

AFFECTAREA SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC IN LIMFOAMELE MALIGNNE, ASPECTE CLINICE ȘI NEUROFIZIOLOGICE

Evelina Gherghelegiu

Catedra Neurologie USMF "N. Testemițanu"

Summary

Peripheral nervous system involvement: clinical and neurophysiological aspects

Peripheral nervous system involvement due to Hodgkin and non-Hodgkin malignant lymphomas, register significant clinical heterogeneity. Electrophysiological study appreciates the type, severity and extension of nervous system impairment. The objectives of the study are to identify any involvement of peripheral nervous system in malignant lymphomas, to assess the specifics of clinical features, to establish clinical-electrophysiological interrelation and to determine evolution pattern of the developed neuropathies.

Rezumat

Implicarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne Hodgkin și non-Hodgkin, înregistrează o varietate clinică semnificativă. Examenul electrofiziologic apreciază tipul de afectare, severitatea și extinderea leziunilor de sistem nervos periferic. Scopul studiului constă în depistarea leziunilor periferice de sistem nervos în limfoamele maligne, aprecierea specificului clinic, stabilirea interrelațiilor clinice și electrofiziologice și determinarea paternului evolutiv ale neuropatiilor depistate.

Introducere

Limfoamele maligne sunt neoplasme de origine hematopoietică, derivate ale limfocitelor, celule imunocompetente ce se răspândesc în țesuturi limfoide sau non-limfoide prin infiltrare directă sau diseminare hematogenă. Limfoamele maligne sunt de două tipuri:

1. Limfomul non-Hodgkin (LNH)
2. Limfomul Hodgkin (LH)

Incidența anuală ale limfoamelor maligne în Republica Moldova a constituit 6,12% în 2009, ceea ce corespunde cu 491 cazuri primar depistate de tumori maligne ale țesutului hematopoietic și limfoid. Pentru comparație, incidența limfoamelor maligne în SUA este de 3,5 la 100000 populație, ceea ce reprezintă 8% din toate cancererele noi înregistrate anual, mortalitatea fiind de 10,3%. Conform raportului Ministerului Sănătății pentru 2008 (www.ms.gov.md/rapoarte), în Republica Moldova mortalitatea din cauză patologiei oncologice constituie 13,2%, plasându-se pe locul doi în structura mortalității după maladiile cardiovasculare. În SUA; limfoamele maligne înregistrează 55,6% din toate cancererele de origine hematopoietică. Suferă de limfom preponderent adulții cu vârste cuprinse între 45 și 60 ani.

Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne e heterogenă din punct de vedere clinic. Mecanismul de implicare a nervilor periferici include: infiltrare directă a nervilor afectați, alterare paraneoplazică, proces metabolic sau infecțios, efect advers al terapiei anticanceroase prin chimie sau radioterapie. Uneori, alterarea nervoasă rezultă din combinarea mai multor mecanisme de afectare. Majoritatea complicațiilor nervilor periferici se datorează limfomului non-Hodgkin (LNH), ce infiltrază nervii periferici inducând leziuni axonale în 4-6% cazuri (Huges, 1993). LNH afectează nervi cranieni, rădacini medulare, plexuri nervoase și nervi periferici cauzând plexopatii, mononeuropatii, polineuropatii sau neuropatii generalizate. Aceste neuropatii amintesc mononeuropatia asimetrică multiplex sau proces generalizat precum ar fi poliradiculoneuropatia cronică demielinizantă. La infiltrarea difuză a sistemului nervos de către limfoamele maligne, este folosit termenul de neurolimfomatoză. În contrast cu limfomul non-Hodgkin, limfoamele Hodgkin (LH), infiltrază nervii periferici mult mai rar (3% conform Huges, 1993). Mai frecvent, limfomul Hodgkin crează alterări imunologice ale nervilor periferici, gen sindromul Guillen-Barre.

Alte limfoame maligne rare gen limfomul intravascular și microglobulinemia Waldenstrom deasemenea înregistrează alterări de sistem nervos periferic. Paternul manifestărilor clinice în alterările limfomatoase evariat, acest fapt inducând grave dificultăți diagnostice. Diagnosticul oportun al alterărilor nervoase în cadrul limfoamelor însă, are o influență majoră asupra pronosticului maladiei tumorale de fon. Spre exemplu, unele entități clinice de implicare periferică în limfoamele maligne, precum ar fi neuropatia periferică axonală sensor-motoră, sunt frecvent întâlnite în practica neurologică generală și de cele mai dese ori nu induce suspecția unui proces tumoral. Alt gen de alterări, sunt mult mai rare și atipice, gen sindrom Guillen-Barre (SGB) sau poliradiculoneuropatia cronică demielinizantă (PCID). Dar, aceste entități clinice crează confuzii diagnostice serioase. Din aceste considerente limfoamele maligne se plasează pentru considerații de diagnostic diferențial în orice neuropatie de etiologie obscură. Este important de menționat și faptul că frecvent, lezarea periferică survine până la stabilirea diagnosticului primar de hemoblastoză. Pacientul se adresează incipient la neurolog, și numai după o perioadă devine clară existența unei patologii tumorale limfoide. Din aceste considerente, o structurare clinică pe entități ale acestor alterări periferice cât și definirea certă a elementelor cheie de diagnostic diferențial, rămâne prioritară. Totuși, realizarea acestor două obiective e dificilă. Limitările de bază țin preponderent de efectul advers al terapiilor anticanceroase (chimio și radio) asupra nervilor periferici și a complicațiilor metabolice asupra structurilor nervoase în cazul cancerelor depășite sau avansate (T3-4, N3-4, M3-4).

Conform unui reviu clinic efectuat de J. Kelly și D. Karcher (2005), afectarea sistemului nervos periferic este mai rară comparativ cu afectarea sistemului nervos central, mai atipică și implică mecanisme diferite de mecanismele incriminate alterărilor nervoase de tip central. În această ordine de idei, specificarea particularităților clinice și patofiziologice de alterare nervoasă periferică în limfoamele maligne, ar induce claritate și asupra pronosticului general al maladiei de fon. De obicei, incidența alterărilor nervoase, atât centrale cât și periferice, e mai mare în limfoamele non-Hodgkin, derivate din celule B, fiind cazuistică în limfoamele derivate din celule T. Alterarea periferică poate surveni anterior manifestărilor clinice a limfomului sau să se dezvolte pe parcurs, chiar și în cazul unei remisii clinice de durată. Frecvent aceste condiții sunt confundate cu vasculite inflamatorii a nervilor periferici. Aceste entități clinice necesită o diferențiere precaută de alte condiții tumorale. Utilizarea examenului electrofiziologic, examinarea lichidului cefalorahidian și biopsii a porțiunilor de nervi periferici sunt foarte utile în acest sens. Rămâne de importanță majoră excluderea altor cauze, frecvent asociate patologiilor oncologice, precum ar fi infecția zosteriană și efecte adverse ale radioterapiei și chimioterapiei

Obiectivele lucrării

Scopul cercetării este de a prezenta din punct de vedere clinic numeroasele manifestări de afectare ale sistemului nervos periferic în limfoamele maligne, oferind totodată un ghid de evaluare și diagnostic diferențial al leziunilor periferice asociate limfoamelor maligne. Principalele obiective ale studiului prezentat sunt următoarele:

1. De evaluat, analizat și raportat diverse paterne de afectare a sistemului nervos periferic în limfoamele maligne. Paternul de implicare periferică va include particularitățile clinice și electrofiziologice.
2. De determinat gradul de interacțiune dintre tipul de limfom și tipul specific al neuropatiei dezvoltate
3. De apreciat paternul evolutiv al alterărilor periferice depistate din perspectiva particularităților clinice ale neuropatiei depistate și susceptibilitatea la tratament în corelație cu varianta morfologică a cazurilor de limfom studiate.
4. Pronosticul va fi evaluat din perspectiva ameliorării simptomatologiei neurologice, a remisiei hematologice și incidența decesului.

Sunt propuse următoarele întrebări de cercetare:

1. Cum și de ce se afectează sistemul nervos periferic în limfoamele maligne?
2. Care e paternul clinic al alterărilor existente din cadrul limfoamelor maligne?

3. Care e paternul electrofiziologic al alterărilor periferice studiate?
4. Cum evoluează în timp o alterare nervoasă periferică în cadrul limfoamelor?
5. Care e pronosticul neuropatiilor dezvoltate și a maladiei de fon?

Material și metode de cercetare

Studiul a cuprins examinarea a 61 pacienți voluntari spitalizați în secția Hematologie a Institutului Oncologic Republican, perioada septembrie 2005 – mai 2010. Pacienții supuși studiului au fost diagnosticați primar cu limfom malign Hodgkin și Non-Hodgkin, stadiu T-1-2, N-1-2, Mt-1-2. Pentru realizarea obiectivelor studiului a fost elaborată o fișă de examinare a pacientului cu diagnostic primar de limfom și cu alterări potențiale de sistem nervos periferic. Fișa a inclus datele personale, evaluarea simptomelor neuropatice pozitive și negative prezentate de pacient, istoricul maladiei, statusul somatic, statusul neurologic desfășurat, examenul forței musculare conform scalei Medical Research Council (MRC), examenele de laborator, rezultatele cercetărilor electrofiziologice și neuroimagistice precum și scorul total neuropatic. La examenul statusului neurologic o deosebită atenție a fost acordată sistemului motor și senzitiv, precum și funcțiilor nervilor cranieni. Slăbiciunea musculară a fost gradată conform scalei MRC extinse. Pentru o examinare completă a sensibilității au fost utilizate următoarele tehnici: examinarea sensibilității tactile și la presiune, sensibilității la durere (testul pin-prick), sensibilității termice, sensibilității vibratorii cu diapazonul neurologic calibrat Rydel Seiffer, simțului artro-miokinetic, capacității discriminatorii de tip ascuțit-bont. Examenul de stimulodetecție a fost efectuat în fibrele motorii ale nervilor median, ulnar, popliteu comun și tibial bilateral și fibrele senzitive ale nervilor median, ulnar și sural conform conduitelor standard. Pentru fiecare nerv motor au fost studiate următorii indici electrofiziologici: latența distală, amplitudinea potențialului de acțiune muscular compus (PAMC) la stimulare distală și proximală, raportul dintre amplitudile PAMC proximal și distal, viteza de conducere în fibrele motorii, latența undei-F. La examinarea nervilor sensori s-au examinat următorii parametri: latența sensorie, amplitudinea potențialului de acțiune sensoriu, viteza de conducere în fibrele sensorii. Examenul electromiografic (EMG) cu ac-electrozi a inclus examinarea mușchilor membrelor superioare, inferioare și paravertebrale, inervați de radiclele cervicale și lombare. S-a înregistrat activitatea bioelectrică spontană, caracteristicile potențialelor unităților motorii, traseul interferențial. În baza examenului clinic și electrofiziologic al pacienților a fost calculat scorul total neuropatic. Unii din pacienții au beneficiat și de examen de tomografie prin rezonanță magnetică nucleară. În cazurile incerte de neuropatiei s-a recurs la examinare repetată. Pentru a verifica dacă există particularități clinice, de evoluție și electromiografice de manifestare a leziunilor periferice în limfoamele maligne, pacienții examinați au fost comparați cu grupul de control, ce a inclus pacienți cu alterări periferice similare, însă fără limfoame maligne. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin metode standard de analiza statistică variațională în baza fișelor elaborate special, care au inclus datele examenului clinic și rezultatele explorărilor suplimentare.

Rezultate obținute

Toți pacienții incluși în studiu (61) au fost diagnosticați prin confirmare morfologică: 47 pacienți - cu limfom non-Hodgkin (33 pacienți - varianta limfoblastică de afectare; 14 pacienți – varianta prolimfocitară); 14 pacienți - limfom Hodgkin. Vârsta medie estimată este de 45,5 ani, cu variații cuprinse de la 17 la 74 ani. Femeile cuprinse în studiu s-au dovedit a fi de trei ori mai frecvent afectate de leziuni ale sistemului nervos periferic decât bărbații

Posibilitatea implicării la distanță a nervilor periferici în procesul tumoral s-a analizat în baza manifestărilor clinice și examenului electroneuromiografic. Deși nu toți pacienții examinați au prezentat acuze sugestive alterărilor de motilitate sau sensibilitate, semne clinice de afectare a nervilor periferici la persoanele cu limfoame maligne s-au determinat la 23 pacienți, ceea ce constituie 37,7%. Manifestările clinice principale au inclus:

1. Sensibilitate vibratorie alterată la majoritatea pacienților. Doar 16 pacienți (26,2%) aveau valori normale la momentul examinării. Din 61 pacienți, alterarea sensibilității

vibratorii la toate 4 membrele a fost înregistrată la 44 pacienți (72,2%), 12 pacienți (19,7%) menționând o reducere a sensibilității respective doar în membrele inferioare.

2. Sensibilitatea superficială alterată tip polineuritic „ciorapi-mănuși” a fost înregistrată mai rar, doar în 27 cazuri (44,3%)
3. Reflexul achilian a fost depistat abolit la 33 pacienți (54%), la alți 7 (11,5%) fiind prezent după sustragere.
4. MRC la 53 pacienți (86,9%) numără 115 puncte din 115 maximal, fiind ușor diminuat în 17 (27,9%) cazuri (cu 1,4 și 3 puncte respectiv).

Datele expuse permit stabilirea unui diagnostic clinic cert de polineuropatie distală senzitivă-motorie cu deficit predominant senzorial la cel puțin 37 pacienți, cea ce prezintă 60,7% din lotul total de pacienți, chiar și în absența acuzelor specifice subiective. În acest context, rezultatele examenului electrofiziologic confirmă diagnosticul de polineuropatie, sugerând o implicare predominant axonală la toți pacienții analizați. Cercetările electrofiziologice au relevat modificări patologice la 32 pacienți, ceea ce constituie 53,4% din lotul examinat. Din motive tehnice testarea senzorială a fost efectuată desfășurat la un număr mai redus de pacienți: numai la 43 pacienți din 61, ceea ce constituie 70,5%. În majoritatea cazurilor suferea conductibilitatea în fibrele senzitive ale n. sural, ce a fost implicat în procesul patologic la toți pacienții la care s-a depistat cel puțin o modificare a conductibilității în fibrele nervilor periferici. Mai frecvent sunt afectate fibrele senzitive ale n. sural și cele motorii ale n. peronier. Simptomele motorii au constituit 1,09 din totalul scorului neuropatic. Aceste modificări pot fi sesizate prin examenul electrofiziologic și constau în majorarea latenței distale, diminuarea vitezei de conducere în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici, prelungirea latenței undei-F. Mâinile se implică mai rar, alterarea parametrilor respectivi fiind înregistrată doar la 19 pacienți (31,2%), fiind moderată în 13 (21,3%) și ușor exprimată în 6 cazuri (9,8%). Compararea indicilor conductibilității la pacienții fără limfom, a relevat că la pacienții cu limfom acești indici sunt statistic concludent modificați. În studiul efectuat scorul neuropatic, calculat la pacienții cu limfom, avea valoare de 4,65 și în mare măsură s-a datorat indicilor electrofiziologici. Evoluția polineuropatiei este relativ benignă iar conductibilitatea în fibrele nervilor periferici se ameliorează după administrarea tratamentului chimioterapic. O predominanță semnificativă a polineuropatiei a fost înregistrată la pacienții cu limfoame non-Hodgkiniene derivate din B limfocite. În 6 din fiecare 10 pacienți semnele neurologice au anticipat diagnosticarea tumorii cu câteva luni. Este caracteristică și o asimetrie evidentă de instalare a simptomelor. Implicarea SNP în limfoamele maligne poate fi explicată de altfel și prin extinderea procesului patologic spre țesuturile adiacente tumorii primare ganglionare.

Alterări ale nervilor cranieni (focale și izolat), de divers grad de afectare, au fost depistate prin examen clinic neurologic la 19 pacienți (31%). Alterarea mirosului a fost înregistrată la 12 pacienți (19,7%), afectarea nervului optic la 1 pacient (1,6%), lezarea nervului oculomotor – 4 pacienți (6,5%), alterarea nervului abducens la 3 pacienți (5%) și alterarea sensibilității superficiale ale feței, preponderent ramura II a n. trigemen la 4 pacienți (6,5%). Neuropatia facială a fost clinic și electrofiziologic confirmată la 9 pacienți (14,8%).

Studiul prezentat înregistrează 4 cazuri clinice de alterare radiculară limfomatoasă. Primul caz aparține unui tânăr de 21 ani, diagnosticat cu limfom non-Hodgkin limfoblastic, derivat din celule tip B, care după un an de la stabilirea diagnosticului tumoral, prezintă acuze la parestezii progresive în membrele inferioare, slăbiciune la ridicarea scărilor și dureri lombare moderate. Se suspectă o recurență a procesului tumoral și pacientul se spitalizează pentru reinițiere tratamentului chimioterapic. Diagnosticul neurologic confirmă o leziune radiculară L4-L5 bilaterală, cu accent din dreapta, clinic tradusă prin reflex achilian abolit bilateral, diminuarea considerabilă a sensibilității vibratorii (4 secunde înregistrate pe porțiunea anterioară inferioară a tibiei) și deregrări de sensibilitate tip „ciorapi” la nivelul genunchilor. În zilele ce urmează, pe fondal de tratament se înregistrează și dispariția reflexelor patelare, apare nivel de lezare a sensibilității mai jos de umbelic și dispariția completă a durerilor lombare. Parapareza trece în

plegie, cu dereglări sfincteriene tip retenție. Puncția lombară însă nu depistează prezența celulelor limfomatoase în lichidul cefalorahidian. Rezonanța magnetică nucleară depistează un proces infiltrativ radiculomedular masiv de nivel Th9-L5. În pofida tratamentelor agresive chimio- și radioterapic, pacientul decedează. În celelalte 3 cazuri de implicare radiculară limfomatoasă, sindromul radicular are o localizare lombară superioară (2 cazuri) și un singur caz - toracal inferioară. Toate 3 cazuri au cedat ușor pe fondal de tratament radioterapic. Unul din cele 3 cazuri prezentate se datorează limfomului Hodgkin.

Discuții

Prezentul capitol include analiza sumară a rezultatelor obținute în baza studiului efectuat și compararea lor vis-a-vis de datele literaturii de specialitate. Analiza rezultatelor prezentate a inclus aspectele clinico-patologice, evolutive și de pronostic, elucidate prin prisma corelațiilor clinice și electrofiziologice depistate.

Vallat (1993) menționează că incidența neuropatiilor asociate hemopatiilor e de 7% aproximativ, iar implicarea nervoasă în acest caz oferă posibilitatea de diagnostic al hemopatiei sau poate fi complicația directă a acesteia. Totodată, autorul menționează corelația cauză-efect dintre neuropatie și hemopatie fiind una dificilă. Studiul ultrastructural, imunohistochimic și imunologic al neuropatiilor periferice asociate limfoamelor non-Hodgkin a permis elucidarea mai multor mecanisme de lezare, printre care infiltrarea, compresia și ischemia prin cellule tumorale. Acest lucru permite o diagnosticare mai timpurie a maladiei de fon cu aplicarea precoce a tratamentelor disponibile și îmbunătățirea pronosticului de viață pentru pacient. Antoine (2007) confirmă faptul că implicarea sistemului nervos periferic în cancer e frecventă și pot fi lezați nervii cranieni, nervii periferici și rădăcinile nervoase precum și ganglionii sensori, neuronii motori periferici și joncțiunile neuro-musculare inclusiv. Printre entitățile clinice periferice, mai frecvent se diagnostichează neuropatiile sensorii, motorii, senso-motorii, neuropatii autonome și mononeurită. Aceste entități clinice se pot prezenta izolat sau ca proces generalizat, cu implicarea mai multor compartimente nervoase periferice. Autorul menționează aceleași mecanisme de lezare precum ar fi infiltrarea tumorală, toxicitatea tratamentelor anticanceroase, perturbările metabolice și nutriționale, cahecsia, infecțiile virale și alterarea paraneoplazică. Giglio (2005) confirmă multitudinea mecanismelor de lezare nervoasă în cadrul limfoamelor, menționând totodată și alterarea infecțioasă survenită pe fondal de imunosupresie rezultantă maladiei sau tratamentului administrat. Datele studiului prezentat vorbesc preponderent însă în favoarea unei polineuropatii senzitivo-motorii, a neuropatiilor craniene și a câtorva cazuri de alterare radiculară limfomatoasă. Grisold (2000) mai descrie o serie de cazuri de metastaze intraneurale, clinic traduse prin mononeuropatii multiple. Anterior, Walk (1998) descrie o serie de cazuri similare de mononeuropatii multiple cauzate de infiltrare limfomatoasă pe fondal de remisie hematologică. Din lotul pacienților studiați în cadrul studiului prezentat a fost un singur caz de suspexie clinică a unei mononeuropatii multiple, ce din păcate nu a fost confirmată și electrofiziologic.

Graus (1993) și Blaes (1998) descriu o serie de cazuri clinice de afectare paraneoplazică a structurilor nervoase periferice în limfoamele maligne. Manifestările clinice în acest caz înregistrează un spectru polimorf, diagnosticul final fiind confirmat de depistarea anticorpilor specifici antineuronali în serul pacientului. Preponderent suferă femeile iar gradul de invalidizare al acestor pacienți rămâne extrem de sporit. Alvira-Duplá (2000), vorbind despre alterarea paraneoplazică a sistemului nervos periferic menționează o incidență crescută a acestui mecanism de lezare la carcinoamele secretorii și limfoamele maligne. Mecanismul de alterare e unul imun mediat, cauzat de formarea anticorpilor antineuronali anti-HU sau anti-canale de potasiu voltaj dependente. Prezența lor în ser la pacienții cu leziuni periferice menționate anterior induce o suspexie certă în favoarea unui proces tumoral de fon. Studiul prezentat a inclus 5 pacienți cu suspexie clinică de alterare paraneoplazică: 3 pacienți prezentau alterare tipică tip neuronopatie senzitivo-motorie Denny-Brown și 2 paciente sufereau de ataxie cerebeloasă pronunțată, cu grad sporit de invalidizare. Din lipsa mijloacelor specifice de

laborator de depistare a anticorpilor antineuronali, diagnosticul clinic nu a fost confirmat. Jardin (2005) vorbește despre manifestările autoimune ale limfomului non-Hodgkin și corelația lor cu tipul histologic al tumorii, din punct de vedere a relevanței terapeutice. Autorul menționează că leziunile autoimune din cadrul limfoamelor non-Hodgkin clinic se traduc prin polineuropatii și neuropatii multifocale. Tipul cancerului, fie tumoră solidă sau limfom va determina pe viitor și evoluția leziunilor periferice. Autorul menționează și faptul că cele mai frecvente entități clinice periferice care se dezvoltă în cadrul limfoamelor maligne sunt mononeuropatia și polineuropatiile periferice. Referitor la alte compartimente anatomice ale sistemului nervos periferic, autorul menționează o alterare cazuistică a rădăcinilor nervoase și plexurile nervoase periferice în limfoame, ele fiind preponderent lezate în cazul metastazelor osteoepidurale, infecțiilor zosteriene și radioterapiei. Ambii autori confirmă în repetate rânduri că simptomatologia clinică neurologică, frecvent anticipează ceva timp diagnosticul propriu-zis de cancer. Anghel (2003), confirmă că în cazul de instalare precoce a simptomatologiei neurologice și doar ulterior diagnosticate cu limfom, se înregistrează o întârziere serioasă a tratamentului antitumoral specific. Acest fapt reduce semnificativ șansele de supraviețuire a pacienților. Acest fenomen a fost posibil de-l observat și la pacienții studiului prezentat. Din aceste considerente, o precauție marcată e absolut necesară în diagnosticul oportun al tuturor alterărilor nervoase periferice de etiologie dubioasă. Beltrán Beltrán (2001) menționează o incidență mai sporită a leziunilor nervoase asociate limfoamelor înalt nediferențiate și grad sporit de avansare a tumorii. Studiul prezentat confirmă aceasta, înregistrând o incidență înaltă a complicațiilor nervoase în cadrul formelor blastice nediferențiate și o incidență minimă de leziuni periferice în formele prolimfocitare diferențiate. Este important de menționat și faptul că aceste complicații nervoase se înregistrează preponderent la pacienții tineri, explicația acestui fenomen rămânând deocamdată obscură.

Complicațiile nervoase sunt mai frecvente în limfomul indolent derivat din cellule B. Pe când complicațiile nervoase în limfomul malign derivate din celulele T fiind mult mai rare, sunt mai polimorfe, precedând cu mult timp diagnosticarea limfomului. Valoarea manifestărilor imune asupra pronosticului bolii este categorizată de unii autori ca fiind neclară. Jardin (2005) menționează că tratamentul imunosupresiv în limfomul T derivat, oferă un bun control al complicațiilor autoimune, inclusiv și neurologice dezvoltate de acest limfom. Acest lucru induce ideea precum că limfomul și manifestările sale autoimune sunt de facto părți componente ale unui singur proces. Aceasta explică eficacitatea sporită al tratamentului limfomului cu Rituximab, ce e un anticorp monoclonal anti-CD20 cu acțiune directă asupra tumorii cât și a complicațiilor sale imune.

Mizutani (2002) deasemenea relatează aspecte clinice și patogenice ale complicațiilor nervoase cauzate de limfoamele maligne. Conform autorului, există mai multe căi de alterare nervoasă, inclusiv și disfuncția de organ în rezultatul infiltrării limfomatoase, ischemie prin proliferare intravasculară a celulelor limfomatoase, infiltrare și compresie, lezare paraneoplazică, imunodeficiență indusă de limfom și complicații ale terapierilor aplicate. Mizutani menționează că absolut orișice compartiment anatomic al sistemului nervos poate fi alterat. Deaceia o diagnosticare precoce cu aplicarea rapidă și oportună a tratamentului, rămân esențiale din punct de vedere al pronosticului maladiei.

Ooi G.C., (1996) prezintă cazul clinic al unei alterări limfomatoase de cauda equina la un pacient de 16 ani, diagnosticată exclusiv prin examen prin rezonanță magnetică nucleară cu utilizarea contrastului. Autorul însă recunoaște că afectarea acestei porțiuni de sistem nervos periferic rămâne totuși cazuistică. Quiñones-Hinojosa (2000) prezintă alt caz clinic rar de limfom solitar al nervului sciatic ca manifestare inițială a nevolimfomatozei. 4 luni mai târziu pacientul se adresează repetat cu leziune a nervului facial drept. La puțin timp după aceasta pacientul decedează de insuficiență respiratorie acută. Examenul morfologic postmortem a depistat leziuni multiple limfomatoase ale nervilor periferici și rădăcinilor medulare dar fără de implicarea nervilor cranieni, emisfere cerebrale și organe interne. Acest caz înregistrează tangențe clinice cu unul din cazurile de implicare radiculomedulară din studiul prezentat, soldat cu deces din cauza

evoluției maligne a procesului tumoral și rezistență la terapiile aplicate. O ipoteză plauzibilă ar fi următoarea: leziunile nervoase multiple servesc dovadă elocventă de afectare agresivă a limfomului.

Viala (2006) deasemenea menționează complicații neurologice multiple asociate limfoamelor maligne, specificând că orișice tip de neuropatie poate fi totuși observată în contextul unui limfom. Autorul menționează faptul că heterogenitatea clinică al alterărilor nervoase periferice în limfoamele maligne se raportează la variate subtipuri clinice de limfom. Publicații suplimentare ce ar permite desfășurarea acestei idei patogenice, lipsesc deocamdată în literatura de specialitate. Cele mai frecvente leziuni nervoase sunt cauzate de infiltrarea tumorală și de alterările disimune induse de limfom. Referitor la alterările disimune, autorul menționează poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie și neuropatia secundară secreției de imunoglobulină monoclonală. Spre regret studiul prezentat nu a depistat entități clinice disimune. Viala menționează necesitatea determinării exacte a mecanismului de instalare a neuropatiei, ca factor important în stabilirea opțiunilor terapeutice și ameliorării pronosticului general al maladiei. Arruga (2000) raportează alterare frecventă de nervi optici în patologia limfoproliferativă, inclusive limfoamele maligne, de rând cu cacinomatoza meningeală și leziunile paraneoplazice prin anticorpi antineurali. O serie de autori subliniază în repetate rânduri că identificarea infiltrării sau a compresiei tumorale în neuropatiile periferice asociate limfoamelor maligne este o sarcină dificilă iar corelația clinico-patologică de cele mai frecvente ori rămâne obscură. Totuși, studiul clinic efectuat de Roncaroli (1996) a permis descrierea câtorva mecanisme și anume: meningoradiculită limfomatoasă, implicare extraneuraxială a nervilor cranieni și infiltrare distală de nervi periferici. Alte mecanisme descrise în literatură sunt: extindere directă pe trunchiurile nervoase a unui limfom de vecinătate, diseminare sistemică a celulelor limfomatoase și alterare primară limfomatoasă de nervi periferici, când limfomul începe să crească nemijlocit în trunchiul nervos, în calitate de proces primar cu localizare nervoasă. Referitor la ultimul mecanism de alterare, Roncaroli descrie implicarea frecventă a nervului sciatic în limfomul derivat din celule B. Limfomul se depistează ca îngroșare fuziformă a trunchiului nervului sciatic, mai frecvent localizată în regiunea gluteală sau fosa poplitee. Clinic pacienții prezintă parestezii progresive a piciorului, amorțeli și slăbiciunea membrului inferior în asociere cu dureri. La acești pacienți ulterior se observă o metastazare în sistemul nervos central. În toate cazurile descrise în literatură, chimioterapia administrată a indus involuția tumorei din trunchiul nervos dar nu a influențat în nici un fel tendințele de metastazare a tumorei în sistemul nervos central. Sugestiv e însă faptul că alte leziuni extraneurale de afectare limfomatoasă nu au fost diagnosticate în nici unul din toate cazurile descrise cu alterarea solitară a nervului sciatic în limfoame maligne. Pe de altă parte, același autor menționează că limfoamele maligne cu afectare intraperenchimală de sistem nervos central rar metastazează în afara sistemului nervos central. Deci dacă de comparat caracterul de răspândire a unui limfom cu afectare primară de sistemul nervos periferic versus unui limfom similar cu afectare primară de sistemul nervos central, cel periferic se comportă mai agresiv și induce necesitatea combinării terapiilor anticanceroase. Studiul recomandă combinarea tratamentului neurochirurgical cu ablația tumorei de trunchi nervos și aplicarea combinată a chimioterapiei sistemice și radioterapiei locale. La momentul metastazării în sistemul nervos central însă, șansele de supraviețuire a pacientului se reduc considerabil.

Viswanathan (1997) descrie cazul clinic al unui pacient de 38 ani cu diagnostic clinic de limfom periferic derivat din celulele T cu alterarea rădăcinilor medulare lombare, implicate atât intra- cât și extradural. Pacientul prezenta acuze la dureri de articulație coxofemorală și de coapsă dreaptă pe parcursul a 3 luni. E important de amintit faptul că acest tip de lezare combinată a fost descris în cazul unui limfom derivat din celulele T, ce afectează sistemul nervos extrem de rar. Testele diagnostice suplimentare nu au depistat semne de lezare sistemică, confirmând tendința limfomului periferic de a se comporta ca și orișice tumoră de rădăcină nervoasă. Diagnosticul diferențial a indus necesitatea excluderii unui neurofibrom. Principalele criterii de diferențiere au inclus analiza paternelor de compresie medulară. Comprimarea

medulară în limfoamele maligne, de cele mai dese ori este extradurală. În cazul unei alterări limfomatoase intradurale se dezvoltă o leptomeningită specifică, ce frecvent implică mai multe rădăcini medulare. Alterarea concomitentă intra și extradurală rămâne însă extrem de rară, ea fiind preponderent specifică neurofibromelor și nu limfoamelor maligne. Un caz similar de afectare este descris și de Gucuyener (1994), Batchelor (1997) și Baehring (2006). Concluzia principală pe marginea acestor cazuri se reduce la următoarele: în pofida incidenței extrem de rare, limfoamele maligne pot cauza leziuni primare ale sistemului nervos periferic, deaceia o precauție sporită de interpretare diagnostică este extrem de necesară. Wachter (2009) descrie un caz similar de alterare radiculară nespecifică în cadrul unui limfom malign derivat din celule T, de data aceasta însă de nivel cervical. Diagnosticul diferențial a inclus excluderea unui schwanom.

Wanschitz (2006) prezintă un caz clinic de dezvoltare acută a unei neuropatii motor sensorie cu alterare axială, ce s-a dezvoltat în cadrul limfomului malign tip Burkitt. Lahrman (2001) descrie un caz rar de neurmionie și neuropatie periferică dezvoltată pe fondalul unui limfom Hodgkin iar Medrano (1999) vorbește desfășurat despre simptomele neurologice de debut în limfoamele periferice. Literatura de specialitate abundă în descrieri de cazuri clinice cu afectare rară a sistemului nervos periferic. Studii de reviu însă practic lipses. Krarup (2002) pledează pentru utilizarea examenului electroneurofiziologic desfășurat, care e accesibil, inofensiv și de neînlocuit în cazul leziunilor de orișice origine a sistemului nervos periferic. Brown (1993) și Buschbacher (2006) susțin această idee, sugerând tehnici suplimentare de examinare a nervilor periferici, inclusiv și cranieni.

Totuși, majoritatea autorilor recunosc necesitatea unei alerte de nivel maxim în cazul diagnosticării leziunilor de sistem nervos periferic, în special când factorul etiologic e obscur iar particularitățile clinice și evolutive nu se încadrează în paternelle clasice de prezentare.

Concluzii

Alterarea sistemului nervos periferic în limfoamele maligne este relativ rară. Stucturile nervoase periferice sunt afectate preponderent în limfoamele maligne derivate din celule B. Cu toate acestea, afectarea sistemului nervos în limfoamele maligne derivate din celule T deasemenea a fost raportată. Alterarea nervilor periferici în aceste situații amintește swanomul sau neurofibromul. Cel mai frecvent totuși, pacienții cu limfom prezintă semne subclinice de lezare a nervilor periferici, preponderent în memebrele inferioare, clinic exprimate prin neuropatie distală sensor-motoră. Evoluția polineuropatiei este relativ benignă iar conductibilitatea în fibrele nervilor periferici se ameliorează după tratament. O predominantă semnificativă a polineuropatiei a fost înregistrată la pacienții cu limfoame non-Hodgkin. În 6 din fiecare 10 pacienți semnele neurologice au anticipat diagnosticarea tumorii cu câteva luni. Este caracteristică și o asimetrie evidentă de instalare a simptomelor. În pofida descrierilor exhaustive în literatura de specialitate a mecanismelor de alterare nervoasă în limfoame, elucidarea lor practică rămâne și în continuare a fi dificilă. Examenul electroneurofiziologic desfășurat, de rând cu examinarea lichidului cefalorahidian și a biopsiei nervoase facilitează considerabil stabilirea diagnosticului. Diagnosticarea precoce a leziunilor de sistem nervos periferic în limfoamele maligne permite avantajarea netă a pacientului din punct de vedere a pronosticului, oferind șanse mai sporite de supraviețuire prin debutul cât mai precoce a intervențiilor terapeutice antilimfom. Pronosticul general al neuropatiilor asociate limfoamelor maligne depinde în mare măsură de simptomatologia limfoamelor propriu-zise decât de manifestările neurologice și localizarea tumorală.

Bibliografie

- Alvira-Duplá MR, Mayayo-Artal E. [Paraneoplastic syndromes with peripheral nerve involvement]. Rev Neurol. 2000 Dec 16-31;31(12):1223-5. Review. Spanish. PubMed PMID: 11205564.
- Anghel G, Petrinato G, Severino A, Remotti D, Insabato L, De Renzo A, Rotoli B, Majolino I.

- Intravascular B-cell lymphoma: report of two cases with different clinical presentation but rapid central nervous system involvement. *Leuk Lymphoma*. 2003 Aug;44(8):1353-9. Review. PubMed PMID: 12952229.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol*. 2007 Jan;6(1):75-86. Review. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):389. PubMed PMID: 17166804.
- Antoine, JC. Paraneoplastic peripheral neuropathies. *REVUE NEUROLOGIQUE*, 164 (12): 1068- 1072 DEC 2008. ISSN: 0035-3787
- Arruga J. [Metastatic and paraneoplastic lesions of the optic nerve]. *Rev Neurol*. 2000 Dec 16-31;31(12):1256-8. Review. Spanish. PubMed PMID: 11205571.
- Atiq O, Deangelis L, Rosenblum M, Portlock C. Cutaneous T-cell lymphoma presentin with diffuse lymphomatous infiltration of the peripheral nerves- response to combination chemotherapy. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY-CANCER CLINICAL TRIALS*, 15 (3): 212-215 JUN 1992. ISSN: 0277-3732
- Baehring JM; Hochberg FH. Primary lymphoma of the nervous system. *CANCER JOURNAL*, 12 (1): 1-13 JAN-FEB 2006. ISSN: 1528-9117
- Batchelor, TT; Louis, DN; Gonzalez, RG; Hochberg, FH. A 67-year-old woman with the cauda equina syndrome - Diffuse, large B-cell lymphoma with extensive subarachnoid and peripheral nervous system involvement. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 337 (25): 1829-1837 DEC 18 1997. ISSN: 0028-4793
- Beltrán Beltrán S, de Tomás Labat ME, Ferreras Fernández P. [Primary Ki-1 positive anaplastic large cell non-Hodgkin's lymphoma of the lung. A case study and review of the literature]. *An Med Interna*. 2001 Nov;18(11):587-90. Review. Spanish. PubMed PMID: 11862770.
- Blaes, F; Strittmatter, M; Schwamborn, J; Heide, G; Hamann, GF; Merkelbach, S; Schimrigk, K. Antineuronal antibody-associated paraneoplastic neuropathy in Hodgkin's disease. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY*, 5 (1): 109-112 JAN 1998. ISSN: 1351-5101
- Briani, C; Zambello, R; Cavallaro, T; Ferrari, S; Lucchetta, M; Pollanz, S; Grisold, W. Improvement of peripheral nervous system manifestations of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM*, 14 (2): 146-148 JUN 2009 ISSN: 1085-9489
- Briani, C; Zambello, R; Cavallaro, T; Ferrari, S; Lucchetta, M; Pollanz, S; Grisold, W. Dramatic Improvement of Peripheral Nervous System Manifestations of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma after Rituximab Therapy. *NEUROLOGY*, 72 (11): A29-A29 Suppl. 3 MAR 17 2009. ISSN: 0028-3878
- Brown W, Bolton Ch. *Clinical electromyography*. Second edition. 1993
- Buschbacher R, Prahlow N. *Manual of nerve conduction studies*. Second edition. 2006
- Galán Gil S, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Diago M. Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Oct1;13(10):E616-21. Review. PubMed PMID: 18830167.
- Gherghelegiu E, Gavriiliuc M. Involvement of the peripheral nervous system in non-Hodgkin lymphoma: Clinical and neurophysiological aspects. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY*, 14: 131-131 Suppl. 1 AUG 2007. ISSN: 1351-5101
- Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *CurrOncol Rep*. 2005 Jan;7(1):61-5. Review. PubMed PMID: 15610688.
- Graus F, Rene R. Paraneoplastic neuropathies. *EUROPEAN NEUROLOGY*, 33 (4): 279-286 JUL-AUG 1993. ISSN: 0014-3022
- Griggs JJ; Commichau, CS; Rapoport, AP; Griggs, RC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY*, 54 (4): 332-334 APR 1997. ISSN: 0361-8609
- Grisold, W; Piza-Katzer, H; Jahn, R; Herczeg, E. Intra-neural nerve metastasis with multiple

- mononeuropathies. *JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM*, 5 (3): 163-167 SEP 2000. ISSN: 1085-9489
- Gucuyener K, Keskil S, Baykaner M, Bilir E, Oguz A, Ceviker N. Co-incidence of Guillain-Barre syndrome and spinal cord compression in non-Hodgkin lymphoma. *NEURO-PEDIATRICS*, 25 (1): 36-38 FEB 1994. ISSN: 0174-304X
- Huges R, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE*, 87 (9): 526-530 SEP 1994. ISSN: 0141-0768
- Inatomi Y, Inoue T, Nagata S, Matsuno H, Itoh Y. Trigeminal neuralgia caused by the metastasis of malignant lymphoma to the trigeminal nerve: a case report. *No Shinkei Geka*. 1998 May;26(5):401-5. Review. PubMed PMID: 9621352.
- Jardin F, Lévesque H, Tilly H. [Auto-immune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma]. *Rev Med Interne*. 2005 Jul;26(7):557-71. Epub 2004 Dec 18. Review. French. PubMed PMID: 15996570.
- Jeffery GM, Golding PF, Mead GM. Non-Hodgkin's lymphoma arising in skeletal muscle. *Ann Oncol*. 1991 Jul;2(7):501-4. Review. PubMed PMID: 1911457.
- Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J. Neurology* 2002. 249: 651-661.
- Kelly JJ; Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: A clinical review. *MUSCLE & NERVE*, 31 (3): 301-313 MAR 2005. ISSN: 0148-639X
- Lahrman H; Albrecht G; Drlicek M; Oberndorfer S; Urbanits S; Wanschitz J; Zifko U, Grisold W. Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease. *MUSCLE & NERVE*, 24 (6): 834-838 JUN 2001. 0148-639X
- Medrano V; Gracia F; Castano D; Aranda I; Sanchez-Perez RM. Neurological clinical findings as the initial manifestation of a peripheral lymphoma. *REVISTA DE NEUROLOGIA*, 29 (1): 42-45 JUL 1 1999. ISSN: 0210-0010
- Mineura K, Sawataishi J, Sasajima T, Kowada M, Sugawara A, Ebina K. Primary central nervous system involvement of the so called 'peripheral T-cell lymphoma'. Report of a case and review of the literature. *J Neurooncol*. 1993 Jun;16(3):235-42. Review. PubMed PMID: 8093131.
- Mizutani T. [Clinical aspects and pathogenesis of neurological complications due to malignant lymphomas]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2002 Nov;42(11):1118-20. Review. Japanese. PubMed PMID: 12784681.
- Misdraji, J; Ino, Y; Louis, DN; Rosenberg, AE; Chiocca, EA; Harris, NL. Primary lymphoma of peripheral nerve - Report of four cases. *AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY*, 24 (9): 1257-1265 SEP 2000. ISSN: 0147-5185
- Novak V, Mendel J. Evaluation of the peripheral neuropathy patient using autonomic reflex tests. Chapter 5. 2000.
- Odabasi Z, Parrott JH, Reddy VV, Oh SJ. Neurolymphomatosis associated with muscle and cerebral involvement caused by natural killer cell lymphoma: a case report and review of literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2001 Dec;6(4):197-203. Review. PubMed PMID: 11800041.
- Ooi GC, Peh WC, Fung CF. Case report: magnetic resonance imaging of primary lymphoma of the cauda equina. *Br J Radiol*. 1996 Nov;69(827):1057-60. Review. PubMed PMID: 8958028.
- Peris, K; Fagnoli, MC; Berardelli, A; Crecco, M; Tomaselli, R; Chimenti, S. Peripheral nervous system involvement in a patient with large T-cell lymphoma arising from a pre-existing mycosis fungoides. *BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*, 139 (2): 299-301 AUG 1998. ISSN: 0007-0963
- Roncaroli F; Poppi M; Riccioni L; Frank, F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the sciatic nerve followed by localization in the central nervous system: Case report and review of the literature. *NEUROSURGERY*, 40 (3): 618-621 MAR 1997. ISSN: 0148-396X

- Quiñones-Hinojosa A, Friedlander RM, Boyer PJ, Batchelor TT, Chiocca EA. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 2000 Jan;92(1):165-9. Review. PubMed PMID: 10616097.
- Rahmani M, Birouk N, Amarti A, Idrissi AL, Marnissi F, Belaidi H, Faris MEA, Benchekroun S, Ouazzani R. T-cell lymphoma presenting with mononeuritis multiplex: case report and review of literature. *REVUE NEUROLOGIQUE*, 163 (4): 462-470 APR 2007. ISSN: 0035-3787
- Shibata-Hamaguchi A, Samuraki M, Furui E, Ishida C, Kitagawa S, Nakao S, Minato H, Yamada M. B-cell neurolymphomatosis confined to the peripheral nervous system. *JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES*, 260 (1-2): 249-252 SEP 15 2007. ISSN: 0022-510X
- Stern BV; Baehring JM; Kleopa KA; Hochberg FH. Multifocal motor neuropathy with conduction block associated with metastatic lymphoma of the nervous system. *JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY*, 78 (1): 81-84 MAY 2006. ISSN: 0167-594X.
- Vallat JM, Bordessoule D, Jauberteau MO, Liozon E, Akani F. [Peripheral neuropathies and hemopathies]. *Rev Med Interne.* 1993;14(9):841-50. Review. French. PubMed PMID: 8191102.
- Vallat JM, Bordessoule D, Jauberteau MO, Demascarel HA, Tabaraud F, Vallat AV. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies – 13 cases. *BRAIN*, 118: 1233-1245 Part 5 OCT 1995. ISSN: 0006-8950
- Vandenhede M, Dioh A, de Noordhout AM, Deprez M, Schoenen J. Intravascular malignant lymphomatosis: report of 2 neurological cases. *Acta Neurol Belg.* 2002 Jun;102(2):76-81. Review. PubMed PMID: 12161904.
- Viala K. [Neurological complications of lymphomas]. *Rev Neurol (Paris).* 2006 Dec;162(12):1273-8. Review. French. PubMed PMID: 17151523.
- Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger JM, Stojkovic T, Davi F, Leblond V, Bouche P. 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 JUL 2008 ISSN: 0022-3050.
- Viswanathan, R; Swamy, NK; Vago, J; Dunsker, SB. Lymphoma of the lumbar nerve root: Case report. *NEUROSURGERY*, 41 (2): 479-481 AUG 1997. ISSN: 0148-396X
- Wachter D, Tschischka, S, Huegens-Penzel M, Kuchelmeister K, Bohle RM, Boker DK, Nestler U. T-cell lymphoma mimicking schwannoma of a cervical nerve root. *NEUROSURGICAL REVIEW*, 32 (1): 117-121 JAN 2009. ISSN: 0344-5607
- Walk, D; Handelsman, A; Beckmann, E; Kozloff, M; Shapiro, C Mononeuropathy multiplex due to infiltration of lymphoma in hematologic remission. *MUSCLE & NERVE*, 21 (6): 823-826 JUN 1998. ISSN: 0148-639X
- Wanschitz J, Dichtl, W, Budka, H, Loscher, WN, Boesch S. Acute motor and sensory axonal neuropathy in Burkitt-like lymphoma. *MUSCLE & NERVE*, 34 (4): 494-498 OCT 2006. ISSN: 0148-639X
- Wokke JH, Morris JH, Donaghy M. Lymphoma, paraproteinaemia, and neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Jun;60(6):684-9. PubMed PMID: 8648340