80 (50, 100)	75, 90	70 (40, 100)	60, 70	70 (40, 100)	60, 75	70 (40, 100)	55, 85	0.003
<i>Aspecte sociale/ Social functioning:</i>	80 (50, 100)	75, 90	70 (50, 100)	60, 75	60 (50, 100)	60, 75	80 (50, 100)	65, 90	<0.001
<i>Durere / Pain:</i>	90 (50, 100)	80, 95	70 (40, 100)	65, 75	70 (50, 100)	65, 85	70 (50, 100)	60, 90	0.009
<i>Starea generală de sănătate / General health:</i>	80 (50, 100)	75, 90	70 (40, 100)	65, 75	60 (40, 100)	55, 75	70 (40, 80)	55, 80	0.003
<i>Schimbare de sănătate /Health change:</i>	80 (50, 100)	75, 90	70 (40, 100)	65, 75	70 (40, 90)	60, 75	80 (40, 80)	60, 80	0.003

Notă: ¹Mediana (engl. Median Range); n (%); n (%), ²ÎÎ (engl. Confidence Interval) - interval de încredere, testul de ranking sumativ, ³test sumar de ranking Kruskal-Wallis, test exact Fisher.

Mediana vârstei pentru fiecare grup este prezentată împreună cu intervalele de încredere, iar valorile p sugerează că există o diferență semnificativă de vârstă între grupuri (p = 0, 014).

Valorile p pentru particularitățile de gen sugerează că nu există diferențe semnificative în distribuția de gen între grupuri. Fiecare domeniu al calității vieții (funcționarea fizică, limitări ale rolului fizic, limitări ale rolului emoțional, energie/oboseală, bunăstarea emoțională, funcționarea socială, durerea, starea generală de sănătate și schimbarea sănătății) are valorile de referință pentru fiecare grup, împreună cu intervalele de încredere și valorile p pentru comparația între ele. Astfel, conform datelor obținute, valorile p sugerează că există diferențe semnificative între grupuri în majoritatea domeniilor legate de sănătate, cu precădere funcționarea fizică, rolul limitat (atât fizic cât și emoțional), nivelul de energie/oboseală, bunăstarea emoțională, funcționarea socială, durerea, starea generală de sănătate și schimbarea sănătății.

Tabelul 4.3 prezintă rezultatele comparației domeniilor de evaluare a calității vieții pacienții cu și fără neuropatie (abs/prez).

Tabelul. 4.3 Aprecierea calității vieții în dependență de prezența și absența neuropatiei diagnosticate

Caracteristici	Neuropatie abs, N = 29 ¹	95% Î ²	Neuropatie prez, N = 63 ¹	95% Î ²	p-val. ³
<i>Vârstă</i>	37 (32, 51)	35, 49	56 (42, 65)	49, 58	0.002
<i>Sex</i>					0.5
<i>F</i>	11 (38%)	21%, 58%	29 (46%)	34%, 59%	
<i>M</i>	18 (62%)	42%, 79%	34 (54%)	41%, 66%	
<i>Capacitate funcțională/ Physical functioning:</i>	90 (60, 100)	75, 90	60 (50, 75)	60, 70	<0.001
<i>Aspecte fizice /Role limit (physical health)</i>	80 (70, 100)	75, 90	70 (50, 75)	60, 70	<0.001
<i>Aspecte emoționale/ Role limit. (emotional prob.)</i>	80 (70, 100)	75, 90	70 (60, 80)	60, 70	<0.001
<i>Vitalitate Energy/fatigue:</i>	80 (60, 90)	70, 85	60 (50, 70)	60, 65	<0.001
<i>Sănătate mintală / Emotional well-being:</i>	80 (70, 100)	75, 90	70 (60, 70)	65, 70	<0.001
<i>Aspecte sociale/ Social functioning:</i>	80 (70, 100)	75, 90	70 (60, 80)	65, 75	<0.001
<i>Durere / Pain:</i>	90 (80, 100)	80, 95	70 (60, 90)	65, 75	<0.001
<i>Starea generală de sănătate / General health:</i>	80 (70, 100)	75, 90	70 (60, 80)	65, 70	<0.001
<i>Schimbare de sănătate /Health change:</i>	80 (70, 90)	75, 90	70 (60, 80)	65, 75	<0.001

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

Tabelul conține rezultatele unei comparații între două grupuri de pacienți: cu neuropatie absentă și cu neuropatie prezentă. Datele includ caracteristici demografice și scoruri pentru diferite domenii ale calității vieții, împreună cu intervalele de încredere și valorile p pentru testele statistice. Astfel pentru parametrul de vârstă:

- Mediana vârstei în grupul cu neuropatie absentă este de 37 de ani, cu un interval de încredere

de la 32 la 51, pe când în grupul cu neuropatie prezentă, mediana vârstei este de 56 de ani, cu un interval de încredere de la 42 la 65.

- Valoarea p este 0.002, ceea ce indică o diferență statistic semnificativă între vârstele celor două grupuri.
- În distribuția de gen între grupuri nu există diferențe semnificative.
- Valorile p mici (<0.001) indică diferențe semnificative în toate domeniile legate de sănătate între grupuri.

Astfel, există diferențe semnificative între grupurile cu neuropatie absentă și neuropatie prezentă în ceea ce privește vârsta și toate domeniile legate de sănătate evaluate. Valorile p scăzute indică că aceste diferențe sunt statistic semnificative iar intervalele de încredere oferă o măsură a preciziei estimărilor.

Figura 4.2 prezintă ilustrarea grafică a scorului SF-36 după criteriul de prezență/absență a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne. Graficul reprezintă mediana și 95% interval de încredere. Toate diferențele constatate au fost statistic semnificative, indicând o alterare a calității vieții pacienților cu limfoame maligne la asocierea leziunilor de sistem nervos periferic.

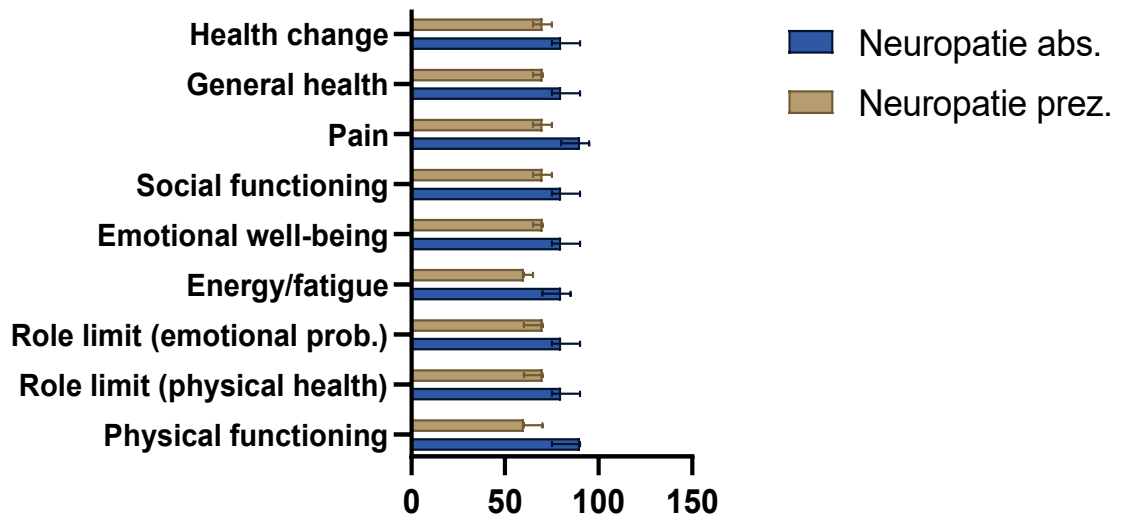


Fig. 4.2. Scoruri SF-36 în dependență de prezența /absența neuropatiilor asociate LM

În concluzie, evaluarea calității vieții în cercetarea clinică a permis următoarele avantaje:

- perspectiva pacientului: a devenit posibilă obținerea unei perspective subiective a pacienților cu privire la experiențele lor și impactul asupra vieții lor;
- bază pentru luarea deciziilor: rezultatele evaluării calității vieții au fost utilizate pentru a ajuta decizii informate cu privire la diagnostic, tratamente și opțiuni medicale;
- comparabilitate: a permis comparația calității vieții între diferite grupuri de pacienți sau în diferite stadii ale bolii;

- evaluarea eficacității tratamentului: schimbările în scorurile calității au reflecta eficacitatea examenului electrofiziologic în depistarea timpurie și diagnosticare neuropatiilor limfomatoase;
- aspecte economice și sociale: evaluarea calității vieții indirect a contribuit la înțelegerea impactului economic și social atât a limfomului, cât și a leziunilor asociate de sistem nervos periferic.

Astfel, per ansamblu, 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 examinate

La baza determinării fenotipice și funcționale a variantelor clinice de neuropatii dezvoltate în cadrul limfoamelor maligne se află analiza comparativă detaliată a simptomelor clinice neuropatice asociate acestora, în coraport cu rezultatele tuturor testărilor diagnostice funcționale și paraclinice la care a fost supus pacientul, prezentate exhaustiv în capitolul 3.

Corelația dintre expresia clinică a neuropatiilor limfomatoase și calitatea vieții la acești pacienți a depistat diferențe semnificative între grupurile cu neuropatie absentă și neuropatie prezentă în ceea ce privește vârsta și domeniile de funcționarea fizică, rolul limitat (atât fizic, cât și emoțional), nivelul de energie/oboseală, bunăstarea emoțională, funcționarea socială, durerea, starea generală de sănătate și schimbarea sănătății (Tabelul 4.3). Valorile p scăzute indică diferențe ce sunt statistic semnificative, iar intervalele de încredere oferă o măsură a preciziei estimărilor.

Astfel, analizate în ansamblu, contrapunerea sumativă a variabilele funcționale, clinice și paraclinice: în limfoamelor maligne, a permis structurarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate acestor limfoame în următoarele categorii fenotipice, prezentate în Tabelul 4.4.

4.3. Descrierea grupurilor clinice fenotipice de neuropatii asociate limfoamelor maligne

În baza structurării fenotipice și funcționale a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne, prezentate în Tabelul 4.4 au fost descrise și dezvoltate situațiile clinice cele mai tipice de alterare limfomatoasă a sistemului nervos periferic. Mai jos, în Tabelul 4.5 urmează descrierea a 4 grupări fenotipice (A, B, C și D) de modele clinice, cel mai frecvent diagnosticate în cadrul neuropatiilor asociate limfoamelor maligne.

Tabelul 4.4. Structurarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii

asociate limfoamelor maligne

I.	După tipul de implicare nervoasă:	
1.	FOCAL	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) infiltrație neoplastică
		(2) ischemic (vasculitic)
		(3) compresiv
		(4) tunel
		(5) traumatic
2.	MULTIFOCAL	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) limfom intravascular
		(2) ischemic (vasculitic)
3.	SIMETRIC: <i>Polineuropatie proximală simetrică senzomotorie</i>	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) imun mediata
		(2) toxică
		(3) deficiente nutritive
II.	După tipul fibrelor alterate:	
1.	PUR SENZORII:	<i>Neuronopatie limfomatoasă senzorie</i>
2.	SENZOMOTORII	
3.	MOTORII	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) paraneoplazic
		(2) toxic chimioterapic
		(3) deficiente nutritive
4.	CU IMPLICAREA FIBRELOR VEGETATIVE:	
	<i>Polineuropatie distală, simetrică, axonală, senzomotorie</i>	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) limfoproliferativ
		(2) toxic chimioterapic <i>Vincristina</i>
		(3) deficiente nutritive
III.	După modalitatea de instalare:	
1.	ABRUPT/ACUT (pe parcursul a câteva zile)	
	<i>Neuropatii craniene și focale periferice</i>	
	<i>Mecanism potențial de instalare:</i>	(1) ischemie
		(2) compresie:
		○ hemoragică
		○ edematoasă
		○ directă externă
		(3) deficiente asociate stărilor terminale
2.	SUBACUT (pe parcursul la săptămâni – luni)	
		(1) paraneoplazic
		(2) medicație toxică
		(3) deficiente nutritive
		(4) metabolică
		(5) PDIC
	RECURENTA	
	<i>Polineuropatie simetrică distală</i>	
		(1) SGB
		(2) PDIC
		(3) Toxice

Tabelul 4.5. Descrierea grupărilor fenotipice clinice a neuropatiilor asociate limfoamelor

maligne

SITUAȚIA A: *Neuronopatie limfomatoasă senzorie*

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.

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.

SITUAȚIA B: *Polineuropatie distală, simetrică, axonală, senzomotorie*

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 furnicături), hipoestezie (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.

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.

Criteriile electrofiziologice pentru diagnostic rămân neschimbate și sunt aceleași ca și 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.

SITUAȚIA C: *Polineuropatie proximală simetrică senzomotorie*

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

1. Afectarea membrilor 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 scării.

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 intermediare sau distale normale. Vitezele de conducere senzitive uzual pot fi diminuate.

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. Iată cum pot apărea aceste neuropatii:

1. Simetrie într-o manieră asimetrică și poate afecta diverse părți ale corpului. 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 multitrunchulare (afectare a mai multor trunchiuri nervoase), monomelice (afectare la nivelul unui singur membru) și plexice (afectare a plexurilor nervoase).

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 a fost observată cu slăbiciune asimetrică atât distală, cât 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.

Mai jos urmează descrierea la o serie de cazuri clinice de prezentare a grupurilor fenotipice descrise mai sus:

Caz clinic SITUAȚIA A: *Neuronopatie limfomatoasă senzorie*

Pacienta A., este o femeie cu vârsta de 57 de ani, se prezintă cu furnicături progresive și

dezechilibru în mers. Pe parcursul a 3 săptămâni a dezvoltat dureri neuropatice severe în mâini și picioare. Simptomele au debutat cu câteva zile, anticipând momentul adresării și au progresat rapid. Aceste simptome au apărut în cadrul unui sindrom astenic moderat, cu evoluție progresivă pe parcursul a mai multor luni, însoțite de inapetență, subfebrilitate preponderent spre seară, remarcată preponderent pe parcursul ultimei săptămâni. Subfebrilitatea a coincis cu apariția unor nodozități mobile și indolore la palpare în regiunea supra- și infraclaviculară dreaptă. A mers incipient la un spital extern, unde a efectuat o rezonanță magnetică normală a coloanei cervicale/toracale/lombare (C/T/L). Puncția lombară a relevat o ușoară creștere a proteinelor în lichidul cefalorahidian (LCR). A revenit acasă, unde starea ei de sănătate s-a înrăutățit timp de o săptămână, ajungând în punctul în care nu mai putea să meargă, prezentându-se la medicul de familie, care a redirecționat-o la Policlinica Institutului Oncologic. La momentul examenului primar, pacienta se plângea că simte furnicături în torso și pe față, pe lângă furnicăturile resimțite anterior pe extremitățile sale. Din istoricul medical precedent, pacienta suferă de anxietate, atacuri periodice de panică, hipertensiune arterială, dislipidemie. Medicație administrată: alprazolam, atorvastatin, lisinopril. Istoric familial: cancer de colon pe linia maternă. Puncția cu analiza morfologică a biopsatului din ganglionul supraclavicular a confirmat diagnosticul morfologic de Limfom non-Hodgkin limfoblastic, stadiu III B, varianta agresivă, conform clasificării moderne. Examenul neurologic la momentul spitalizării în Secția hematologie:

- Examen al nervilor cranieni: Normal
- Examen motor: Normal, cu excepția dificultăților pacientului de a menține contracția musculară.
- Examen senzorial:
 - Sensibilitate la înțepături redusă la nivelul ambelor extremități superioare și inferioare.
 - Lipsa senzației de vibrație la degetele de la picioare, absența la nivelul gleznelor și intactă la nivelul extremităților superioare.
 - Propriocepție semnificativ afectată la nivelul degetelor de la picioare și glezne.
- Reflexe: 2+ în brațe și absente în picioare
- Mers: cu mare dificultate.

Forța musculară este normală conform Scalei de Evaluare a Forței Musculare (MRC), și nu se observă atrofie musculară. Examenul general nu evidențiază particularități.

Analizele de laborator, inclusiv testele pentru anticorpii anti-neuronali și serologia pentru boli infecțioase, au rezultate negative. De asemenea, s-a efectuat un examen de stimulodectție pentru nervii senzitivi și motori, depistându-se latența distală în fibrele sensorii n. median <3,6 ms și amplitudine >15mV; fibrele sensorii n. ulnar <3,1 ms și amplitudine >10 mV; fibrele sensorii n.

radial <2,8 ms și amplitudine >20 mV; fibrele sensorii n. sural <4,6 ms și amplitudine >6 mV. Conductibilitatea motorie în fibrele motorii ale n. median a relevat o amplitudine de potențial de 5,4 mV la nivelul articulației stilocarporadiale și 5,1 mV la nivelul cotului. Pentru n. ulnar, amplitudinea la nivelul articulației stilocarporadiale a fost de 7,3 mV și 6,3 mV la nivelul cotului. Pentru n. peroneu, amplitudinea a constituit 2,7 mV pentru piciorul drept și 3,0 mV pentru piciorul stâng; pentru n. tibial 6,5 mV la nivelul maleolelor și 5,3 mV fossa poplitea pentru piciorul drept și 9,8 la nivelul maleolelor și 7,7 mV fossa poplitea pentru piciorul stâng.

Diagnostic: *Neuronopatie senzorială cauzată de leziuni la ganglionii rădăcinilor dorsale și/sau ganglionii trigemeni Gasser.*

Prezentare clinică cu triada clasică:

- Ataxie debutantă timpuriu;
- Deficite senzoriale multifocale și asimetrice;
- Forța musculară prezervată.

Caz clinic SITUAȚIA B: polineuropatie distală, simetrică, axonală, senzomotorie

Un bărbat M., cu vârsta de 67 de ani, prezintă un debut treptat al simptomelor cum ar fi amorțeală, senzație de constricție și arsură la nivelul tălpilor picioarelor, însoțite de instabilitate posturală confirmată de Romberg pozitiv. Aceste simptome au apărut în contextul unui sindrom astenic moderat, cu o evoluție progresivă, și au fost însoțite de o scădere semnificativă a poftei de mâncare și febră ușoară în ultimele două săptămâni, până când a consultat medicul de familie. În plus, a observat o umflătură semnificativă în fosa axilară dreaptă, de dimensiunea unui ou de prepeliță, care a crescut în dimensiune. În timp, a remarcat câteva umflături similare în regiunea supraclaviculară dreaptă. Cu excepția creșterii progresive a volumului masei tumorale în fosa axilară dreaptă și supraclaviculară, a menționat transpirații abundente, în special pe timp de noapte, și a raportat o pierdere în greutate de 5 kilograme în ultima lună. La trei luni de la debutul simptomelor, pacientul a început să simtă amorțeală și în membrele superioare. Examenul obiectiv al pacientului nu a elucidat deficit motor, modificări trofice la nivelul pielii, hiperhidroză sau anhidroză. În examinarea clinică, reflexele osteotendinoase sunt absente la nivelul membrelor inferioare și prezente la nivelul membrelor superioare. Funcția nervilor cranieni intactă. Pacientul prezintă hipoestezie în formă de mănuși și ciorapi și o senzație de amorțeală diminuată la nivelul degetelor. Forța musculară este normală conform Scalei de Evaluare a Forței Musculare (MRC), și nu se observă atrofie musculară. Examenul general este fără particularități. Analizele de laborator, inclusiv testele pentru anticorpii antineuronali și serologia pentru boli infecțioase, au indicat rezultate negative. A fost efectuată puncția cu analiza morfologică a biopstatului din

ganglionul axilar, care a confirmat diagnosticul morfologic de Limfom non-Hodgkin limfoblastic, stadiu IIIA, varianta agresivă, conform clasificării moderne. A fost efectuat un examen de stimulodetecție pentru nervii senzitivi și motori, depistându-se valorile anormale în fibrele senzitive ale nervilor periferici, prezentate în Tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi

Nervul alterat	Latența senzorie distală (milisec.)	Amplitudine (microvolți)
Median sin, deget II	3.3	7
Median dx, deget II	3.2	8
Ulnar sin	2.5	3
Ulnar dx	2.7	6
Radial sin	2.5	7
Radial dx	2.4	11
Fibular sin	3.1	9
Fibular dx	3.2	7
Sural sin	3.6	8
Sural dx	3.7	7

Nota: cu Bold sunt indicate valorile patologice ms: milisecunde; mV: milivolți

Precum se anticipase, parametrii latenței senzoriale distale și amplitudinii sunt afectați pentru fiecare nerv alterat. Schimbările variază în funcție de localizarea nervilor afectați, înregistrând următoarele modificări:

1. Latența senzorie distală (milisecunde) este ușor crescută sau normală, în special în stadiile incipiente ale bolii. Acest lucru se datorează faptului că deteriorarea axonilor poate determina o încetinire a conducerii nervoase.

2. Amplitudinea (microvolți) este redusă. Deteriorarea axonilor duce la o scădere a numărului de fibre nervoase care transmit semnalele senzoriale, ceea ce afectează amplitudinea răspunsului înregistrat și indică astfel o posibilă pierdere de fibre nervoase funcționale.

Caz clinic SITUAȚIA C: Polineuropatie proximală simetrică senzomotorie

Bărbatul C. în vârstă de 39 de ani, cu 3 luni înainte de prezentare la medic, a observat umflături la nivelul picioarelor și dificultate în a-și ridica piciorul stâng atunci când urca în camioneta sa. Simptomele au progresat până la slăbiciune la nivelul picioarelor atât proximal, cât și distal, și pierdere de sensibilitate, care s-a extins progresiv până la genunchi. A raportat un dezechilibru progresiv de mers și a avut nevoie de ajutor la transportarea sa la spital. În anamneză a suportat episoade periodice cu diverse durate de dureri abdominale, de intensitate moderată și disfuncție erectilă. Studiile electrodiagnostice au demonstrat o neuropatie periferică axonală dependentă de lungime, mai pronunțată decât elemente neurografice sugestive unei demielinizării, fără evidențe de bloc de conducere sau dispersie temporală. Se atestă diminuarea amplitudinii

răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor pollicis brevis - 3,5 mV la stimulare electrică distală (la nivelul mansetelor) și 3,3 mV - la stimulare proximală (la nivelul cotului). Latența distală normală - 4,0 ms. Viteza de conducere motorie nu este modificată - 57 m/s. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. ulnar atestă amplitudinea răspunsului muscular complex pe m. abductor digiti minimi este sub nivelul limitei inferioare a valorilor normale - 3,8 mV. Viteza de conducere este nemodificată - 61 m/s. Latența distală de asemenea este în limitele normale - 3,5 ms. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. tibial a relevat diminuarea semnificativă a amplitudinii potențialului înregistrat pe m. abductor hallucis - 1,3 mV la stimulare distală și 0,8 mV - la stimulare proximală pe fundal de latență distală și în limitele normalului - 5,5 ms și viteză de conducere în fibrele motorii nesemnificativ diminuată - 36 m/s. Puncția lombară a evidențiat un nivel crescut de proteină (235 mg/dL) iar hemograma a evidențiat trombocitoză (număr de trombocite 1.349.000 celule/mm³, normal <327.000 celule/mm³). Electroforeza proteinelor serice a fost în limite normale. Diagnostic sugestiv pentru *polineuropatie proximală simetrică senzomotorie și gammapatie monoclonala?*

Caz clinic SITUAȚIA D: Neuropatii focale/multifocale

Pacienta R., cu vârsta de 55 de ani, acuza la momentul adresării în Clinica de neurologie, fatigabilitate instalată progresiv în ultima lună, mai accentuată în a doua parte a zilei, slăbiciune musculară moderată și senzații anormale în zona mâinii stângi. Simptomele au debutat progresiv în ultimele luni afectând incipient doar mâna stângă. Slăbiciune musculară a fost raportată preponderent ca dificultăți de apucare a obiectelor și slăbiciune la nivelul palmei stângi, pe fondal de o durere constantă, înțepătoare, localizată în zona afectată. Pacienta a observat în ultima săptămână, de asemenea, dificultăți moderate în coordonare și echilibru, precum și dureri crescânde la nivelul membrelor inferioare. Examinarea neurologică a evidențiat slăbiciune musculară la nivelul mâinii stângi și dificultăți în efectuarea mișcărilor fine ale degetelor, cu slăbiciune musculară moderată ale ambelor picioare, mai pronunțată în regiunea distală. Reflexele osteotendinoase erau diminuate la nivelul membrelor inferioare, cu reflex stilocarporadial abolit din stânga. Sensibilitatea vibratorie precum și discriminarea tactilă au fost flagrant afectate la picioare (2 secunde pentru simțul vibratorii la ambele picioare și 5 secunde pentru mâna stângă).

Investigațiile neurofiziologice de conducere nervoasă și electromiografia a elucidat leziuni periferice axonale cu potențialele de acțiune compuse (CMAP) reduse în fibrele motori ale nervilor ulnar și median a mâinii stângi, precum și reducerea potențialelor de acțiune ale fibrelor senzorii (SNAP) în aceeași nervi. Vitezele de conducere nervoasă au fost normale în membrele superioare, sugerând o afectare predominant axonală. Vitezele de conducere a nervilor picioarelor (n. tibial și

peroneu) au fost interpretate ca nesemnificativ reduse. Astfel, a fost atestată diminuarea amplitudinii răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor pollicis brevis - 3,9 mV la stimulare electrică distală (la nivelul mansetelor) și 3,3 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. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. ulnar a determinat 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 - 3,7 mV. Viteza de propagare a impulsului nu este modificată - 63 m/s. Latența distală de asemenea este în limitele normale - 3,5 ms. Conductibilitatea în fibrele motorii ale n. tibial a elucidat diminuarea semnificativă a amplitudinii răspunsului muscular complex înregistrat de pe m. abductor hallucis - 1,6 mV la stimulare distală și 0,8 mV - la stimulare proximală pe fundal de latență distală și în limitele normalului - 5,6 ms și viteză de conducere în fibrele motorii nesemnificativ diminuată - 34 m/s.

Deoarece analiza sângelui periferic a depistat o valoare marcată elevată a valorilor VSH (Viteza de sedimentare a hematiilor) de 38 mm/oră, pacienta a fost referințată pentru excluderea unei malignități adiacente la Institutul Oncologic. Pacienta a fost diagnosticată primar cu limfom malign non-Hodgkin indolent de tip difuz, cu celule mari B, stadiul III B la nivelul ganglionilor limfatici din zona pelvină, confirmat imagistic prin rezonanță magnetică (RMN) la nivelul plexului lombosacral. Durerea constantă, înțepătoare, localizată în zona palmei, sugestivă pentru un posibil mecanism de alterare vasculitică a nervilor. Realizarea unei biopsii nervoase pentru confirmarea diagnosticului nu a fost posibil de efectuat.

4.4. Algoritm optimizat de evaluare și diagnostic a neuropatiilor asociate limfoamelor maligne

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 4.3 reflectă principalele etape necesare unui diagnostic de neuropatie, suspectat la examenul primar al unui pacient diagnosticat cu limfom malign depistat primar, până la debutul terapiei anti limfom.

**Pacienți cu limfom malign primar depistat și semne potențial neuropatice
(Istoric și Examen obiectiv primar)**

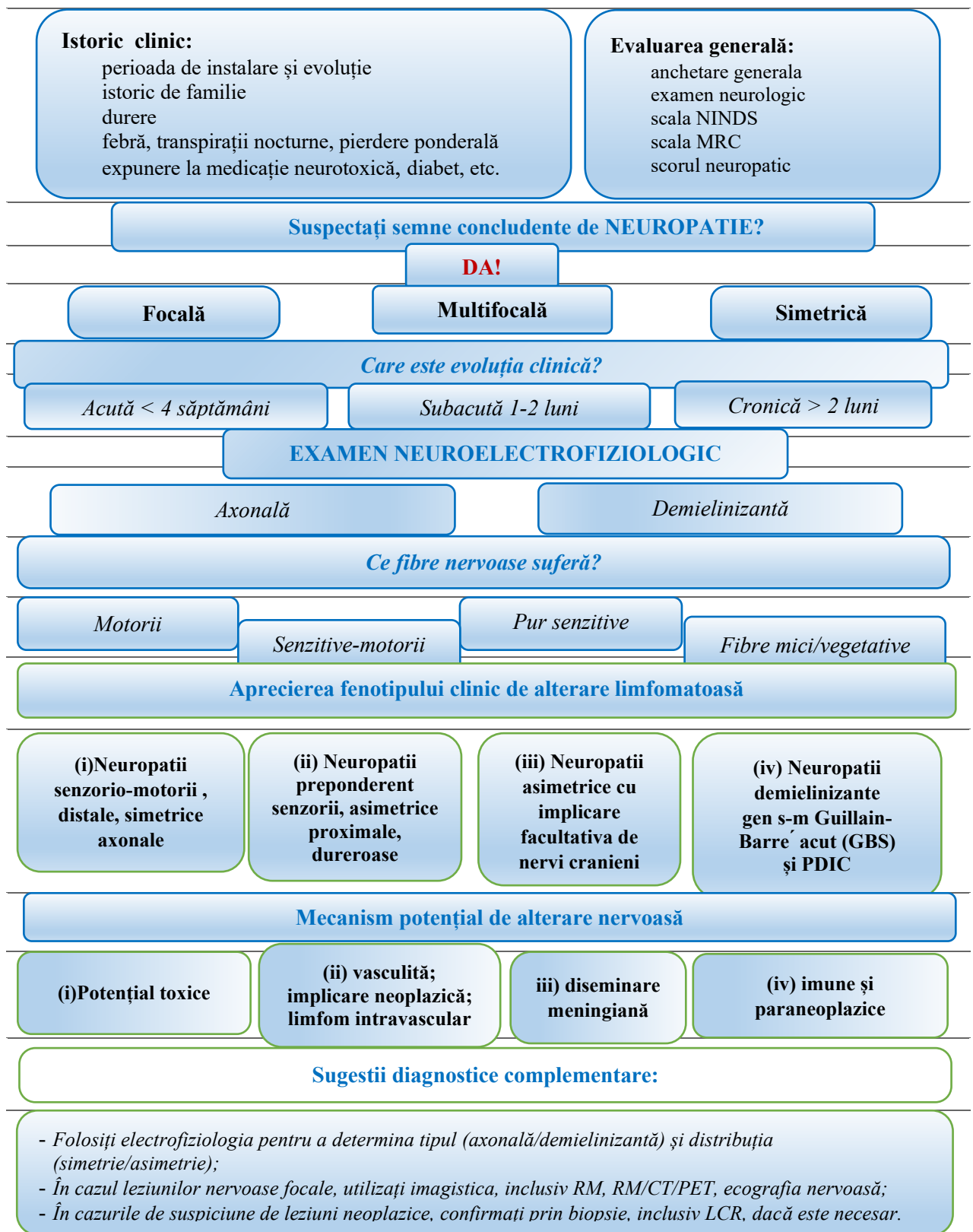


Fig. 4.3. Algoritm de diagnostic al fenotipurilor clasice de prezentare clinică și diagnostic al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne

Sinteza la capitolul 4

1. Aprecierea calității vieții pacienților incluși în cercetarea clinică reprezintă o

componentă importantă în înțelegerea impactului medical, psihologic și social al limfoamelor maligne în general, și al neuropatiilor asociate acestora în particular. Astfel, au fost analizate două concepte distincte măsurate de SF-36: o dimensiune fizică, reprezentată de Rezumatul componentei fizice (PCS), și o dimensiune mintală, reprezentată de componenta mintală (MCS).

2. Conform datelor obținute, valorile p mici (<0.001) sugerează că există diferențe semnificative între grupuri în majoritatea domeniilor legate de sănătate, cu precădere funcționarea fizică, rolul limitat (atât fizic cât și emoțional), nivelul de energie/oboseală, bunăstarea emoțională, funcționarea socială, durerea, starea generală de sănătate și schimbarea sănătății.

3. Există diferențe semnificative între grupurile cu neuropatie absentă și neuropatie prezentă: ($\chi^2 = 9,077$, $GL = 1$, $p = 0,0026$), 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 și toate domeniile legate de sănătate evaluate, a fost asociată, cu o rată mai mare de neuropatie, majoritatea pacienților cu alterare neurologică fiind peste 51 de ani (87,5%, interval de încredere (ÎI) 95%: 74-94,8%). Într-o analiză univariabilă, acest aspect a fost semnificativ din punct de vedere statistic (odds ratio (OR) = 1,05, interval de încredere (ÎI) 95%: 1,02-1,08, $p = 0,0032$). Prin urmare, este clar că atât prezența neuropatiei cât și înaintarea în vârstă au un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților în această privință.

4. Determinarea fenotipică și funcțională a variantelor clinice de neuropatii asociate limfoamelor maligne în funcție de variabilele funcționale, clinice și paraclinice examinate a fost efectuată compararea sumativă a parametrilor de calcul al scorului neuropatic, rezultatele căreia au fost analizate și în contextul screening-ului neuroelectrofiziologic, a probelor funcționale de diagnostic și a criteriilor de evaluare a calității vieții pacienților incluși în studiu.

5. În baza analizei statistice comparative a studiului, s-a demonstrat o superioritate semnificativă a *polineuropatiei distale, simetrice, axonale, senzomotorii* (SITUAȚIA B), diagnosticată în 47,3% cazuri, ca cea mai frecventă formă clinică fenotipică de neuropatii asociate limfoamelor maligne, urmată de neuropatia focală (17,6%). Cel mai frecvent s-a depistat cazul clinic cu slăbiciune asimetrică și distală și proximală cu alterare senzorială, iar în favoarea cazului canceros este modelul de pierdere proprioceptivă, descris în literatura de specialitate ca modelul cancerului.

6. Toți pacienții cu neuropatie exprimată clinic au fost confirmați prin examenul electrofiziologic. Cu toate acestea, 17,9% dintre pacienții cu LNH au manifestat semne de alterare nervoasă periferică, exclusiv la examenul electrofiziologic în absența oricărui simptom clinic, valorificând astfel examenul electrofiziologic în estimarea precoce a suferinței sistemului nervos periferic în limfoamele maligne.

7. În majoritatea cazurilor, mecanismul de implicare nervoasă periferică a fost legat de infiltrarea limfomatoasă și compresia mecanică a nervilor periferici de mase tumorale limfomatoase. Acest tip de neuropatie periferică este cauzat preponderent de distrugerea fibrelor nervoase de către celulele limfomatoase.

8. Rezultatele studiului au permis elaborarea, fundamentarea științifică și implementarea în practică a unui algoritm optimizat de evaluare și diagnostic al pacienților cu limfom malign și neuropatii asociate, cu elucidarea relației între prezența electrofiziologică a neuropatiei și evoluția clinică a acesteia.

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 neuropatiilor 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 devreme posibil. Astfel, examinarea extrem de facilă a sensibilității vibratorii cu camertonul medical și diminuarea sau abolirea reflexului achilian este deja un indiciu serios de prezență a neuropatiei.

4. Examinarea de stimulodectție 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 suspjecție de alterare a sistemului nervos periferic.

BIBLIOGRAFIE

1. ABBAFATI, C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2019 Lancet (2020).
2. AL-ATTAS AA, ALDAYEL AY, AL NAJJAR SA, ALKHONEZAN SM. Guillain-Barré Syndrome Heraldng the Diagnosis of Hodgkin Lymphoma: A Case Report. Case Rep Neurol., PMID: 33250750, 2020, pp. 365-372.
3. 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.
4. 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.
5. AMATO, A., ROPPER, A. Sensory Ganglionopathy NEJM, 2020, 338:1657-62.
6. ANTOINE, J., CAMDESSANCHÉ, J. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. Lancet Neurol. 2007, (1):75-86. Review. Erratum in: Lancet Neurol., 2007.
7. 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.
8. AZOICĂI, D., BOICULESE, L., PISICĂ - DONOSE, G. *Noțiuni de metodologie epidemiologică și statistică medicală*. 2001, pp. 501-508, ISSN 0001-723X.
9. BAEHRING, J, BATCHELOR, T. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. In: *Cancer J*. 2012, no.18, pp. 463-468.
10. BAROHN, R. J., AMATO, A. A. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. In: *Neurol Clin*. 2013, no. 31(2), pp. 343–361, ISSN 07338619.
11. 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.
12. BATALLER, L, DALMAU, J. Paraneoplastic disorders of the nervous system. In: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2005,11(5):69-92. ISSN 1538-6899.
13. BLAES, F. Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy. In: *The Adv Musculoskelet Dis*. DOI: 10.1177/1759720X145666172015, pp. 45-55, ISSN 1759-720X, 1759-7218.
14. BLIOSKAS, S., TSALIGOPOULOS, M., KYRIAFINIS, G. Bilateral secondary

- neurolymphomatosis of the internal auditory canal nerves: a case report. In: *Am J Otolaryngol*. 2013, no.5, pp. 556-558, PMID: 23993712, ISSN 1532-818X.
15. BODÉNEZ, C. et al. Bilateral and recurrent facial palsy due to lymphoma: a case report. In: *Rev Laryngol Otol Rhinol* (Bord). 2007, vol. 128, pp. 69-72, PMID: 17633670, ISSN 0035-1334.
 16. BOURQUE, P. et al. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review *BMC Cancer*, p. 1149, 2019, DOI: 10.1186/s12885-019-6365-y, ISSN 1471-2407.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. BRIL, V., KATZBERG, H. D. Acquired Immune Axonal Neuropathies CONTINUUM: *Lifelong Learning in Neurology*. 2014, 20(5):1261-1273.
 24. 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.
 25. BURUIANĂ, S. Aspectele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non

- Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv. In: *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2016, vol. 10, no.4, pp. 53-60, ISSN 2343 1467.
26. BURUIANĂ, S., ROBU, M., IACOVLEVA, I. Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin. În: *Curierul Medical*. 2011, vol. 322, no. 4, pp. 16-20, ISSN 1875 0666.
 27. BUSCHBACHER, R., PRAHLOW, N. *Manual of nerve conduction studies*. 2nd edition, 2006., p. 320, ISBN 1-888799-94-3
 28. CAMPAGNOLO, M. et al. Neurolymphomatosis, a rare manifestation of peripheral nerve involvement in lymphomas: Suggestive features and diagnostic challenges. In: *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020, no. 5, pp. 312-315. ISBN 1085-9489.
 29. CAMPBELL, W. W., BAROHN, R.J. DE J.. *The Neurologic Examination, Eighth Edition*. 2020., ISBN 93-89702-13-5.
 30. CANCER STATISTICS: BIROULUI NAȚIONAL DE STATISTICĂ Actualizare și publicare date la 26.07.2023, <https://statbank.statistica.md/>, [citată 05.03.2024].
 31. CANCER NET What Are the Key Statistics About Non-Hodgkin Lymphoma? www.cancer.net © 2005-2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) [citată 05.01.2023]
 32. CAVALETTI, G., MARMIROLI, P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. In: *Curr. Opin. Neurol.* 2015, no. 28, pp. 500-507., ISBN 1759-4758, Publisher: Nature Publishing Group UK London.
 33. COLEMAN, M., LEONARD, J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Heidelberg. Springer. 2005.
 34. 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.
 35. CORCIMARU, I. Limfoamele nehodgkiniene. În: *Hematologie*. 2007, pp. 252-279., ISBN 978-9975-907-99-6.
 36. CUCUIANU, A. *Protocoale de diagnostic și tratament în hematologie*. Institutul Oncologic "Ion Chiricuță". Cluj-Napoca, România, 2014., pp.1-200.
 37. DEV, N. Nerve biopsy: Current indications and decision tools. *Muscle Nerve*, 2021., vol. 64, pp. 125-139, DOI: 10.1002/mus.27201, ISSN 1097-4598.
 38. DROPCHO, E. J. The Neurologic Side Effects of Chemotherapeutic Agents CONTINUUM: In: *Lifelong Learning in Neurology*. 2011,17(1):95-112. ISBN 1080-2371, Publisher: LWW.
 39. DYCK, et al., Peripheral Nerve Lymphoma: Clinical, electrophysiological, radiographic and pathological findings, 2015, ISBN 0028-3878, Publisher: AAN Enterprises.

40. 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.
41. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical – Electrophysiologic -Ultrasound Correlations. 4th Edition Publisher : Elsevier; 4th edition., 2020, ISBN-10: 0323661807.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. GALÁN, G., PEÑARROCHA, D. Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Oct1;13(10):E616-21. Review, 2008.
46. 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.
47. GAVRILIUC, E. et al. The clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of sensory CIDP *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 333, e396-e397, 2013., ISBN 0022-510X, Publisher: Elsevier.
48. GAVRILIUC, E., LISNIC, V. Atypical pure sensory forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies *The Moldovan Medical Journal* 62 (2), pp. 16-19, 2019, ISBN 2537-6373.
49. GAVRILIUC, E. et al. Small fiber neuropathy: a clinical-electrophysiological study *European Journal of Neurology* no. 18, pp. 325-325, 2011.
50. GAVRILIUC, E. Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă http://www.cnaa.md/files/theses/2018/53822/eugeniu_gavriliuc_thesis.pdf
51. GAVRILIUC, M. et al. Sindromul Guillain-Barre: protocol clinic național PCN-346, 2019.
52. GAVRILIUC, M. Examenul neurologic. Monografie. Chișinău, 2012.

53. GBD 2015 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH, Collaborators. „Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015”., vol. 388, pp. 1459-1544, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1, ISSN 1474-547X, Journal Abbr. Lancet, PMID 27733281, 2015.
54. GHERGHELEGIU, E., GAVRILIUC, M. Involvement of the peripheral nervous system in non-Hodgkin lymphoma: Clinical and neurophysiological aspects. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY, 14: 131-131 Suppl. 1, ISSN: 1351-5101, 2007.
55. GHERMAN, D., MOLDOVANU, I., ZAPUHLÎH, G. *Curs de neurologie și neurochirurgie*. Chișinău, 2003.
56. GÍAS, L. Bilateral mental nerve neuropathy as the sole presenting symptom of Burkitt's Lymphoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. 14, no.8, pp. e408-410, ISSN 1698-6946, PMID: 19415057, 2009.
57. 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.
58. GIOMETTO, B., GRISOLD, W., VITALIANI, R. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol.*, 2010.
59. GLASS JD. The ultimate question: why do axons degenerate? A tribute to the work and mentorship of John W. Griffin, MD. *J Peripher Nerv Syst. Suppl* 3:24-9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00427.x. PMID: 23279428 Review, 2012.
60. GÓMEZ, J., GUPTA, J., PALACIOS, E. Trigeminal ganglion dysfunction secondary to lymphoma. *Ear Nose Throat J.* PMID: 18217372, 2007.
61. GÓMEZ-VIERA N, M MONTEAGUDO-TORRES. Neurological complications of patients with lymphomas, 2000., vol. 86, no. 12, pp.-726-728, ISSN 0145-5613, PMID: 18217372.
62. GRIMM S, CHAMBERLAIN M. Hodgkin's Lymphoma: A Review of Neurologic Complications. *Adv Hematol.* 2011., pp.1-7, ISSN 1687-9104, 1687-9112, DOI: 10.1155/2011/624578.
63. GRIMM S, CHAMBERLAIN MC. Peripheral Nerve Dysfunction Secondary to Lymphomatous Infiltration of the Nervous System by Non-Hodgkin's Lymphoma. *EANO Magazine*, 2014, vol. 4, no. 2, pp.65-70, ISBN 2224-3453.
64. GRISOLD W, BRIANI C, VASS A. Malignant cell infiltration in the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.*, 2013, vol. 115, pp. 685-712, ISBN: 0072-9752, Publisher: Elsevier.

65. GRISOLD W, CAVALETTI G, WINDEBANK AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012, vol. 14, pp. iv45-iv54, ISBN 1522-8517, Publisher: Society for Neuro-Oncology.
66. GRISOLD W, et al.. Neuropathies associated with lymphoma, *Neuro-Oncology Practice*, 2015, vol. 2, no. 4, pp. 167-178, ISBN 2054-2585, Publisher: Oxford University Press.
67. GRISOLD W, et al., Peripheral nerve involvement in lymphoma: the meninges as the crucial barrier between meningoradicular spread and neurolymphomatosis. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2007, vol. 12, no. 1, pp. 58-60, ISBN 1085-9489, Publisher: Wiley Online Library.
68. GWATHMEY K, BURNS T, COLLINS M, DYCK P. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol.* 2014, vol. 13, no. 1, pp. 67-82, ISBN 1474-4422, Publisher: Elsevier.
69. GWATHMEY KG. Sensory neuronopathies. *Muscle & Nerve*, 53(1), pp. 8–19. 15. 2016, ISBN 0148-639X, Publisher: Wiley Online Library.
70. GYKIERE P, JANS L, DEGRIECK B, GOETHALS I, Neurolymphomatosis on 18F-FDG PET/CT, *Clinical Nuclear Medicine*, 2016, vol. 41, no. 2, pp. 142-143, ISBN 0363-9762, Publisher: LWW.
71. HANEWINCKEL R et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*, 87(18), 1892–1898, 2016, ISBN 0028-3878, Publisher: AAN Enterprises.
72. HIROSE, T. et al. Malignant lymphoma presented as recurrent multiple cranial nerve palsy after spontaneous regression of oculomotor nerve palsy: A case report, *Rinsho Shinkeigaku*, 2016, vol. 56, no.1, pp. 48-50, ISBN 0009-918X.
73. http://www.trimed-ltd.com/product_detail.php?live=1_1_0_1/ciocanase [citát 01.04.2023].
74. <https://natus.com/products-services/dantec-keypoint-g4-emg-ncs-ep-workstation> [citát 01.04.2023]
75. <https://www.google.com/search?q=Ciocanus+Dejerin&tbm=isch&ved=2ahUKEwjn6tq1xrAhUU8rsIHYg0DpQQ2cCegQIABAA&oq> [citát 01.04.2023].
76. <https://www.google.com/search?q=monofilamentul+Semmes+Weinstein.&tbm=isch&ved=2ahUKEwiQsMPJub> [citát 01.04.2023]
77. [https://www.google.com/search?q=neurotipsul+\(testul+pinprick\)%3B&client=safari&rls=en&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=https://www.slideshare.net/ariffmahdzub/pin-prick-test](https://www.google.com/search?q=neurotipsul+(testul+pinprick)%3B&client=safari&rls=en&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=https://www.slideshare.net/ariffmahdzub/pin-prick-test)[citát 01.04.2023]
78. <https://www.google.com/search?q=Rydel+Seiffer,&client=safari&rls=en&> [citát 01.04.2023]

79. https://www.google.com/search?q=TipThermul&client=safari&rls=en&source=lnms&tbnm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiameKzwrhttps://www.google.com/search?q=Rydel+Seiffer,&client=safari&rls=en&source=lnms&tbnm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi9072wrx_AhVn_rsIHcARDzMQ_AUoAXoECAIQAw&biw=1371&bih=658&dpr=2 [citat 01.04.2023]
80. https://www.google.com/search?q=TouchTest+Two+Point+Discriminatorul+din+plastic&client=safari&rls=en&source=lnms&tbnm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwio28OBub_AhX0gf0HHefnB8oQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1371&bih=658&dpr=2#imgrc=VkRu37jC3Y5c1M [citat 01.04.2023]
81. JIN Peter H., Localization and diagnostic evaluation of peripheral neve disorders. *Continuum*, vol. 29 pp.1312-1326, 5, Peripheral nerve and motor neuron disorders, 2023.
82. <https://www.researchgate.net/profile/Robert-Tannenber> [citat 01.04.2023]
83. <https://www.slideshare.net/ariffmahdzub/pin-prick-test> [citat 01.04.2023]
84. HUGHES, R., BRITTON, T., RICHARDS, M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *Soc Med., Review*, 1994, vol. 87, no.9, pp.526-530, ISBN 0141-0768, Publisher: SAGE Publications Sage UK: London, England.
85. INAMURA H, TADA Y, TAKAHASHI N, AOYAGI M. Magnetic resonance imaging findings in a patient with bilateral facial paralysis due to malignant lymphoma. *Acta Otolaryngol Suppl.*, vol. 542, pp. 58-61, ISSN 0365-5237, DOI: 10.1080/000164800454684, PMID: 10897402, 2000.
86. INATOMI, Y. et al. Trigeminal neuralgia caused by the metastasis of malignant lymphoma to the trigeminal nerve: a case report. *No Shinkei Geka. Review.*, vol. 26, no. 5, pp. 401-405, ISSN 0301-2603, PMID: 9621352, 1998.
87. IPLIKCIOGLU AC, DINC C, BIKMAZ K, OZCAN D. Primary lymphoma of the trigeminal nerve. *Br J Neurosurg*, 2006, vol. 20, no.2, pp. 103-105, ISBN 0268-8697, Publisher: Taylor & Francis.
88. JIANG QL, PYTEL P, ROWIN J. Disseminated intravascular large-cell lymphoma with initial presentation mimicking Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*, 2010, vol. 42, no.1, pp. 133-136, ISBN: 0148-639X, Publisher: Wiley Online Library.
89. KARAM C. Peripheral Neuropathies Associated with Vasculitis and Autoimmune Connective Tissue Disease, *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 26(5):1257-1279, 2020, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
90. KELLY J, KARCHER D. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review, *Muscle Nerve*, PMID: 15543550 *Review*, 2005, vol. 31, no.3, pp. 301-313, ISSN 0148-639X, DOI: 10.1002/mus.20163.

91. KENNELLY K. Clinical neurophysiology of cranial nerve disorders. Handbook of Clinical Neurology, vol. 161, 2019, pp. 327-342, ISBN: 978-0-444-64142-7.
92. KINCAID J. Neurophysiologic Studies in the Evaluation of Polyneuropathy. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 23(5):1263-1275, 2017, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
93. KLEIN, C, et al. The Neuropathies of Waldenström's acroglobulinemia (WM) and IgM. Can J Neurol Sci., 2011, vol. 38, no.2, pp. 289-295, ISBN: 0317-1671, Publisher: Cambridge University Press.
94. KOERBEL, A. Primary non-Hodgkin lymphoma of the cranial nerves mimicking neurofibromatosis Type 2. J Neurosurg., vol. 102, no.6, p. 1166 , ISSN 0022-3085, PMID: 16028783, 2005.
95. KOYAMA T, O'UCHI T, MATSUE K. Neurolymphomatosis involving the trigeminal nerve and deep peroneal nerve in a patient with relapsed intravascular large B cell lymphoma. Eur J Haematology, vol. 3, no.85, pp. 275-276, ISBN: 0902-4441, 2010.
96. KRAMER M, et al., Nerve Ultrasound as Helpful Tool in Polyneuropathies Diagnostics, vol. 11, no.2, p. 211, ISBN: 2075-4418, PMCID: PMC7910962, 2021.
97. KRARUP C, CRONE C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to peripheral nerves. J. Neurology 2002, vol, 249, pp. 651-661, ISBN: 0340-5354.
98. KRISHNAN A, ZAIA JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Review, 2014, pp. 584-589, ISBN: 1520-4391, Publisher: American Society of Hematology Washington, DC.
99. KUMBHARE D, ROBINSON L, Buschbacher's Manual of Nerve Conduction Studies 3rd Edition, ISBN-10: 1620700875, 2015.
100. LANCASTER E. Paraneoplastic Disorders CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 23(6):1653-1679, 2017, vol. 23, no.6, pp. 1653-1679, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
101. LANDESBURG R, YEE H, DATIKASHVILI M, AHMED AN. Unilateral mandibular lip anesthesia as the sole presenting symptom of Burkitt's lymphoma: case report and review of literature. J Oral Maxillofac Surg., Review, 2001, vol. 59, no.3, pp. 322-326, ISBN: 0278-2391, Publisher: Elsevier.
102. <https://geekymedics.com/muscle-power-assessment-mrc-scale/> [citat 01.04.2023]
103. LEE E. Neurologic Complications in Patients with Cancer CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 26(6):1629-1645, 2020, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
104. LEHMANN H., GILBERT WUNDERLICH G., FINK G., SOMMER C. Diagnosis of peripheral neuropathy Neurological Research and Practice, <https://doi.org/10.1186/s42466->

020-00064-2, 2020, vol. 2, no.1, p.20, ISSN 2524-3489.

105. LI Y, MCKEE Z. Unusual neurological presentations resulting in diagnosis of lymphoma in three patients: neurological presentation of lymphoma- RRNMF Neuromuscular Journal, 2022, vol. 3, no.3, pp. 25-28, ISBN: 2692-3092.
106. LISNIC V, et al., Atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5th European teaching course on neurorehabilitation, pp. 43-43, 2015.
107. LISNIC V, GAVRILIUC M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos Recomandări metodice, p. 40. Chișinău, 1999.
108. LISNIC V, et al., The correlation between the Guillain-Barré syndrome and impaired glucose control. NEURODIAB 2016 Bucharest, Romania, Program and abstracts, pp. 57.
109. LISNIC V. Afectarea sistemului nervos central în polineuropatiile demielinizante: aspecte neurofiziologice, clinice, neuroimagistice: Teză habilitat 14.00.13, 2006, <http://www.cnaa.md/thesis/5159/>.
110. LISNIC V. Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante, Chișinău 2004.
111. LIU Y, YANG Y, HSIAO H et al.. Herpes zoster is associated with an increased risk of subsequent lymphoid malignancies – a nationwide population-based matched-control study in Taiwan. BMC Cancer. 2012, vol. 12, no.1, pp. 1-8, ISBN: 1471-2407, Publisher: BioMed Central.
112. MAGGE R, DEANGELIS L. The double-edged sword: Neurotoxicity of chemotherapy. Blood Rev. 29, 93–100, 2015, ISBN: 0268-960X, Publisher: Elsevier.
113. MARIO SABATELLI, LAURENTI L, LUIGETTI M. Peripheral Nervous System Involvement in Lymphoproliferative Disorders Mediterr J Hematol, vol. 10, no.1, 2018, Publisher: Catholic University in Rome, e2018057, DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2018.057>.
114. MARMIROLI P, CAVALETTI G. Drugs for the treatment of peripheral neuropathies. Expert Opin Pharmacother, vol. 17, no.3, pp. 381-394, ISSN 1744-7666, PMID: 26567516 Review, 2016.
115. MARTINA I, VAN KONINGSVARD R, SMITZ P. et al. for the European Inflammatory Neuropathy cause and Treatment (INCAT) group. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and patients with polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 65, no.5, pp. 743-747, ISBN: 0022-3050, Publisher: BMJ Publishing Group Ltd, 1998.
116. MATANO S, et al., Thickening of multiple cranial nerves in a patient with extranodal peripheral T-cell lymphoma. J Neuroimaging, vol. 16, no.2, pp. 167-169, ISSN 1051-2284,

PMID: 16629741, 2006.

117. MAUERMANN M, SOUTHERLAND A. Hematologic Disorders and the Nervous System, CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 29(3):826-847, 2023, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
118. MAUERMANN M. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 23(3):669-690, 2017, vol. 23, no.3, pp. 669-690, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
119. MCCOYD M, GRUENER G. Neurologic Aspects of Lymphoma and Leukemias CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 17(1):73-94, 2011, vol. 120, pp. 1027-1043, ISBN: 0072-9752, Publisher: Elsevier.
120. MICHAEL O'BRIEN, Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System 5th Edition, ISBN-10: 0702034479, 2000, ISBN 978-0-7020-3447-3.
121. MIRANDA-FILHO A, et al. Global Patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin Lymphoma. Cancer Causes & Control. 2019, 30(5):489-499, ISBN: 0957-5243, Publisher: Springer.
122. MIRON L. Limfoamele maligne Non-Hodgkiniene. Suport de curs. Facultatea de Medicină. Oncologie. UMF IAȘI, pp. 46-88, PubMed PMID: 15226170, 2014.
123. MIZUTANI T. Clinical aspects and pathogenesis of neurological complications due to malignant lymphomas. Rinsho Shinkeigaku. Review. PMID: 12784681, 2002, vol. 42, no.11, pp. 1118-1120, ISSN 0009-918X.
124. MOCHIZUKI Y, et al., Malignant Lymphoma with Initial Symptoms in the Mandibular Region, Journal of Cancer Therapy, 2015, vol. 6, no.7, p. 554, Publisher: Scientific Research Publishing.
125. MORRIS N, SARWAL A. Neurologic Complications of Critical Medical Illness CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 29(3):848-886, 2023, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
126. 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.
127. MUPPIDI S, VERNINO S. Paraneoplastic Neuropathies, CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 20(5):1359-1372, 2014, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
128. 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, 2023, ISSN 2158-2882

129. National Cancer Institute Rappaport Classification.
<https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/abstract-codestage/morphology/rappaport.html>
 [accesat 06.04.2023]
130. NAYAK L, BATCHELOR T. How I treat neurologic complications in patients with lymphoid cancer. *Blood*, 2022, vol. 139, no.10, pp. 1469-1478, ISBN: 0006-4971 Publisher: American Society of Hematology Washington, DC.
131. NEGARA I, BURUIANA S, TOMACINSCHII V, DUDNIC C, Hepatitis B and C infections among lymphoma patients: a national study in the Republic of Moldova. *Affiliations expand J Infect Dev Ctries* doi: 10.3855/jidc.17233, 2022, vol. 16, no.12, pp. 1897-1905, ISBN: 1972-2680.
132. NEMȚAN V, LACUSTA V, MUNTEANU L, LISNIC V. Neuropatia cu implicarea fibrelor mici: Studiu clinico-electrofiziologic *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 29 (1), 117-120, 2011.
133. NOLAN C, DEANGELIS L. Neurologic Complications of Chemotherapy and Radiation Therapy, *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 21(2): pp. 429-451, 2015, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
134. OVERELL JR. Peripheral neuropathy: Pattern recognition for the pragmatist. *Practical Neurology*, vol. 88, pp. 88-96, 2011, ISBN: 0032-5473 Publisher: Oxford University Press.
135. PAGÈS M, GIRARD-HERPE M, ROUSSET T, PAGÈS AM. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the peripheral nervous system: clinicopathological correlations in ten patients. *Rev Neurol (Paris)*. PubMed PMID: 16244564, 2005, vol. 161, pp. 823-828, ISSN 0035-3787.
136. PAGES M, MARTY-DOUBLE C. Sensory neuropathy as revealing symptom of neurolymphomatosis: report of a case with a 15-year duration, *European neurology*, 2004, vol. 52, no.1, pp. 57-58, ISBN: 0014-3022 Publisher: S. Karger AG.
137. PELTIER A, WOOD D. Management of Neuropathic Pain in Polyneuropathy *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 26(5):1299-1322, October 2020, vol. 26, no. 5, pp. 1299-1322, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
138. PEVELING-OBERHAG J, ARCAINI L, HANSMANN ML, ZEUZEM S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Epidemiology, molecular signature and clinical management. Journal of Hepatology*, PMID 23542089, 2013, vol. 59, no.1, pp. 169-177, ISBN: 0168-8278 Publisher: Elsevier.
139. PORTER A. Neurologic Complications of Cancer Treatment *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 29(3):903-922, 2023, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.

140. POWER M et al. World health organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties Soc Sci Med, 1998, vol. 46, no.12, pp. 1569-1585, ISBN: 0277-9536 Publisher: Elsevier.
141. RICHARD A SAID R. BEYDOUN Paraproteinemic neuropathy: a practical review BMC Neurol., PMID: PMC4731930, 2016, vol. 16, no.1, pp. 1-14, ISBN: 1471-2377 Publisher: BioMed Central.
142. RICHARD E, BROUWER MC, PORTEGIES P. Primary central nervous system lymphoma - Handbook of Clinical Neurology, 2007, vol. 85, pp. 221-228, ISBN: 0072-9752 Publisher: Elsevier.
143. ROGOZIEWICZ M, WISZNIEWSKA M, P WISZNIEWSKI. Clinical and neurophysiological evaluation of peripheral nervous system abnormalities in patients with lymphoproliferative disorders, Publisher: AAN Enterprises, 2012, ISBN 0028-3878.
144. ROSEN G. Cranial nerve involvement in malignant lymphoma. J Laryngol Otol. 1979, 93(4):413-5. doi: 10.1017/s0022215100087211.
145. SAKAI N, ITO-YAMASHITA T, TAKAHASHI G. Primary neurolymphomatosis of the lower cranial nerves presenting as dysphagia and hoarseness: a case report. J Neurol Surg Rep. 2014, vol. 75, pp. e62-e66, ISBN: 2193-6358 Publisher: Georg Thieme Verlag KG.
146. SANJAY VINJAMARAM. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), Aug 03, 2021 eMedicine [accesat 01.05.2023]
147. SANTOMASSO B. Anticancer Drugs and the Nervous System CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 26(3): 732-764, June 2020, ISBN: 1080-2371 Publisher: LWW.
148. SECARA V, GROPPA S, Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova, disponibil: cnaa.md, 2019.
149. SHIBATA-HAMAGUCHI A, ISHIDA C, KITAGAWA S, YAMADA M. Peripheral and multiple cranial neuropathies in a 74-year-old woman. Neuropathology, ISSN: 0919-6544, 2008.
150. SINGER MA, VERNINO SA, WOLFE GI. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. Journal of the Peripheral Nervous System, 17 (Suppl 2), 43–49, 2012, ISBN: 1085-9489 Publisher: Wiley Online Library.
151. SMITH A, CROUCH S, LAX S et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br. J. Cancer, 2015, vol. 112, no.9, pp. 1575-1584, ISBN: 1532-1827 Publisher: Nature Publishing Group
152. SPINEI L, ȘTEFĂNEȚ S, MORARU. C, Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de

cercetare - Casa editorial, Disponibil: management.usmf.md, 2006.

153. SPINEIL, LOZAN O, BADAN V. Biostatistica. 186 p, ISBN 978-9975-78-743-7, Chişinău. 2009.
154. STAFF N, GRISOLD A, GRISOLD W, WINDEBANK A, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review, *Annals of Neurology*, 2017, vol. 81, no.6, pp. 772-781, ISBN: 0364-5134 Publisher: Wiley Online Library.
155. STAFF N, WINDEBANK A. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications, *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 20(5):1293-1306, 2014, Publisher: American Academy of Neurology.
156. STEPHEN GOLDBERG. *Clinical Neuroanatomy Made Ridiculously Simple: 5th Edition* 2014, ISBN-13: 9781935660194.
157. STONE JB, DEANGELIS LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity—focus on newer treatments. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 13, 92–105, 2016, ISBN: 1759-4774, Publisher: Nature Publishing Group UK London.
158. STÜBGEN JP, Autoantibody-Mediated Sensory Polyneuropathy Associated with Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report of Two Cases, *Journal of Clinical Neurology*, 2015, Publisher: Korean Neurological Association.
159. SWEET JM. The numb chin syndrome: a critical sign for primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2004, vol. 164, no.12, ISBN: 0003-9926, Publisher: American Medical Association.
160. TAGUCHI S, et al., Autonomic neuropathy as the first presentation of T-cell malignant lymphoma - a case report, *Rinsho Shinkeigaku*, 2015, vol. 55, no.1, pp. 29-32, ISBN: 0009-918X.
161. TAKAHASHI D, et al., A case of paresthesia of the contralateral mental region suspected to be an early symptom of diffuse large B-cell lymphoma, *Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2016.
162. TAVEE JO. Immune Axonal Polyneuropathy *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 23(5):1394-1410, October 2017, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
163. TELLEMAN JA et al. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle & Nerve*, 57(5), 716–728. 2018, ISBN: 0148-639X, Publisher: Wiley Online Library.
164. THONGMAK T, YUTHASOMPOP N. Vincristine and Peripheral Neuropathy in Acute Lymphoblastic Leukemia Children. *Journal of Health Science and Medical Research*, 2023, ISBN: 2630-0559.
165. TOMITA M, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma.

- Brain 2013, vol. 136, pp. 2563–2578, ISBN: 1460-2156, Publisher: Oxford University Press.
166. TSAI H, CHEN Y, HSIEH S, CHAO C. Neurolymphomatosis as the primary presentation of non-Hodgkin's Lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, vol. 86, no.5, pp. 929-930, ISBN: 0022-3050, Publisher: BMJ Publishing Group Ltd.
 167. TSUTSUMI K, HORIUCHI T, AOYAMA T, HONGO K. Isolated primary malignant lymphoma arising from the optic chiasm. *J Clin Neurosci*. 2013, vol. 20, no.12, pp. 1783-1786, ISBN: 0967-5868, Publisher: Elsevier.
 168. URBAN P, KACZMAREK E, WELLACH I. Neurolymphomatosis with subacute sensorimotor polyneuropathy as first sign of non-Hodgkin B-cell-lymphoma, 2008, vol. 39, no.1, ISBN: 1434-0275.
 169. VALLAT JM, et al., Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies – 13 cases. *BRAIN*, 118: 1233-1245 ISSN: 0006-8950, 1995.
 170. VAVRA MW, RUBIN DI. The peripheral neuropathy evaluation in an office-based neurology setting. *Seminars in Neurology*, 31(1), 102–114. 2011, vol. 31, pp. 102-114, ISBN 0271-8235.
 171. VIALA K, et al., Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal Of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 79 (7): 778-782, ISSN: 0022-3050, 2008.
 172. VIALA K. Neurological complications of lymphomas. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Dec;162(12):1273-8. Review. French. PubMed PMID: 17151523, ISSN 0035-3787.
 173. VISHAL MS, UPRETI S, SINGH TS, SINGH NB. Peripheral nerves and muscles involvement by non-Hodgkin's lymphoma seen on FDG PET/CT scan. *Neurology*, 2014, vol. 62, no.1.
 174. WANG Y X. LIU , YAN P, Y. BI Y. LIU , Z.-J. ZHANG. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of cohort studies. <https://www.sciencedirect.com/journal/diabetes-and-metabolism>, 2020, vol. 46, no.1, pp. 8-19, ISBN: 1262-3636, Publisher: Elsevier.
 175. WANSCHITZ J, et al., Acute motor and sensory axonal neuropathy in Burkitt-like lymphoma. *MUSCLE & NERVE*, 34 (4): 494-498 OCT 2006. ISSN: 0148-639X
 176. WATSON JC, DYCK PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. PMID: 26141332 Review, 2015, vol. 90, no.7, pp. 940-951, ISSN 1942-5546.
 177. WOKKE J, MORRIS J, DONAGHY M. Lymphoma, paraproteinaemia, and neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996, vol. 60, no.6, p. 684, Publisher: BMJ Publishing Group.

178. WORLD HEALTH ORGANIZATION „The 5th edition of the Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms” *Leukemia*. 2022, 36(7):1720-1748.
179. XIANG-YANG LI, HAI-YAN HE, SHU-LING YUE, PEARL PAY. Delayed diagnosis of Angioimmunoblast T-cell lymphoma presenting with type II Cryoglobulinemia and acute kidney injury: a case report and narrative review of the literature *BMC Nephrol*. 2020, PMID: PMC7648307, vol. 21, no.1, pp.1-12, ISBN: 1471-2369, Publisher: BioMed Central.
180. YAMADA S, TANIMOTO A, NABESHIMA A et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with neurolymphomatosis and intravascular lymphoma: a unique autopsy case with diverse neurological symptoms. *Diagn Pathol*. 2012, vol. 7, no.1, pp. 1-6, ISBN: 1746-1596, Publisher: BioMed Central.
181. ZACHARY N.A Structured Approach to the Diagnosis of Peripheral Nervous System Disorders, *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 26(5):1130-1160, 2020, ISBN: 1080-2371, Publisher: LWW.
182. ZAIN J, KWAK L, Management of Lymphomas: A Case-Based Approach, Publisher: Springer, ISBN 3-319-26827-9.
183. ZOCCARATO M, GRISOLD W, GRISOLD A, PORETTO V, BOSO F, GIOMETTO B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol*, PMID: 34659082 Review, 2021, vol. 12, ISSN 1664-2295.
184. ТУМЯН Т.С. Неходженские лимфомы. *Клиническая онкогематология*. 2015, vol. 8, no.4, pp. 455-462, ISBN: 1997-6933, Publisher: Общество с ограниченной ответственностью «Практическая медицина».

ANEXE

Anexa 1. Scala pentru testarea musculară manual – Medical Research Council (MRC)

Gradare	Evaluarea puterii
5	Putere normală
5-	Slăbiciune abia sesizabilă
4+	Mișcare împotriva rezistenței puternice
4	Mișcare activă împotriva rezistenței moderate
4-	Mișcare împotriva rezistenței ușoare
3	Mișcare activă contra gravitației
2	Mișcare activă când gravitația este eliminată
1	Tremur sau schiță de contracție
0	Nici o contracție

Anexa 2. Scala de gradare a reflexelor osteotendinoase – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

Gradare	Răspuns reflex
0	Absent
1	Diminuat, mai mic comparativ cu cel obișnuit
2	Reflex mai mic decât cel obișnuit
3	Reflex înviorat
4	Reflex exacerbat, include clonusurile

Anexa 3. Scala INCAT sensorie

Sensibilitatea la durere <i>(locuri de examinare și valori corespunzătoare)</i>		Sensibilitatea vibratorie <i>(locuri de examinare și valori corespunzătoare)</i>		Examinarea capacității discriminatorii
Membre superioare	Membre Inferioare	Membre superioare	Membre inferioare	Degetul arătător ^K
Sensibilitate normală 0, degetul arătător ^A	Sensibilitate normală 0, haluce ^F	Sensibilitate normală 0, deget arătător ^A	Sensibilitate normală 0, haluce ^F	Valori normale 0, < 4 mm
Valori patologice	Valori patologice	Valori patologice	Valori patologice	Valori patologice
1, degetul arătător ^B	1, haluce ^G	1, degetul arătător ^B	1, haluce ^G	1, 5-9 mm
2, încheietura mâinii ^C	2, gleznă ^H	2, încheietura mâinii ^C	2, gleznă ^H	2, 10-14 mm
3, cot ^D	3, genunchi ^I	3, cot ^D	3, genunchi ^I	3, 15-19 mm
4, umăr ^E	4, bazin ^J	4, umăr ^E	4, bazin ^J	4, > 20 mm

Notă: A,B: degetul arătător (articulația interfalangiană distală, partea dorsală); C: procesul stiloid ulnar; D: epicondilul medial al humerusului; E: articulația acromioclaviculară; F,G: haluce (articulația interfalangiană, partea dorsală); H: maleola medială; I: patela; J: spina iliacă anterioară superioară; K: degetul arătător (partea ventrală: falanga distală)

Anexa 4. Fișa de examinare a pacientului cu suspecție de neuropatie

Date generale

Numele Pacientului		Ocupația	
Prenumele		Data examinării	
Sexul		Fișa de observații No	
Statutul familial		Internat	
Adresa		Cod	
Data de naștere		Tratament	
Vârsta			

Acuzele

Simptome negative	
Slăbiciune	
Dificultăți la mers	
Instabilitate	
etc.	
Simptome pozitive	
Dureri	
Amorțire	
Crampe	
Fasciculații	
etc.	

Fundul ochilor		
III, IV, VI		
Pupilele (mărimea, forma, reacția directă și consensuală la lumină)		
Convergența		
Mișcările globilor oculari		
Diplopie		
Ptoză		
Nistagmus		
V Mușchii masețeri		
Mușchii temporali		
Reflexul mandibular		
Senzațiile (tactilă, termică, kinestetic)		
Reflexele corniene		
VII Simetria facială		
Slăbiciunea		
Gustul (2/3 anterioare)		
Mișcări involuntare		
VIII Auzul		
Testul Rinne		
Weber		
IX, X Înghițirea		
Fonația		
Mișcările vălului palatin		
Reflexul faringian		
XI M. sternocleidomastoideus (relieful, forța)		
M. trapezius (relieful, forța)		
XII Limba (mișcări volum, fibrilații)		

Mersul	
Pe călcâie	
Pe degete	
10 m (timpul, sec)	
Romberg (timpul cât păstrează echilibrul)	
Romberg sensibilizat	

MRC

Nr. d/o		Dx	Sin
1.	Fața (m. mimici)		
2.	Flexia gâtului		
3.	Extensia gâtului		
4.	Abducerea brațelor		
5.	Aducerea brațelor		
6.	Flexia cotului		
7.	Extensia cotului		
8.	Flexia mâinii		
9.	Extensia mâinii		
10.	Extensor digitorum communis		
11.	Apucarea		
12.	Primul interosseous dorsal		
13.	Abductor pollicis brevis		
14.	Adductor digiti minimi		
15.	Flexia coapsei		
16.	Extensia coapsei		
17.	Flexia genunchiului		
18.	Extensia genunchiului		
19.	Flexia plantară a piciorului		
20.	Flexia dorsală a piciorului		
21.	Eversia piciorului		
22.	Extensor hallucis longus		
Scor Total	(max. 115)		

Relief și tonus muscular

	Dx	Sin
Tonusul muscular		
Hipotrofii		
Fasciculații		

Reflexe

Reflexul	Dx	Sin
Biceps		
Supinator		
Triceps		
Rotulian		
Ahilian		

Reflexe

+++ = exagerate

++ = înviorate

+ = prezente

± = prezente după sustragere

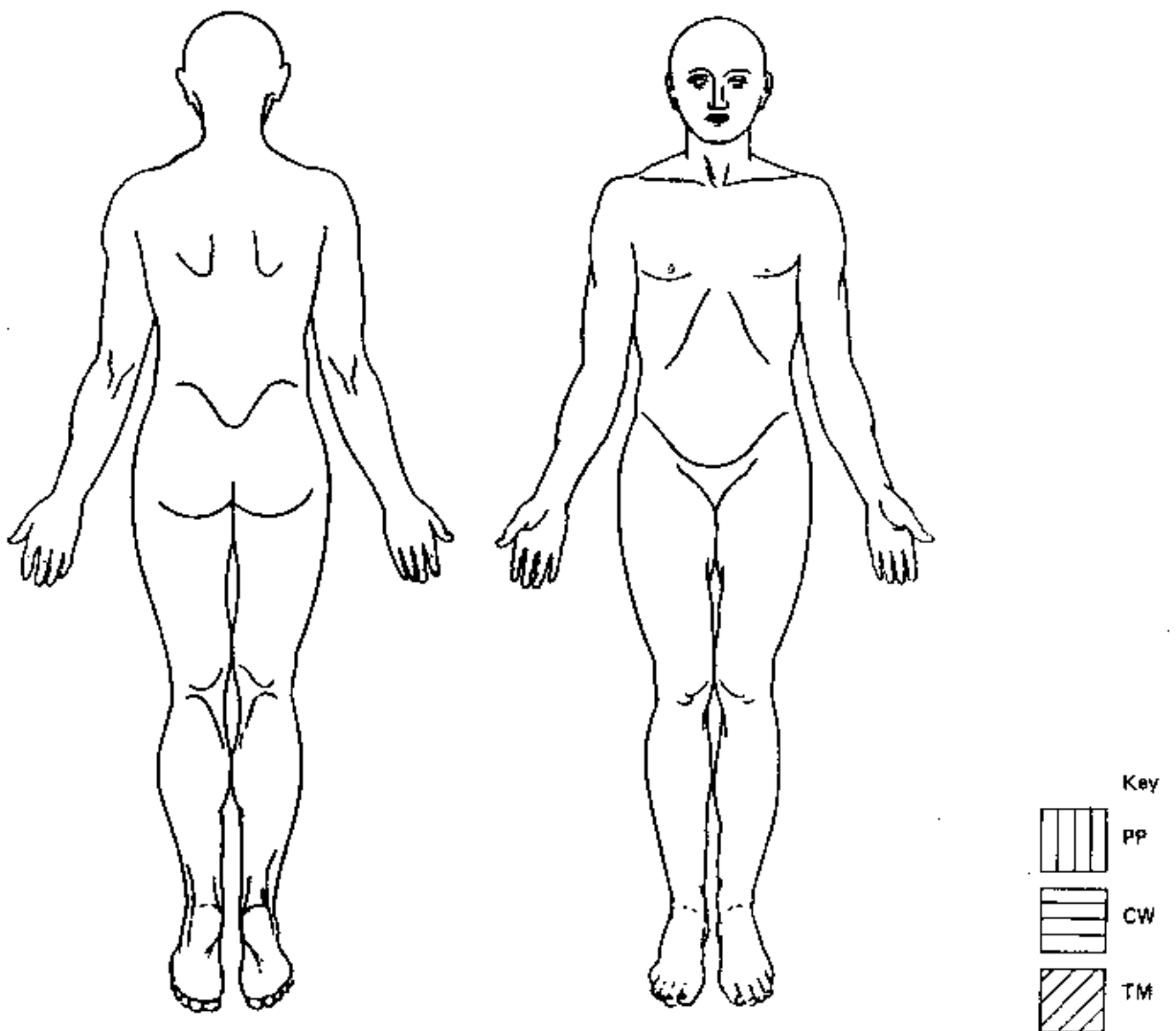
0 = absente

CL = clonus

Semne patologice	Dx	Sin
Flexorii (Hoffman, Rossolimo)		
Extensorii (Babinski)		

Sistemul sensorial

Tactil (Pin-prick)
Temperatură
Vibrație
Atro-mio-kinetik
Dermolexic
Stereognozie



Dereglări autonome

Ulcere	
Hiperpigmentare	
Depigmentare	
Hipercheratoză	
Etc.	

Investigațiile de laborator

Indicii	Rezultatul	Indicii	Rezultatul
Hb		Ureea	
Eritrocite		AlAT	
I/c		AsAT	
Leucocite		Bilirubina	
Bastonase		ANCA	
Segmentate		ANA	
Limfocite		Proteine LCR	
Monocite		Celule LCR	
Bazofile			
Eozinofile			
VSH			
Proteine			
Albumine			
Globuline			
IgG			
IgM			
IgA			
IgE			
Glicemia			
Na			
K			
Ca			
CK			

Examenul de stimulodectie

Nervul median

Parametrul	Norma	Dx	Sin
Latenta distală (dist. 6,5 cm)	< 4,5 ms		
Amplitudinea distală	> 4,2 mV		
Amplitudinea proximală	> 4,2 mV		
Viteza de conducere motorie (antebraț)	> 49 m/s		
Unda - F	< 31,0 ms		
Timpul central motor de	< 8,5 ms		

conducere			
Amplitudinea PEM, obținut stimulare radiculară			
Amplitudinea PEM, obținut stimulare transcorticală			
Latența senzorială (palmo-carpiană) distanța 8,0 cm	< 2,2 ms		
Amplitudinea sensorie	> 40 mcV		
Viteza de conducere sensorie	> 55 m/s		

Nervul ulnar

Parametrul	Norma	Dx	Sin
Latența distală (dist. 6,5 cm)	< 3,5 ms		
Amplitudinea distală	> 5,6 mV		
Amplitudinea proximală	> 5,6 mV		
Viteza de conducere motorie (antebraț)	> 49 m/s		
Viteza de conducere motorie (cot)	> 49 m/s		
Unda - F	< 31,0 ms		
Latența sensorie (palmo-carpiană) distanța 8,0 cm	< 2,2 ms		
Amplitudinea sensorie	> 20 mcV		
Viteza de conducere sensorie	> 55 m/s		

Nervul peronier

Parametrul	Norma	Dx	Sin
Latența distală (dist. 7,5 cm)	< 5,7 ms		
Amplitudinea distală	> 2,2 mV		
Amplitudinea proximală	> 2,2 mV		
Viteza de conducere motorie (gambă)	> 41 m/s		
Viteza de conducere motorie (genunchi)	> 41 m/s		
Unda - F	< 56,0 ms		
Timpul central motor de conducere	< 18,5 ms		

Amplitudinea PEM, obținut stimulare radiculară			
Amplitudinea PEM, obținut stimulare transcorticală			

Nervul tibial

Parametrul	Norma	Dx	Sin
Latența distală (dist. 7,5 cm)	< 5,7 ms		
Amplitudinea distală	> 2,8 mV		
Amplitudinea proximală	> 2,8 mV		
Viteza de conducere motorie (gambă)	> 41 m/s		
Unda - F	< 56,0 ms		

Nervul sural

Parametrul	Norma	Dx	Sin
Latența sensorie (distanța 12,0 cm)	< 4,2 ms		
Amplitudinea sensorie	> 5 mcV		
Viteza de conducere sensorie	> 45 m/s		

EMG

Mușchiul	Activitate spontană	PUM	Traseu interferențial	

PESS

PESs (nervul median)	Limita superioară	dx	sin
Latența absolută punctul Erb	9,7		
Latența absolută N13 (cervicomedular)	13,5		
Latența absolută N19 (cortical)	19,0		
Latența intervalului punctul Erb – N13	3,8		
Latența intervalului N13 – N19	5,5		

Diferența dintre părți N13-N19	0,3		
PESs (nervul tibial înregistrare Fz-Cz)			
Latența absolută a punctului lombar (cauda equina)	20		
N/P37 (cortex)	36		
Latența intervalului lombar-N/P37	16,4		
Diferența dintre părți lombar-N/P37	0,7		

Scorul total neuropatic

Parametrul	Scorul				
	0	1	2	3	4
Simptome senzorii	Nu-s	Limitate la degete	Simptomele se extind până la (ankle or wrist)	Simptomele se extind până la genunchi sau cot	Simptomele se extind mai sus e genunchi sau cot, cu limitări funcționale
Simptome motorii	Nu-s	Mici dificultăți	Dificultăți moderate	Necesită ajutor/asistență	Paralizie
Simptome vegetative	0	1	2	3	4 sau 5
Simțul (pin prick)	Norma	Redus în degete	Redus până la wrist and ankle	Redus până la genunchi sau cot	Redus mai sus de cot/genunchi
Simțul de vibrație	Norma	Redus în degete	Redus până la wrist and ankle	Redus până la genunchi sau cot	Redus mai sus de cot/genunchi
Forța	Norma	Slăbiciune ușoară	Slăbiciune moderată	Slăbiciune severă	Paralizie
Reflexele tendinoase	Normale	Diminuat reflexul ahilian	Reflexul ahilian absent	Reflex ahilian absent, restu - reduse	Toate reflexele absente
Amplitudinea n. sural	Nr/redușă < 5% LIN	76 – 95% din LIN	51 – 75% din LIN	26 – 50% din LIN	0 – 25% din LIN
Amplitudinea . peroneal	Nr/redușă < 5% LIN	76 – 95% din LIN	51 – 75% din LIN	26 – 50% din LIN	0 – 25% din LIN

RMN (Descriere)

Alte investigații (Descriere)

Anexa 5. Valorile normale ale examenului de stimulodetecție

Parametrul	n. median	n. ulnar	n. peronier	n. tibial	n. sural
Latența senzorială (LS)	< 2,2 ms dist. 8,0 cm	< 2,2 ms dist. 8,0 cm	-	-	< 4,2 ms dist. 12 cm
Amplitudinea senzorială (AS)	> 40 mcV	> 20 mcV	-	-	> 5 mcV
Viteza de conducere senzorială (VCS)	> 55 m/s	> 55 m/s	-	-	> 45 m/s
Latența distală (LD)	< 4,5 ms (dist. 6,5 cm)	< 3,5 ms (dist. 6,5 cm)	< 5,7 ms (dist. 7,5 cm)	< 5,7 ms	-
Amplitudinea distală (AD)	> 4,2 mV	> 5,6 mV	> 2,2 mV	> 2,8 mV	-
Amplitudinea proximală (AP)	> 4,2 mV	> 5,6 mV	> 2,2 mV	> 2,8 mV	-
Viteza de conducere motorie (VCM)	> 49 m/s	> 49 m/s	> 41 m/s	> 41 m/s	-
Unda F (UF)	< 31,0 ms	< 31,0 ms	< 56,0 ms	< 56,0 ms	-
Timpul central motor de conducere (TCMC)	< 8,5 ms	< 8,5 ms	< 18,5 ms	< 18,5 ms	-

Notă: ms – milisecunde; m/s - metri pe secundă; cm - centimetri; mV - milivolți; mcV – microvolți

Anexa 6. Estimarea statistică a simptomelor pozitive versus negative a pacienților studiați

Characteristic	Overall, N = 92¹	95% CI²	LH, N = 18¹	95% CI²	LNH, N = 74¹	95% CI²	p-value³
Negative							<0.001
0	31 (100%)	86%, 100%	14 (45%)	28%, 64%	17 (55%)	36%, 72%	
1	61 (100%)	93%, 100%	4 (6.6%)	2.1%, 17%	57 (93%)	83%, 98%	
Amorțire							<0.001
0	42 (100%)	90%, 100%	15 (36%)	22%, 52%	27 (64%)	48%, 78%	
1	50 (100%)	91%, 100%	3 (6.0%)	1.6%, 18%	47 (94%)	82%, 98%	
Slăbiciune							<0.001
0	43 (100%)	90%, 100%	17 (40%)	25%, 56%	26 (60%)	44%, 75%	
1	49 (100%)	91%, 100%	1 (2.0%)	0.11%, 12%	48 (98%)	88%, 100%	
Mers							0.001
0	63 (100%)	93%, 100%	18 (29%)	18%, 42%	45 (71%)	58%, 82%	
1	29 (100%)	85%, 100%	0 (0%)	0.00%, 15%	29 (100%)	85%, 100%	
Ataxie							0.5
0	79 (100%)	94%, 100%	17 (22%)	13%, 32%	62 (78%)	68%, 87%	
1	13 (100%)	72%, 100%	1 (7.7%)	0.40%, 38%	12 (92%)	62%, 100%	
Pozitive							0.004
0	34 (100%)	87%, 100%	12 (35%)	20%, 54%	22 (65%)	46%, 80%	
1	58 (100%)	92%, 100%	6 (10%)	4.3%, 22%	52 (90%)	78%, 96%	
Dureri							>0.9
0	81 (100%)	94%, 100%	16 (20%)	12%, 30%	65 (80%)	70%, 88%	
1	11 (100%)	68%, 100%	2 (18%)	3.2%, 52%	9 (82%)	48%, 97%	
Crampe							0.6
0	85 (100%)	95%, 100%	16 (19%)	11%, 29%	69 (81%)	71%, 89%	
1	7 (100%)	56%, 100%	2 (29%)	5.1%, 70%	5 (71%)	30%, 95%	
Neuropatie							0.001
0	29 (100%)	85%, 100%	11 (38%)	21%, 58%	18 (62%)	42%, 79%	
1	36 (100%)	88%, 100%	1 (2.8%)	0.15%, 16%	35 (97%)	84%, 100%	
2	18 (100%)	78%, 100%	5 (28%)	11%, 54%	13 (72%)	46%, 89%	
3	9 (100%)	63%, 100%	1 (11%)	0.58%, 49%	8 (89%)	51%, 99%	
¹ n (%)							
² CI = Confidence Interval							
³ Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test							

Anexa 7. Acte de implementare





Instituție Publică
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 10 / 10

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al ASM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUL nr.48....

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “Metodă de evaluare clinică și electrofiziologică de facilitare a diagnosticului diferențial al neuropatiilor, asociate limfoamelor și neuropatiilor fără limfom”.
2. **Autori:** Evelina GHERGHELEGIU, asist. univ., catedra de neurologie; Mihail GAVRILIUC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Vitalie LISNIC, dr. hab. șt. med., prof. univ., Sanda BURUIANA, dr. șt. med., conf. univ., Ivan NEGARĂ, student-doctorand disciplina de hematologie.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6018 din 06 aprilie 2023.
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Institutul Oncologic, secțiile de hematologie și cabinetele consultative de hematologie din CCDIO, perioada anilor 2012 - până în prezent.
5. **Rezultatele:** Diagnosticul de neuropatie s-a bazat pe criteriile clinice, paraclinice și electrofiziologice conform recomandărilor ghidurilor internaționale și protocoalelor clinice naționale, dar pentru prima dată în Republica Moldova a fost inclus în grila de examinări diagnostice recomandate tuturor pacienților primar depistați cu Limfoame non-Hodgkin. Examenul electrofiziologic aplicat tuturor pacienților cu limfom a dovedit eficiența maximă contribuind semnificativ la stabilirea precoce a diagnosticării neuropatiilor periferice, de nervi cranieni sau focale printre bolnavii cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin. Acuratețea diagnosticului neuropatic la acești pacienți permite nu doar ajustarea tratamentului ci și inițierea cât mai precoce a tratamentului antitumoral fără reacții adverse de lezare a sistemului nervos.
6. **Eficacitatea implementării:** Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea clinică a IMSP Institutul Oncologic, este propusă pentru a fi inclusă în protocolul clinic național „Polineuropatii” și ca test diagnostic recomandat în evaluarea acestor categorii de pacienți. Efectul social și economic al implementării este justificat de necesitatea diagnosticării timpurii a diferitor forme de neuropatii craniene și periferice dezvoltate în cadrul limfoamelor maligne.

Prezenta inovație a fost implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP Institutul Oncologic,
conf. univ., dr. hab. șt. med.

Ruslan BALTAGA

duhoza

DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Gherghelegiu Evelina, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele, prenumele:

Gherghelegiu Evelina

Semnătura:



Data:

05.05.2023

CURRICULUM VITAE

Numele: Gherghelegiu

Prenumele: Evelina

Data nașterii: 17.10.1975

Locul nașterii: or. Soroca, Republica Moldova

Cetățenia: Republica Moldova, România

Studii:

- **Medii:** 1982-1992 Școala Medie nr. 2 din orașul Edineț, Republica Moldova;

- **Superioare:** 1992-1998 USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova
Facultatea de Medicină Generală.

- Postuniversitare:

2008-2009 Masterat (MsPH) în Sănătate Publică, Politici de Sănătate și Management, Maastricht University, Maastricht, Olanda;

2002-2009 Doctorat **cu frecvență**, specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

1999-2002 Rezidențiat, specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

1997-1999 Traducător de limba engleză, Centrul de studiu al limbilor străine „Letter”, Chișinău, Republica Moldova

- Stagieri:

Anul	Perioada	Stagiere	Organizația/ Țara
2023	2-8 aprilie	Economic Evaluation in Healthcare Open Medical Institute, (OMI) Maastricht University, NL	Salzburg Medical Seminars International, Austria
2021	20 ianuarie- 25 iunie	Perfecționare (echivalent MASTER): 1. Leadership și tendințele evoluției învățământului superior 2. Managementul resurselor umane și cultura organizațională 3. Managementul resurselor în învățământ superior 4. Managementul schimbării și dezvoltarea instituțională 5. Consolidarea leadershipului și managementului instituțional: abordări strategice	Moldova Proiect MHELM
2021	14-15 ianuarie	Workshop „Instruirea personalului academic și administrativ în evaluarea și acreditarea	Proiect SPRING

		internațională	
2020	18-22 mai	Seminar „Metoda de studii în universitate – Business, Societate, Cooperare	Proiect MHELM
2020	25-28 noiembrie	Curs de educație medicală continuă „Congresul de Boală Parkinson și Tulburări de mișcare, prima ediție”	România Movement Disorders Society (MDS)
2019	20 septembrie	Conferință științifico-practică „Actualități în instruire în neurologie și tratamentul maladiilor neurologice”	Societatea Neurologilor, R.M.
2019	18-22 februarie	Seminar Epidemiologie Clinică-Modulul IV	RECIF, România Franța
2018	25-29 iunie	Seminar Epidemiologie Clinică-Modulul III	RECIF, România
2018	24-28 septembrie	Seminar Epidemiologie Clinică-Modulul II	RECIF, România
2018	19-23 noiembrie	Seminar Epidemiologie Clinică-Modulul I	RECIF
2017	20-25 august	Seminar „Scrierea Proiectelor de Cercetare la Horizon 2020”	Mamaia România
2017	19-22 septembrie	Training „Educația modernă și îmbunătățirea predării”	Germania, Universitatea Leipzig
2017	10-13 octombrie	Curs „Învățarea bazată pe Probleme”	Germania Universitatea Leipzig
2015	12-13 iunie	Schema Mode Therapy and Mindfulness workshop Course director - prof., dr. David Bernstein	Maastricht University, Netherlands
2014	1 februarie-30 aprilie	Mindfulness parenting workshop course director – univ. prof., PhD, Kathleen Restifo	Maastricht University, Clinical Psychological Science, Netherlands
2013	24 februarie-2 martie	Palliative care in Neurology Open Medical Institute, (OMI) Cornel University SUA	Salzburg Medical Seminars International, Austria
2010	27-29 mai	Participant seminar regional EFNS	Chișinău, Moldova
2010	1-28 februarie	Open Medical Institute (OMI) Observership in Neurology, Hofrat Prim. Univ., Prof. Dr. Gunther Ladurner	Department of Neurosciences, Salzburger Landeskliniken, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg. Austria
2008	24-26 august	Al 12-lea Congres al Federației Europene a Societății Neurologilor (EFNS)	Madrid Spania
2007	26-29 august	Al 11-lea Congres al Federației Europene a Societății Neurologilor (EFNS)	Bruxel, Belgia

2006	23 octombrie -1 decembrie	European Federation of Neurological Societies (EFNS), Department to Department Programme, Center of Neuromuscular Diseases	Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spania
2006	2-5 septembrie	Al 10-lea Congres al Federației Europene a Societății Neurologilor (EFNS)	Glasgow, Scoția, UK
2006	26 iunie - 7 iulie	Program de leadership Prof. univ. Rifat Atun	Imperial College London, Tanaka Business School
2003	12 octombrie - 1 noiembrie	Centrul de cercetare polineuropatic, prof. univ. Jonathan Glass	Universitatea Emory, SUA
2003	9-14 mai	Academia pentru Tinerii Neurologi	Cehia, Stare Splyvy
2003	20 aprilie- 7 mai	Curs în neurologie Prof.univ, vice președinte AAN, Ralf Josefowicz Universitatea Rochester, SUA	Universitatea Jagiellonian, Krakow, Polonia
2002	9-15 iunie	Seminar în neurologie Open Medical Institute, (OMI)	Salzburg Cornell, Austria
2002	2-7 mai	Academia pentru Tinerii Neurologi	Cehia, Stare Splyvy
2001	19 noiembrie -24 decembrie	Curs în neurologie „Groupe Hospitalier Saint Augustin, Clinique des Augustines”	Malestroit, Franța

Activitatea profesională:

01/03/2018 – prezent, Asistent universitar, Catedra de neurologie nr. 1, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Moldova

01/08/2017 – prezent, Șef, Departamentul Relații Externe și Integrare Europeană a USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Moldova

06/2011-06/2012 – Consultant, Analiza, Evaluare și Monitorizare Politici Sanatate OMS/Ministerul Sănătății RM, Chișinău, Moldova

01/2011-06/2011 – Expert, Politici de Sănătate, Centrul analitic în cercetări economice și politici publice Expert-Grup, Chișinău, Moldova

03/2010-12/2010 – Expert, Politici de Sănătate, Centrul de Resurse pentru Drepturile Omului CReDO, Chișinău, Moldova

11/2002-11/2009 – Student-doctorand, specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Catedra de neurologie nr. 1, Chișinău, Moldova

02/2008-07/2008 – Consultant național, UNICEF Moldova, Analiza Funcțională a MS, Chișinău, Moldova

12/2007-07/2008 – Consultant național p/u elaborarea PDS al MS, Reforma Administrației Publice, Guvernul RM, Chișinău, Moldova

05/2007-11/2007 – Consultant național junior, EPOS Consultancy, Reforma Sănătății Publice, Chișinău, Moldova

03/2006-10/2006 – Expert național medical, sectorul social, Reforma Administrației Publice, Guvernul RM, Chișinău, Moldova

02/2003-06/2006 – Consultant neurolog, AHEAD Moldova, Programe de Intervenții Timpurii, Chișinău, Moldova

04/2005-06/2005 – Coordonator, analiza programe TB-DOTS și HIV/SIDA Imperial College, Tanaka Business School of London, UK, Chisinau, Moldova

02/2004-10/2004 – Coordonator local, Evaluarea Asistentei Medicale Primare, UNICEF/ Banca Mondială, Chișinău, Moldova

04/2003-10/2004 – Neurolog cercetător, CRDF/MRDA, Academia de Științe a Moldovei, Chișinău, Moldova

01/2003-06/2005 – Lector, Curs neurologie și psihopatologie, Institutul de Științe Reale, Facultatea Psihologie, Chișinău, Moldova

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- Al 12^{-lea} congres al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Madrid, Spania, August 23-26, 2008
- Al 11^{-lea} congres al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Bruxelles, Belgia, August 25-28, 2007
- Al 10^{-lea} congres al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Glasgow, Marea Britanie, Septembrie 2-5, 2006
- Al 7^{-lea} congres al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS), Helsinki, Finlanda 30 August-2 Septembrie 2003
- Al 6^{-lea} congres al Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS),Vienna, Austria 26-29 Octombrie 2002
- Congresul Danubian de Neurologie, Lublin, Polonia, 29 august-1 Septembrie 2001.
- Congresul Societății Române de Neurologie, Piatra Neamt, Octombrie 2000

Lucrări științifice publicate:

Autor și coautor la peste 31 de lucrări științifice, dintre care 27 în domeniul neurologiei. În baza tematicii tezei au fost publicate 24 lucrări științifice, inclusiv 3 articole fără coautori, 7 teze (3 teze fără coautori) internaționale peste hotare, 3 protocoale clinice (1 instituțional, 2 naționale), 1 inovație.

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. **GHERGHELEGIU E.** *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.

3. 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
4. **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.
5. **GHERGHELEGIU, Evelina**. *Updates on cranial nerves damage in non-Hodgkin lymphoma*. In: *MedEsperaInternational Medical Congress for Students and Young Doctors*. 7, 3-5 mai 2018, Chișinău, Republic of Moldova: 2018, pp. 53-54
6. **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>
7. ANA POPA, ALEX OPRUNENCO, **EVELINA GHERGHELEGIU**, *Investigation of Transparency and Economic Efficiency in the Use of the National Health Insurance Company's Funds*. 20 July 2011, published in H5 – Cheltuielile Guvernului Central și Politici Conexe II – Sănătate <https://www.expertgrup.org/en/activitate/proiecte/itemlist/category/101>
8. ALEX OPRUNENCO, ANA POPA, **EVELINA GHERGHELEGIU** *Investigarea transparenței și eficienței economice a utilizării fondurilor Companiei Naționale de Asigurări în Medicină*, Iulie 2011 <https://www.expert-grup.org/en/biblioteca/item/327-investigarea-transparenței-și-eficienței-economice-a-utilizării-fondurilor-companiei-naționale-de-asigurări-în-medicină&category=101>
9. **GHERGHELEGIU E**, GAVRILIUC MIHAIL, CORCIMARU ION *Analiza comparativă a particularităților clinice, aspectelor patogenice și electrofiziologice ale neuropatiilor asociate limfoamelor maligne hodgkin și non-Hodgkin*. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”* Nr. 3(12) / 2011 / ISSN 1857-1719
10. **GHERGHELEGIU, Evelina**. *Afectarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne, aspecte clinice și neurofiziologice*. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, nr. 3(11), pp. 524-534. ISSN 1857-1719.
11. V.LISNIC, **GHERGHELEGIU E**, GAVRILIUC M. *Subclinical involvement of the peripheral nerves in non-Hodjkin 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
12. **GHERGHELEGIU, Evelina**; GAVRILIUC, Mihail; LISNIC, Vitalie. *Afectarea nervilor periferici în limfoamele maligne: confirmare electrofiziologică*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006, nr. 4(8), pp. 140-143. ISSN 1857-0011
13. V.LISNIC, **GHERGHELEGIU E**, GAVRILIUC M. *Subclinical involvement of the peripheral nerves in non-Hodjkin 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
14. M.GAVRILIUC, E. **GHERGHELEGIU**, V. LISNIC. *Afectarea nervilor periferici în*

- limfoamele maligne: confirmare electrofiziologică.* Buletinul Academiei de Știința a Moldovei Științe Medicale, Nr.4, 2006:140-143.
15. GHERMAN Diomid, LISNIC Vitalie, GAVRILIUC Mihai, GROSU Cornelia, SANGHELI Marina, **CIBOTARU-GHERGHELEGIU Evelina**, *The central motor conduction time in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* 7th Congress of the EFNS Helsinki, 2004, p.73.
 16. GAVRILIUC, M., PLEȘCA, S., SANGHELI, M., LISNIC, V., **CIBOTARU-GHERGHELEGIU, E.** *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).
 17. LISNIC V., GAVRILIUC, M., GHERMAN, D., SANGHELI, M., **CIBOTARU-GHERGHELEGIU EVELINA**, PLEȘCA, S. *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.
 18. LISNIC, V. 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).
 19. **GHERGHELEGIU, E.**, GAVRILIUC, M., LISNIC, V. *Clinical peculiarities and electrophysiological pattern of hereditary polineuropathy Charcot-Marie Tooth.* Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, Chisinau 2004.
 20. V. LISNIC, **EVELINA CIBOTARU-GHERGHELEGIU**, M.GAVRILIUC, MARINA SANGHELI “The pattern of evolution in chronic inflammatory demyelinating polineuropathies” Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, Chisinau 2004.
 21. **EVELINA CIBOTARU-GHERGHELEGIU**, D.GHERMAN, GABRIELA PAVLIC, E. EFTODIEV. “*Complications of subarachnoid hemorrhage*” Poster presentation at the 7th Congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS), 30 August-2 September 2003, Helsinki, Finland.
 22. 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
 23. 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
 24. **EVELINA CIBOTARU**, V. LISNIC, C. GROSU, O. MISIC. *Clinical case report of POEMS syndrome.* Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, Chisinau 2002.
 25. V. LISNIC, **EVELINA CIBOTARU**, C. GROSU, DIANA GAINA. *Clinical case report of Whipple’s disease.* Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, Chisinau 2002.
 26. **EVELINA CIBOTARU**, C. GROSU, V. LISNIC *Predictive factors for negative evolution of facial palsy.* Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova,

- Chisinau 2001, Vol. III, p. 234-238.
27. V. LISNIC, C. GROSU, **EVELINA CIBOTARU**. *Central motor conduction time in polyneuropathies*. Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, Chisinau 2001, Vol. III, p. 263-267.
28. **EVELINA CIBOTARU**, V.LISNIC, I.MOLDOVANU. *Facial palsy. Methodical recommendation for neurologists, residents and general practitioners*. Accepted for publications by Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, 2001.
29. **EVELINA CIBOTARU**. *Predictive factors for negative evolution of facial palsy*. Danubian Congress of Neurology, Lublin, Poland 29 August – 1 September 2001.
30. **EVELINA CIBOTARU**, I.MOLDOVANU. *Clinical case report of migraine in associations with cerebral vascular diseases*. Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, 1999.
31. **EVELINA CIBOTARU**, I.MOLDOVANU, STELA ODOBESCU. *Clinical case report of syncope*. Annual Proceedings of the State Medical University of Republic of Moldova, 1999.




Apartenența la societăți medicale:

- Membru al Societății Neurologilor din Republica Moldova, din 2000
- Membru al Academiei Europene de Neurologie, din 2008

Cunoaștere limbi străine:

- română: maternă
- rusă: C2
- engleză: C2
- franceză: B2
- olandeză: B1.

Date de contact:

 Str. Gheorghe Asachi, 71/7, ap. 31, MD-2009, Chișinău, Republica Moldova
 (+373) 78 278 672; (+373) 22 205 170
 evelina.gherghelegiu@usmf.md
Skype: evelina.gherghelegiu