

**Incursiune în Limfoamele Non-Hodgkin asociate cu Sindromul
Antifosfolipidic**

*Se dedică această carte familiei,
fără de care nimic frumos nu s-ar întâmpla.*

Notă cititorului

„Nu scrii pentru că vrei să spui ceva, scrii pentru că ai ceva de spus.”

F. Scott Fitzgerald

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori hematopoietice, care se dezvoltă din proliferarea malignă a țesutului limfatic. LNH sunt cele mai frecvente neoplasme hematologice, reprezentând aproximativ 3% din cazurile de cancer primar diagnosticate la nivel mondial. Conform celor mai recente date GLOBOCAN, în anul 2020 au fost diagnosticate la nivel mondial 544.352 de cazuri noi de LNH comparativ cu rezultatele aceluiași studiu GLOBOCAN din anul 2012, incidența LNH la nivel global a fost estimată la 385.741 cazuri noi diagnosticate. Incidența medie a LNH primar depistate în Republica Moldova în intervalul anilor 2016-2020 a constituit 5,92 la 100.000 de populație. Din acest motiv abordarea LNH reprezintă un domeniu de mare interes.

Tratamentul modern aplicat pacienților cu LNH permite prelungirea duratei de viață, obținerea remisiunii complete, dar în același timp, complicațiile asociate (somatice, psihologice) prezintă un risc de reducere a calității vieții. Din acest motiv, mi-am propus ca scop să vizez în acest manuscris, nu doar particularitățile clinice, de diagnostic, tratament ale LNH, dar și să scot în evidență acele complicații asociate, care ar avea un impact asupra pacientului cu LNH.

Dereglările de hemostază asociate LNH, adesea sunt asimptomatice, dar dezvoltă complicații severe, care alterează vădit calitatea vieții sau poate induce decesul pacientului. Depistarea precoce a dereglărilor de hemostază este posibilă datorită implementării în activitatea clinicianului a testelor screening, algoritmilor, scorurilor și altor instrumente utile, pe care le-am inclus în această lucrare, prin prisma rezultatelor cercetării proprii și revizuirii literaturii de specialitate.

Trombofilia mediată imun este o posibilă cauză a dereglării de hemostază la unii pacienți cu LNH. Există numeroase rapoarte de caz și studii aferente sintezei de anticorpi anticardiolipinici (aCL) în maladiile oncologice, în care prevalența și incidența acestora este variabilă în funcție de studiu, dar, totuși, în cazul depistării prezenței lor trebuie să fim conștienți de un risc, în special, trombotic la pacientul neoplazic. Totodată, prezența nivelului crescut de anticorpi antifosfolipidici (aFL), afișat în lucrările de la începutul secolului XXI, nu pare a fi asociat cu manifestările clinice ale SAFL. În cazul, când pacienții dezvoltă manifestări clinice tipice SAFL, dar cu aFL persistent negativi pentru anticoagulantul lupic (AL), anticardiolipină (aCL) și anti- β 2-glicoproteina I (anti- β 2-GP-I) se constată SAFL seronegativ. În pofida progreselor înțelegerii proceselor patologice, care stau la baza sintezei autoanticorpilor, capacitatea de a identifica persoanele cu cel mai mare risc de tromboză rămâne o provocare.

Stratificarea riscului este unul dintre elementele fundamentale ale cercetării medicale actuale, care vizează identificarea persoanelor cu risc sporit de tromboză într-o perioadă de timp, încât acestea să fie orientate spre strategii de prevenire precoce și tratamente posibile.

Cunoașterea factorilor de risc, care condiționează dereglările de hemostază, în cazul dezvoltării LNH, permite evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei.

Au fost conturate câteva obiective principale:

- Manuscrisul dat să servească o sursă de cunoștințe despre limfoamele non-Hodgkin și Sindromul Antifosfolipidic;
- Lucrarea dată să servească instrument util în explicarea unor noțiuni, mecanisme, deseori confuze interdisciplinare;
- Cartea să fie locul în care medicii practicieni de diferite specialități (hematologi, oncologi, reumatologi, terapeuți, medici de familie etc.) să găsească rapid o orientare practică de diagnostic, diagnostic diferențial și tratament al pacienților cu LNH și/sau SAFL.

Dr. Buruiană Sanda

Cuprinsul manuscrisului

Lista abrevieri.....	7
<i>1. Date generale despre limfoamele non-Hodgkin.....</i>	<i>10</i>
1.1. Istoricul evoluției dezvoltării limfoamelor non-Hodgkin.....	11
1.2. Incidența și prevalența limfoamelor non-Hodgkin.....	20
1.3. Rasa, etnia și sexul în limfoamele non-Hodgkin.....	25
<i>2. Semnificația clinică și socială a limfoamelor non-Hodgkin.....</i>	<i>28</i>
2.1. Definiția și principiile de clasificare ale limfoamelor non-Hodgkin.....	29
2.2. Etiologia și patogenia limfoamelor non-Hodgkin.....	38
2.3. Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin.....	44
2.4. Profilul biomarkerilor și cercetările paraclinice în limfoamele non-Hodgkin..	49
2.5. Medicația limfoamelor non-Hodgkin.....	54
2.6. Complanța la tratament a pacienților cu limfoame non-Hodgkin.....	58
2.7. Trombozele și riscul instalării lor în limfoamele non-Hodgkin.....	61
2.8. Hemoragia și riscul instalării ei în limfoamele non-Hodgkin.....	88
2.9. Comorbiditățile în limfoamele non-Hodgkin.....	95
2.10. Calitatea vieții pacienților cu limfoame non-Hodgkin.....	103
2.11. Statutul social-economic la pacienții cu limfoame non-Hodgkin.....	112
<i>3. Date generale despre sindromul antifosfolipidic.....</i>	<i>122</i>
3.1. Istoricul evoluției dezvoltării sindromului antifosfolipidic.....	123
3.2. Incidența și prevalența sindromului antifosfolipidic.....	131
3.3. Rasa, etnia și sexul în sindromul antifosfolipidic.....	134
<i>4. Semnificația clinică a sindromului antifosfolipidic.....</i>	<i>136</i>
4.1. Definiția și principiile de clasificare ale sindromului antifosfolipidic.....	137
4.2. Etiologia și patogenia sindromului antifosfolipidic.....	140
4.3. Aspectele clinice ale sindromului antifosfolipidic.....	151
4.4. Profilul biomarkerilor și cercetările paraclinice în sindromul antifosfolipidic..	155
4.5. Medicația în sindromul antifosfolipidic.....	158
4.6. Complanța la tratament a pacienților cu limfom non-Hodgkin asociat cu sindromul antifosfolipidic.....	161
4.7. Trombozele și riscul instalării lor în sindromul antifosfolipidic.....	166
4.8. Hemoragia și riscul instalării ei în sindromul antifosfolipidic.....	169
4.9. Comorbiditățile în sindromul antifosfolipidic.....	172
4.10. Calitatea vieții pacienților cu sindrom antifosfolipidic.....	175
<i>5. Semnificația economică a limfoamelor non-Hodgkin și sindromul antifosfolipidic....</i>	<i>177</i>

5.1. Costurile directe ale limfoamelor non-Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkin cu sindrom antifosfolipidic sau tulburări de hemostază.....	178
5.2. Costurile indirecte ale limfoamelor non-Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkin cu sindrom antifosfolipidic sau tulburări de hemostază.....	184
5.3. Disponibilitatea de a plăti serviciile medicale - Willingness to Pay.....	187
6. <u>Impactul bolii asupra pacientului cu limfoame non-Hodgkin</u>	190
6.1. Impactul bolii asupra pacientului cu limfoame non-Hodgkin.....	191

SEMNE CONVENȚIONALE ȘI ABREVIERI

aCL – anticorpi anticardiolipinici

a β 2GPI – anticorpi anti- β 2-glicoproteina I

aFL – anticorpi antifosfolipidici

Ag – antigen

AL – anticoagulantul lupic

ASR – rata standardizată în funcție de vârstă

ATLL – adult T-cell leukemia/lymphoma

CID – coagulare intravasculară diseminată

CLEC-2 – receptor de tip lectin 2

CT – computer tomografia

CVC – cateter venos central

DIAPS – indicele de deteriorare pentru sindromul antifosfolipidic

DLBCL – limfomul difuz din celula mare B

EAPC – modificări procentuale anuale estimate

EATL – enteropathy-associated T-cell lymphoma

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

EORTC – European Organisation for the Research and Treatment of Cancer

EP – embolie pulmonară

ESMO – Societatea Europeană de Oncologie Medicală

FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy-General

FT – factorul tisular

IDR – intensitate doză relativă

IDU – human development index

Ig – imunoglobulină

IHC – imunohistochimie

IL – interleukina

IMC – indicele masei corporale

INR –International normalized ratio

IPI – indice de prognostic internațional

HTLV – virusului limfomului T-celular uman

LDH – lactat dehidrogenaza

LDL – lipoproteine cu masa moleculară mică

LES – Lupus Eritematos de Sistem

LF – limfom folicular

LNH – limfom non-Hodgkin

MALT – țesut limfoid asociat mucoasei

MZL – limfom din celulele zonei marginale

MP – microparticole

NCI CTCAE – Institutul Național al Cancerului Criterii pentru evenimente adverse

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PET – Tomografie cu Emisie de Pozitroni

PDPN – podoplanina

QoL – calitatea vieții

REAL – Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms

RSCL – Rotterdam Symptom Checklist

SAFL – sindromul antifosfolipidic

SES – statutul social-economic

SNC – sistemul nervos central

TEA – trombembolie arterială

TEV – trombembolie venoasă

TNF – factorul tisular al necrozei

TP – timpul protrombinei

TT – timpul trombinei

TTPa – timpul tromboplastinei parțial activate

VAS-C – Visual Analogue Scale-Cancer

VEB – virusul Ebstein-Barr

VDRLE – Veneral Disease Research Laboratory

VHC – virusul hepatitei C

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

vWF – von Willebrand factor

WF – Working Formulation

WTP – Willingness to Pay

Capitolul I

Date generale despre limfoamele non-Hodgkin

1.1. Istoricul evoluției dezvoltării limfoamelor nehodgkiniene

Concepul limfoamelor non-Hodgkin (LNH) a fost modificat în funcție de interpretarea originii celulelor care formează substratul morfologic al tumorii. Istoricul studierii limfomului malign datează din anii 1600. Totul a început în baza unei dileme despre această patologie: limfadenopatia este o infecție, o inflamație sau o tumoare?

În anul 1666, italianul Marcello Malpighi, (cit. Pizzi Marco, 2018), notează precum că limfomul este „o boală a nodulilor limfatici și a splinei, considerată constant fatală”, iar noțiunea de limfom ca boală a fost menționată în *Journal of the Medical and Chirurgical Society din Londra* în lucrarea intitulată „On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen”, de către medicul britanic Thomas Hodgkin (1798-1866) în a.1832 (cit. Stone Marvin J., 2005). Această publicare a inclus descrierea a șapte cazuri clinice manifestate prin majorare indolentă a nodulilor limfatici și a inclus reflectarea rezultatelor autopsiei și ilustrațiile unuia dintre pacienți. Este regretabil faptul, că această lucrare a trecut aproape neobservată la acea vreme.

Peste mai mult de trei decenii, în anul 1865, dr. Samuel Wilks a publicat o lucrare cu titlul „Boala lui Hodgkin”, care detaliază mai în profunzime aceleași particularități ale bolii, definind boala *Hodgkin*, în cinstea lui Thomas Hodgkin.

Publicații majore:

Hodgkin T. La retroversia valvelor aortei. Lond Med Gaz 1829; 3:433-43.

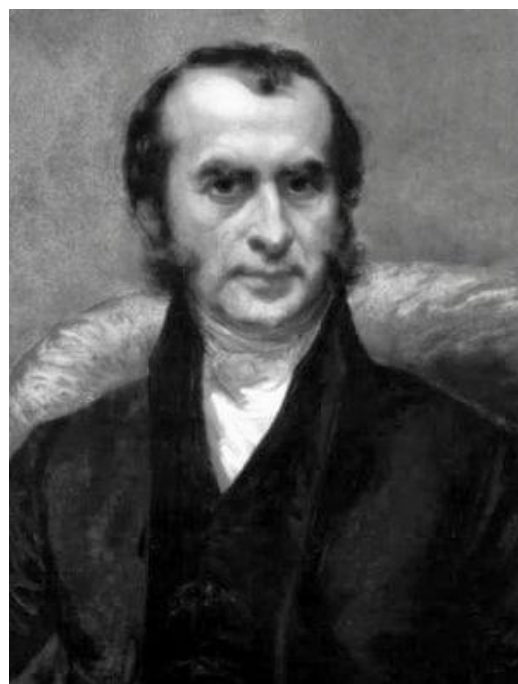
Hodgkin T. Despre unele apariții morbide ale glandelor absorbante și splinei. Med Chir Trans. 1832; 17:68-114.

Hodgkin T. Un eseu despre educația medicală. 1827.

Hodgkin T. Sugestii referitoare la holera din Londra. 1832.

Hodgkin T. Mijloacele de promovare și conservare a sănătății. Londra: Simpkin, Marshall & Co. 1841.

Hodgkin T. Narațiunea unei călătorii în Maroc. 1864.



Thomas Hodgkin (1798-1866),
medic și patolog englez

Este important de remarcat faptul, că nici unul din medicii anterior menționați nu au stabilit diagnosticul de limfom prin cercetarea morfologică al nodulilor limfatici, ceea ce ar fi de neconceput astăzi, când diagnosticul cere nu mai puține dovezi prin cercetare complex: morfologie, imunohistochimie și, în multe cazuri, genetica moleculară.

Istoria medicinei este plină de eponime, care salută descoperirea unei boli de către un savant prin definirea ulterioară a omonimului „Hodgkin” pentru două tipuri de limfoame: Hodgkin și non-Hodgkin.

Ulterior, odată cu aprofundarea cunoștințelor despre limfoame, a fost evidențiat un alt grup heterogen de limfadenopatii neoplazice definit ca limfoame non-Hodgkin. Un secol și jumătate mai târziu, LNH au ieșit din acele umbre și sunt acum recunoscute ca fiind cele mai frecvente hemopatii maligne la nivel mondial.

Inițial a fost dificilă diferențierea LNH de alte tipuri de limfadenopatii, dar ulterior distincția a devenit mai ușoară, odată cu perfectarea metodelor histologice de diagnostic.

De peste un secol și jumătate, clasificările LNH au fost un exemplu de conexiune între lexiconul medicului morfolog și relevanța clinică a subtipului de limfoame. Astăzi, tehnologia contemporană și progresele în domeniul biologiei moleculare a tumorii, pot oferi date mult mai relevante, care vor duce la precizie de diagnostic și tratament adaptat fiecărui pacient cu o rată de reușită crescută.

LNH pentru prima dată au fost descrise de către Virchow în anul 1845, care le-a separat de leucemii, definindu-le „*pseudoleucemii*”, care ulterior au fost nominalizate „*limfosarcoame*” (Virchow, 1864). În anul 1865, Cohnheim publică un caz clinic cu limfadenopatie condiționată de „*pseudoleucemie*”, iar în anul 1893 Kundrat utilizează din nou termenul de „*limfosarcom*”. Ulterior aceste tumori au fost numite „*reticulosarcoame*” de Oberling, Ștern, Rouled (Oberling, 1930). Craevschii a definit limfoamele maligne în „*reticuloză*” în baza faptului, că în acea perioadă istorică prevala ipoteza precum că celulele limfoide proliferază din celula reticulară, considerată celulă stem al hemopoiezei. În anul 1883 Billroth definește tumorile țesutului limfatic prin termenul de „limfoame maligne”.

Este necesar de menționat, că nici o definiție, clasificare la acea etapă de dezvoltare a cunoștințelor despre hematologie nu corela cu evoluția clinică a bolii.

Prima tentativă de sistematizare a limfoamelor maligne a fost documentată în anul 1942, când Gall și Mallori au formulat o clasificare a limfoamelor maligne, bazată pe asocierea principiilor clinice și patologice. Clasificarea dată a avut multiple neajunsuri, din care motiv a fost utilizată pe o perioadă scurtă de timp.

Principiile modificărilor morfologice au constituit baza următoarei clasificări a limfoamelor maligne, elaborată în anul 1956 de către Rappaport, conform căreia tipurile

morfologice ale limfoamelor maligne, au fost sistematizate, având trei piloni de bază ale morfopatologiei:

- I. substratul celular tumoral;
- II. modul de creștere;
- III. gradul de diferențiere malignă a celulelor limfoide (Rappaport, 1966).

A fost constatat faptul, precum că prognosticul limfomului non-Hodgkin indiscutabil este în funcție de substratul celular al tumorii și de caracterul de creștere al celulelor limfoide maligne: difuz sau nodular.

În decada a VII-a secolul XX a avut loc o revoluție în dezvoltarea cunoștințelor despre imunologie, iar datorită imunofenotipării a fost posibilă separarea limfocitelor în:

1. Limfocite B;
2. Limfocite T.

Inovațiile imunologice au permis perfectarea sistematizării limfoamelor. Cercetările lui Lukes și Collins, au demonstrat, că maturizarea și proliferarea limfocitelor B și T are loc etapizat și reflectă semne morfologice tipice ale celulelor limfoide (Lukes, 1975). Conform rezultatelor studiilor lor, limfocitul B sau T constituie originea limfoamele maligne, la diferite etape de blasttransformare (limfocitul mic; celule mici și mari clivate; celule mici și mari neclivate; imunoblastul; celula limfoplasmocitară) în urma contactului cu antigenul și blocării transformării lor la nivelul uneia din celule. Autorii au demonstrat, că oricare din limfocite la diferite etape de maturizare poate deveni substratul morfologic al procesului malign limfoproliferativ, care va determina nemijlocit unul din tipurile limfomului malign (Lukes, 1975). Acest fapt a stat la baza elaborării clasificării lui Lukes și Collins în anul 1974.

Conform acestei clasificări LNH sunt divizate în:

1. B-limfocitare;
2. T-limfocitare;
3. Histiocitare;
4. Neclasificabile.

Clasificarea internațională histologică și citologică a maladiilor tumorale ale țesuturilor hematopoietic și limfatic a fost adoptată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în anul 1976. Această clasificare include termenul de „limfosarcom”, în care sunt clasate procesele maligne limfoproliferative. Pentru specificarea tipurilor de limfosarcoame au fost utilizate noțiunile de *limfoblast*, *prolimfocit*, *limfocit*, ceea ce nu corespundea stadiilor de maturizare fiziologică a celulelor limfoide (B sau T), dar reflecta etapele de blasttransformare a lor. Această clasificare a fost acceptată în multe țări și a fost folosită pe parcursul a mai mult de 10 ani.

Centrul folicular al nodulului limfatic și rolul lui în etapele de blasttransformare a fost recunoscut și de Lennert și colegii săi în a.1978, ceea ce a stat la baza elaborării unei noi clasificări denumite Sistemul Lennert-Kiel. Recunoașterea faptului, că limfoamele maligne se dezvoltă din celulele centrelor foliculilor și că aceste tumori maligne limfoide pot fi nodulare și difuze, a avut un impact asupra progresului elaborării noilor clasificări ale limfoamelor maligne cu conștientizarea mai profundă a tipurilor morfologice.

Reieșind din interpretările morfologice ale preparatelor histologice a 1153 de pacienți primar diagnostigați cu LNH, Institutul Național al Cancerului (SUA, 1982) a stabilit comparabilitatea tipurilor LNH cu cele șase clasificări ale LNH mai frecvent utilizate, în aceea perioadă istorică.

În anul 1985 a fost propusă așa zisa „Formula de lucru a limfoamelor non-Hodgkin” pentru aplicare în clinică, care în literatura de specialitate este denumită „Working Formulation” (WF). Conform WF se deosebesc trei grupe mari de LNH cu semnificație clinică, care sunt diferențiate prin gradul de malignitate al tumorii – jos, intermediar, înalt (figura 1).

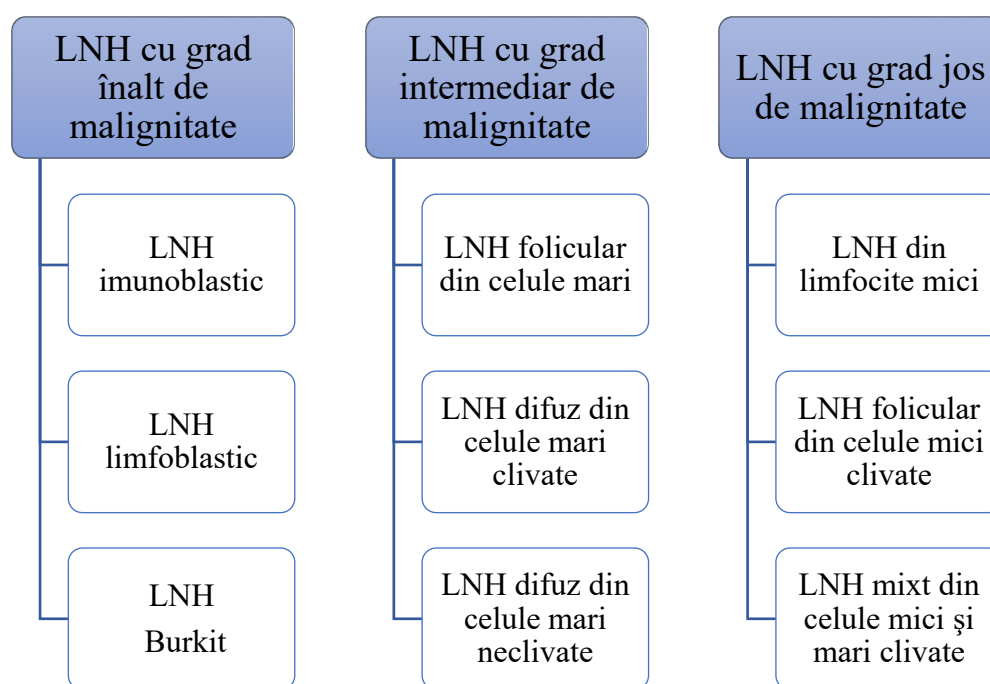


Fig. 1. Formula de lucru a limfoamelor non-Hodgkin pentru utilizare în clinică

Datorită cunoașterii mai profunde a proceselor de diferențiere a limfocitelor au fost obținute succese în studierea aspectelor biologice ale LNH. Aceste date au contribuit la perfecționarea clasificării LNH și la ameliorarea calității, individualizarea conduitei de tratament al pacientului cu LNH.

În anul 1994 Grupul Internațional pentru studierea limfoamelor maligne a aprobat o nouă clasificare a LNH - REAL (A Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms).

Interpretarea complexă a rezultatelor cercetărilor morfologice, imunofenotipice, citogenetice și clinice a constituit principiul de bază al elaborării acestei clasificări. Conform Clasificării REAL toate procesele maligne limfoproliferative au fost divizate în două categorii principale conform substratului celular B și T, iar fiecare din ele la rândul său au fost subdivizate în funcție de localizarea nemijlocită a procesului tumoral în țesutul limfatic, proprietățile citologice și funcția lor în cadrul răspunsului imun. Specificarea imunologică a proceselor maligne limfoproliferative la acea etapă a constituit un progres semnificativ.

Clasificarea propusă în anul 2001 de OMS include unele forme morfologice ale LNH, considerate anterior temporare, care au obținut statut de permanente (figura 2).

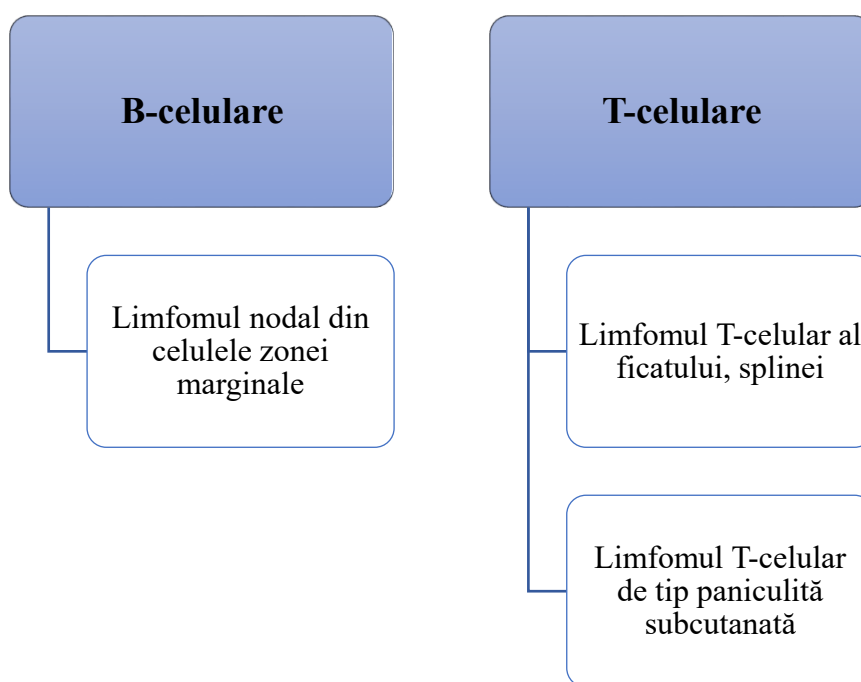


Fig. 2. Tipuri nozologice noi incluse în cadrul Clasificării OMS (2001)

Unele forme nozologice din cadrul Clasificării REAL au fost separate în Clasificarea OMS (Diebold și coaut., 2001). De exemplu, în Clasificarea OMS au fost separate leucemia prolimfocitară și tumorile din limfocite mici, plasmocitomul și mielomul multiplu, sindromul Sezary și mycosis fungoides. La formularea ei în baza Clasificării REAL s-a ținut cont de toate datele cunoscute în prezent despre biologia tumorilor limfoide.

La formularea tipurilor de LNH au fost luate în considerare nu doar particularitățile morfologice, dar și manifestările clinice specifice, imunofenotipul celulelor limfoide tumorale, aberațiile cromozomiale. Clasificarea contemporană a LNH a fost elaborată în baza particularităților morfologice și imunologice ale celulelor limfoide B sau T maligne. Respectiv, LNH au fost divizate în:

1. tumori maligne din celulele limfoide predecesoare;

2. tumori maligne din celulele cu fenotipul elementelor limfoide din organele periferice ale sistemului imun.

Fiecare din aceste două tipuri sunt B- și T-celulare. Rezultatele acumulate ulterior au condus la perfectarea clasificării LNH din anul 2001. Analiza detaliată și multilaterală a LNH a contribuit la unele modificări, incluse în ultima clasificare a LNH. Aceste modificări au fost reflectate în Clasificarea LNH propusă de OMS în anul 2008 (Swerdlow, 2008).

În această clasificare se reflectă din nou ideia despre stabilirea diagnosticului complex al LNH, prin aprecierea tabloului morfologic, imunohistochimic, genetic și clinic al tumorii. Se menționează de asemenea o concepție unică, care se referă prin necesitatea studierii importanței localizării primare a focarului tumoral.

În anul 2014, în urma consensului dintre medicii morfologi, geneticieni și hematologi a fost inițiată revizuirea clasificării elaborate în anul 2008, având ca scop actualizarea entităților actuale, precum și adăugarea noilor entități provizorii. Revizuirea dată clarifică diagnosticul și managementul leziunilor patologice în stadiile precoce ale proliferării limfoide, rafinează diagnosticul, criteriile de diagnostic pentru unele entități, precizează extinderea peisajului genetic/molecular al neoplasmelor limfoide și corelarea lor cu manifestările clinice. Clasificarea OMS din anul 2016 urmărește să ofere criterii de diagnostic actualizate, în complexitate cu criteriile biologice și clinice ce favorizează progresele terapeutice (Swerdlow, 2016).

De-a lungul anilor, a fost simțită necesitatea unui „standard de aur” pentru clasificare. Primele clasificări au fost elaborate în baza doar a interpretărilor morfologice (Gall și Mallory, Rappaport); urmate de altele, care au fost concepute prioritar în baza răspunsului la tratament și supraviețuirii; liniei celulare și diferențierii celulare (Kiel, Lukes și Collins).

Analiza clasificărilor istoric expuse denotă, că pe măsura acumulării datelor noi despre substratul morfologic al acestor hemopatii maligne au fost modificate și clasificările LNH.

În concluzie, în evoluția istorică a dezvoltării științei despre LNH putem evidenția următoarele evenimente majore:

1832 – Hodgkin descrie tumora primară malignă a ganglionilor limfatici, denumită ulterior boala Hodgkin;

1845 – Virchow a separat patologia nodulilor limfatici de leucemii, definindu-le „pseudoleucemii”, care ulterior au fost nominalizate „limfosarcom”;

1864 – Virchow a elaborat conceptul de limfom, fiind definit „leucemie aleucemică”;

1865 – Cohnheim publică un caz clinic cu limfadenopatie condiționată de „pseudoleucemie”;

1925 – Brill ș.a. studiază limfomul folicular (nodular);

1927 – Symmers studiază limfomul folicular (nodular);

1930 – Roulet separă sarcomul reticular de limfosarcom;

1956 – Rappaport ș.a. au elaborat principiile modificărilor morfologice, care au fost baza clasificării tumorilor limfoproliferative;

1958 – Burkitt a studiat limfomul endemic (African) Burkitt;

1972 – Aisenberg & Bloch au studiat și determinat markerii de suprafață, utilizați pentru a stabili substratul B- sau T-celular al neoplasmelor limfoide;

1973 – Barcos & Lukes au definit limfomul limfoblastic;

1973 – Lennert ș.a. au elaborat conceptul de centrocit al foliculului limfatic;

1974 – Lukes & Collins au elaborat clasificarea imunologică a limfomului non-Hodgkin pe baza liniei de celule B și T;

1978 – Isaacson & Wright au efectuat delimitarea limfoamelor MALT (țesut limfoid asociat mucoasei);

1981 – Korsmeyer ș.a. au demonstrat linia și clonalitatea limfoamelor cu celule B definite prin rearanjarea genei imunoglobulinei;

1982 – Taub ș.a. au demonstrat clonarea oncogenei C-myc din t (8; 14) a limfomului Burkitt Dalla-Favera;

1984 – Tsujimoto ș.a. au pus în evidență clonarea oncogenei bcl-2 din t (14; 18) a limfoamelor foliculare;

1985 – Aisenberg ș.a. au studiat clonalitatea limfoamelor T-celulare definite de rearanjarea genei receptorului celulei T;

1991 – Rosenberg ș.a. au pus în evidență clonarea oncogenei bcl-2 din t (11; 14) a limfoamelor din celulele zonei de manta;

1993 – Ye ș.a. au demonstrat clonarea oncogenei bcl-6 a limfoamelor difuze din celula mare B;

1994 – Harris ș.a. au elaborat Clasificarea REAL (A Revise European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms);

2001 – Clasificarea propusă de OMS;

2008 – Clasificarea LNH modificată și propusă de OMS;

2016 – Revizuirea Clasificării proceselor limfoproliferative propusă de OMS.

Bibliografie:

1. Pizzi M., Chaviano F., Rugg M., Orazi A. A lucky mistake: the splenic glands of Marcello Malpighi. *Hum Pathol*, 2018; 72:191-195.
2. Cowan D.H. Vera Peters and the curability of Hodgkin disease. *Current Oncology*. 2008; 15(5):206-210.
3. Stone M.J. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005; 18 (4): 368–375.
4. Hong L., Cadogan M. Thomas Hodgkin. În: LITFL - Life in the Fast Lane. Accesat pe 26 august 2022, <https://litfl.com/thomas-hodgkin/>.
5. Banerjee D. Recent insights into the biology of Hodgkin's lymphoma. From: cdn.intechopen.com/pdfs-wm/33669.pdf. Accessed: Marth 2021.
6. Porter J.H. Două cazuri de boală Hodgkin a glandelor: leucocitemia; Limfadenoză. *Trans Path Soc Lond*. 1878; 29: 335–41.
7. <https://www.news-medical.net/health/Non-Hodgkin-Lymphoma-History.aspx>. [accesat mai 2022]
8. Lakhtakia R., Burney I. A Historical Tale of Two Lymphoma. Part I: Hodgkin lymphoma. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015; 15(2): e202–e206.
9. Virchow R. Die krankheite Geschwiilste. Berlin. 1864-1865; Bd. 21: 728-738.
10. Aisenberg A.C. Historical review of lymphomas. *Br. J. Of Hematology*. 2000; 109:466-476.
11. Buruiană S., Robu M., Iacovleva I. et al. Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin. *Curierul medical*. 2011; 4 (322): 16-20. ISSN 2537-6373 (print), 2537-6381 (online).
12. Oberling Ch. Des reticulosarcomes et les reticuloendotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). 1928; 17: 258-297.
13. Штерн Р.Д. Современное состояние вопроса о ретикулобластоматозах. *Клиническая медицина*. 1975; 6: 16-21.
14. Чертков И.Л., Воробьев А.И. Современная схема кроветворения. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1973; 10: 3-14.
15. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology sect. 3. *Fasicle S. Washington: DC Armed Forces Institute of pathology*. 1966: 97-161.
16. Lukes R., Collins R. New approaches to the classification of the lymphoma. *Brit. J. Cancer*. 1975; 31 (supplement II): 1-28.
17. Manthe G., Rappoport H., O'Connell G. et al. Histological and Cytological Typing of neoplastic Disease of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. International Histological Classification of Tumors. *WHO. Geneva*. 1976; 14: 14-42.

18. National Cancer Institute sponsored study of classification of non- Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation of clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma Natologic classification project. *Cancer*. 1982; 49: 2112-2135.
19. Harris N., Jaffe E., Stein H. et al. A revised European- American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84: 1361-1392.
20. Swerdlow S. (editor), Campo E., Harris N. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. *IARC Press. Lyon*. 2008.
21. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. et al. The 2016 revision of the World Health Organisation classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375-2390.

1.2. Incidența și prevalența limfoamelor non-Hodgkin

Limfoamele non-Hodgkin diferă conform incidenței și prevalenței la nivel mondial, de la o regiune la alta, reprezentând cea mai frecventă hemopatie malignă la nivel mondial, cu o incidență de aproximativ 3% dintre toate bolile oncologice (Thandra și coaut., 2021). La nivel mondial, în anul 2020 au fost estimați 544.352 de pacienți primar diagnosticați cu LNH. Conform celei mai recente clasificări a Organizației Mondiale a Sănătății, cel mai frecvent tip de LNH în țările occidentale este Limfomul difuz din celula mare B (DLBCL), reprezentând aproximativ 31% din cazurile primar diagnosticate la adulți, iar limfomul din celulele zonei de manta – 6% cazuri. Dintre LNH B-celulare indolente, limfomul folicular în țările occidentale este diagnosticat în 22% din cazuri, urmat de limfomul din celulele zonei marginale – 8% din cazuri, leucemia limfocitară cronică/limfomul limfocitar din limfocite mici – 6% din cazuri și mult mai rar este stabilit diagnosticul de limfom limfoplasmocitar – 1% din cazuri (De Leval și coaut., 2020).

Pe parcursul ultimelor decenii se constată o tendință sporită de creștere a morbidității LNH la nivel mondial, inclusiv și în Republica Moldova (Buruiană, 2020). LNH se numără printre hemopatiile maligne cu mortalitate crescută, întrucât pe parcursul a două decenii (anii 1997-2016) numărul deceselor prin LNH a crescut cu 88%, iar în ultimii 5 ani (anii 2012-2016) – cu 8% (Coreea și coaut., 2019). Pe parcursul a 20 de ani (anii 1997-2016) rata brută de deces pe an a pacienților adulți cu LNH cu vârsta cuprinsă între 20-49 ani a crescut cu 0,9%, iar rata brută de deces pe an a pacienților adulți cu LNH cu vârsta de peste 50 de ani a crescut cu 1,6%. Potrivit studiului analitic efectuat în anul 2019 de către Cai și echipa sa, povara bolii la nivel global, a avut o creștere evidentă, în special la pacienții primari cu LNH (Cai și coaut., 2021).

În anul 2019 numărul cazurilor de LNH a fost estimat la $457,08 \times 10^3$, cu o creștere de 139,65% cazuri față de a.1990. Potrivit studiului GLOBOCAN (2012), incidența LNH la nivel global este estimată 5 cazuri la 100.000 de populație (385.741 cazuri noi diagnosticate), cu o rată a mortalității de 2,5 decese la 100.000 de populație (199.630 decese). Conform estimărilor mai recente ale analizei GLOBOCAN, în anul 2018 la nivel mondial au fost diagnosticați 509.590 pacienți primari cu LNH și 248.724 de decese cauzate de LNH (Bray și colab., 2018). În anul 2018 în SUA, LNH la adulți a constituit aproximativ 74.680 de cazuri primar diagnosticate din totalul pacienților primari cu diagnostic de cancer, ceea ce a plasat incidența LNH pe poziția a 7-a printre toate tipurile de maladii oncologice și a 9-a cauză de deces prin cancer. În Australia Limfomul Hodgkin și Limfomul non-Hodgkin constituie al șaselea cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la adulți și este cel mai frecvent tip de cancer la tinerii cu vârsta cuprinsă între 15 și 29 de ani (Cancer data in Australia).

Incidența la nivel mondial a LNH prelungește să crească și se presupune, că spre anul 2025 LNH va avea incidența similară cu cea a cancerului de colon, cancerului mamar, cancerului pulmonar (Buruiană, 2011). Cauzele principale, care condiționează această creștere accelerată a morbidității LNH, rămân necunoscute. Se presupune, că datele statistice sunt dependente de impactul mai multor factori, precum: modificarea clasificărilor LNH, utilizarea mai pe larg a metodelor moderne de diagnosticare și diferențere (imunohistochimice, cercetările citogenetice), modificarea principiilor de înregistrare a morbidității, dar impactul lor nemijlocit nu este suficient studiat pentru interpretarea situației în întregime.

Cea mai înaltă incidență a LNH este raportată în țările cu un statut social-economic foarte înalt, precum ar fi țările din America de Nord (12,5 la 100.000 de populație), Europa de Vest (10,1 la 100.000 de populație), Europa de Nord (11,5 la 100.000 de populație), Australia și Noua Zeelandă (13,3 la 100.000 de populație). Cele mai scăzute rate ale incidenței LNH primar diagnosticate sunt raportate în țările din Asia de Sud (4,9 la 100.000 de populație) și Africa de Mijloc și Centrală (3,0 și 4,0 la 100.000 de populație, respectiv) (Ferlay și coaut., 2018). În India, incidența LNH printre populația urbană, în special printre locuitorii orașelor metropolitane, este de câteva ori mai mare comparativ cu incidența LNH printre populația din zonele rurale. Potrivit studiului analitic efectuat în anul 2019, care a apreciat povara globală a bolii, cea mai mare incidență a cazurilor primare de LNH ($95,93 \times 10^3$) a fost constatată în Asia de Est, spre deosebire de incidența LNH evaluată în anul 1990 (Cai și coaut., 2021). Aceste diferențe geografice pot fi interpretate în funcție de aspectele demografice, de diferențele de mediu, de stilul de viață a populației, de cultura sanitară și de sistemele de îngrijire medicală la nivelul țării (Diumenjo și coaut., 2016).

Estimările studiului, care a apreciat povara globală a LNH în anul 2017, a demonstrat, că cea mai mică incidență a LNH primar diagnosticate a fost apreciată în Irak (1,49 la 100.000 de populație), urmată de Kârgâzstan (1,68 la 100.000 de populație) și Bangladesh (1,07 la 100.000 de populație).

LNH afectează persoanele de orice vârstă, inclusiv copiii, dar dezvoltă diferite subtipuri imunohistochimice în funcție de vârstă (Buruiană și coaut., 2016). Morbiditatea LNH crește odată cu înaintarea în vârstă, atingând un nivel maxim la persoanele de peste 60 de ani, iar vârsta medie al pacienților, care dezvoltă LNH, este de 50 ani (Thandra și coaut., 2021). Studiul lui Sun și coaut. recent efectuat (2017) a estimat povara globală al LNH și a scos în evidență o incidență semnificativ mai mare a LNH primar diagnosticate la bărbații de vârstă înaintată (figura 3).

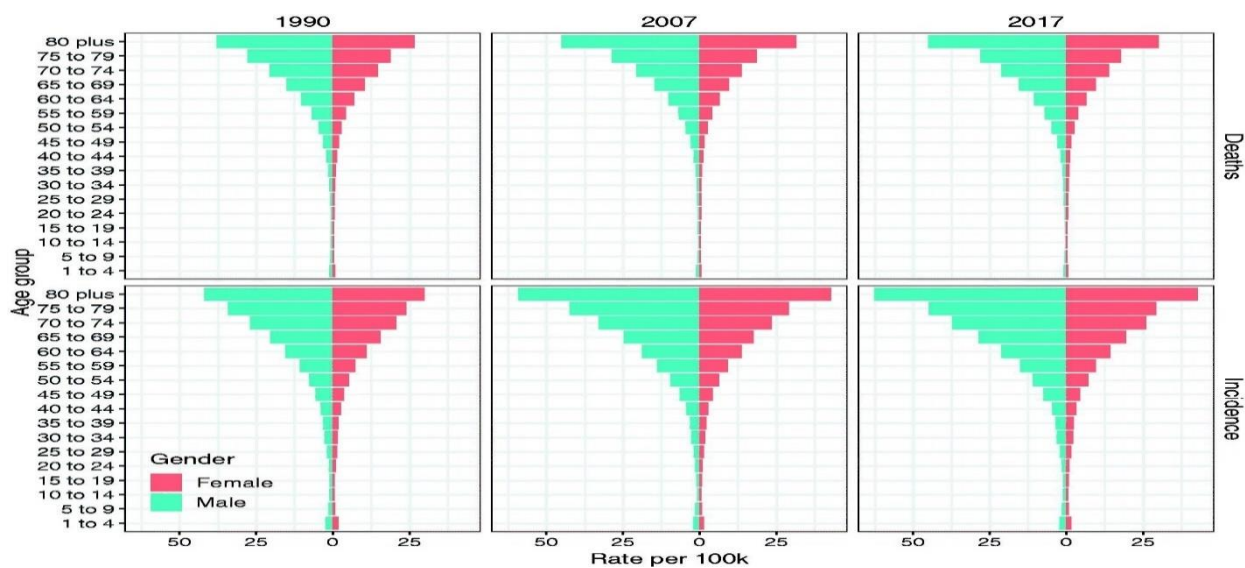


Fig. 3. Incidența și mortalitatea limfomului non-Hodgkin la diferite grupe de vârstă în anii 1990, 2007 și 2017 (Sun și coaut., 2017)

Spre deosebire de adulți, la care predomină subtipurile LNH indolente, la copii se dezvoltă mai frecvent LNH cu un grad înalt de malignitate: DLBCL, limfomul Burkitt, limfomul limfoblastic ș.a. (Thandra și coaut., 2021). În SUA aproximativ 90% din toate limfoamele maligne diagnosticate la persoanele adulte sunt LNH. Această proporție scade la persoanele mai tinere: în 62% cazuri la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-14 ani, 25% cazuri la adolescenții de 15-19 ani (Siegel et al., 2018). La copiii de până la 15 ani morbiditatea LNH este poziționată pe locul 5 din toate tipurile de cancer pediatric și reprezintă aproximativ 7% din cancerele infantile diagnosticate în țările social-economic dezvoltate. În SUA, anual aproximativ 800 de copii sunt diagnosticați primar cu LNH, cu o incidență de la 10 până la 20 de cazuri la un milion de populație pe an.

În țările occidentale, LNH extranodale cu debut la nivelul orofaringelui au un substrat B-celular, dar în Asia se atestă o creștere a frecvenței LNH T-celulare cu același debut.

Morbiditatea prin LNH în Republica Moldova este estimată la 4,1 cazuri la 100.000 de locuitori (Corcimaru, 2007). Incidența medie a LNH primar depistate în Republica Moldova în intervalul anilor 2016-2020 a fost estimată la 5,92 la 100.000 de populație (Musteață, 2021).

Bibliografie:

1. Cai W., Zeng Q., Zhang X. et al. Trends Analysis of Non-Hodgkin Lymphoma at the National, Regional, and Global Level, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front. Med.* 2019. 10 p.
2. Diumenjo M.C., Abriata G., Forman D., Sierra M.S. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016; 44: S168-S177. ISSN 1877-7821.
3. <https://cran.r-project.org/web/packages/maps/index.html> [accesat iulie 2022]
4. Correa N. Trajetória da Incidência e Mortalidade das Neoplasias Hematológicas no Brasil. *Observatório de Oncologia.* 2019.
5. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K. et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci.* 2021; 9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005. ISSN 1449-1907.
6. De Leval L., Jaffe E.S. Lymphoma classification. *Cancer J.* 2020; 26:176-185. ISSN 1837-9664.
7. Buruiană S., Robu M. Limfoamele Non-Hodgkin (recomandări metodice pentru studenți). *Chișinău: Medicina,* 2020, 46 p.
8. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: *IARC Cancer Base.* 2013; 11. Lyon, IARC. <http://globocan.iarc.fr>.
9. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. 2018. Global cancer observatory: Cancer today. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Available from <https://gco.iarc.fr/today> . Accessed January 10, 2019.
10. Australian Institute of Health and Welfare. "Cancer data in Australia." <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer/cancer-data-in-australia/contents/summary> accessed august 2022.
11. Buruiană S., Robu M., Iacovleva I. et al. Progresul în clasificarea limfoamelor non-Hodgkin. *Curierul medical.* 2011; 4 (322):16-20. ISSN 2537-6373 (print), 2537-6381 (online).
12. Buruiană S. Aspectele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin limfocitare din limfocite mici. *INFO-MED.* 2016; 2(28): 52-58. pISSN 1810-3936.
13. Sun H., Xue L., Guo Y et al. Global, regional and national burden of non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease study in 2017. *Annals of Medicine.* 2022; 54(1):633-645.
14. Thandra K., Barsouk A., Saginala K. et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med. Sci.* 2021; 9(1):5 <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>.
15. Reena N., Neeraj A., Mohandas K. Mallath Epidemiology of NHL in India. *Oncology.* 2016; 91(suppl 1):18–25.

16. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. 2018. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 68: 7–30. doi:10.3322/caac.21442. ISSN 1542-4863 (online).
17. Sapkota S., Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 32644754.
18. Olszewska-Szopa M., Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(8):1119–1124. ISSN 1899-5276 (print), 2451-2680 (online).
19. Corcimar I. Hematologie [Hematology]. Chisinau: Medicina; 2007. 388 p. Romanian.
20. Musteață V. Actualități în managementul limfoamelor non-Hodgkin: profilul epidemiologic și socio-economic. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2021; 2(89): 26-32. ISSN 1729-8687.

1.3. Rasa, etnia și sexul în limfoamele non-Hodgkin

Incidența și mortalitatea LNH tinde să fie mai mare la populația de rasă albă, decât la alte grupuri rasiale/etnice, cu o variabilitate a incidenței rasiale și etnice în funcție de subtip. Incidența LNH B-celulare este cu 7%, 18% și 72% mai mare în rândul albilor comparativ cu populația de rasă negroidă și hispanici, respectiv. Pe de altă parte, incidența LNH T/NK celulare primar diagnosticate este cu 49% mai mare la populația de rasă negroidă, decât la albi (Teras și coaut., 2016). Supraviețuirea generală a pacienților la cinci ani tinde să fie mai mare în cazul LNH folicular la bărbați independent de rasă (86% și 81% pentru bărbații albi și de culoare, respectiv) și în cazul LNH din celulele din zona marginală (89% și 83% pentru bărbații albi și de culoare, respectiv), mai mică pentru limfomul Burkitt (63% și 47% pentru bărbații albi și de culoare, respectiv) și DLBCL (62% și 55% pentru bărbații albi și de culoare, respectiv) (Teras și coaut., 2016).

Povara LNH în anul 2012 în India a fost estimată cu o rată de incidență de 2,2 pacienți la 100.000 de populație (23.801 cazuri primar diagnosticate) și o rată a mortalității de 1,5 decese la 100.000 de populație (16.597 decese).

Variațiile geografice ale subtipurilor histologice ale LNH sunt bine documentate. Rate mai mari de cazuri de LNH extranodal gastric sunt apreciate în nordul Italiei, LNH extranodal cu afectarea primară al intestinului subțire - în Orientul Mijlociu, LNH T-celulare cu debut extranodal nazofaringian - în China, leucemia/limfom T-celular la adulți - în sudul Japoniei și Insulele Caraibe. Dezvoltarea mai frecventă a proceselor limfoproliferative T-celulare în China, Japonia poate fi explicată prin rate mai mari ale virusului limfomului T-celular uman (HTLV-1). Copiii din Africa ecuatorială prezintă un risc mai mare de apariție a limfomului Burkitt endemic cauzat de virusul Epstein-Barr. Discrepanțele între etnii și amplasare geografică ale LNH induse de agentul infecțios, în special viral, rămân neelucidate (Esau și coaut., 2017).

Un alt studiu indian din Mumbai, ce a inclus un eșantion de 2.773 pacienți cu LNH primar diagnosticați, a evidențiat frecvențe mai reduse ale LNH foliculare (12,6%) și ale LNH din celulele din zona de manta (3,4%) printre populația originară din India comparativ cu populația din Europa și SUA, dar au fost apreciate frecvențe similare de LNH din alte țări în curs de dezvoltare. LNH difuz din celule mari B, reprezentând 34%, este cel mai frecvent subtip de LNH diagnosticat la pacienții originari din India, fiind mai mare decât frecvența acestui tip de LNH în Europa și SUA, dar similară cu frecvența din Coreea și Thailanda. Frecvența mai mare, totuși, poate fi relativă ca urmare a frecvenței mai mici a LNH indolente B-celulare.

LNH constituie aproximativ 5% din toate cancerile dezvoltate la bărbați (Willett și coaut., 2008). Rata de incidență a LNH la bărbați în toate categoriile de vârstă este mai mare, decât la

femei, cu o incidență de 7,3% cazuri (Farnifarma și coaut., 2021). În anul 2018 din aproximativ 74.680 de cazuri primar diagnosticate de LNH, 41.730 cazuri au fost apreciate la bărbați și 32.950 cazuri la femei (Farnifarma și coaut., 2021). Astfel, 1 din 110 bărbați și 1 din 161 de femei dezvoltă LNH (Fitzmaurice și coaut., 2018). Conform incidenței și mortalității LNH reflectă o predominanță masculină (6,7 vs. 4,7 cazuri de incidență la 100.000 populație, respectiv) față de o incidență și mortalitate mai joasă printre femei (3,3 vs. 2,0 decese la 100.000 populație).

Aprecierea incidenței LNH primar diagnosticate în funcție de gender și răspândire geografică pe continente, a demonstrat, că în Asia LNH se dezvoltă mai frecvent la bărbați, decât la femei, raportul constituind 1,6:1. În America de Nord același raport constituie 1,2:1, iar pe continentul european incidența cazurilor primar diagnosticate de LNH în funcție de gender tind să se egaleze 1,1:1.

În SUA incidența LNH este cu 50% mai mare la bărbați, decât la femei, deși există o variabilitate considerabilă a raportului de gender în funcție de subtipul de LNH. De exemplu, predominanța masculină este semnificativ mai mică în cazul LNH folicular și raportul de incidență a LNH din celulele zonei marginale (IRR = 1,18 și, respectiv, 1,05) și mai mare pentru LNH din celulele zonei de manta și limfomul Burkitt (IRR = 3,07 și 2,79, respectiv) (Teras și coaut. 2016). Dintre pacienții incluși în studiul din Turcia, 42,5% erau femei și 57,5% bărbați. Această predominanță a fost cea mai exagerată în cazul LNH din celulele zonei de manta cu un raport B/F de 3,6, urmat de limfomul Burkitt (raport B/F: 2,3) și LLC/LNH limfocitar din limfocite mici (B/F raport: 1,7). A existat o predominanță feminină, mai ales în LNH B-celular primar mediastinal (B/F: 0,5), precum și în LNH folicular (B/F: 0,9), LNH din celulele zonei marginale (B/F: 0,8) și LNH anaplastic T-celular (B/F: 0,9).

Incidența și mortalitatea prin LNH variază în diferite regiuni, ceea ce se poate datora distribuției diferitor factorilor de risc în diferite țări.

Bibliografie:

1. Reena N., Neeraj A., Mohandas K. Mallath Epidemiology of NHL in India. *Oncology*. 2016; 91(suppl 1):18–25.
2. Esau D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. *Virol. Res. Treat.* 2017; 8.
3. Naresh K.N., Srinivas V., Soman C.S. Distribution of various subtypes of non-Hodgkin's Lymphoma in India: a study of 2,773 lymphomas using REAL and WHO classification. *Ann Oncol.* 2000; II(suppl 1):S63.
4. Prakash G., Sharma A., Raina V. et al. B cell non-Hodgkin's lymphoma: experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol.* 2012; 91: 1603-1611.
5. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 443-459.
6. Arzu S., Ece E., Mutlu H. et al. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci.* 2018; 48: 1013-1023.
7. Willett E.V., Morton L.M., Hartge P. et al. Interlymph Consortium. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer.* 2008; 122:2062-2070.
8. Farmanfarma K., Kiasara S., Hassanipur S. Non-Hodgkin's Lymphoma in the world: an epidemiological review. *WCRJ.* 2020; 7: e1520.
9. Fitzmaurice C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1553-1568.

Capitolul II

Semnificația clinică și socială a limfoamelor non-Hodgkin

2.1. Definiția și principiile de clasificare ale limfoamelor non-Hodgkin

Limfoamele non-Hodgkin sunt neoplasme ale țesuturilor limfoide, care provin din precursori de celule B, celule B mature, precursori de celule T și celule T mature, deci sunt heterogene rezultate transformării maligne a limfocitelor (D’mello și coaut., 2021). Concepțiile despre LNH s-au schimbat de multe ori, în funcție de interpretarea originii celulelor, care formează substratul morfologic al tumorii, ceea ce a avut, ca urmare, și modificări în terminologia clasificării LNH.

CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ A LNH

Particularitățile morfologice, imunofenotipice, citogenetice sunt criteriile în baza cărora a fost revizuită Clasificarea internațională a neoplasmelor sistemului hematopoetic și limfatic a OMS din anul 2016 (Swerdlov și coaut., 2016). Aceasta împarte LNH în două grupuri: cele de origine a celulelor B și cele de origine a celulelor T / celulelor natural killer (NK). În cadrul categoriilor de celule B și de celule T, sunt recunoscute două subdiviziuni: neoplasmele precursorare, care corespund primelor etape ale diferențierii, și neoplasmele diferențiate mai mature (figura 4).

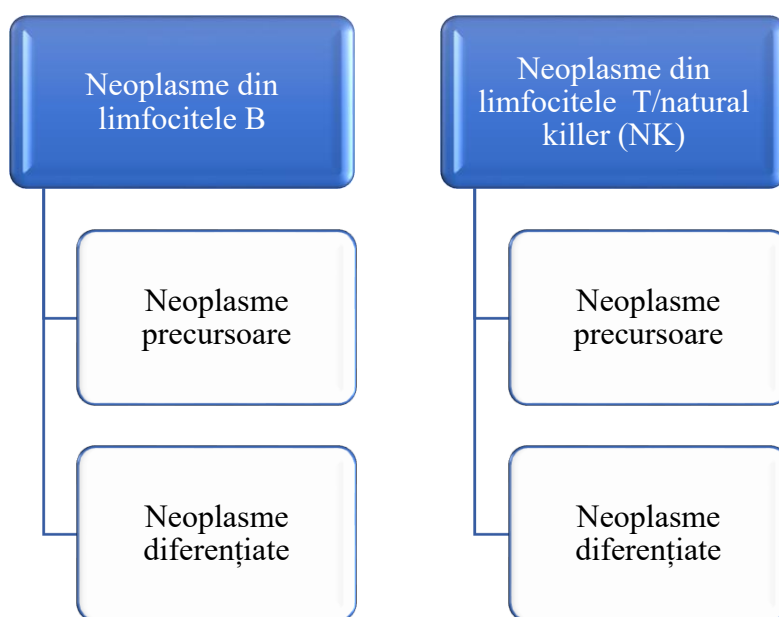


Fig. 4. Principiul Clasificării internaționale a neoplasmelor sistemului hematopoetic și limfatic a OMS din anul 2016

Clasificarea OMS prezintă un impact asupra paradigmei actuale de tratament, recunoscând mai multe entități premaligne sau predominant indolente și evidențiind importanța

evitării tratamentului agresiv inutil în ultimele subtipuri de limfom (Swerdlov și coaut., 2016) (tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea internațională a neoplasmelor limfoproliferative

Neoplasme din limfocite B mature	Neoplasme din limfocite T și KN mature
Leucemia limfocitară cronică/limfom din limfocite mici	Leucemie agresivă din NK celule
Limfocitoza monoclonală B-celulară	Limfom limfocitar cu celulă mare T granulară
Limfom lienal din zona marginală	Patologie cronică limfoproliferativă a NK celule
Leucemia B-celulară prolimfocitară	Leucemie prolimfocitară din T-celule
Triholeucemia	Limfoproliferare tip după hidroavaccinare
Limfom lienal difuz din limfocite mici B-celulare	Limfom sistemic cu celule T EBV pozitiv din copilărie
Limfom limfoplasmocitar	Limfom extranodal, tip nasal, cu celule T/NK
Macroglobulinemia Waldenstrom	Limfom T-celular monomorf epiteliotrop intestinal
Gamapati monoclonală, IgM, IgG/A	Patologii indolente limfoproliferative T-celulare ale tractului gastro-intestinal
Mielom multiplu	Limfom hepato-splenic T-celular
Plasmocitom solitar al oaselor; extraosos	Mycosis fungoides
Limfom extranodal cu celula B din zona marginală (MALT)	Limfom primar cutanat anaplazic cu celulă T mare
Limfom nodal din zona marginală	Sindromul Sezary
Limfom folicular	Limfom T-celular primar cutanat
Limfomul B-celular difuz din celule mari (DLBCL), NOS	Limfom angioimunoblastic T-celular
Limfom DLBCL primar al sistemului nervos central (SNC)	Limfom din T-celule, periferic, NOS
DLBCL primar al pielii	Limfom folicular T-celular
DLBCL EBV-pozitiv, NOS	Limfom anaplastic din celule mari (ALCL), ALK positive
Limfom mediastinal (timic) din celule B mari	Limfom anaplastic din celule mari, ALK negative
Limfom intravascular din celule B mari	Limfom primar T-celular cutanat CD-8 +acral

ALK limfom + din celule B mari	Limfom anaplastic din celule mari asociat implantului mamar
Limfom Burkitt	Limfom primar cutanat CD-8 + agresiv epidermotrofic cytotoxic
Limfom plasmoblastic	Limfom T-celular primar cutanat CD 4 celulă mică / medie
Limfom B-celular agresiv, NOS	Limfom T-celular nodal periferal cu fenotipul TFN
Limfom B-celular, neclasificabil, intermediar între DLBCL și limfom Hodgkin clasic	

CLASIFICAREA CITOGENETICĂ A LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

LNH le sunt caracteristice o multitudine de aberații cromozomiale, mutații și modificări ale numărului de copii, care în hematologia modernă reprezintă criterii bine definite de către Organizația Mondială a Sănătății, pentru evaluarea diagnostică a pacienților cu LNH. Reieșind din cele expuse, cercetarea citogenetică este esențială pentru diagnostic, diagnostic diferențial cu alte tipuri de limfadenopatii, clasificare și selectare a tratamentului individualizat. Rezultatele obținute în urma aplicării acestor investigații definesc entități specifice, deoarece induc implicații importante în stratificarea riscului, în tratament individualizat și monitorizarea pacienților cu LNH (Solomon și coaut., 2022) (tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea citogenetică a LNH

Tipul LNH	Aberațiile cromozomiale	Genele mutante
LNH B-celular	t (V; 14) (V; q32)	IGH
LNH folicular	t (14; 18) (q32; q21); t (2; 18) (p12; q21) t (18; 22) (q21; q11)	IGH, BCL2
LNH zonei de manta	t (11; 14) (q13; q32)	IGH, CCND1
LNH celulă B mare	t (3; 14) (q27; q32); t (2; 3) (q12; q27) t (3; 22) (q27; q11,2)	BCL6, IGH, IGK, BCL6, BCL6, IGL
LNH MALT	t (11; 18) (q21; q21); t (14; 18) (q32; q21) t (1; 14) (p22; q32)	AP12, MALT IGH, MALT
Limfomul Burkitt	t (8; 14) (q32; q32); t (2; 8) (p12; q21) t (8; 22) (q21; q11)	

CLASIFICAREA LIMFOAMELOR NON-HODGKIN ÎN FUNCȚIE DE AGRESIVITATEA PROCESULUI TUMORAL

Limfoamele non-Hodgkin în funcție de agresivitatea procesului tumoral sunt definite în:

1. LNH indolente (cu grad jos de malignitate);
2. LNH agresive (cu grad înalt de malignitate) (tabelul 3).

Tabelul 3. Particularitățile distinctive ale LNH indolente și agresive

Criteriul	LNH indolent	LNH agresiv
Raportul	Se dezvoltă mai frecvent la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani.	La copii se dezvoltă doar tipurile agresive, care predomină și la adulți.
Frecvența	30-45% din totalitatea LNH	60-80% din totalitatea LNH
Ki-67 (markerul celular al proliferării)	< 30%	> 30%
Dezvoltarea și evoluția tumorii	Creșterea tumorii este lentă, cu tendință majoră de diseminare, lipsa îndelungată a semnelor de intoxicare generală B, condiționează diagnosticarea mai tardivă a LNH în stadii generalizate (III, IV).	Creșterea rapidă în dimensiuni a tumorii, prezența semnelor de intoxicare generală B condiționează adresabilitatea mai rapidă a pacienților și diagnosticarea limfoamelor în stadii localizate (I, II).
Tratamentul	În unele cazuri este strategia de așteptare „watch-and-wait”.	Necesită tratament urgent și aceste limfoame sunt potențial vindecabile.
Răspunsul la tratament	Răspuns moderat la tratament, deseori cu obținerea doar a remisiunii parțiale. În mare parte sunt incurabile. Supraviețuirea globală este în mediu de 10-12 ani.	În stadiile locale (I-II) remisiuni complete pot fi obținute până la 85-90%, cu posibilitate de vindecare în 70-75%.

CLASIFICAREA LIMFOAMELOR NON-HODGKIN ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZAREA FOCARULUI TUMORAL PRIMAR

Focarul primar tumoral în cazul LNH poate să se dezvolte în orice organ, care conține celule limfoide. În funcție de localizarea celulei limfoide primar afectate deosebit limfoame maligne (figura 5):

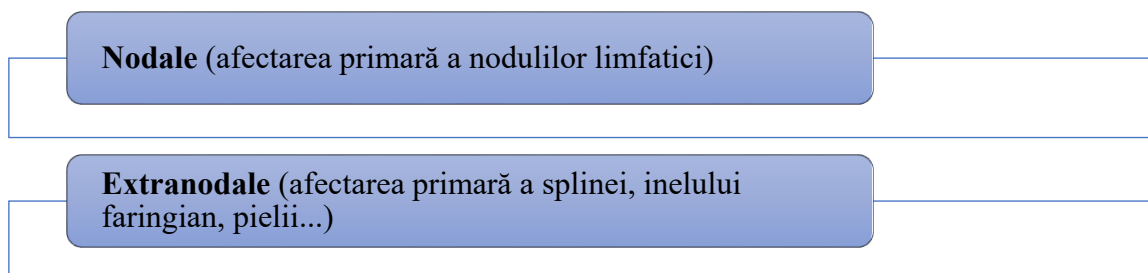


Fig. 5. Clasificarea limfoamelor non-Hodgkin în funcție de localizarea focarului tumoral primar

CLASIFICAREA CLINICĂ INTERNAȚIONALĂ A LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

Primele date despre criteriile de stadializare și răspuns la tratament sunt înregistrate cu aproximativ 70 de ani în urmă și au fost dezvoltate inițial pentru limfomul Hodgkin. Ulterior aceste criterii de stadializare și apreciere a răspunsului la tratamentul aplicat au fost ajustate și pentru LNH (McCarten și coaut., 2019).

Clasificarea Ann Arbor, în anul 1971, a devenit primul sistem de clasificare clinică a limfoamelor maligne (tabelul 4).

Tabelul 4. Gradul de diseminare a LNH

Stadiile	Carateristica
Stadiul I	Afectarea unei singure regiuni de noduli limfatici (I) sau a unui singur organ extranodal (I E)
Stadiul II	Afectarea a două sau a mai multor regiuni de noduli limfatici de aceeași parte a diafragmei (II), sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal și a unei sau a mai multor regiuni de noduli limfatici de aceeași parte a diafragmei (II E)
Stadiul III	Afectarea a două sau a mai multor regiuni de noduli limfatici de ambele părți ale diafragmei (III), sau afectarea primară localizată a unui organ extranodal și a două sau a mai multor regiuni de noduli limfatici de ambele părți ale diafragmei (III E)

Stadiul IV	Afectarea difuză a unui sau a mai multor organe sau țesuturi cu ori fără noduli limfatici
---------------	---

Adnotări: S – afectare splenică; E – afectare extranodală; X – masa tumorală voluminoasă: Raportul dintre lățimea maximă unică a masei tumorale mediastinale pe o radiografie a cutiei toracice în vedere posterior-anterioară în picioare și diametrul maxim intratoracic pe aceeași radiografie a cutiei toracice.

Constatarea unei singure mase tumorale nodale > 10 cm sau > 1/3 din diametrul transtoracic reprezintă un factor prognostic nefavorabil.

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală:

A (absența simptomelor de intoxicare generală);

B (prezența simptomelor de intoxicare generală) (figura 6).

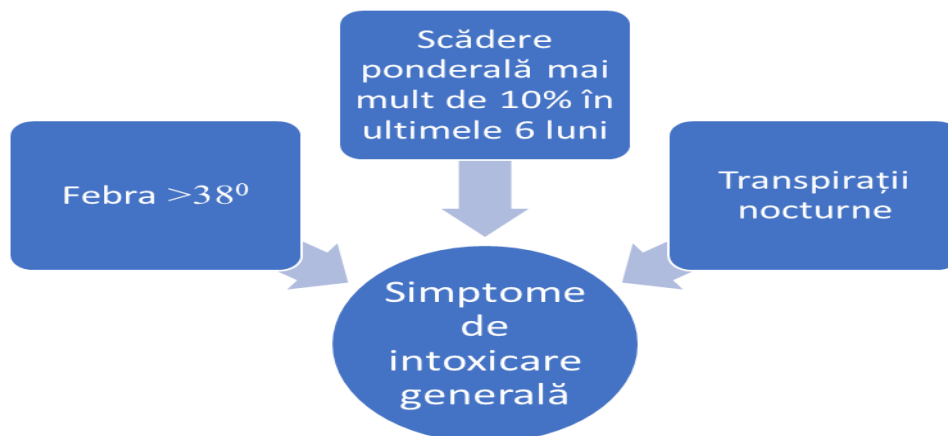


Fig. 6. Simptomele de intoxicare generală

Simptomatologia de tip B la pacienții primari este apreciată în 20-30% cazuri de LNH, mai frecvent fiind apreciate în tipurile agresive ale LNH, în cazul unui grad mai înalt de diseminare al procesului tumoral (stadiile generalizate III și IV).

În funcție de prezența semnelor biologice de activitate a procesului patologic fiecare stadiu este împărțit în **a** (absența semnelor biologice de activitate) și **b** (prezența semnelor biologice de activitate a procesului tumoral) (figura 7):

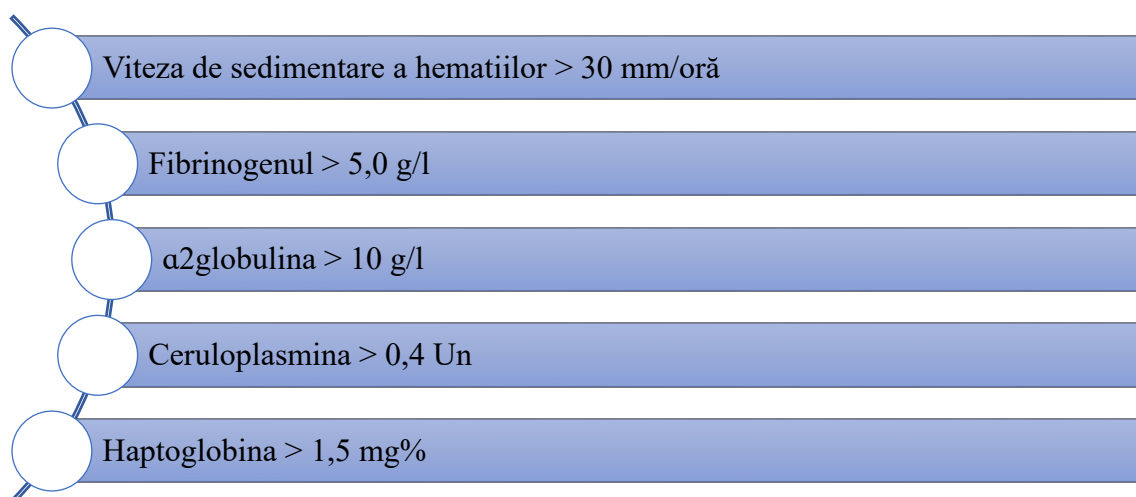


Fig. 7. Semnele biologice de activitate a procesului tumoral

Progresele tehnologice în domeniul imagisticii, utilizarea indicilor de prognostic și tehnicile de profilare moleculară au potențialul de a îmbunătăți caracterizarea bolii și rezultatele în limfom. În anul 2011, în cadrul atelierului de lucru organizat pe perioada Conferinței internaționale privind limfomul malign (ICML) s-a decis actualizarea relevanței imagisticii pentru stadializare, pentru reevaluarea rolului Tomografiei cu Emisie de Pozitroni – Computer Tomografie (PET-CT) la etapa interimară de tratament, pentru a standardiza raportarea PET-CT și pentru evaluarea valorii potențiale de prognostic a datelor cantitative, utilizând PET și CT. A fost decisă aplicarea PET-CT în evaluarea răspunsului la tratament, utilizând scara de 5 puncte și includerea în noile criterii de evaluare a răspunsului la tratament bazate pe PET, iar CT ar trebui să fie utilizată în histologiile non-avide (tabelul 5).

Tabelul 5. Scala Deauville de interpretare a rezultatelor PET-CT

Scor	Rezultat PET-CT
1	Fără captare
2	Captare \leq mediastinală
3	Captare > mediastin, dar \leq hepatică
4	Captare moderat crescută față de cea hepatică
5	Captare semnificativ crescută față de cea hepatică și/sau leziuni noi
X	Arii noi de captare improbabil a fi determinate de limfom

Descrierea anatomică a extinderii bolii: stadiul I și II din cadrul clasificării anterioare Ann Arbor sunt acum clasificate în boală „limitată”; stadiul III sau IV sunt acum clasificate în boală

„avansată”. Dimensiunile tumorii: o singură masă nodală, spre deosebire de mai mulți noduli mai mici de 6 cm în LNH folicular și de la 6 la 10 cm în LNH B-celular difuz din celule mari sau mai mare decât o treime din diametrul transtoracic la orice nivel al vertebrelor toracice, determinată de CT induce definiția de boală voluminoasă. Modificatorul „X” asociat nu mai este aplicat în limfomul Hodgkin sau non-Hodgkin, în schimb, cel mai lung diametru al unei mase este înregistrat pur și simplu în scopuri de etapizare. Clasificarea Lugano a fost publicată în anul 2014 pentru a forma baza revizuirii recomandărilor privind stadializarea anatomică și evaluarea bolii înainte și după aplicarea tratamentului specific (Bruce și coaut., 2015).

PET-CT ar trebui să fie acum utilizat pentru a stadializa limfoamele averse. Clasificarea Lugano clasează limfoamele maligne în funcție de gradul de diseminare al procesului tumoral în:

1. boală limitată – stadiile localizate I (E), II (E);
2. boală extinsă – stadiile generalizate III-IV (E).

Conform clasificării date, prezența (B) sau lipsa (A) simptomelor de intoxicație generală se notează doar în cazul situațiilor clinice limitate, argument servind inexactitatea reflectării activității maladiei și nu reprezintă indicii de prognostic internaționali (tabelul 6).

Tabelul 6. Clasificarea Lugano

LNH localizat	
Stadiul I	afectarea unui nodul limfatic sau a unui grup de noduli limfatici din aceeași regiune anatomică;
Stadiul IE	afectarea unică extranodală în absența afectării nodale.
Stadiul II	afectarea a 2 sau a mai multor regiuni de noduli limfatici de pe aceeași parte a diafragmei;
Stadiul IIE	afectarea extranodală contiguă de la un situs nodal cu sau fără implicarea altor regiuni de noduli limfatici de pe aceeași parte a diafragmei.
LNH avansat	
Stadiul III (1)	afectarea nodulilor limfatici de pe ambele părți ale diafragmei;
Stadiul III (2)	implicarea nodulilor limfatici paraaortali, iliaci, inghinali sau mezenteriali.
Stadiul IV	afectarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe, sau țesuturi extranodale dincolo de cel desemnat E, cu sau fără afectarea nodulilor limfatici.

Notă: E extensia contiguă extranodală, care poate fi încă cuprinsă într-un câmp de iradiere adecvat pentru boala nodală de aceeași parte anatomică (dacă este mai extinsă decât aceasta, etichetați ca IV).

Aceste recomandări au contribuit esențial la îmbunătățirea evaluării pacienților cu limfom și selectării tratamentului individualizat (Munakata și coaut., 2019).

Bibliografie:

1. D'mello K.P., Zhao L., Kaser E.C. et al. The role of interleukins and the widely studied TNF- α in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol.* 2021; 38(56): <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01504-y>.
2. Swerdlov S. et al. The 2016 Revision of the WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127(20): 2375-2390.
3. Ravichandran S., Nair R. Approach to lymphadenopathy: A focussed discussion on non-Hodgkin lymphoma. *Haematology: A case Based Approach.* 2015; p. 71-81.
4. McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L. et al. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019; 49:1545-1564.
5. Rhone-Alpes. Lymphomes non hodgkiniens. Etude qualitative exploratoire molphy. *Modes de vie, hemopathies lymphoides, hygiene.* 2014; 17-20.
6. Galafteon O., Căndea M., Demian M. et al. *Curs de Medicina Internă.* Bolile Hematologice. 2014. p. 112-124.
7. Solomon J., Arcila M. Molecular Diagnostics of Non-Hodgkin Lymphoma. *The Cancer Journal.* 2020; 26(3): 186-194.
8. Jacobson C.A., Longo D.L. Jameson J. et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e New York, NY: McGraw-Hill.
9. Barrington S., Mikhaeel N., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (21): 2562.
10. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/ann-arbor-staging> [accesat 2 iulie 2022]
11. Bruce D. Cheson. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chinese Clinical Oncology.* 2015; 4(1): doi: 10.3978 / j.issn.2304-3865.2014.11.03.
12. Munakata W., Terauchi T., Maruyama D. et.al. Sistem de stadializare revizuit pentru limfom malign bazat pe clasificarea Lugano. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2019; 4(10): 895-900.
13. www.chicagolymphoma.com. [accesat 24 iulie 2022]

2.2. Etiologia și patogenia limfoamelor non-Hodgkin

Factorii de risc, care ar putea condiționa dezvoltarea LNH, rămân în mare parte necunoscuți. Sunt însă o serie de factori mai frecvent asociați riscului de apariție a limfoamelor non-Hodgkin și anume:

1. Vârsta – riscul de dezvoltare a LNH crește odată cu înaintarea în vârstă;
2. Infecții bacteriene (de exemplu, limfomul de tip MALT este frecvent asociat infecției cu *Helicobacter pylori*, *Chlamydomphila psittaci*, *Campylobacter jejuni*) (35% cazuri);
3. Infecții virale (de exemplu, infecția cu virusul Epstein-Barr se asociază cu incidența mai mare a Limfomului Burkitt, limfoamele care survin după transplantul de organe) (64% cazuri);
4. Infecțiile parazitare (0,1-1% cazuri);
5. Imunodeficiențele în contextul infecției HIV – la fel pot crește riscul apariției limfoamelor non-Hodgkin, în special limfoame agresive cu celule B, bolile autoimune, ca: artrita reumatoidă sau sindromul Sjogren cresc incidența limfoamelor;
6. Expunerea permanentă la agenți chimici;
7. Factorul genetic: un risc crescut de dezvoltare a LNH, în special a limfoamelor indolente, în rândul persoanelor cu anamnezic familial agravat anterior diagnosticate cu LNH a fost raportat (Adami J., 1998), dar nu se emite ipoteza, că factorii ereditari să reprezinte un procent nesemnificativ de LNH. Cu toate acestea, rezultatele unui studiu caz-control efectuat în India (Balasubramanian G. și coaut., 2013) nu au demonstrat o diferență semnificativă pentru cei care au istoric familial de hemopatie malignă.

În 20% cazuri (Santos-Juanes și coaut., 2015) infecțiile reprezintă factorul etiologic al tumorilor maligne (Zur Hausen și coaut., 2015).

În ultimele două decenii, studiile epidemiologice au stabilit că virusul hepatitei C (VHC) este asociat în mod constant cu limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL), deoarece, cel puțin în țările cu prevalență ridicată, cum ar fi Italia, până la 10-15% dintre pacienți cu DLBCL denotă serologic VHC-pozitiv.

Ratele asocierii VEB în țările dezvoltate variază între 30% și 50%, dar rate mult mai mari au fost raportate în țările în curs de dezvoltare. Deși, acești agenți infecțioși sunt răspândiți (VEB infectează 95% din populația generală și rămâne în celulele B pe toată durata vieții), doar o foarte mică parte a purtătorilor de virus dezvoltă limfoame maligne (Gurtsevitch și coaut., 2016). Datorită suprapunerii simptomelor, multe procese oncologice implicate VEB sunt diagnosticate doar în stadiul avansat al bolii. Prin urmare, sunt recomandate studii de asociere la nivelul întregului genom și secvențierea întregului genom al populației mari de pacienți pentru a identifica polimorfismul genelor, care predispune indivizii la cancerule asociate cu VEB menționate mai sus.

Rezultatele acestor studii vor ajuta la identificarea populațiilor cu risc ridicat pentru o evoluție prognostică ulterioară și la creșterea șanselor de detectare a cancerelor în stadiile incipiente de dezvoltare. Studiile viitoare trebuie făcute referitor la medicamentele anticancerigene, care reglează selectiv expresia oncogenelor VEB implicate în antiapoptoză, proliferarea celulară și invazia. În cele din urmă, inhibarea selectivă a diferitelor căi de semnalizare activate de proteinele VEB oferă o terapie împotriva cancerului promițătoare. Limfom Burkitt (HIV negativ) – 30%, Limfom plasmoblastic – 60-75%, Limfom angioimunoblastic T-celular – 70%, Limfom Hodgkin – 20-70%, Limfom extranodal NK/T celular tip nasal – 90% (Kovrigina, 2018; Roschewski, 2012; Shannon-Lowe, 2017).

Anumite subtipuri de LNH au fost asociate stărilor imunopresoare primare sau secundare. Limfomul Burkitt asociat imunodeficienței a fost puternic asociat cu virusul imunodeficienței umane (HIV) precum și transplantului de organe solide (Mbulaiteye și coaut., 2014). Riscul dezvoltării LNH este de asemenea crescut în cazul terapiei cu imunopresoare aplicate în conduita terapeutică a bolilor autoimune (Mbulaiteye și coaut., 2013).

În meta-analiza a 20 de studii de cohortă, Zintzaras a concluzionat, că riscul de dezvoltare a unui LNH a fost cel mai înalt pentru pacienții cu sindrom Sjögren (SIR = 18,8), urmat de lupus eritematos sistemic (SIR = 7,4) și artrită reumatoidă (SIR = 3,9) (Zintzaras și colab., 2005). Un alt studiu elaborat în baza cancer registrului suedez a constatat, că diagnosticul cu oricare dintre cele 33 de boli autoimune corespundea unei creșteri cu 60% a riscului de LNH (Fallah și coaut., 2014).

Agregarea familială a LNH a fost raportată pe scară largă în literatură. Predispoziția genetică pentru dezvoltarea limfoamelor maligne este condiționată atât de variantele polimorfe comune, cât și de mutațiile rare ale liniei germinale, care în cazul sindroamelor definesc fenotipul distinct al pacientului. În timp ce mai multe studii epidemiologice oferă dovezi fără echivoc pentru impactul modest al predispoziției genetice asupra dezvoltării LNH, există multiple sindroame moștenite rare, care predispun foarte mult pacienții către această hemopatie malignă. Mai multe studii mari din Europa au raportat riscuri relative de aproximativ de 1,8 de ori mai mari de dezvoltare a LNH pentru rudele de gradul I ale persoanelor cu LNH (Altieri și coaut., 2005; Goldin și coaut., 2005). A fost observat un risc de 23 de ori mai mare la gemenii monoziгоți ai pacienților cu LNH și un risc de 14 ori mai mare a fost evaluat la gemenii bizigoți. Cea mai mare analiză caz-control, care a fost efectuată în rândul pacienților cu LNH de către Consorțiul Internațional de Epidemiologie a Limfomului, a evidențiat un risc de 1,8 ori mai mare de dezvoltare al LNH la rudele de gradul I.

Patogenia LNH

LNH se dezvoltă în rezultatul transformării maligne a celulelor imature și mature ale sistemului imun, afectând limfocitele B (LB) în aproximativ 86% cazuri și o frecvență mai mică de afectare a limfocitelor T (LT) și natural killer (NK) – 14%. Diferențierea LB are loc în două etape bine delimitate:

1. Antigenindependentă;
2. Antigendependentă.

Inițial, pe parcursul etapei antigenindependente pe suprafața membranei LB sunt expresate moleculele HLA-DR, deseori în asociere cu CD38, CD34, TdT și apare CD19 (Corcimaru, 2007). La următoarea etapă de diferențiere – de pre-B-limfocit pe membrana LB apare CD10 (Джалилов, 2013), urmate de CD20 și expresia IgD, care coexistă cu IgM, deci celula obține imunofenotipul pre-B-limfocitului, datorită cărui fapt LB este considerat matur.

Pe parcursul etapei antigendependente LB interacționează cu antigenii inițiind un nou ciclu de diferențiere celulară, care din nou vor trece prin stadiile morfologice anterior menționate: de prolimfocit, celule blastice, imunoblaști. Putem concluziona că LB trec prin stadiul de blast cel puțin de 3 ori:

- a) la nivelul clasei celulelor stem;
- b) la stadiul de răspuns imun primar;
- c) la stadiul de răspuns imun secundar, când celula „de memorie” se transformă în imunoblast și în final – în plasmocit.

La toate aceste nivele de diferențiere celulară se pot dezvolta neoplasme (Buruiană și coaut., 2021).

Neoplasme din limfocitele B precursorare:

- Limfom B limfoblastic;

Neoplasme din limfocitele B virgine:

- Limfom din celulele zonei de manta;
- B-CLL (rareori);

Neoplasme din celulele din centrul germinal:

- Limfom folicular;
- Limfom din celule B mari;
- Limfom Burkitt;

Neoplasme din celulele postcentrul germinativ:

- Limfom din celule B mari;
- Limfom extranodal B din zona marginală;
- Limfom limfoplasmocitar;
- B-CLL (rareori);

- Plasmocitom.

Leziunile genetice implicate în LNH includ:

1. activarea proto-oncogenelor;
2. perturbarea genelor supresoare de tumori.

Translocarea cromozomală reprezintă mecanismul principal de activare a proto-oncogenei în LNH. Genele supresoare tumorale, cel mai frecvent implicate în patogenia LNH, sunt reprezentate de p53, p16 și ataxia telangiectaziei mutante. Trei procese genetice principale sunt implicate în dezvoltarea și diversificarea BCR normale:

- recombinarea mediată de gena de activare a recombinării;
- hipermutația somatică mediată de citidin deaminaza mediată de activare;
- recombinarea comutatorului de clasă mediată de AID (Blombe P. și coaut., 2015).

Translocațiile cromozomale și rearanjamentele moleculare joacă un rol important în patogenia LNH și se corelează cu tipul histologic și imunofenotipul lor (Seifert M. și coaut., 2013).

Translocația t (14; 18) (q32; q21) este cea mai frecventă anomalie cromozomială asociată cu LNH, fiind apreciată în 85% dintre LNH foliculare și 28% din LNH agresive. Această translocare are ca rezultat juxtapunerea benzii 18q21 a oncogenei inhibitoare de apoptoză bcl-2 lângă regiunea locusului lanțului greu al imunoglobulinei din banda cromozomială 14q32 (Chen și coaut., 2016).

Translocațiile 8q24 duc la dereglarea genei c-myc. Acest lucru este frecvent observat în LNH de grad înalt de malignitate cu celule mici neclivate (Burkitt și non-Burkitt), incluzând și pe cele asociate cu infecția cu virusul imunodeficienței umane HIV (Dang și coaut., 2012).

Translocația t (11; 14) (q13; q32) are o asociație diagnostică cu LNH din celulele zonei de manta. Această translocare are ca rezultat supraexpresia BCL-1 (cyclin D1 / PRAD 1), un reglator al ciclului celular situat pe banda cromozomului 11q13 (Preetesh și coaut., 2019).

Translocația (2; 5) (p23; Q35) are loc între gena nucleophosmin și gena kinazei LNH anaplastică, ceea ce duce la exprimarea unei proteine de fuziune aberante, găsită în majoritatea LNH anaplastice cu celule mari (Tole și coaut., 2018).

Două translocații cromozomiale precum t (11; 18) (Q21; Q21) și t (1; 14) (P22, 132), sunt asociate cu LNH marginale de tip MALT. Cea mai frecventă (de exemplu, t (11; 18) (Q21, Q21)) translocă gena AP12, inhibitor al apoptozei lângă gena MALT, care determină exprimarea unei proteine de fuziune aberante. Translocația t (1; 14) (P22, 132) implică translocarea genei bcl-10 lângă regiunea intensificatoare a genei imunoglobulinei (Bayramov și coaut., 2021).

Bibliografie:

1. Adami J., Nyren O., Bergstrom R. et al. Smoking and risk of leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes Control*. 1998; 9:49–56.
2. Balasubramanian G., Saoba S., Sarade M., Pinjare S. Case-control study of risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in Mumbai, India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14:775–780.
3. Santos-Juanes J., Fernandez-Vega I., Fuentes N. et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015; 173(1):42-9.
4. Zur Hausen H., de Villiers E.M. Reprint of: cancer “causation” by infections—individual contributions and synergistic networks. *Semin Oncol*. 2015; 42(2):207–22.
5. Torres H.A., Shigle T.L., Hammoudi N. et al. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: A clinical perspective. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 411–431.
6. Merli M., Frigeni M., Alric L. et al. Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Virus-Associated Diffuse Large B-cell Lymphomas. *The Oncologist*. 2019; 24: e720–e729.
7. Gurtsevitch V.E. Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. *Clinical oncohematology*. 2016; 9(2):101–14.
8. Kovrigina A.M. EBV – Positive Lymphoproliferative Diseases: A New Concept and Differential Diagnosis (Literature Review and Case Reports). *Clinical oncohematology*. 2018; 11(4):326–37.
9. Roschewski M., Wilson W.H. EBV – associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25(1):75–89.
10. Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. Epstein-Barr virus - associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017; 372(1732):20160271.
11. Mbulaiteye S.M., Morton L.M., Sampson J.N. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic Burkitt lymphoma/leukemia: The InterLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 2014; 106–114.
12. Mbulaiteye S.M., Clarke C.A., Morton L.M. et al. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am. J. Hematol*. 2013, 88, 245–250.
13. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2337–2344.
14. Fallah M., Liu X., Ji J. et al. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014; 25: 2025–2030.
15. Altieri A., Bermejo J.L., Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: The Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005; 106: 668–672.

16. Goldin L.R., Landgren O., McMaster M.L. et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 2402–2406.
17. Corcimaru I. *Hematologie clinică.* 2007, p. 252-279.
18. Джалилов А.Ф. Неходженские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики. *Онкология.* 2013; 15 (4): 264-272.
19. Buruiană S., Robu M. *Limfoamele non-Hodgkin.* Chişinău. 2020. 46 p.
20. Chatzis L., Pezoulas V., Goules A. et al. Sjogren's syndrome associated lymphomas: clinical description and 10-year survival. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2021; 80:180-181.
21. Miranda-Filho A., Piñeros M., Znaor A. et al. Global patterns and trends in the incidence of non Hodgkin's lymphoma. *Cancer Causes Control.* 2019; 30(5):489-499.
22. Wojciech B., Pastorczak M. Genetic predisposition to lymphomas: Overview of rare syndromes and inherited familial variants. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research.* 2021; 788: 108386.
23. Blombery P., Wall M., Seymour J. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkinlymphoma. *European Journal of Haematology.* 2015; 95:280–293.
24. Seifert M., Scholtysik R., Küppers R. Origin and pathogenesis of B-cell lymphomas. *Methods Mol Biol.* 2013, 971: 1-25.
25. Chen W., Miao Y., Wang R. et al. t (14;18) (q32;q21) in chronic lymphocytic leukemia patients: Report of two cases and a literature review. *Oncol. Letters.* 2016; 12(6): 4351–4356.
26. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012; 149: 22-35.
27. Preetesh J., Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *American journal of Hematology.* 2019; 94(6): 625-734.
28. Tole S., Wheaton L., Alexander S. Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma-A Review. *Oncology & Hematology Review.* 2018; 21-28.
29. Bayramov R., Abdullayeva R. *Primary Gastrointestinal Lymphoma.* 2021, EBOOK. ISBN 978-1-83968-117-2. p.222.

2.3 Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin

Debutul LNH poate avea loc în orice organ și țesut, unde este țesut limfoid. Afectarea primară a nodulilor limfatici se constată aproximativ în 52-70% cazuri, dar uneori primar LNH se dezvoltă în organe non-limfoide, fiind definite LNH extranodale (Buruiană și coaut., 2021). Manifestări clinice specifice doar pentru LNH nu sunt. Tabloul clinic al LNH este în funcție de:

- localizarea focarului primar tumoral;
- gradul de diseminare a procesului tumoral;
- tipul morfologic al LNH.

În LNH cu afectare primară a nodulilor limfatici primul semn clinic va fi limfadenopatia (Tomacinschii și coaut., 2021). Inițial se majorează în dimensiuni un nodul limfatic, după care consecutiv se majorează alți noduli limfatici afectați din aceeași regiune anatomică, formând zona tumorală primară. Predomină afectarea primară a nodulilor limfatici periferici, urmați de nodulii limfatici abdominali și rar debutul LNH are loc la nivelul nodulilor limfatici din mediastin (Robu și coaut., 2020) (figura 8).



Fig. 8. Limfadenopatie axilară, submandibulară (material propriu)

Pacienții cu afectarea primară mediastinală pot fi fie asimptomatici, fiind identificați ocazional în urma cercetărilor imagistice profilactice ale cutiei toracice, sau pot fi simptomatici, prezentând tuse seacă persistentă, discomfort toracic, disfagie (Robu și coaut., 2015). Severitatea manifestărilor clinice sunt în funcție de dimensiunile conglomeratului tumoral reprezentat de limfadenopatia mediastinală și de gradul de compresie a organelor mediastinale. Sindromul venei cave superioare poate face parte din prezentarea clinică în cazul dezvoltării primare al LNH la nivelul nodulilor limfatici din mediastin (Bhatt și coaut., 2015) (figura 9).

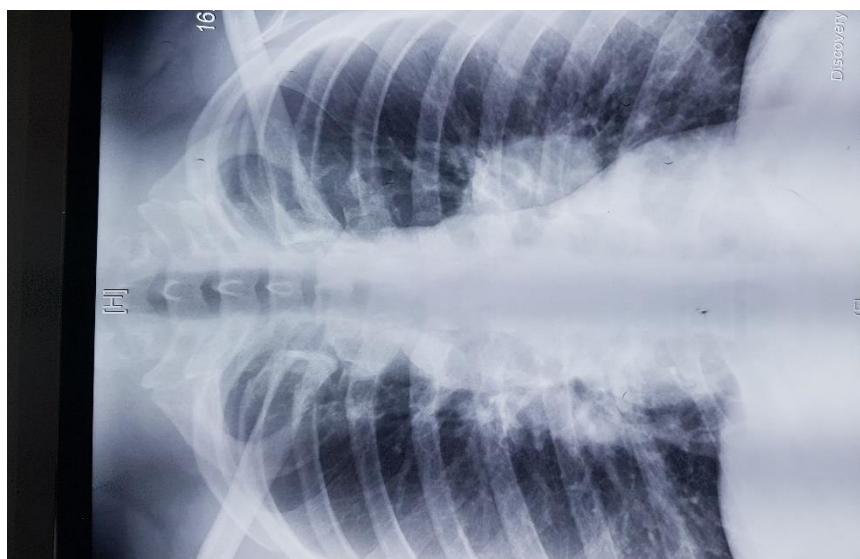


Fig. 9. Limfadenopatie mediastinală (material propriu)

Debutul LNH în nodulii limfatici din cavitatea abdominală timp îndelungat nu condiționează alterarea calității vieții pacientului, fiind considerat asimptomatic (Robu și coaut., 2018). În cazurile dimensiunilor mari ale nodulilor limfatici abdominali pot fi induse dureri de diferită intensitate și semne de compresie ale căilor urinare, ducturilor biliare, trunchiurilor nervoase cu disfuncții ale organelor cavității abdominale și bazinului mic.

Pacienții cu LNH extranodale prezintă simptome cauzate de implicarea țesuturilor la locul afectat, inducând un tablou clinic analogic manifestărilor clinice ale unei tumori a organului respectiv. Cel mai frecvent debutul LNH primare extranodale este la nivelul tractului gastro-intestinal, urmat de piele (Mohammad și coaut., 2021). Alte regiuni anatomice implicate în dezvoltarea LNH agresive includ testicolul, sistemul nervos central, osul și rinichiul. Debuturi extranodale rare includ ovarul, vezica urinară, cordul, glandele suprarenale, glandele salivare, prostata și glanda tiroidă.

Afectarea primară a stomacului este cea mai frecventă (60-75%), urmată de afectarea intestinului subțire (20%) și regiunea ileocecală a intestinului (10-20%) (Diamantidis și coaut., 2021). Majoritatea pacienților prezintă simptome nespecifice, care se suprapun cu alte tulburări gastro-intestinale, mimând boala ulceroasă, gastrita, disfuncții gastrice sau pancreatice. Mai frecvent pot fi apreciate starea de greață, vomă, anorexie, dispepsie, distensie abdominală, plenitudine sau durere, indigestie, pierdere în greutate, în timp ce slăbiciune, transpirații nocturne, febră, icter, hematemeză sau melenă sunt mai puțin frecvente (Ghimire și coaut., 2011).

Debutul extranodal al LNH la nivelul orofaringelui este apreciat în aproximativ 2,5% cazuri de LNH primar diagnosticat. Zona cea mai frecvent implicată este inelul Waldeyer. Principalele simptome sunt disfagia, pierderea auzului și durere (Reginelli și coaut., 2020).

Pacienții cu LNH extranodale cu debut la nivelul anexelor oculare prezintă mase tumorale cu o tendință lentă de creștere sau o hiperemie moderată a ochilor (Tanenbaum și coaut., 2019) (figura 10).

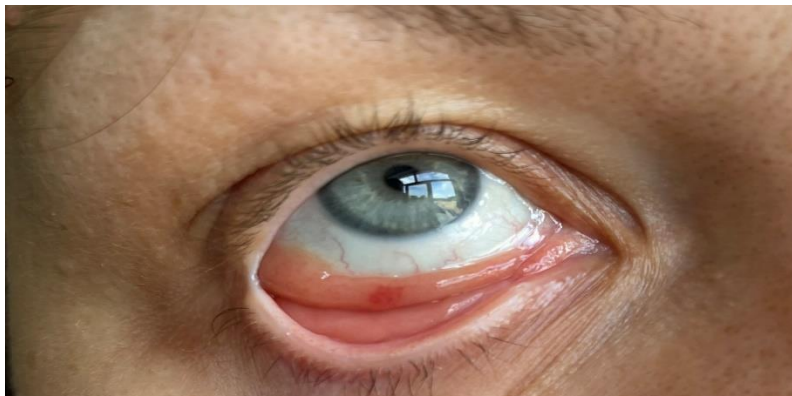


Fig. 10. LNH marginal conjunctival (material propriu)

Afectarea primară a glandelor salivare (Merino și coaut., 2017) și glandei tiroide (Wu și coaut., 2021) prezintă tumefieri cu creștere lentă și indolore. Limfomul primar al glandei parotide reprezintă aproximativ 4-5% din toate limfoamele primare extra-ganglionare și 1,7-3,0% din toate neoplasmul glandelor salivare (Reginelli, 2020).

LNH cutanate se manifestă sub formă de papule, plăci sau noduli cutanați roșietici sau violacee localizate preferențial pe trunchi sau brațe (Vitiella și coaut., 2020) (figura 11).



Fig. 11. LNH cutanat (material propriu)

LNH extranodale pulmonare sunt, în general, asimptomatice și sunt descoperite întâmplător ca noduli pulmonari în cadrul cercetărilor imagistice (Angirish și coaut., 2020).

Pacienții cu LNH primar al sistemului nervos central pot prezenta cefalee, letargie, deficite neurologice focale, convulsii, paralizie, compresie a măduvei spinării sau meningită limfomatoasă (Zhang și coaut., 2020).

Bibliografie:

1. Buruiană S., Robu M. *Limfoamele non-Hodgkin*. Chișinău. 2020. 46 p.
2. Tomacinschii V., Robu M., Buruiană S. et al. Impact of targeted treatment in non-Hodgkin's lymphoma with primary lymph node involvement. *Moldovan Medical Journal*. 2021; 64(5):56-61.
3. Robu M., Tomacinschii V., Corcimaru I. et al. Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectare primară a ganglionilor limfatici periferici la persoanele în etate. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 4(86):40-44.
4. Robu M., Corcimaru I., Musteață L. et al. Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 3(48): 366-371.
5. Bhatt V.R., Mourya R., Shrestha R., Armitage J.O. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2015; 41(6):476-485.
6. Robu M., Feghiu V., Musteață L. et al. Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2018; 2-3(59-60):78-82.
7. Arzu S., Ece E., Mutlu H. et al. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci*. 2018; 48: 1013-1023. doi:10.3906/sag-1804-107.
8. Mohammad L., Vasef A. Molecular Pathogenesis of Primary Gastrointestinal Tract Lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2021; 38 (4):46-52.
9. Diamantidis M., Papaioannou M., Hatjiharissi E. Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(35):5932–5945.
10. Ghimire P., Wu G.Y., Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(6):697–707.
11. Olszewska-Szopa M., Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(8):1119–1124.
12. Rossi D., Bertoni F., Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med*. 2022; 386:568-581.
13. Sapkota S., Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 32644754.
14. Reginelli A., Urraro F., Sangiovanni A. et al. Extranodal Lymphomas: A pictorial review for CT and MRI classification. *Acta Biomed*. 2020;91: 34–42.

15. Tanenbaum R., Galor A., Dubovy S., Karp C. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. *BMC. Eye and Vis.* 2019; 6(22): <https://doi.org/10.1186/s40662-019-0146-1>.
16. Merino F., Martinez C., Zubillaga I. et al. MALT Lymphoma occurring in the maxillofacial region: A review of the literature and case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases.* 2017; 3(3):70-75.
17. Wu F., Watanabe N., Tzioni M.M. et al. Thyroid MALT lymphoma: self-harm to gain potential T-cell help. *Leukemia.* 2021; 35:3497–3508.
18. Vitiello P., Sica A., Ronchi A. et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front. Oncol.* 2020; <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00651>.
19. Angirish B., Sanghavi P., Jankharia B. Pulmonary manifestations of lymphoma: A pictorial essay. *Lung India.* 2020; 37(3):263-267.
20. Zhang Y., Zhou D. Primary central nervous system lymphoma: status and advances in diagnosis, molecular pathogenesis, and treatment. *Chinese Medical Journal.* 2020; 133(12):1462-1469.

2.4. Profilul biomarkerilor și cercetările paraclinice în limfoamele non-Hodgkin

Investigațiile *imunohistochimice* (IHC) în diagnosticul LNH prevăd utilizarea panelului de anticorpi. IHC este utilă pentru a face distincția între infiltrarea limfoidă reactivă și neoplazică. Se utilizează anticorpii monoclonali anti CD19, CD20, care confirmă linia B-celulară a celulelor limfoide maligne și CD5, CD10, CD3, CD23, CD25, CD22 necesari pentru diagnosticul diferențial al subtipurilor LNH (Marwan și coaut., 2021).

Imunofenotiparea permite identificarea precisă a subtipului B- sau T-celular al LNH (Stratan și coaut., 2013) (tabelul 7).

Tabelul 7. Subtipurile LNH

Celule mari B

CD5 +, Ciclin D1+: MCl pleomorf;
CD5+, Ciclin D1 -: DLBCL NOS CD5+
CD5-, CD10- , BCL6+, IRF4/MUM-: DLBCL NOS, subtip GCB
CD5-, CD10+: DLBCL NOS, subtip GCB(BCL6+)
CD5-, CD10- , BCL6-, IRF4/MUM+: DLBCL subtip post GCB
CD5-, CD10- , BCL6+, IRF4/MUM+: DLBCL subtip non GCB
CD20+(PAX5+), EBER-, CD30-: DLCBL, non GCB sau THRLBCL
CD20+(PAX5+), EBER-, CD30+, CD15+: U-DLCBL/LBurkitt
CD20+(PAX5+), EBER-, CD30+, CD15- : PMBL (daca e mediastinal)
CD20+(PAX5+), EBER+, EBV+: DLCBL-EBV +,
CD20+(PAX5+), EBER+, bogat în LT, angiocentric, extranodal: Granulomatoza limfomatoidă
CD20+(PAX5-), CD79a+, IRF4/MUM+, CD138 -/+, EBV-/+, HHV8-, MYC+: Limfom plasmocitoid
CD20+(PAX5+), EBER+, inflamatie cronică: DLCBL cu inflamatie cronică
CD20+(PAX5-), CD79a+, IRF4/MUM+, CD138 -/+, EBV-/+, HHV8-, CD30+: PEL (Primary effusion lymphoma)
CD20+(PAX5-), CD79a+, IRF4/MUM+, CD138 -/+, EBV-, ALK+: DLCBL – ALK pozitiv

Celule medii B

CD5 +, Ciclin D1+: MCl varianta blastoidă
CD5+, Ciclin D1 -, BCL6+/-, IRF4/MUM+/-: LLC cu prolimfocite crescute; DLBCL, NOS CD5+; MCL Ciclin D1- daca BCL-, IRF4/MUM
CD5-, CD10+, BCL6+/-, BCL2+, MYC(FISH)+/-: U-DLBCL/Limfom B

CD5-, CD10+, BCL6-, BCL2-, MYC(FISH)+: Limfom Burkitt
CD5-, CD10+, BCL6+, BCL2+: U-DLBCL/LB
CD5-, CD10-, BCL6+/-, BCL2+, IRF4/MUM-/+ : U- DLBCL/Limfom Burkitt
CD5-, CD10+, BCL6- : Neoplazii plasmocitare
CD5-, CD10- , BCL6+/-, BCL2+, IRF4/MUM-, MYC -/+ : U-DLBCL/Limfom Burkitt

Celule mici B

CD5+, CD23+, Ciclin D1, t (11;14), trisomia 12 +: CLL (Chronic lymphocytic leukemia)
CD5+, CD23, Ciclin D1+, t (11;14) +: MCL (Mantle cell lymphoma)
CD5, CD10, CD103+, CD25+, CD11c+, CD123+, annexin A1+: HCL (Hairy cell leukemia)
CD5+, CD23, Ciclin D1, t (11;14) : CLL (Chronic lymphocytic leukemia)
CD5, CD10+, BCL6+, BCL2+, t (14;18): LF (Limfom Folicular)
CD5, CD10, CD103, Ig citoplasmatic -: MZL (marginal zone lymphoma), dacă are patern MZ, splenic, extranodal)
CD5, CD10, CD103, Ig citoplasmatic+, MYD88 mut: MZL (marginal zone lymphoma), dacă are tipar de MZ, caractere plasmocitoide, deleția 7q, splenomegalie, invazie medulară, paraproteine)
CD5, CD10, CD103, Ig citoplasmatic+, MYD88 mut+: LPL (Lymphoplasmacytic lymphoma), dacă are tipar de MZ, caractere plasmocitoide, deleția 7q)

Neoplazii T-celulare

CD30+, ALK+: ALCL (Anaplastic large cell lymphoma, ALK pozitive)
CD30+, ALK-, PAX 5+: DLBCL (dacă are exprimat un antigen T-celular)
CD30+, ALK-, PAX 5Dim+, CD15+, EBER-/+ : CHL
CD30+, ALK-, PAX 5- , CD25+ = ATLL (Adult T-cell leukemia/lymphoma), anaplastic large cell type (CD25+)
CD30+, ALK-, PAX 5-:
- cutanat = Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders
- noncutanat = ALCL, ALK- (Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK negative
- intestinal = EATL (Enteropathy-associated T-cell lymphoma)

Utilizarea imunofenotipului se face în asociere cu datele clinice și morfologice (Briceag I. și coaut., 2014).

Studii de genetică moleculară: implică teste ADN, ca PCR (polymerase chain reaction), FISH (fluorescent in situ hybridization). PCR oferă posibilitatea cercetării replicării și amplificării selective și rapide a secvențelor țintă ADN sau ARN. FISH: reprezintă o tehnică moleculară în care, după hibridizarea cu secvențele specifice din moleculele de ADN sau ARN, probele marcate izotopic sau chimic sunt vizualizate direct pe preparate celulare sau cromozomiale (Aquino G., și coaut., 2013).

Hemoleucograma completă cu formula leucocitară este necesară pentru aprecierea posibilei diseminări medulare și selectarea conduitei terapeutice (Buruiană, 2016). Creșterea VSH semnifică boala agresivă și/sau activă, și are semnificație prognostică negativă.

Biopsia medulară este necesară pentru stabilirea gradului de diseminare și modului de afectare al măduvei osoase la pacienții cu LNH (Galafteon și coaut., 2017). În stadiile locale (I și II) a bolii, hemoleucograma pacienților cu LNH poate fi în limitele normei. Pe măsura diseminării procesului limfoproliferativ, hemograma la pacienții cu LNH poate prezenta următoarele modificări:

- Anemie de genă mixtă: secundară infiltrării măduvei osoase (metaplastică), hemolizei autoimune, anemie de boli cronice;
- Trombocitopenie, leucopenie sau pancitopenie secundară infiltrării măduvei osoase cu celule limfoide maligne sau citopeniilor induse imun;
- Leucocitoză din contul celulelor limfoide maligne circulante;
- Trombocitoză (sindrom paraneoplazic asociat cu limfoame sau reactiv secundar pierderii de sânge).

Studii biochimice necesare sunt:

- Lactat dehidrogenază (LDH): indică un prognostic prost; corelează cu încărcătura tumorală crescută; nivelul seric crescut la debut este asociat cu o rată mai mică de remisiuni complete și parțiale; corelează cu răspunsul la tratamentul convențional și reprezintă un parametru de monitorizare a evoluției LNH;
- Testele funcției hepatice: secundar implicării hepatice, creșterii tumorale hipermetabolice, inflamației cronice;
- Hipercalcemia: la pacienții cu formă acută de limfom/leucemie cu celule T adulte;
- beta2-microglobulina: nivelurile crescute se corelează cu un prognostic nefavorabil;
- Fibrinogenul nu are valoare prognostică, creșterea acestuia corelându-se mai degrabă cu tendința la hipercoagulabilitate. Timpul de protrombină, timpul tromboplastinei parțial activate, fibrinogenul, D-dimerii reprezintă statutul coagulant al sistemului de hemostază.

Studiile citogenetice sunt critice pentru descoperirea anomaliilor oncogenelor, care acum sunt cunoscute, ca fiind intim implicate în patogenza LNH.

Radiografie

O radiografie pulmonară poate identifica adenopatie hilara sau mediastinală, implicarea parenhimotoasă, efuziuni pleurale sau pericardice. Se recomandă radiografie baritată gastro-intestinală superioară, urmărirea intestinului subțire la pacienții cu afectare extranodală: amigdale, baza limbii, nazofaringe, inelul Waldeyer, precum și la cei cu o leziune gastro-intestinală primară.

Computer Tomografie

O scanare CT cervicală, torace, abdomen și pelvis este aplicată pentru detectarea nodulilor limfatici majorați, hepatosplenomegaliei sau altor implicări extranodale. Este utilizată pe scară largă pentru stadializarea inițială, evaluarea răspunsului la tratament și constatarea remisiunii complete.

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET)

Tomografia cu emisie de pozitroni cu F-18 2-deoxiglucosa (FDG) poate fi utilizată pentru evaluarea inițială a pacienților cu LNH, pentru evaluarea posttratament, pentru a diferenția recăderea precoce sau boala reziduală de fibroză sau necroză cu o valoare predictivă mai mare decât imagistica CT clasică.

Bibliografie:

1. Marwah N., Satiza M., Dalal N. et al. Optimal panel of immunohistochemistry for the diagnosis of B-cell non-Hodgkin lymphoma using bone marrow biopsy: a tertiary care center study. *Blood Res.* 2021; 56(1): 26-30.
2. Stratan V., Nicorici A., Corcimaru I. Diferențierea imunofenotipică a liniei celulare a limfoamelor non-Hodgkin. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2013; 4(40):25-28.
3. Sărsan A., Arion C. Diagnosticul limfoamelor maligne non-Hodgkin la copil. *Revista română de pediatrie.* 2008; LVII (4):329-335.
4. Briceag E., Oancea A., Popescu C. Studiul imunohistochimic în limfoamele maligne. *Practica Medicală.* 2014; 1(33):49-51.
5. Aquino G., Marra L., Cantile M. et al. MYC chromosomal aberration in differential diagnosis between Burkitt and other aggressive lymphomas. *Infect Agents Cancer.* 2013; 8(37). <https://doi.org/10.1186/1750-9378-8-37>.
6. Buruiană S. Aspecte clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non-hodgkin limfocitare din limfocite mici. *Info-Med.* 2016; 2(28):52-57.
7. Galafteon O., Căndea M., Demian S. et al. Îndrumător pentru stagii clinice de medicină internă – hematologie. 2017; 107 p.

2.5. Medicația limfoamelor non-Hodgkin

Principiul de tratament al limfoamelor non-Hodgkin este individualizat în funcție de tipul histologic, gradul de diseminare al procesului tumoral și de prezența sau absența factorilor de prognostic nefavorabili (Zhou și coaut., 2016). La fel, principiul în conduita generală a tratamentului unui pacient cu LNH este și în funcție de diferențele fiecărui subtip de LNH, determinate de modificările citogenetice, moleculare, biologice, precum și de factorii care influențează incidența și reușita propriei zisă a tratamentului (figurile 12, 13, 14) (Sales și coaut., 2017).

Particularitățile LNH	Factorii ce influențează reușita tratamentului
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Heterogenitatea biologică	<input type="checkbox"/> Mutația cromozomială
<input type="checkbox"/> Evoluția clonală	<input type="checkbox"/> Originea celulară
<input type="checkbox"/> Micromediul tisular tumoral	<input type="checkbox"/> Transformările tumorale

Fig. 12. Particularitățile LNH

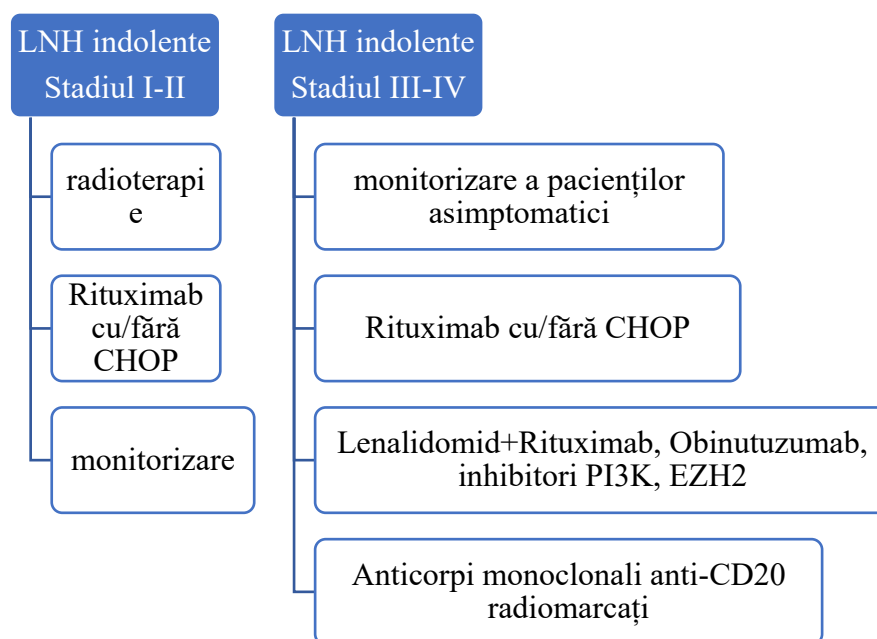


Fig. 13. Principiile de tratament de prima linie ale pacienților cu LNH indolente

NB: PI3K - fosfatidilinozitol 3-kinaza; R-CHOP - rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisone

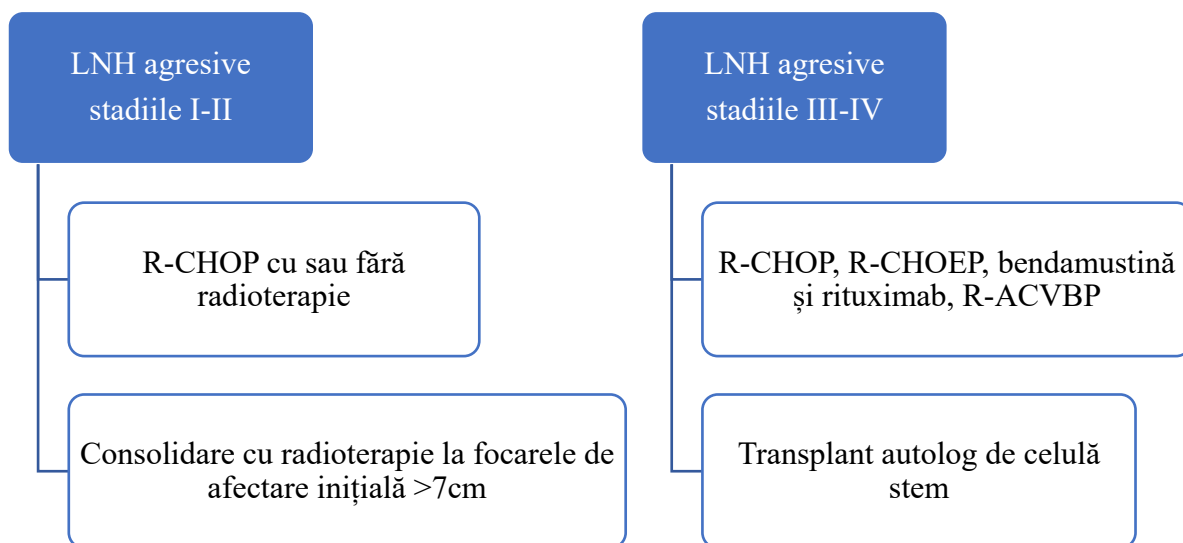


Fig. 14. Principiile de tratament de prima linie al LNH agresive

Creșterea ratelor de supraviețuire globală a LNH a fost în mare măsură atribuită progresului în mai multe studii de tratament și aplicării realizărilor relevante ale cercetării (Sun și coaut., 2014; Sidaway și coaut., 2016), care au inclus anticorpi monoclonali (Morschhauser și coaut., 2019; Li și coaut., 2020), anticorpi monoclonali cuplați cu anti-tubulină sau agenți de deteriorare a ADN-ului (Maakaron și coaut., 2019), inhibitori cu molecule mici (Miles și coaut., 2019; Hagner și coaut., 2019) și celulele T țintite ale receptorului antigenului himeric (CAR-T) (Kilgore și coaut., 2020; George și coaut., 2020).

Bibliografie:

1. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014; 123 (6):837-42.
2. Salles G., Nathan H., Vitolo U. Management of B-Cell Lymphoma: Where Are We Now and Where Are We Going? *EMJ*. 2017; 2(3):38-45.
3. Sun X., Zhen Z., Lin S. et al. Treatment outcome of chinese children with anaplastic large cell lymphoma by using a modified B-NHL-BFM-90 protocol. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 31(6):518–527.
4. Sidaway P. Haematological cancer: obinutuzumab effective against treatment-refractory NHL. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(8):466.
5. Schwarzbich M.A., Schoning T., Cremer M. et al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in high risk diffuse large cell B-cell lymphoma patients as a first line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(7):1723–1726.
6. Mejia M., Perez A., Watson H. et al. Successful treatment of severe type B lactic acidosis in a patient with HIV/AIDS-associated high-grade NHL. *Case Reports Immunol*. 2018; 2018:9093623.
7. Kuittinen T., Wiklund T., Remes K. et al. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. *Eur J Haematol*. 2005; 75(3):199–205.
8. Morschhauser F., Carlo-Stella C., Offner F. et al. Dual CD20-Targeted therapy with concurrent CD20-TCB and obinutuzumab shows highly promising clinical activity and manageable safety in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: preliminary results from a phase Ib trial. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1):1584–1584.
9. Li P., Zhao H., Ma Y. et al. A phase I, dose-escalation study of ADG106, a fully human anti-CD137 agonistic antibody, in subjects with advanced solid tumors or relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl):3105–3105.
10. Maakaron J., Zhao Q., Puto M. et al. Phase I dose-escalation study of venetoclax plus BEAM followed by autologous stem cell transplant (ASCT) for chemoresistant or high-risk relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(Supplement 1):2024–2024.
11. Miles R., Galardy P. Resistance to proteasome inhibitor therapy in non-Hodgkin lymphoma. In: Xavier A, Cairo M (Eds.). Resistance to targeted therapies in lymphomas. *Resistance to targeted anti-cancer therapeutics*. 2019; 21:71–86.

12. Hagner P., Chiu H., Chopra V. et al. Interactome of aiolos/ikaros in diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) reveals novel combination of cereblon modulators (CELMoD) and histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1):306–306.
13. Zeng C., Cheng J., Li T. et al. Efficacy and toxicity for CD22/CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Cytotherapy*. 2020; 22(3):166–171.
14. Kilgore K., Mohammadi I., Schroeder A. et al. Medicare patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for non-Hodgkin lymphoma: a real-world look at patient characteristics, healthcare utilization and costs. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(3):S43–S44.
15. George P., Dasyam N., Giunti G. et al. Third-generation anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells incorporating a TLR2 domain for relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I clinical trial protocol (ENABLE). *BMJ Open*. 2020; 10(2):e034629.

2.6. Complanța la tratament a pacienților cu limfoame non-Hodgkin

Complanța la tratament a fost stabilită de ani de zile ca un parametru critic pentru beneficiul clinic, inclusiv și în oncologia medicală. Aderența poate fi influențată nu doar de caracteristicile individuale ale pacientului, ci și de factorii din mediul pacientului sau așa-numiții factori la nivel de sistem. Într-un model ecologic, complianța la tratament a pacienților poate fi influențată:

- micronivel (la nivel de pacient);
- mezonivel (organizație de îngrijire a sănătății);
- macronivel (politica de sănătate) (Berben și coaut., 2012).

Regretabil, tratamentele medicale de durată și dificile pentru pacienții cu LNH pot submina aderența. În ciuda individualizării maxime a conduitei terapeutice a unui pacient cu LNH în funcție de tipul morfologic, indicele de prognostic internațional, vârstă, comorbidități, inclusiv utilizarea terapiei țintite, totuși medicația specifică induce toxicități semnificative, cu asocierea complicațiilor care pun viața în pericol, cum ar fi neutropenia febrilă, sepsisul și toxicitățile gastro-intestinale severe. Intoleranța la tratament are ca rezultat adesea reducerea intensității tratamentului și, în consecință, neaderarea la protocolul de tratament. Administrarea cronică a terapiilor specifice va necesita o examinare amănunțită a interacțiunilor medicament-medicament și medicament-aliment de către un profesionist din domeniul sănătății.

Aderarea la un regim de chimioterapie poate fi măsurată fie prin raportul dintre numărul de cure administrate și planificate, fie prin intensitatea doză relativă (IDR), care reprezintă cantitatea de medicament administrată pe unitatea de timp, în comparație cu dozele definite în protocolul de tratament. Influența IDR asupra rezultatului în terapia CHOP a fost descrisă pentru prima dată de Epelbaum și colegii săi în urmă cu mai bine de 20 de ani, cu rate de răspuns semnificativ mai mari pentru pacienții cu DLCL, care au prezentat o aderență mai bună la tratament (Epelbaum și colab., 1988). Alte studii au descoperit, că aderența joasă la tratament evaluată de IDR a fost, în funcție de vârstă și indicii de prognostic individuali (IPI), unul dintre cei mai puternici predictorii de supraviețuire. Cei mai semnificativi predictorii ai complianței la tratament au fost vârsta mai mare de 60-65 de ani, urmată de statutul de performanță al Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), tipul de terapie, IPI și utilizarea factorului stimulator de creștere a celulei stem (Wildiers și coaut., 2011).

Simplificarea regimurilor de medicație pentru a fi compatibile cu stilul de viață a pacientului ar putea îmbunătăți aderența la medicație, cât pe termen scurt, atât și pe termen lung.

Caracteristicile socio-economice, cum ar fi nivelul de educație și statutul ocupațional, s-au dovedit deja a fi asociate cu accesul la tratament și supraviețuirea în rândul pacienților cu LNH.

Instrumentele de screening sunt disponibile pentru medicii practicieni pentru a ajuta evaluarea aderării pacientului la medicamente.

Chestionar de complianță la tratament MORISKY-8

Întrebare	Da-1 Nu-0
Se întâmplă uneori, să uitați să administrați medicamentele Dvs?	
Oamenii uneori uită să administreze medicamentele lor din alte motive decât uitarea. Pe parcursul ultimelor 2 săptămâni au fost zile când vi s-a întâmplat să nu administrați medicamentele?	
Au fost cazuri când ați redus doza sau ați stopat medicația, deoarece v-ați simțit rău după administrarea lui, fără a preîntâmpina medicul?	
Când ieșiți din casă sau călătoriți se întâmplă să uitați să luați cu Dvs medicamentele?	
Ieri ați administrat toate medicamentele Dvs?	
Atunci când considerați, că simptomele bolii sunt controlate, vi se întâmplă să stopați medicația?	
Administrarea zilnică a medicamentelor este o adevărată neplăcere pentru unii oameni. Dvs v-ați simțit vreodată deranjat(ă) de necesitatea respectării schemei terapeutice?	
Cât de des simțiți dificultate în a nu uita să administrați toate medicamentele? (A=0, B-E=1) A – niciodată/rar; B – din când în când; C – uneori; D – de obicei; E – tot timpul	
Total	

Aderență înaltă – 0; Aderență medie – 1-2; Aderență joasă – 3-8.

Rezultatele cercetărilor cu privire la aderarea la tratament a pacienților cu LNH și efectul acesteia asupra costurilor asistenței medicale sunt efectuate pe loturi mici, deseori neconcludente.

Bibliografie:

1. Berben L., Dobbels F., Engberg S. et al. An ecological perspective on medication adherence. *West J Nurs Res.* 2012; 34(5):635–53.
2. Epelbaum R., Haim N., Ben-Shahar R. et al. Dose-intensity analysis for CHOP chemotherapy in diffuse aggressive large cell lymphoma. *Isr J Med Sci.* 1988; 24(9–10):533–8.
3. Bosly A., Bron D., Van Hoof A. et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008; 87(4):277–83.
4. Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol.* 2008; 87(5):429–30.
5. Wildiers H., Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncology/Hematology.* 2011; 77(3):221–40.
6. Tao L., Foran J.M., Clarke C.A. et al. Socioeconomic disparities in mortality after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. *Blood.* 2014; 123(23):3553–62.

2.7. Trombozele și riscul instalării lor în limfoamele non-Hodgkin

Trombembolia reprezintă un fenomen patologic, care constă în formarea unui tromb (cheag sangvin) în vasele circuitului sanguin, care interferează cu circulația sangvină prin blocarea completă sau parțială a vaselor, având drept consecință deprivarea țesuturilor și organelor de oxigen și elemente nutritive. Pe fondul unei neoplazii maligne, complicațiile trombotice sunt adesea asimptomatice, dar dezvoltă complicații severe, care alterează vădit calitatea vieții sau poate induce decesul pacientului (Falanga și coaut., 2017).

Cunoașterea factorilor de risc TEV în cazul dezvoltării LNH, permite evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei și contribuie la efectuarea diferitor studii prospective privind profilaxia primară a trombozei la pacienții cu LNH (Buruiană și coaut., 2020).

Patogenia paraneoplaziei hemostasiologice se bazează pe activarea atât a coagulării, cât și a unităților vasculare-trombocitare ale coagulării sângelui, care este asigurată de (figura 15):

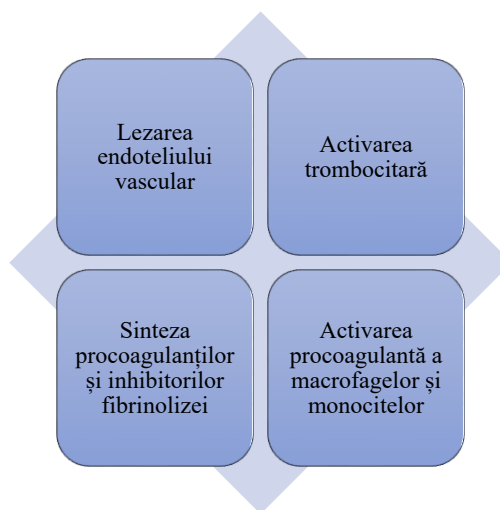


Fig. 15. Aspectele patogenetice procogulante în procesele maligne

Pacienții cu maladie oncologică sunt într-o stare de hipercoagulabilitate continuă, deoarece la ei se dezvoltă dereglări în fiecare componentă a triadei Virchow (staza sanguină, hipercoagulabilitatea și leziuni ale endoteliului vascular), contribuind astfel la dezvoltarea complicațiilor trombotice (Siliște și coaut., 2016). Hipercoagulabilitatea sângelui la pacienții cu LNH se datorează eliberării factorilor procoagulanți ai celulelor canceroase, care afectează procesul hemostazei, inclusiv funcțiile trombocitelor și cascada de coagulare. Hiperocoagulabilitatea se caracterizează printr-o generare rapidă de trombină, dar fără concentrație crescută în plasma (Franco și coaut., 2019) (figura 16).

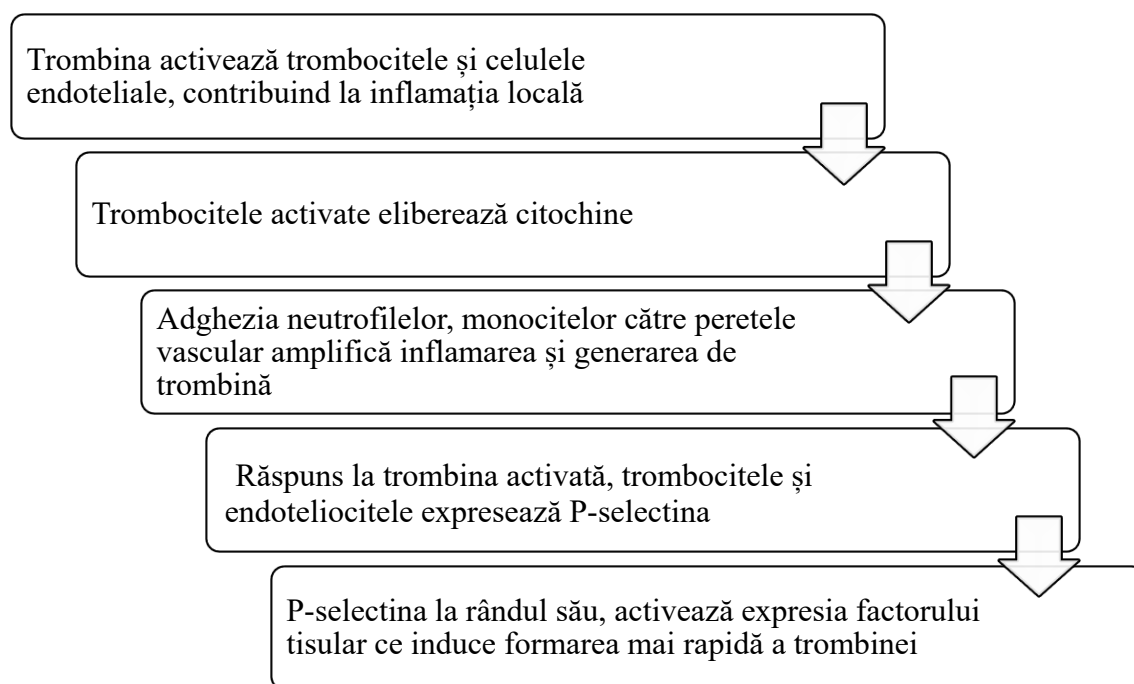


Fig. 16. Mecanismul inducerii inflamației prin prisma factorilor de coagulare (Gierer, 2013)

Starea de hipercoagulare pe fondul dezvoltării LNH este complexă și se dezvoltă prin interacțiunea multipleror substanțe sintetizate și eliberate de celulele limfoide maligne, condiționând disfuncția sistemului de coagulare cu un puternic impact procoagulant (Ройтман Е., 2019) (tabelul 8).

Tabelul 8. Substanțele procoagulante sintetizate și eliberate de celule limfoide, și tipul de activare a hemostazei

Activarea directă	Activarea indirectă
Factorul tisular	Citochinele inflamatorii
Procoagulantul tumoral	Trombocitele activate
Heparinaza	Stimularea neutrofilelor
Microparticule	Eliberarea capcanelor extracelulare neutrofilice
Podoplanina	
Agoniștii trombocitari	
Fosfatidilserina	
Inhibitorii activării plasminogenului-1	

Factorul tisular (FT) este inițiatorul primar al coagulării sângelui, cât în condiții normale, atât și în condiții patologice, formând un complex cu factorul VII activat, declanșând pe calea extrinsecă coagularea sanguină prin activarea proteolitică a factorilor IX și X, rezultând formarea

de trombină (Nadir și coaut., 2016). Hemopatiile maligne limfoproliferative, precum și LNH, exprimă în mod constitutiv FT, iar nivelul de exprimare tinde să fie corelat cu un tip agresiv al tumorii.

Un alt procoagulant celular al celulelor maligne limfoide este procoagulantul tumoral, care, spre deosebire de FT, activează direct factorul X independent de factorul VII de coagulare. Procoagulantul tumoral este detectat doar în celulele maligne și categoric lipsește în celulele sănătoase (Nadir și coaut., 2016).

Heparinaza este o protează, care clivează heparinsulfatul al matricei extracelulare. Expresia sa fiind limitată asupra trombocitelor și leucocitelor din circulația sanguină. Ea activează direct calea extrinsecă, majorând nivelul factorului Xa în prezența FT / VIIa, acționând ca cofactor al FT (Nadir și coaut., 2016).

Microparticule (MP) eliberate de celule tumorale sunt vezicule cu membrană plasmatică cu diametrul de 0,1–1 μm, compuse din lipide, proteine și acizi nucleici, eliberate din practic toate tipurile de celule sanguine la activare, apoptoză, transformare malignă și stres (Horstman și coaut., 2020). MP prezintă proteine tipice de suprafață derivate din celula de origine, dar pot transporta, de asemenea, și proteine dobândite de la alte tipuri de celule printr-un proces de fuziune. Peste 80% constituie MP derivate de trombocite, în timp ce mai puțin peste 10% provin din granulocite și mai puțin de 5% din endoteliocite, eritrocite și monocite (Horstman și coaut., 2020) (figura 17).

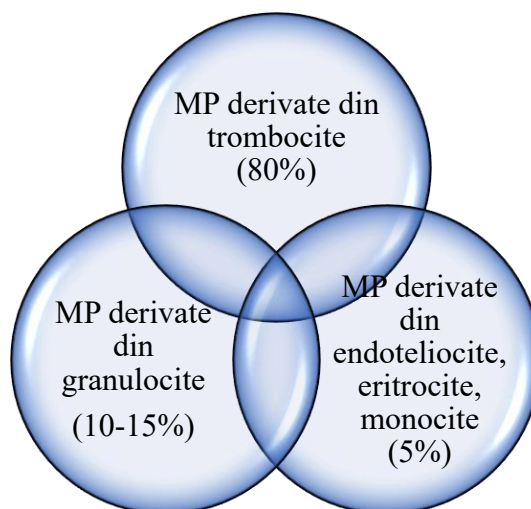


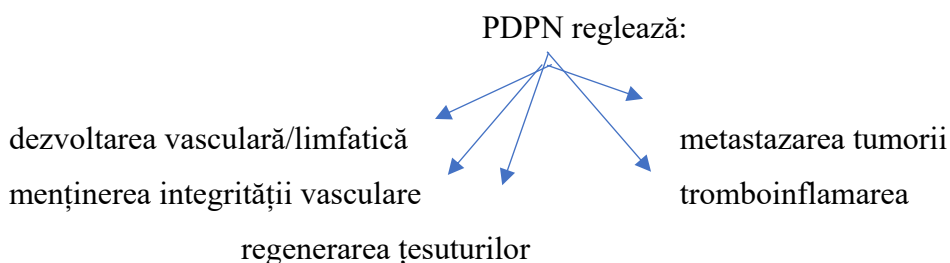
Fig. 17. Tipurile de microparticole

Prezența microparticolelor derivate de trombocite reflectă:

1. Activarea trombocitelor;
2. Fiziopatologia trombogenezei;
3. Starea trombotică a pacienților cu cancer.

MP suferă modificări fenotipice și cantitative în mai multe situații clinice (diabetul zaharat, sindromul coronarian acut, coagularea intravasculară diseminată, sindromul antifosfolipidic), asociate cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale și venoase. MP derivate de trombocite s-au dovedit a fi de 50-100 de ori mai protrombogene, decât aceeași suprafață a trombocitului activat (Chirinos și coaut., 2016). Cantitatea și conținutul MP este în funcție de modul generării lor. Deoarece trombocitele au un rol important în progresia și metastazarea celulelor maligne, reiese că MP derivate de trombocite în egală măsură influențează aceste procese.

Podoplanina (PDPN) este o glicoproteină transmembranară tip-1 ialomucin-like, specifică endoteliului vascular limfatic, dar expresia ei poate fi apreciată pe o gamă largă de celule normale și tumorale. Această expresie este indusă de gena Prox-1 și de un alt receptor endogen specific, identificat pe suprafața trombocitelor. Expresia podoplaninei este aplicată în diagnosticul morfologic și este un marker al celulelor tumorale agresive, cu potențial sporit de invazivitate și metastazare (Sasano și colab., 2022). Interacțiunea PDPN cu CLEC – 2 (receptor de tip lectin 2) este momentul cheie al mai multor funcții ale trombocitelor și nu numai de hemostază. Podoplanina are capacitatea de a induce agregarea plachetară fără implicarea factorilor plasmatici de coagulare (Sasano și colab., 2022). Diverse studii susțin, că PDPN este un agregator plachetar puternic, prin legarea receptorului de lectină de tip C plachetar. Această interacțiune induce semnalizare bidirecțională care provoacă aglomerarea PDPN și agregarea placă-placă, care promovează secvențial migrarea celulelor tumorale și al metastazelor (Sasano și coaut., 2022).



În TEV podoplanina este reglată pe celulele din peretele vasului în zona inflamației, facilitând formarea trombului și aprofundarea inflamației prin legarea la CLEC – 2.

Fosfatidilserina este fosfolipid anionic al fosfatidilinozitol situat pe suprafața internă a membranei celulare. β -2-glicoproteina-I, legându-se de fosfolipide, formează un adevărat antigen pentru anticorpii fosfolipidici.

Inhibitori ai activării plasminogenului (antiplasminele). Sunt cunoscuți cel puțin 7 inhibitori, care inhibă parțial sau total activitatea plasminelor:

- *a2-antiplasminul* este principalul inhibitor fiziologic cu acțiune rapidă, care la o persoană sănătoasă are o concentrație de 50-70 mg/l. Ea inhibă activitatea fibrinolitică și esteraza plasminului, formând un complex stabil cu enzima;

- *a2-macroglobulină*, un alt inhibitor al activării plasminogenului, are o masă moleculară de 720 000 - 760 000. Are sarcina de a preveni auto-digestia plasminei asociate și acțiunea de inactivare a altor iroteinaze. a2-antiplasmin și a2-macroglobulina concurează între ele, când acționează asupra plasminelor;
- *antitrombina III* are capacitatea de inhibare lentă a activității plasminogenului. Este o protează, sintetizată în ficat independentă de vitamină K, care inhibă coagularea prin neutralizarea activității enzimatică a trombinei (factorii IIa, IXa, Xa) (Harper și coaut., 2018). Inactivarea factorilor de coagulare se realizează prin formarea complexului biomolecular al factorului activat cu antitrombina. Antitrombina inactivează cel mai bine factorul Xa (Tsuchida, 2022). Activitatea antitrombinei III este puternic potențată de heparină. Antitrombina joacă un rol în inhibarea inflamației a endoteliului vascular. Deficiența antitrombinei III poate fi congenitală sau dobândită, în urma dezvoltării unor afecțiuni, precum: disfuncția hepatică, sepsis, cancer, intervenții chirurgicale masive ș.a. În caz de perturbare de deficiență a antitrombinei III, factorii de coagulare IIa, IXa, Xa nu sunt inactivați și se crează condiții majore pentru apariția evenimentelor trombotice;
- *inhibitorul inter-a2-tripsină*;
- *agantiprompsina*;
- *anti-tripsina* este o glicoproteină, sintetizată în ficat. Dispune de o activitate antitripsinică, suplimentar inhibă plasmina, trombina, elastaza, enzimele leucocitare proteolitice, proteinazele bacteriene. Este un inhibitor de tripsină cu acțiune rapidă. Legarea α 1-antitripsinei cu plasmină este înceată. α 1-antitripsina protejează organismul împotriva proteinazelor endogene și exogene (bacteriene, fungice);
- *inactivatorul C1* inhibă plasmina, urokinaza, activatorii endoteliali ai plasminogenului. El reglează activitatea fibrinolitică a fracției euglobinice a plasmei (Ribeiro și coaut., 2015). În patogenia LNH se dezvoltă dereglarea funcției endoteliale, care condiționează evenimentele trombohemoragice.

Predominarea citochinelor inflamatoare reprezintă una din disfuncțiile endoteliului. **Citochinele inflamatoare** sunt mediatorii sistemului imun și celulelor maligne, participând cât în activarea imunității antitumorale, atât și în progresia tumorală, hemostaza trombocitară, coagularea și fibrinoliza (Galeano-Vale și coaut., 2021). Factorul tisular al necrozei (TNF- α) este una din citochinele procoagulante. Endoteliul vascular este ținta TNF- α , acționând prin micșorarea biodisponibilității oxidului de azot (Galeano-Vale și coaut., 2021).

TNF- α stimulează sinteza IL-1 și IL-6, care la rândul lor amplifică sinteza fibrinogenului, măbind potențialul procoagulant prin creșterea expresiei factorului tisular de pe suprafața endoteliocitelor, leucocitelor și prin micșorarea nivelului antitrombinei III – inhibitorului căii

intrinseci de coagulare a proteinei C. Consecutivitatea acestor procese inițiate potențiază startul trombogenezei și dezvoltării disfuncției endoteliale de tip hemostatic.

Activitatea TNF- α este mediată prin doi receptori de suprafață celulară, TNF-R1 (p55) și TNF-R2 (p75), care diferă în activitatea lor de semnalizare. TNF-R1 este de obicei pro-apoptotic, în timp ce TNF-R2 este de obicei anti-apoptotic (Torry și coaut., 2017). TNF-R2 nu are un domeniu mortal intracelular. TNF- α promovează apoptoza prin activarea TNF-R1, dar provoacă semnalizarea pro-supraviețuire prin TNF-R2. În tumorile maligne TNF- α administrat sistemic este blocat de receptorii solubili, sTNF-R1 și sTNF-R2, eliberați în plasmă. Afinitatea ligandului receptor depinde în mare măsură de recrutarea proteinei adaptatoare (Torry și coaut., 2017). Cu toate acestea, au fost dezvoltați mutații TNF- α , care se leagă în mod specific fie TNF-R1, fie TNF-R2. Cantitatea receptorilor solubili crește în urma expunerii la TNF, care este produsă după suportarea unor infecții sau după administrarea de TNF recombinant (Torry și coaut., 2017).

În cazul LNH agresive cu simptomele B de intoxicare generală prezente, mecanismele trombogene sunt mai evidente în comparație cu LNH indolente. Acest fapt, poate fi explicat prin alterarea mai pronunțată a endoteliului vascular de către:

1. mediatorii inflamatori în urma activării sistemului imun de către procesul tumoral limfoproliferativ;
2. substanțele procoagulante și fibrinolitice produse de celulele tumorale (Ройтман, 2019).

Activarea trombocitelor

Principala funcție a trombocitelor este de a opri sângerarea în cazul lezării vasculare prin inițierea hemostazei și formarea unui „dop” hemostatic. Trombocitele mediază homeostaza vasculară complexă prin intermediul receptorilor specifici și prin eliberarea componentelor derivate de ele, care ulterior vor regla hemostaza, infecția, imunitatea (Koupencova și coaut., 2018). Interacțiunea dintre trombocite și celulele tumorale este evidentă prin modificarea fenotipului de trombocite, care determină ulterior perturbarea activității lor. Maladiile oncologice, preponderent hemopatiile maligne, sunt asociate cu devieri numerice ale trombocitelor, precum trombocitopenii sau trombocitoze, și cu devieri funcționale ale lor. Din acest motiv, indicii dați sunt incluși în diverse scări de evaluare a riscului potențial de asociere a trombemboliilor (Esa și coaut., 2014). IL-6 sintetizată de celula tumorală stimulează producerea de trombopoietină hepatică și trombopoieză (Hisada și coaut., 2016).

Celulele maligne pot induce, de asemenea, modificări în activarea trombocitelor prin acțiunea:

1. *Directă* – inducerea agregării plachetare cu formarea unei pelerine de trombocite agregate în jurul celulelor tumorale, astfel protejându-le de acțiunea sistemului imun.

2. *Indirectă* – celulele maligne elimină microparticole, care expun factorul tisular cu inițierea cascadei de activare a factorilor de coagulare pe calea extrinsecă (Riondino și coaut., 2019).

Microparticolele derivate de trombocite, care constituie 80% din toate tipurile de microparticole, posedă o activitate trombogenă vădită (Riondino și coaut., 2019). Granulele trombocitelor conțin mediatori ai inflamației pe care le eliberează la activare, contribuind astfel la progresia malignității, angiogeneza și diseminarea celulelor tumorale (Riondino și coaut., 2019; Meikle și coaut., 2016). Mediatorii inflamatori eliberați declanșează stimularea leucocitelor și activarea endoteliocitelor, fiind urmate de agregarea ulterioară.

Trombocitele au demonstrat de mult timp un rol cheie nu doar în procesul de diseminare a metastazelor tumorale, ci și de la începutul creșterii tumorii (Riondino și coaut., 2019; Meikle și coaut., 2016). Studiile recente din domeniu constată, că celulele tumorale modifică cât fiziologia, atât și fenotipul trombocitelor și profilul ARN-lui, contribuind astfel la manifestările protrombotice la pacienții cu maladii oncologice, inclusiv cu LNH (Plantureux și coaut., 2018). Deci, relația maladie oncologică–trombocite este interdependentă, trombocitele având importanță în influențarea creșterii tumorii și metastazării, angiogenezei și promovării hipercoagulabilității (Plantureux și coaut., 2018).

Volumul mediu al trombocitelor este un marker al activării trombocitelor, care se majorează în tromboza arterială și este asociat semnificativ cu dezvoltarea TEV. Acest fapt a fost confirmat în LNH difuz din celula mare B (Rupa și coaut., 2017) (figura 18).

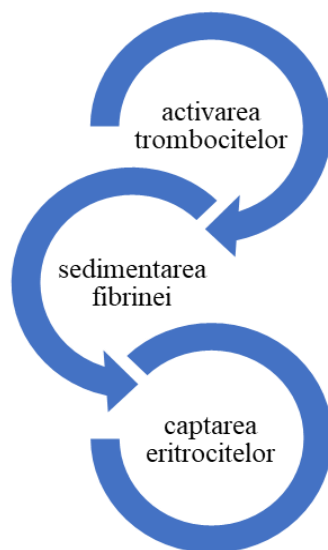


Fig. 18. Mecanismele care aprofundează formarea trombilor sanguini

Reieșind din cele expuse anterior, concluzionăm, că administrarea anticoagulantelor și antiagregantelor, va întrerupe mecanismele de activare a trombocitelor de către celulele maligne, va preveni nu doar complicațiile trombembolice, dar și va înceteni evoluția procesului tumoral.

Inhibarea nespecifică și/sau specifică a trombocitelor și a conținutului acestora este o abordare justă în tratamentul antitumoral.

Stimularea neutrofilelor

Leucocitele reprezintă, de asemenea, o legătură între procesul malign, tromboză și procesul inflamator, iar numărul lor a fost propus ca un marker predictiv pentru TEV, asociată procesului malign (Galeano-Valle și coaut., 2021). Conform rezultatelor altor studii s-a demonstrat, că valoarea predictivă pentru dezvoltarea riscului de tromboembolie prezintă, în special, valoarea neutrofilelor absolute sau numărului de monocite, dar nu doar numărului de limfocite (Shahneh și coaut., 2022). Semnificația fiziopatologică a acestor asociații este că monocitele activate eliberează factorul tisular și microparticulele, în timp ce neutrofilele activate eliberează ADN, generând neutrofile puternic trombogene - capcane extracelulare.

Factorii de risc, enumerați mai sus, condiționează:

1. activarea nemijlocită, directă a cascadei de coagulare a sângelui;
2. lezarea endoteliului va induce accelerarea interacționării trombocitelor, leucocitelor și endoteliocitelor, ceea ce la fel induce activarea sistemului de hemostază.

Activarea trombocitelor, endoteliocitelor și leucocitelor, eliberează substanțe procoagulante de către microparticule, specifice celulelor sanguine, și de capcane extracelulare neutrofile, care reprezintă o plasă asociată ADN-ului de histone și proteaze derivate de neutrofile, care au fost identificate pentru funcțiile antimicrobiene. Dar a fost stabilită și abilitatea lor de a promova experimental tromboza venoasă și arterială la șoareci. Rețelele asociate procesului malign facilitează activarea celulelor gazdă pentru a promova evenimente tromboembolice. De exemplu, histonele asociate cu canalele extracelulare ale neutrofilelor pot activa celulele endoteliale, majorând eliberarea factorului von Willebrand, care este o glicoproteină importantă, implicată cât în mecanismul hemostazei primare prin asigurarea unei adeziuni și agregări plachetare, atât și în mecanismul hemostazei secundare, prin inițierea căii intrinseci a cascadei de coagulare (Falanga și coaut., 2019).

Un studiu recent realizat de Mauracher și colaboratorii săi (2018) a constatat că majorarea nivelului histonei H3 citrullinate, biomarker al capcanelor extracelulare neutrofilice, a fost asociată cu o incidență crescută de tromboze la pacienții cu cancer, în timp ce alți biomarkeri, precum, ADN fără celule și nucleozomii, au fost asociați cu risc ridicat de TEV în primele 3-6 luni.

Deci, putem concluziona, că mecanismul de activare a sistemului de hemostază în maladiile maligne este complex (figura 19).

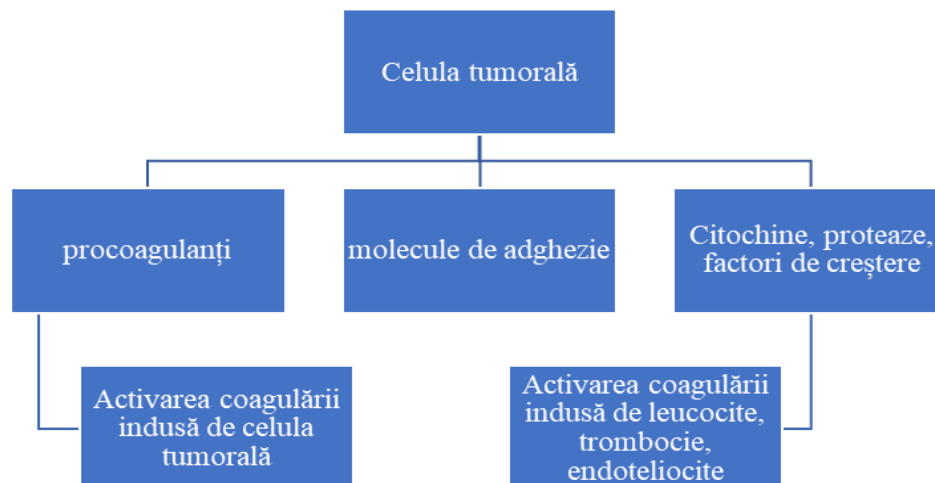


Fig. 19. Mecanismul de activare a sistemului de coagulare în maladiile oncologice (Roitman, 2019)

Trombembolia este o maladie multifactorială, deci mai mulți factori de risc este necesar să interacționeze (Razak și coaut., 2018; Buruiană, 2021). Deosebim trei categorii de factori de risc potențiali în dezvoltarea complicațiilor trombotice la pacienții cu proces limfoproliferativ (figura 20):

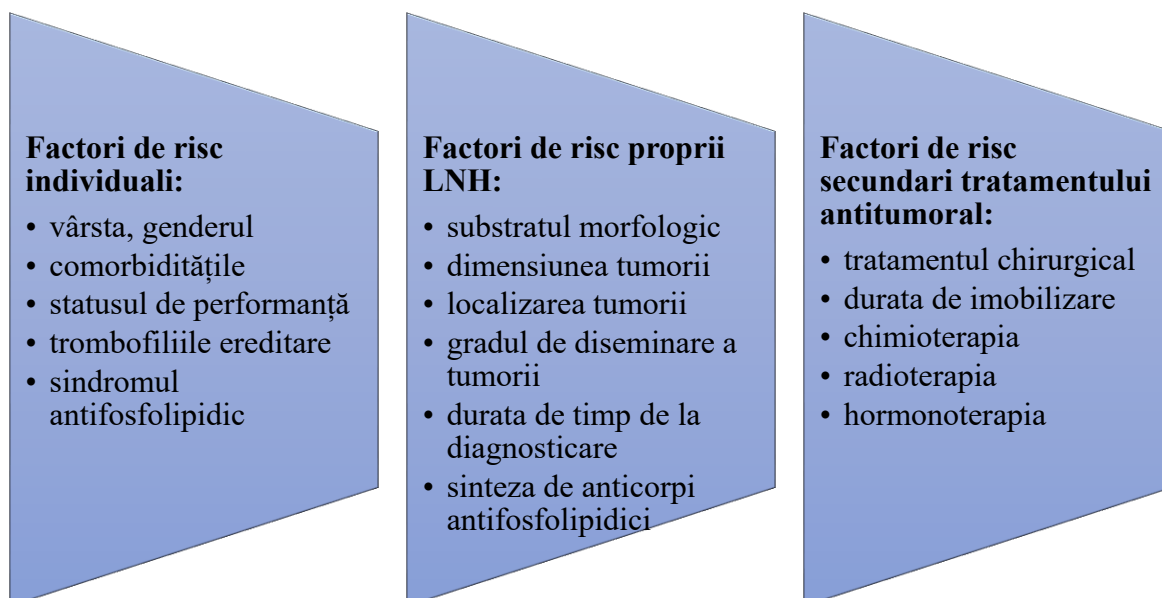


Fig. 20. Factorii de risc procoagulanți la pacienții cu LNH

Vârsta

Odată cu înaintarea în vârstă, independent de tipul maladii oncologice, crește tendința de dezvoltare a complicațiilor trombotice. Funcționabilitatea sistemului hemostatic este în funcție de vârstă, respectiv odată cu înaintarea în vârstă se modifică la fel. Modificările nivelului de activitate a factorilor procoagulanți și a factorilor anticoagulanți naturali, simultan cu

trombocitopatia crează în același timp o stare de hipercoagulabilitate. LNH se pot dezvolta la orice categorie de vârstă, dar incidența cazurilor primare crește odată cu înaintarea în vârstă (Joseph și coaut., 2018). Studiile retrospective din Asia și Italia au constatat un risc crescut de TEV la pacienții cu LNH cu vârsta mai mare de 60-65 de ani (Joseph și coaut., 2018). Majoritatea pacienților incluși în studiu au prezentat limfoame maligne agresive. Rezultatele obținute de către Mahajan și colaboratorii, din cadrul studiului bazat pe populația din California, SUA, care a analizat datele a 16755 de pacienți cu LNH agresive și indolente, a identificat o vârstă de 45 de ani și peste ca factor de risc pentru TEV.

Genderul

Sexul feminin ca factor potențial de risc a fost apreciat în cadrul studiului efectuat de Santi și colaboratorii. Analiza comună a 12 studii clinice din Italia a identificat sexul feminin ca factor de risc pentru gradul 3 de TEV sever (Joseph și coaut., 2018). Cu toate acestea, datele sunt departe de a fi concludente. Studiile retrospective demonstrează, că femeile prezintă un risc mai mare de TEV, în timp ce bărbații sunt mai susceptibili să dezvolte tromboembolism arterial (Razak și coaut., 2018). Chew și colegii săi au menționat, că genderul pacientului nu a prezis tromboembolismul în niciunul din cazurile de cancer incluse în studiu.

Comorbiditățile

Comorbiditățile frecvent constatate la vârstnici, precum: insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică, diabetul zaharat, boala varicoasă cresc riscul de tromboză venoasă și arterială (Tzoran și coaut., 2018). Patologiile concomitente precum: insuficiență renală, boli respiratorii, boli cardio-vasculare, obezitate și infecțiile acute, sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice la pacienții cu maladii oncologice. Mahajan și colaboratorii au constatat, că pacienții cu una sau două comorbidități, concomitent LNH, au avut de două ori, iar pacienții cu trei sau mai multe comorbidități au avut de patru ori mai mare riscul să dezvolte complicații trombotice.

Obezitatea este binecunoscută, ca fiind un factor de risc TEV în populația generală, și este o variabilă în scorul de evaluare a trombozelor asociate cancerului Khorana (Hosseinzadegan și coaut., 2017). Obezitatea este definită ca un indice de masă corporală (IMC) peste 30 kg/m². Obezitatea duce la un risc de 2 până la 3 ori mai mare de tromboză venoasă la bărbați și femei. Datele despre asocierea dintre IMC și riscul de TEV la pacienții cu LNH au fost evaluate în cadrul studiilor Sanfilippo – LNH difuz din celula mare B, Caragio – LNH agresive și Gangaraju – LNH indolente. Dar, în același timp, multiple alte studii, precum ale lui Rupa-Matysek, Mohren, Zhou, Caruso, Lin ș.a. efectuate în intervalul anilor 2000-2019, nu au evidențiat corelarea strictă a valorilor IMC cu riscul de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice. Infecția este unul dintre cei mai puternici factori de risc asociați pentru TEV. Antic și colab. au demonstrat, că un IMC > 30

kg/m², poate fi considerat factor de risc valoros, atât în analiza univariată, cât și în cea multivariată a 1820 de pacienți cu limfoame maligne (OR 10,7).

O asociere a aterosclerozei cu riscul de tromboză venoasă a fost sugerată de Prandoni și colegii săi, care au raportat o frecvență mai mare a plăcilor aterosclerotice carotide în rândul pacienților cu tromboză venoasă idiopatică anterioară.

Pacienții cu LNH fac parte din grupul pacienților imunocompromiși pe motivul:

1. disfuncției sistemului imun: substratul tumoral al LNH reprezintă limfocitul B (80-85%) sau T (15-20%);
2. neutropeniei în caz de metaplazie a măduvei oaselor cu celule limfoide maligne;
3. neutropeniei cauzate de metodele terapeutice specifice (citostaticele, radioterapia).

Există o legătură certă dintre gradul de imunocompromitere cu severitatea complicațiilor infecțioase și potențierea asocierii disfuncțiilor hemostatice, preponderent al complicațiilor trombembolice (figura 21).

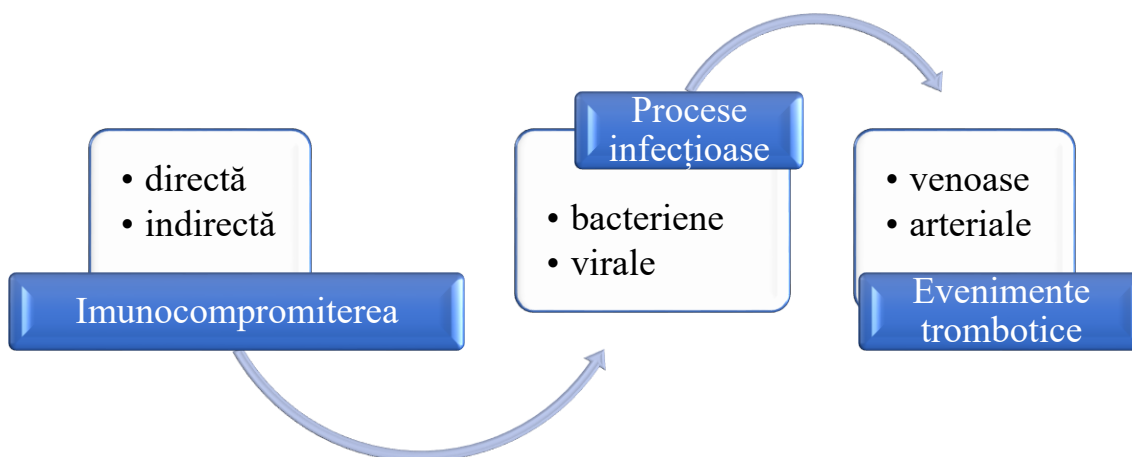


Fig. 21. Asocierea complicațiilor trombotice la pacienții cu limfoame nehodgkiniene și procese infecțioase

Statusul de performanță

Statusul de performanță descrie nivelul de funcționare a unui pacient în ceea ce privește capacitatea sa de a se îngriji de sine, activitatea zilnică și capacitatea fizică (mersul pe jos, lucru, etc.). Scara de apreciere a statusului de performanță a fost dezvoltată de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), care acum face parte din ECOG-ACRIN Cancer Research Group și a fost publicată în anul 1982 (tabelul 9).

Tabelul 9. ECOG Statusul de performanță

Statusul	Definiție
0	Activitate normală
1	Sunt simptome, dar bolnavul se deservește ambulator
2	mai puțin de 50% de timp îl petrece în pat
3	mai mult de 50% de timp îl petrece în pat
4	100% bolnav de pat

Reducerea statusului de performanță (ECOG 2, 3 și 4) este nu doar un factor de risc pentru TEV, ci și un indicator inclus în aprecierea prognosticului jos, care influențiază supraviețuirea pacientului cu LNH. O reducere a stării de performanță ECOG la gradul 2 sau mai mare, care definește o reducere a activității zilnice, cu variație de la imobilizare parțială la completă, a fost asociată cu o localizare a TEV mai mare, în special la nivelul membrelor inferioare (Hohaus și coaut., 2018). În cadrul studiului efectuat de Hohaus, a fost constatată asocierea trombemboliilor în sistemul venos al membrilor inferioare cu starea de performanță ECOG joasă.

Prevalența stării de performanță ECOG redusă la pacienții cu LNH este preponderent în funcție de:

1. vârstă (odată cu înaintarea în vârstă se reduce nivelul de activitate);
2. localizarea focarului tumoral (afectarea scheletului va reduce nivelul de activitate);
3. dimensiunea focarului tumoral (dimensiunile mari ale conglomeratului tumoral induce compresia vaselor limfatice cu dezvoltarea limfostazei, care la rândul său reduce nivelul de activitate și de autodeservire);
4. prezența simptomelor de intoxicație B (febra nemotivată mai mare de 38⁰C, transpirațiile nocturne excesive, scăderea ponderală cu mai mult de 10% în ultimele 6 luni) (Buruiană și coaut., 2021).

Trombofiliile ereditare

Asocierea LNH cu trombofiliile ereditare este de o mare importanță. Mai frecvent în populația generală este detectată: mutația factorului V Leiden, hiperhomocisteinemia (MTHFR C677T), polimorfismul PAI-1 G4/G5, polimorfismul de glicoproteină plachetară, deficit de antitrombina III. Nici-un studiu n-a evaluat efectul trombofiliei congenitale în mod specific la pacienții cu limfom (Macașaria și coaut., 2019).

În cadrul studiului MEGA s-a constatat o creștere de 12 ori a riscului de tromboză într-o populație globală cu cancer și cu mutație factor V Leiden, comparativ cu o creștere de 5 ori a aceluiași risc la pacienții cu cancer fără mutație. Rezultate similare au fost calculate indirect pentru mutația protrombinei 20210A.

Prezența trombofiliei genetice, în special a mutației MTHFR, poate fi un factor important care provoacă complicații trombotice severe și, în special, tromboza latentă, care sunt detectate postmortem în cadrul departmentului patologie morfologică de 3-4 ori mai des (Hotoleanu, 2017).

Patogenia complicațiilor trombotice în asocierea trombofiliilor ereditare se datorează în principal epuizării sistemului anticoagulant.

Sindromul antifosfolipidic

Prezența aFL poate contribui la majorarea riscului asocierii complicațiilor trombotice la pacienții cu hemopatii maligne. Persistența aFL în timp, precum și combinarea a doi sau mai multor aFL exacerbează riscul de tromboză în timp. Într-un studiu, efectuat Gebhart și colaboratorii (2014), pe 70 de pacienți cu LNH lienal din celulele zonei marginale, s-a constatat o prevalență ridicată a aFL. Anticoagulantului lupic a fost prezent la 9 (13%) pacienți și a fost asociat cu un risc mai mare de dezvoltare a trombozei, în special în urma splenectomiei. În cadrul altui studiu retrospectiv, care a inclus 120 de pacienți cu proces oncologic, s-a constatat, că limfomul malign (LNH și LH) este cel mai frecvent proces tumoral asociat cu aFL. Cu toate acestea, trombogenitatea aFL la pacienții cu limfom malign este încă controversată, cu constatări contradictorii în diferite studii (Gomez-Puerta și coaut., 2006).

Localizarea tumorii

Localizarea și dimensiunile componentului tumoral în LNH augmentează riscul evenimentelor trombotice prin compresia externă a vaselor sanguine mari cu dezvoltarea:

- stazei locale prin reducerea fluxului sanguin;
- turbulenței locale a sângelui.

Cu cât fluxul sanguin încetinește, el se reduce, iar proprietățile anticoagulante naturale din interacțiunea cu proteinele de suprafață sunt afectate, ceea ce induce trombogeneza.

De exemplu, limfadenopatiile de dimensiuni mari (conglomerate) din regiunea axilară, ilioinghinală, mediastin pot comprima sistemul venos profund, condiționând stază și turbulență locală, producând tromboze la acest nivel. Antic și colab. a constatat, că localizarea mediastinală și extranodală prezintă factori de risc majori pentru dezvoltarea evenimentelor trombotice. Dezvoltarea focarului tumoral primar în nodulii limfatici din mediastin a fost asociată cu un risc de 8 ori mai mare de TEV, în timp ce localizarea extranodală, în particular în SNC, testicol, tractul gastro-intestinal a majorat riscul pentru TEV de 2,3 ori (Yuen și coaut., 2020). Un factor de risc valoros pentru inducerea fenomenului de stază și turbulență în sistemul venos, este considerată dimensiunea mai mare de 10 cm a formațiunii tumorale.

Dezvoltarea LNH la nivelul sistemului nervos central (SNC) are cel mai mare risc de TEV raportat vreodată la pacienții cu LNH. Yuen a raportat dezvoltarea evenimentului trombotic în 25% de LNH extranodal primar al SNC. Studiul din Danemarca a 10.375 de pacienți cu LNH

primar al SNC a demonstrat dezvoltarea trombemboliilor venoase la 287 pacienți, ceea ce a constituit 2,7% cazuri.

Stadiul limfoamelor non-Hodgkin

Gradul de răspândire a maladiei oncologice, de asemenea, este un factor important de risc pentru TEV: cu cât boala este mai generalizată, cu atât prezintă un risc mai mare de TEV comparativ cu stadiile localizate. Rezultatele diferitor studii demonstrează fapte contradictorii ce țin de relația dintre gradul de diseminare a LNH și evenimentul trombotic, spre deosebire de alte procese tumorale maligne (Buruiană, 2021).

Durata de timp de la stabilirea diagnosticului de limfom Non-Hodgkin

Un diagnostic sau tratament specific antitumoral cu 90 de zile până la sau după TEV a constituit o trombembolie activă asociată cancerului. În perioada inițială de la stabilirea diagnosticului de cancer se asociază cu un risc mai mare de TEV, maxim fiind în primele 3-6 luni. Incidența complicațiilor trombotice la pacienții cu cancer constituie aproximativ 8% și se dezvoltă preponderent în primele 12 luni de la stabilirea diagnosticului. Riscul de dezvoltare a TEV, la pacienții cu LNH, este la fel de mare precum în tumorile solide: cancerul de pancreas, ovarian. În 80% cazuri riscul TEV la pacienții cu LNH este mai mare în primele 2 luni de la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului specific (chirurgie, chimioterapie, radioterapie) cu descreștere lentă ulterioară.

Acest fapt ar putea fi explicat prin faptul, că inițial se constată o activitate crescută a tumorii, iar apoi se asociază chimioterapia, care este un factor de risc important ce amplifică șansele dezvoltării evenimentelor trombotice.

Pentru prevenirea TEV și reducerea recurenței, sunt necesare eforturi, în special în primul an după diagnosticul de TEV, care la pacienții cu cancer activ este frecvent și este asociat cu rate mari de recurență și mortalitate.

Tipurile de tumori asociate cu o incidență crescută a evenimentelor tromboembolice reflectă frecvența tumorilor în populația generală. La femei, cele mai frecvente tumori sunt mamare, pulmonare, ginecologice, precum și gastro-intestinale, iar la bărbați sunt tumorile de prostată, pulmonare. Hemopatiile maligne: mielomul multiplu, limfomul, leucemiile au, de asemenea, rate semnificative de TEV. Conform rezultatelor a 12 trialuri clinice ale Fundației Limfomului din Italia constatarea diagnosticului de LNH difuz din celula mare B deja este un factor independent, major de risc pentru dezvoltarea complicațiilor TEV și necesită o profilaxie imediată cu anticoagulante.

Tratamentul chirurgical

Actul chirurgical este considerat drept factor de risc protrombotic dobândit cu acțiune tranzitorie. Însuși intervenția chirurgicală dublează riscul asocierii complicațiilor trombotice

în venele periferice și triplează riscul tromboemboliei pulmonare fatale. Riscul de tromboză în funcție de intervenția chirurgicală variază în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și de caracteristicile pacientului. În mod curios, un studiu a raportat, că pacienții vârstnici nu au avut un risc mai mare de tromboză venoasă postoperatorie, decât pacienții mai tineri pentru anumite tipuri de intervenții chirurgicale (Mallick și coaut., 2022).

În marea parte a cazurilor la un pacient cu LNH, actul chirurgical este aplicat primordial cu scop de diagnostic și mult mai rar cu scop curativ. Volumul intervenției chirurgicale (biopsiei), deci a lezării integrității tisulare, este în funcție de:

1. Localizarea focarului tumoral primar:
 - a) Periferică;
 - b) Internă;
2. Dimensiunile componentului tumoral (cu cât dimensiunile tumorii sunt mai mari, respectiv mai dificil va fi extirparea ei prin lezarea mai severă a țesuturilor);
3. Gradul de invazie a tumorii în țesuturile adiacente;
4. Durata intervenției chirurgicale.

Chimioterapia

În ciuda faptului, că dovezile au susținut o relație cauzală între chimioterapie și tromboză de peste patru decenii, rămâne un risc subapreciat, care nu a fost încorporat în mod obișnuit în modelele de evaluare ale riscului de tromboză (Grover și coaut., 2022). Mecanismele de acțiune procoagulantă a preparatelor medicamentoase citostatice, utilizate în tratamentul LNH, sunt datorate inducerii și amplificării treptate a mai multor etape patogenetice: lezarea nemijlocită directă a endoteliului vascular la administrarea intravenoasă a citostaticelor, cu inhibarea secreției prostaciclinoi, sinteza de anticorpi, eliberarea în cantități mari a factorului de coagulare Willebrand, cu inducerea micșorării prin consum al factorului ADAMTS 13 și, în final, are loc amplificarea fenomenului de adhezie trombocitară (figura 22).

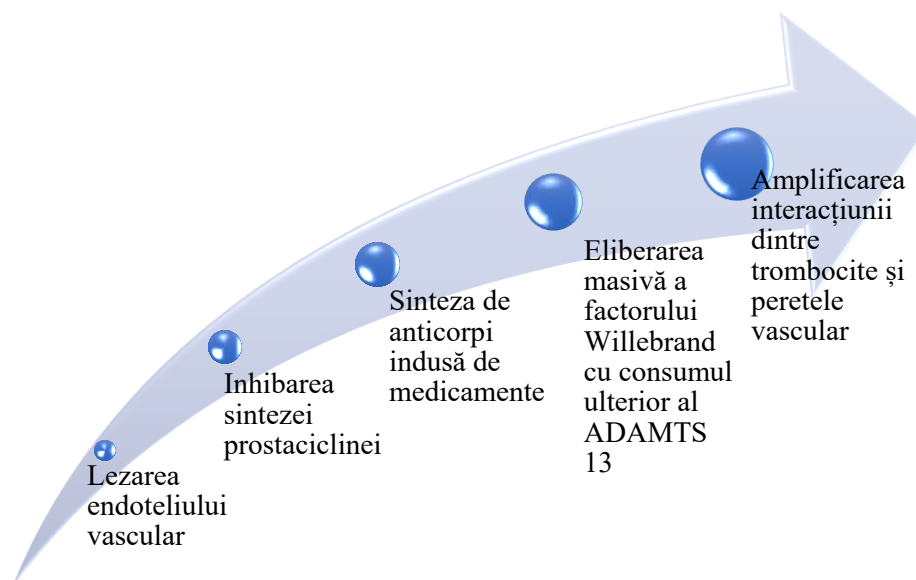


Fig. 22. Mecanismele de acțiune procoagulantă al preparatelor medicamentoase citostatice utilizate în tratamentul limfoamelor ne Hodgkiniene

Cateter venos

Accesul venos pe termen lung, în special accesul venos central, este obligatoriu pentru administrarea medicamentelor potențial venotoxice pentru pacienții cu LNH. Tromboza legată de dispozitivul de acces venos central este o complicație frecventă în rândul pacienților, care necesită acces venos central ca parte a îngrijirii lor medicale. Conform rezultatelor științifice publicate de către Macașaria A. și colegii săi, în multiple surse de literatură de specialitate se constată o rată evident mai înaltă de dezvoltare a complicațiilor trombotice în urma instalării cateterelor venoase periferice, comparativ cu rata trombozelor pe fonul cateterelor venoase centrale (4,5-26% și 0,3-14%, respectiv).

Cauzele dezvoltării trombozelor asociate cateterelor venoase pot fi:

- Biologia tumorii;
- Compresie extravazală sau invazia tumorii în interiorul vasului;
- Factori fizici cauzăți de instalarea cateterelor venoase (inserția în partea stângă, încercări multiple, cateterizare anterioară);
- Factorii asociați cateterului (tipul de cateter, dimensiunea, numărul lumenelor, materialul din care este produs cateterul, poziția vârfului ș.a.).

Cateterul venos central (CVC) predispune la tromboză venoasă, deoarece are impact asupra fiecărei componente ale triadei lui Virchow:

1. stază,
2. hipercoagulabilitate,
3. leziuni endoteliale.

Inserarea cateterului induce leziuni locale la nivelul peretelui vascular, urmate de reacțiile inflamatorii și activarea cascadei de coagulare. Fricțiunea continuă a cateterului de peretele vasului, precum și fluxul lent, turbulent din cateter și efectele toxice ale unor medicamente promovează leziuni endoteliale continue și amplifică riscul formării trombului. Materialele sintetice, din care sunt produse cateterele venoase centrale, activează coagularea, prin dezvoltarea tecilor de fibrină și a trombului asociat cateterului la scurt timp după inserarea cateterului (Oklu și coaut., 2017).

Turbulența în interiorul unui vas apare atunci, când rata fluxului de sânge devine prea rapidă sau fluxul de sânge trece pe o suprafață afectată. Acest fapt creează fluxuri dezordonate și curenți circulanți, crescând frecarea fluxului sanguin în interiorul unui vas. Tendința de apariție a turbulenței poate fi reprezentată de numărul lui Reynold: $Re = (v \times d \times p) / n$, unde:

v = viteza medie,

d = diametrul (cm),

n = viscozitate,

p = densitate.

Trombul intraluminal se dezvoltă atunci, când sângele refluxează în cateter. Aceste ocluzii pot fi parțiale sau complete și pot rezulta din spălarea insuficientă, rate de perfuzie inadecvate sau prelevări frecvente de sânge.

Rata de tromboză simptomatică legată de cateterul venos central la pacienții cu hemopatii maligne variază între 11% și 45%, cu rate mai mari atunci, când au fost incluse evenimente asimptomatice. Aceste date sugerează, că CVC este un factor important de risc local pentru tromboza venoasă specifică locului (Oklu și coaut., 2017).

Există multiple scoruri validate care delimitează riscul de TEV prin tipul de cancer și alți factori de risc, dar hemopatiile maligne sunt subreprezentate în aceste modele (Kehren și coaut., 2019). Identificarea diferitor factori de risc de dezvoltare a TEV la pacienții cu LNH a dus la crearea și implementarea mai multor scoruri de evaluare a riscurilor asocierii complicațiilor trombotice (Antic și coaut., 2018).

Având în vedere, că LNH sunt tumori maligne heterogene, cu particularități biologice, clinice, riscul de dezvoltare a trombozelor este diferit și există posibilitatea ca un model de scor de apreciere a riscului dezvoltării complicațiilor trombotice unic pentru maladiile oncologice să nu fie potrivit pentru toate subtipurile de limfoame (Rupa-Matysek și coaut., 2018).

Scorul Khorana pentru evaluarea riscului dezvoltării complicațiilor trombotice la pacienții cu cancer (Hiraide și coaut., 2020)

Parametrii	Scorul de risc
Localizarea cancerului:	
Stomac, pancreas – foarte înalt	2
Plămâni, limfom, ginecologic, testicol, mamă – înalt	1
Valoarea trombocitelor până la Chimioterapie de $\geq 350,0 \times 10^9/l$	1
Valoarea leucocitelor până la Chimioterapie de $\geq 11,0 \times 10^9/l$	1
Valoarea hemoglobinei până la Chimioterapie $< 100 \text{ g/l}$	1
Indicele masei corporale $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Total	

Au fost dezvoltate variații ale scorului de risc Khorana pentru a îmbunătăți evaluarea riscului, care include parametri suplimentari, cum ar fi boala metastatică, compresia vasculară și TEV anterioară, cum ar fi scorul ONKOTEV (Cella și coaut., 2017) sau combinarea factorilor de risc clinici și genetici în TiC Onco Scor (Munos și coaut., 2018). Antic et al. au dezvoltat un scor specific pentru limfom, cu 7 parametri, în 10 puncte, pe care l-au numit scor ThroLy.

Scorul ThroLy

Parametrii	Scorul de risc
TEV anterior/infarct miocardic acut/accident vascular cerebral	2
Mobilitate redusă (ECOG 2-4)	1
Indicele masei corporale $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	2
Focar tumoral extranodal	1
Implicarea mediastinului	2
Neutrofilele $< 1 \times 10^9/l$	1
Hemoglobina $< 100 \text{ g/l}$	1
Total	

Scor 0-1 – risc scăzut; scor 2-3 – risc intermediar; scor > 3 – risc înalt

Scorul Padua (Scorul predictiv Padova pentru TEV în rândul pacienților spitalizați)

Parametrii	Scorul de risc
Mobilitate redusă	3
Trombofilie	3

Traumă sau intervenție chirurgicală anterioară în ultima lună	2
Vârsta ≥ 70 de ani	1
Insuficiență cardiacă și/sau respiratorie	1
TEV anterior/infarct miocardic acut/accident vascular cerebral	1
Patologie reumatologică acută și/sau infecție acută	1
Obezitate	1
Terapie hormonală	1
Total	1

Scor <4 – risc scăzut; scor ≥ 4 – risc înalt

Scorul Registrului internațional de prevenție medicală privind tromboembolismul venos (IMROVE-VTE)

Factorii de risc	Scorul de risc
Trombembolism anterior	3
Trombofilie	2
Cancer	2
Paralizia actuală a membrelor inferioare	2
Imobilizare	1
Sejurul ATI/UÎC	1
Vârsta > 60 ani	1
Total	

ATI – anestezie, terapie intensivă; UÎC – unitate de îngrijire coronariană

Scor 0-1 (riscul TEV $<1,0\%$) – risc scăzut;

Scor 2-3 (riscul TEV risk 1,0–1,5%) – risc moderat;

Scor ≥ 4 (risc TEV $>4\%$) – risc înalt.

Scara Caprini (evaluarea probabilității de dezvoltare a complicațiilor trombotice)

N	Parametrul	Punctaj
1.	Vârsta de 41-60 de ani	1
2.	Edeme gambiene	1
3.	Boala varicoasă	1
4.	Indexul masei corporale $> 25 \text{ kg/m}^2$	1
5.	Intervenție chirurgicală minimă	1
6.	Sepsis (istoricul de până la 1 lună)	1

7.	Patologie pulmonară severă (istoricul de până la 1 lună)	1
8.	Administrarea contraceptivelor orale, preparate hormonale	1
9.	Sarcină, 1 lună postpartum	1
10.	Sarcini stopate în evoluție, nașteri premature	1
11.	Infarctul miocardic acut	1
12.	Insuficiență cardiacă cronică	1
13.	Regim de pat al pacientului neoperat	1
14.	Colite în anamnestice	1
15.	Intervenții chirurgicale masive în ultima lună	1
16.	BPCO	1
17.	Vârsta de 61-74 de ani	2
18.	Chirurgia artroscopică	2
19.	Tumoare malignă	2
20.	Laparoscopie cu durata mai mare de 45 de minute	2
21.	Regim de pat mai mult de 72 de ore	2
22.	Imobilizarea picioarelor cu vechimea de o lună	2
23.	Cateterizarea venei centrale	2
24.	Intervenție masivă cu durata mai mare de 45 de minute	2
25.	Vârsta > 75 de ani	3
26.	Anamnestice de tromboze	3
27.	Anamnestice familiale de tromboze	3
28.	Mutația de tip Leiden	3
29.	Mutația protrombinei 20210A	3
30.	Hiperhomocisteinemia	3
31.	Trombocitopenie heparin-indusă	3
32.	Anticorpi anticardiolipinici	3
33.	Anticoagulantul lupic	3
34.	AVC cu vechimea de până la o lună	5
35.	Traume multiple cu vechimea de până la o lună	5
36.	Endoprotezarea articulațiilor mari	5
37.	Fracturi pelviene și/sau femorale cu vechimea de până la o lună	5
38.	Trauma coloanei vertebrale, paralizie cu vechimea de până la o lună	5

Stratificarea riscului:

0-1 – risc minor; **2** – risc moderat; **3-4** – risc înalt; **≥5** – risc foarte înalt.

Sunt în mod clar necesare studii suplimentare pentru a dezvolta scoruri robuste specifice limfomului TEV.

Bibliografie:

1. Falanga A., Russo L., Milesi V. et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit. Rev Oncol Hematol.* 2017; 118:79-83.
2. Franco A., Ware J. Pathophysiology 2: The role of platelets in cancer Biology. *Cancer Treat Res.* 2019; 179:37-54.
3. Камалов И., Куртасанов Р. Выявление прокоагулянтной активности злокачественных новообразований. Теоретическая и клиническая медицина. *Казанский медицинский журнал.* 2016; 97(2): 211-216.
4. Rupa-Matysek J., Gil L., Baranska M. et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism and mortality in patients treated for diffuse large B cell Lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017; 35: 456-464.
5. Воробьёв А., Макацария А. Тромбофилия, тромбозы и антитромботическая терапия у онкологических больных. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2014; 8(2): 139-148.
6. Ikeda S., Koga S., Yamagata Y. et al. Comparison of the effects of endoxaban an oral direct factor Xa inhibitors, on venous thromboembolism between patients with and without cancer. *J Cardiol.* 2018; 72:120-127.
7. Leamas P., Garsia Raso A., Lopez A. et al Thromboly and Khorana Scores. Comparison in a Group of Lymphoma patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(Suppl 1).
8. Antic D., Milic N., Srdjan N. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *American Journal of Hematology.* 2016; 91(10):1014-1019.
9. Siliște N., Samlescu-Fiedler I., Gurghean A. Boala tromboembolică venoasă la pacienții cu cancer. *Revista Societății de Medicina Internă.* 2019; 1-11.
10. Hiraide M., Shiga T., Minowas Y. et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients. *Journal of Cardiology.* 2020; 75(1): 110-114.
11. Kravtsov P., Kotorkin S., Melnicov M. Clinical experience with the use of rivaroxaban in the treatment of cancer patients with venous thrombosis. *Khirurgiia.* 2018; 1: 57-63.
12. Hisada Y., Geddings J., Boulaftali Y. et al. OC-4-Tissue factor positive microvesicles activate platelets in vitro and in vivo and enhance thrombosis in mice. *Thrombosis Research.* 2016; 140(1): 169-170.
13. Peippo M., Kurki S., Lassilo R. Real-world features associated with cancer-related venous thromboembolic events. *BMJ.* 2020; 3:1-10.
14. Tinholt M., Sandset P., Iversen N. Polymorphisms of the coagulation system and risk of cancer. *Thrombosis Research.* 2016; 140(1): 49-54.

15. Jara-Palomares L., Otero R., Jimenez D. et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thrombembolism. *PLoS ONE*. 2018; 13(3): e0194673.
16. Ghesimy A., Carrier M. Venous thrombembolism and occult cancer: impact on clinical practice. *Thrombosis Research*. 2016; 140(1): 8-11.
17. Razak N., Jones G., Bhandari M. et al. Cancer-Associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors and treatment. *Cancers*. 2018; 10(10): 380.
18. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thrombosis Research*. 2016; 140(1): 169-170.
19. Hohaus S., Bartolomei F., Cuccaro A. et al. Venous thrombembolism in Lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxia. *Cancer*. 2020; 121(5): 1291.
20. Patel H., Khorana A. Anticoagulation in Cancer patients: a summary of pitfalls to avoid. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(2): 18.
21. Da Silva Souza Gois G., Ameida M., Alevicar T. Adventh cancer investigators. Cancer patients has lower plasmin generation by simultaneos thrombin and plasmin assay evaluation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(suppl1): <https://abstracts.isthorg/abstract/>.
22. Ройтман Е. Патофизиологические особенности рак-ассоциированного тромбоза, определяющие возможности терапии прямыми оральными антикоагулянтами. *Тромбоз, Гемостаз и Реология*. 2019; 2(78): <https://doi.org/10.25555/>.
23. Nadir Y., Brenner B. Heparanase procogolant activity in cancer progression. *Thromb Research*. 2016; 140:44-48.
24. Falanga A., Schieppati F., Russo L. Pathophysiology mecanisms of thrombosis in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2019; 179: 11-36.
25. Horstman L., Jy W., Jimenez J. et al. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J Med*. 2020; 53(4): 210-230.
26. Chirinos J., Heresi G., Velasquez H. et al. Elevation of endothelial microparticles, plathelets and leucocyte activation in patients with venous thrombembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 45(9): 1467-1471.
27. Sasano T., Gonzalez-Delgado R., Muñoz N. et al. Podoplanin promotes tumor growth, platelet aggregation, and venous thrombosis in murine models of ovarian cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022; 20(1):104-114.
28. Suzuki-Inome K., Tsukiji N., Shirai T. et al. Plathelet CLEC-2: roles beyond hemostasis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018; 44(2): 126-134.
29. Harper J. *Antithrombin III deficiency*. 2018; emedicine. Medscape.com.2018.

30. Tsuchida T., Hayakawa M., Kawahara S. et al. Thrombin generation capacity is enhanced by low antithrombin activity and depends on the activity of the related coagulation factors. *Thrombosis J.* 2022; 20(29): <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00388-w>.
31. Galeano-Valle F., Ordieres-Ortega L., Oblitas C.M. et al. Inflammatory Biomarkers in the Short-Term Prognosis of Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2627.
32. Torry H., Butterworth J., Mera T. et al. Targeting TNF R2 with antagonistic antibodies inhibits proliferation of ovarian cancer cells and tumor-associated tregs. *Sci Signal.* 2017; 10: eaaf8608.
33. Kratochvill F., Neale G., Haverkamp J. et al. TNF counter-balances the emergence of M2 tumor macrophages. *Cell Rep.* 2015; 12: 1902-1914.
34. Josephs S., Ichim T., Prince S. et al. TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. *Journal of Translocational Medicine.* 2018; 16: 242.
35. Koupenova M., Clancy L., Corkrey N. et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation and thrombosis. *Circ Res.* 2018; 122(2): 337-351.
36. Lee E.C., Camerons S. Cancer and Thrombotic risk: the platelet paradigm. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4: 67.
37. Kekren N., Comors J. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood.* 2019; 33:24-32.
38. Esa N., Saskia E. Effects of cancer on platelets. *Seminars in Oncology.* 2014; 3(41): 311-318.
39. Riondino S., Ferroni P., Zanzotto F. Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models. *Cancers.* 2019; 11(1): 95.
40. Meikle C., Garg P., Wulscher L. Cancer and thrombosis: the platelet perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2017; 4: 67.
41. Plantureux L., Crescence L. Dignat-George F. et al. Effects of platelets on cancer progression. *Thromb Res.* 2018; 164(suppl. 1): 40-47.
42. Shahneht F., Probst H., Wiesmann S. et al. Inflammatory Monocyte Counts Determine Venous Blood Clot Formation and Resolution. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2022; 42:145–155.
43. Leal A., Mizurini D., Gomes T. et al. Tumor-derived exomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: implication for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 6438.
44. Lam F., Cruz M., Parikh K. et al. Histones stimulated von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica.* 2016; 101(7): e277-279.

45. Mauracher L., Poschi F., Martinod K. et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thrombembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(3): 508-518.
46. Kunawuttiankorn W., Tanyasalnsook K., Rojnuckarin P. Incidence and risk factors for venous thrombembolism in Thai hospitalized lymphoma patients. *Pharm Sci Asia.* 2018; 45(2): 114-122.
47. Tzoran I., Hoffman R., Monreal M. Clinical experience with the use of rivaroxaban in the treatment of cancer patients with venous thrombosis in the oldest old. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(7): 624-631.
48. Santi R., Ceccareli M., Bernocco E. et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thrombembolism in non-Hodgkin lymphomas. *Thromb Haemost.* 2017; 11(08): 1615-1621.
49. Hohaus S., Tisi M., Bartolomei F. et al. Risk factors for venous thrombembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J.* 2018; 8(6): 54.
50. Mahajan A., Wun T., Chew H. et al. Lymphoma and venous thrombembolism: influence on mortality. *Thromb Res.* 2014; 133(suppl.2): 23-28.
51. Sanfilippo K. Incidence of venous thrombembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Thromb Res.* 2016; 143: 86-90.
52. Caruso V., Castelnuovo A., Meschengieser S. et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a metaanalysis of 29 independent cohorts including 18018 patients and 1149 events. *Blood.* 2010; 115: 5322-5328.
53. Antic D., Milic N., Nikolovski S. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thrombembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016; 91: 1014-1019.
54. Macațaria A., Vorobiov A. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. Эффективная Фармакотерапия. *Онкология, Гематология и Радиология.* 2019; 1. ISSN 2307-3586.
55. Gebhart J., Lechner K., Skrabs C. et al. Anticoagulant Lupus in splenic marginal zone lymphoma. *Thromb Res.* 2014; 134: 980-984.
56. Gómez-Puerta J., Cervera R., Espinosa G. et al. Anticorpi antifosfolipidici asociați cu tumori maligne: caracteristici clinice și patologice ale 120 de pacienți. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2006; 35(5): 322-332.
57. Buruiană S., Mazur M., Robu M. et al. The frequency of Anticardiolipin Antibodies in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2020; 20(1):282.

58. Buruiană S., Robu M., Tomacinschii V. et al. Risk assessment of thromboembols in non-Hodgkin lymphomas. *Volum de rezumate*. CONFER 2020. România, 2020; 5: 1-52.
59. Monil D., De Longhery E. Pathogenesis of thrombosis: cellular and pharmacogenetic contributions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(13): 291-298.
60. Yuen H.L., Slocombe A., Heron V. et al. Venous thromboembolism in primary central nervous system lymphoma during frontline chemoimmunotherapy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(6):997-1003.
61. Borg I.H., Bendtsen M.D., Bogsted M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2016; 57:2771-2776.
62. Cohen A., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016; 117(1): 57:65.
63. Buruiană S. Managementul riscului complicațiilor tromboembolice în oncologie. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021, 1(88): 57-62.
64. Easaw J., McCall S., Azim A. Clotassist: a program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting. *J Oncol Pharm Pract*. 2019; 25(4): 818-823.
65. Mahajan A., Brunson A., White R. Thromboembolism: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45: 321-325.
66. Santi R., Ceccarell M., Catania G. et al. PO-O3-Khorana score and histotype predict the incidence of early venous thromboembolism in Non-Hodgkin Lymphoma. A pooled data analysis of twelve clinical trials of Fondazione Italiana Limfomi. *Thromb Res*. 2016; 140(1): 177.
67. Buruiană S., Robu M., Mazur M. et al. The Usefulness of the Khorana Score in Non-Hodgkin's Lymphomas. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020; 36(suppl 1): 210-211.
68. Burbury K., Marliese A., Westerman D. Risk of thromboembolism with lymphoma: myth or reality? *Leukemia&Lymphoma*. 2016; 57(12): 2736-2738.
69. Gangaraju R., Chen Y., Hageman L. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin Lymphoma surviving blood or marrow transplantation. *ASC journals cancer*. 2019; 125(24): 4498-4508.
70. Mallick S., Aiken T., Varley P. et al. Readmissions From Venous Thromboembolism After Complex Cancer Surgery. *JAMA Surg*. 2022; 157(4):312–320.
71. Easaw J., Shea-Budgell M., Wu C. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Curr. Oncol*. 2015; 22(2):133-143.
72. Grover S., Hisada Y., Kasthuri R. et al. Cancer Therapy–Associated Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2022; 41(4):1291-1305.

73. Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:253-72.
74. Aliotta A., Calderara D., Zermatten M. et al. Thrombocytopathies: Not Just Aggregation Defects – The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets *J. Clin. Med.* 2021; 10: 894. <https://doi.org/10.3390/jcm10050894>.
75. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C. et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017; 22:601-608.
76. Munoz M., Ortega I., Font C. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br. J. Cancer.* 2018; 118:1056-1061.

2.8. Hemoragia și riscul instalării ei în limfoamele non-Hodgkin

Complicațiile trombotice și hemoragice sunt o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la pacienții cu hemopatie malignă, și sunt asociate cu o povară economică mare (Gale și coaut., 2018). Sindromul hemoragic la un pacient cu LNH este mult mai rar întâlnit, spre deosebire de dereglarea hemostazei manifestate prin sindromul trombotic. Asocierea dintre numărul de trombocite și sângerare a fost descrisă pentru prima dată în anul 1962 (Gaiados și coaut., 1962).

În funcție de factorii care pot induce sindromul hemoragic la un pacient cu patologie limfoproliferativă, hemoragia poate fi clasată în:

1. Hemoragia condiționată de lezarea integrității vasculare ca rezultat al proliferării și invaziei locale cu celulele limfoide maligne;
2. Hemoragia condiționată de disfuncția sistemului de hemostază.

Este bine cunoscut faptul, că LNH pot avea origine nodală, dar și extranodală. Printre localizările extranodale sunt menționate organele sistemului gastro-intestinal, inelul Waldeyer, pielea ș.a. Conform datelor literaturii debutul LNH în stomac are loc în 55-70% de cazuri, în intestinul subțire – în 20-35%, în colon – în 5-10% de cazuri. Invazia tumorală a acestor organe poate duce la erodarea peretelui vascular și dezvoltarea hemoragiei propriu zise (Kim și coaut., 2019). Deseori hemoragia ar putea fi manifestarea primară a limfomului malign extranodal cu alterarea calității vieții și ar servi motiv de adresabilitate (Holland și coaut., 2005).

Hemoragia condiționată de dereglarea sistemului de hemostază în cadrul LNH ar putea fi clasată în funcție de mecanismul patogenetic de disfuncție a hemostazei (figura 23):

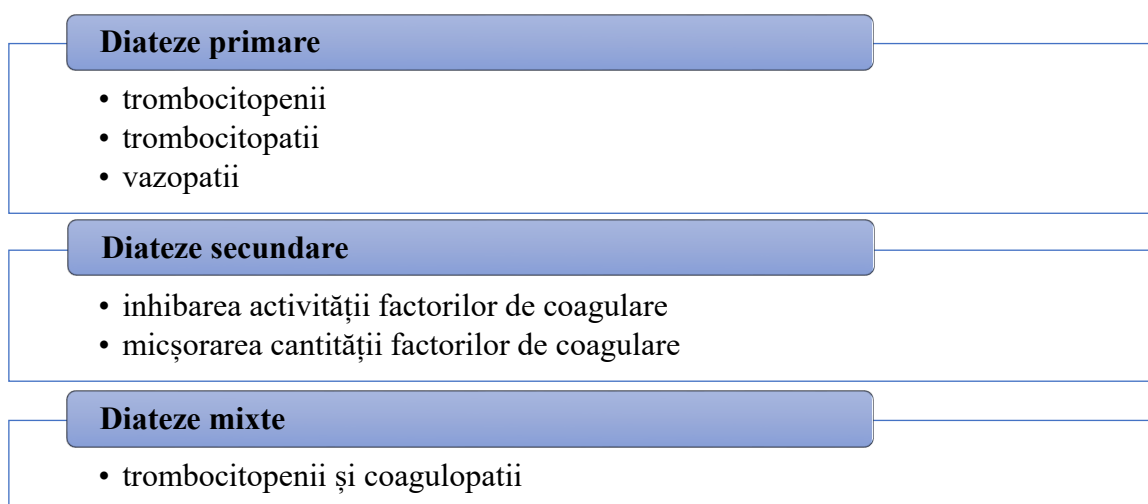


Fig. 23. Clasificarea sindromului hemoragic la pacienții cu LNH în funcție de tipul diatezei

Trombocitopeniile

Micșorarea valorilor trombocitelor la pacienții cu LNH poate fi indusă de multipli factori, ceea ce condiționează evidențierea mai multor tipuri de trombocitopenii (tabelul 10). Pacienții cu

trombocitopenie (<50.000 μ l) sunt expuși riscului de hemoragie spontană și trebuie să fie tratați cu prudență.

Tabelul 10. Clasificarea trombocitopeniilor la un pacient cu limfom non-Hodgkin

Tipul trombocitopeniei	Patogenia
Metaplastică	Diseminarea (metastazarea) celulelor limfoide maligne la nivelul măduvei oaselor cu substituirea hemopoiezei normale.
Imună	Sistemul imun prin sinteza de anticorpi antitrombocitari sau antimegacariocitari eronat interpretează propriile trombocite ca, fiind celule străine, modificate.
Citostatică	Manifestată ca reacție secundară, adversă a preparatelor citostatice.
De consum	Dezvoltată secundar consumului sporit al plachetelor sanguine într-un proces protrombotic intens (exemplu CID sindromul).

În funcție de valoarea trombocitelor, apreciate în hemoleucogramă, deosebim 4 grade ale trombocitopeniei. Gradele trombocitopeniei se bazează pe terminologia comună a Criteriilor pentru evenimente adverse elaborate de către Institutul Național al Cancerului (NCI CTCAE). Singura modificare permisă este pentru limita superioară a gradului I, care va fi de $100 \times 10^9/l$ și nu limita inferioară a intervalului de referință local (tabelul 11).

Tabelul 11. Gradele trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei	Valoarea plachetelor sanguine (mii/l)
I	150-75
II	75-50
III	50-25
IV	< 25

Riscul de sângerare este în funcție atât de gradul de trombocitopenie, cât și de durata ei. Acest fenomen a fost reflectat în rezultatele studiului efectuat de Elting și echipa sa pe un eșantion de 512 pacienți cu tumori solide și LNH. Sângerarea a fost semnificativ mai frecventă în timpul curelor de chimioterapie, în care trombocitopenia a persistat mai mult de 14 zile, decât în timpul curelor în care numărul de trombocite a revenit în mai puțin de 7 zile (21% față de 6%, respectiv). În mod similar, episoadele de sângerare au fost semnificativ mai frecvente în timpul curelor

chimioterapice, în care valoarea trombocitelor s-a micșorat sub 20.000/l, decât în timpul curelor în care valoarea lor a depășit 20.000/L (13% față de 5%, respectiv). Acest model a fost independent de durata trombocitopeniei. În baza aceluiași studiu a fost propus spre validare Indicele riscului de sângerare, în funcție de variabile multiple (tabelul 12).

Tabelul 12. Indicele riscului de sângerare

Factor	Puncte
Orice episod de sângerare anterior	2
Administrați penicilină, cefalosporină, antihistaminic, heparină, triciclice, antidepressive sau fenotiazine	2
Metastaze în măduva oaselor	2
Numărul inițial de trombocite < 75.000/ml	2
Neoplasm genito-urinar sau ginecologic	2
Scorul Zubrod inițial ≥ 3	2
Regimul de chimioterapie, inclusiv oricare dintre următoarele: cisplatină, carboplatină, carmustină, lomustină, dacarbazină, mitomicina C	1

Punctele sunt însumate în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie. Pacienții cu 0 puncte sunt în grupul cu risc scăzut, pacienții cu 1-3 puncte sunt în grupul cu risc moderat, iar pacienții cu ≥ 4 puncte sunt în grupul cu risc ridicat.

Scor de risc al hemoragiei (IMPROVE-BLEED)

Factorii de risc	Scor
Ulcer gastric/duodenal activ	4,5
Istoric de hemoragie în ultimele 3 luni	4
Trombocitopenie ($<50 \times 10^9/L$)	4
Vârsta ≥ 85 ani	3,5
Insuficiență hepatică (INR $>1,5$)	2,5
Insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară 30 ml/min/m^2)	2,5
Sejur în Departamentul Anestezie, terapie intensivă; unitate de îngrijire coronariană	2,5
Cateter venos central	2
Colagenoze	2
Cancer	2
Vârsta 40-84 ani	1,5
Bărbat	1
Insuficiență renală moderată (rata de filtrare glomerulară $30-59 \text{ ml/min/m}^2$)	1

Total	
-------	--

INR: international normalization ration,

Scor <7 – risc scăzut; score ≥ 7 – risc înalt (Skeik N., 2020).

Trombocitopatii

Trombocitopatiile sunt definite drept tulburări funcționale ale plachetelor sanguine, fără o reducere evidentă cantitativă a numărului de trombocite. Pacienții care dezvoltă o trombocitopatie vor avea adesea număr normal de trombocite, dar la examenul obiectiv vor fi apreciate elemente ale diatezei hemoragice similare pacienților cu o trombocitopenie profundă și vor fi apreciate devieri în testele screening de laborator de cercetare a hemostazei (tabelul 13). Intensitatea sindromului hemoragic variază. O persoană poate experimenta sângerări ușoare și sângerări masive. Aceste devieri clinice și investigaționale sunt induse de:

1. disfuncțiile trombocitelor (adeziei și agregării);
2. defectul calitativ a lor.

Tabelul 13. Clasificarea trombocitopatiilor

Trombocitopatii ereditare	
Cauzate de agregarea patologică a trombocitelor	Trombastenia Glanzman, sindromul Scott, atrombia esențială de primul tip, anomalia Pearson-Stob
Cauzate de bazin de stocare insuficient	Sindromul trombocitelor gri, sindromul Kherzhmansky-Pudlak, deficiența granulelor dense
Cauzate de o încălcare a legăturii în reacția de eliberare a trombocitelor	Atrombia esențială de tipul doi, un defect al ciclooxygenazei, lipoxigenazei
Cauzate de aderența afectată	Maladia von Willebrand, trombodistrofia macrocitară, boala Ehlers-Danlos
Trombocitopatii dobândite	
Hemopatiile maligne	Bolile mieloproliferative, limfoproliferative
Hemopatiile benigne	Anemiile megaloblastice
Induse medicamentos	Antiagregante, antiinflamatoare nesteroidiene, citostatice
Disfuncții endocrine	Hipotiroidie, hipoestrogenie
Insuficiența organică	Uremia, patologia hepatică decompensată
Trombocitopatii mixte	
Concomitent sunt prezente condiții ereditare și dobândite	Defecte cardiace congenitale, glicogenoză, sindrom Marfan

Deci, disfuncțiile trombocitare sunt induse de acțiunea factorilor intrinseci sau extrinseci, precum preparatele medicamentoase (ex. antiagregantele, antiinflamatoarele nesteroidiene, ibrutinib), patologiiile de sistem cu sinteza eronată a aFL, procesele oncologice (Samuel și coaut., 2014). În cazul pacienților cu LNH predomină trombocitopatia dobândită secundar procesului malign.

În patogenia LNH limfoplasmocitare se constată o particularitate de sinteză patologică excesivă în ser a conținutului macroglobulinei monoclonale IgM. Acest fapt condiționează majorarea nivelului total de proteine în ser, cu dezvoltarea secundară a hiperviscosității sanguine (Fonseca și coaut., 2019). Excesul de macroglobuline monoclonale IgM este absorbit pe suprafața membranei trombocitelor, ceea ce condiționează diminuarea funcției lor de adezie și agregare, dezvoltând o trombocitopatie secundară manifestându-se prin sindrom hemoragic, preponderent peteșii, independent de numărul total al trombocitelor din circulația sanguină a pacientului.

Coagulopatii

Termenul de coagulopatie reprezintă situația patologică, care este cauzată de deficiența și/sau scăderea activității factorilor plasmatici de coagulare, manifestându-se clinic prin sindromul hemoragic. În funcție de cauzele care induc dezvoltarea coagulopatiei se deosebesc:

1. Coagulopatii ereditare;
2. Coagulopatii dobândite.

În cadrul patogeniei LNH se pot dezvolta preponderent coagulopatiile dobândite (Naismith și coaut., 2021). În funcție de mecanismul patogenetic implicat deosebim mai multe tipuri de coagulopatii secundare asociate LNH (tabelul 14).

Tabelul 14. Coagulopatiile secundare limfomului non-Hodgkin

Tipul coagulopatiei	Mecanismul patogenetic
Imună	Sinteza eronată de către sistemul imun al anticorpilor împotriva unuia sau mai multor factori de coagulare.
Iatrogenă	Reducerea nivelului și activității factorilor de coagulare sub acțiunea anticoagulantelor.
De consum	Consumul sporit al factorilor de coagulare într-un proces protrombotic acut sau cronic (exemplu CID sindromul).
Micșorarea sintezei	Afectarea specifică a ficatului cu micșorarea capacității de sinteză a factorilor de coagulare.

Diateze mixte

Diatezele mixte sunt caracterizate prin dereglarea concomitentă a hemostazei primare (vasculo-trombocitare) și a hemostazei secundare. În cadrul proceselor limfoproliferative, inclusiv LNH, disfuncția ambelor tipuri de hemostază are loc în cazul:

1. sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID) prin consumul treptat al trombocitelor și al factorilor de coagulare în cadrul fazei inițiale de hipercoagulare (Chi și coaut, 2015).
2. micșorării cantitative a factorilor de coagulare VII, X, V, II de genă imună.

Conform rezultatelor studiului japonez, incidența mare a numărului absolut de pacienți cu sindromul CID include pacienții, care au dezvoltat infecții precum sepsis, șoc, tumori maligne solide cum ar fi cancer hepatic, cancer gastric și limfom non-Hodgkin. Un recent studiu prospectiv a arătat o incidență ridicată a CID la pacienți cu infecții, tumori solide, tumori hematopoietice și anevrism aortic.

Astfel, un pacient cu LNH necesită o evaluare complexă, multilaterală. Asocierea dereglărilor de hemostază prezintă un impact asupra conduitei terapeutice și calității vieții pacienților cu LNH. Cunoașterea factorilor de risc asociați dereglărilor de hemostază permite evaluarea raportului individual de risc-beneficiu al profilaxiei lor.

Bibliografie:

1. Gale M., Dhawan V., Pastores S. Hematologic Challenges in ICU Patients with Malignancy. *Hematologic Challenges in the Critically Ill*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93572-0_12.
2. Gaydos L.A., Freireich E.J., Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1962; 266: 905-909.
3. Kim M., Park J., Kim J. et al. Upper gastrointestinal bleeding caused by direct invasion of diffuse large B-cell lymphoma into the stomach in a patient with HIV infection. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(28):e16363.
4. Holland J., Cada M., Ling S. et al. Melena: a rare presentation of childhood Burkitt's lymphoma. *CMAJ*. 2005; 173(3):247-248.
5. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. In: 2017. <https://www.meddra.org/>. [Accessed August 5, 2021].
6. Elting L., Martin C., Kurtin D. et al. The bleeding risk index. A clinical prediction rule to guide the prophylactic use of platelet transfusions in patients with lymphoma or solid tumors. *Cancer*. 2002; 94(12):3252-3262.
7. Samuel Y., Davids M. Selective Bcl-2 Inhibition to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2014; 12(4):224-229.
8. Fonseca M., Chmire S., Binder A. Hyperviscosity in Non-IgM Lymphoplasmacytic Lymphoma. *The Medicine Forum*. 2019; 20. DOI: <https://doi.org/10.29046/TMF.020.1.012>.
9. Naismith K., Allevato PA., Hamm C. A rare case of factor VII inhibitor in a patient presenting with primary splenic marginal zone lymphoma. *Am J Case Rep*. 2021; 22:e932704.
10. Chi S., Takayuki Ikezoe. Disseminated intravascular coagulation in non-Hodgkin lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2015; 102:413–419.
11. Skeik N., Westergard E. Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients. *Annals of Vascular Diseases*. 2020; 13(1):38-44.

2.9. Comorbiditățile în limfoamele non-Hodgkin

Comorbiditatea reprezintă un domeniu complex de cercetare, caracterizat prin multiple afecțiuni, disfuncții de sănătate și boli, care sunt interdependente și strâns corelate cu diagnosticul de bază (Drapkina și coaut., 2019). Comorbiditatea se consideră o altă afecțiune decât diagnosticul de bază, care influențează nemijlocit rezultatele tratamentului, durata de spitalizare și calitatea vieții pacientului (Beilinin și coaut., 2018). În ciuda faptului, că bolile cronice se pot dezvolta independent maladiilor oncologice, este de așteptat ca acestea să influențeze strategiile conduitei de tratament și rata de supraviețuire (Collaku și coaut., 2017). Comorbiditățile tind să mascheze simptomele cancerului, ceea ce condiționează întârzierea diagnosticării procesului tumoral și scăderea supraviețuirii (Salika, 2018). În plan general, când anumite opțiuni de tratament pentru tratarea maladiilor oncologice nu pot fi aplicate din cauza prezenței unor boli comorbide, riscul de deces prin cancer crește direct proporțional. Și viceversa, riscul de deces din cauza unor condiții de comorbiditate poate crește la subiecții supuși tratamentului pentru un anumit tip de cancer (Sarfati, 2017).

Povara morbidității reflectă în general impactul unor anumite boli la un individ în corespundere cu severitatea acestora (Fedco și coaut., 2017). Cu toate acestea, o preocupare deosebită reprezintă impactul comorbidităților asupra mortalității, calității vieții, precum, și calității serviciilor medicale. Progresele terapeutice au dus la îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu LNH, însă au crescut, de asemenea, morbiditatea și mortalitatea datorită efectelor adverse ale tratamentului. Au apărut metode eficiente de medicație a multor boli, care până de curând erau considerate incurabile, iar rezultatul lor a fost fatal.

La pacienții cu boli comorbide crește progresiv mortalitatea în următorii trei ani, iar la prezența a două sau mai multe boli ea va constitui 82%. Actualmente în practica clinică există și alte noțiuni precum povara sau complexitatea morbidității. Prevalența comorbidității este între 20-30% în rândul populației generale și crește la 55-98% în rândul persoanelor în vârstă (Organov și coaut., 2019).

Modul în care comobiditatea afectează toleranța tratamentului aplicat este direct proporțional cu tipul și severitatea morbidității, precum, și tipul tratamentului specific. Comorbiditatea nu crește frecvența sau severitatea complicațiilor tratamentului în anumite situații (Drapkina și coaut., 2019). Cu toate acestea, alte studii au raportat rate destul de mari de complicații la pacienții cu cancer și cu diferite comorbidități (Smith și coaut., 2021; Drapkina și coaut., 2019).

Un factor important, care influențează tratamentul specific, reprezintă interacțiunea cu alte medicamente. Respectiv, acei pacienți cu comorbidități, care necesită polimedicație, au șanse mai

mari de-a dezvoltă o toxicitate crescută la chimioterapie din cauza interacțiunii acestora cu medicamentele administrate pentru comorbidități, ceea ce duce semnificativ la reducerea eficacității regimului terapeutic (Smith și coaut., 2021).

Deși, sunt multe dovezi precum, că unii pacienți cu cancer și cu comorbiditate pot prezenta un risc crescut de complicații post-terapeutice. Modul în care tratamentele sunt tolerate de pacienți va depinde, desigur, de câțiva factori de interacțiune complexe, inclusiv metoda de tratament al cancerului, tipul și severitatea comorbidităților specifice implicate (Drapkina și coaut., 2019).

Comorbiditatea are un impact negativ asupra supraviețuirii pacienților cu LNH (Smith și coaut., 2021). Această asocieră este variabilă, în funcție de modul în care este măsurată comorbiditatea, de tipul LNH studiat și de populația inclusă în studiu. S-au determinat mai multe motive pentru care comorbiditatea influențează supraviețuirea. Unul din cele mai evidente motive este impactul direct, independent al bolilor concomitente asupra mortalității non-canceroase. Există dovezi, că cei cu comorbiditate primesc un tratament mai puțin activ, iar acest lucru le diminuează ratele de supraviețuire. Totodată, pacienții cu comorbiditate pot suferi niveluri mai ridicate de toxicitate din cauza tratamentelor pentru cancer, care poate afecta în detriment supraviețuirea specifică cancerului. Comorbiditatea este asociată cu o calitate mai joasă a vieții. Cu atât mai limitată este activitatea vitală și alte aspecte ale calității vieții pacienților cu LNH, cu cât este mai mare gradul de simptome pe care le prezintă (Smith și coaut., 2021).

Astfel, cea mai mare povară a bolii este asociată cu nevoi mai mari de îngrijire a sănătății, probabilitate mai mare de dizabilitate, costuri crescute ale îngrijirii, probabilitate mai mare de povară financiară și dezavantaj socio-economic. Toate aceste însumate determină o calitate deteriorată a vieții.

Asocierea cancerului cu comorbidități induce provocări substanțiale pentru modelele tradiționale de îngrijire. Astfel, este necesară o mai mare diversitate de expertiză pentru un management optim, din cauza complexității nevoilor de sănătate, care necesită a fi abordate. Asigurarea îngrijirii pacientului cu multiple comorbidități și LNH necesită o coordonare semnificativă, iar complexitatea îngrijirii care rezultă, este probabil să fie asociată cu costuri mai mari ale îngrijirii atât pentru pacienți, cât și pentru societate și sistemul de sănătate. Sunt mai puțin cunoscute și studiate comorbiditatea cu particularitățile patogenetice, clinice, conduita tratamentului și mortalitatea specifică a limfomului.

În cadrul unui studiu suedez petrecut în perioada anilor 2007-2013 au fost incluși 3905 de pacienți adulți cu diagnosticul confirmat de LNH difuz din celula mare B. Au fost evaluate patologiile concomitente conform indicelui de comorbiditate Charlson. Bolile cardio-vasculare, diabetul zaharat și cancerul solid au fost cele mai frecvente comorbidități constatate. La 1737 (45%) dintre pacienții incluși în studiu a fost diagnosticată câte o patologie concomitentă, iar în

997 cazuri (26%) au avut un scor ≥ 2 . Pacienții cu comorbidități au avut o probabilitate relativă mai mică de a primi tratament curativ. Dintre toți pacienții, cu comorbidități mai multe de una a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de deces pentru toate cauzele și nemijlocit LNH. Printre pacienții selectați pentru tratament chimioterapic, comorbiditatea a fost asociată cu un risc crescut de deces din toate cauzele, dar nu și cu moarte specifică limfomului malign. Concluzia studiului respectiv este că comorbiditatea este asociată cu un rezultat mai inferior la tratamentul specific aplicat în cazul LNH difuz din celula mare B, în principal datorită unei probabilități mai mici de a primi în regim deplin tratamentul chimioterapic.

Comorbiditatea este frecventă la pacienții cu LNH în vârstă și trebuie luată în considerare la selectarea conduitei de tratament (Wasterlid și coaut., 2018). Având în vedere cardiotoxicitatea cunoscută a chimioimunoterapiei aplicate pentru LNH, este necesar să fim precauți în special la pacienții cu patologii cardiace cu insuficiență cardio-vasculară. Acest fapt a fost confirmat în cadrul studiului american, care a inclus 4901 pacienți de vârstă înaintată cu LNH (Wasterlid și coaut., 2018). Mai mult de o patologie concomitentă au avut 52% de pacienți, iar în 26% cazuri au avut mai mult de două comorbidități. Cele mai răspândite comorbidități au fost diabetul zaharat (25%), bolile cronice pulmonare obstructive (16%) și insuficiența cardiacă congestivă (12%) (Wasterlid și coaut., 2018).

Mahajan și colegii săi în baza datelor colectate la 16.755 de pacienți cu LNH din Cancer Registrul statului California (SUA) a determinat, că un număr mai mare de comorbidități cronice a fost un predictor puternic pentru TEV.

Lin și colegii au investigat impactul diabetului zaharat preexistent asupra supraviețuirii pacienților cu LNH și au demonstrat, că riscul de deces depinde de timp și a crescut cu cât a trecut mai mult timp de la diagnostic; riscul de deces a fost de 20 de ori mai mare la 48 de luni comparativ cu cel de 14 luni de monitorizare.

Tseng și colaboratorii au demonstrat asocierea dintre rata crescută a mortalității și vârsta mai tânără a pacienților cu diabet zaharat și LNH. Lu și colaboratorii au constatat, că diabetul zaharat a fost un factor prognostic nefavorabil pentru pacienții tratați cu cure de chimioterapie CHOP, dar, interesant, nu pentru pacienții tratați cu R-CHOP.

Impactul comorbidităților asupra alegerii conduitei de tratament și a supraviețuirii într-o cohortă de 742 de pacienți cu LNH indolent, cu vârsta de peste 60 de ani a fost evaluat în intervalul anilor 1990-2012 în cadrul Departamentului de hematologie și transplant medular al spitalului Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia. La 363 de pacienți (85%) a fost prezentă cel puțin o comorbiditate, la 321 de pacienți (75%) au fost constatate până la 6 comorbidități și doar la 161 de pacienți (38%) a fost înregistrat un indice de comorbiditate mai mare de doi. Cele mai frecvente patologii concomitente evaluate au fost patologii sistemului cardio-vascular (N = 262; 62%) și

maladiile dismetabolice (N = 102; 24%). Vârsta și comorbiditatea au influențat intensitatea tratamentului specific. Acest fapt a fost asociat cu un impact semnificativ asupra rezultatului general al tratamentului LNH indolent.

Prevalența comorbidităților a fost studiată la Universitatea din Washington / Seattle Cancer Care Alliance, în cadrul unui studiu, care a inclus 128 de pacienți vârstnici (de 70 de ani sau mai mult) cu LNH folicular, care s-au aflat la evidență și tratament în perioada anilor 2008-2016. Pacienții au fost grupați în funcție de indicele comorbidității în 2 loturi: un lot a constituit pacienții cu LNH folicular la care a fost apreciat un indice scăzut (scor 0-1) și al doilea lot a fost reprezentat de pacienții cu LNH folicular, dar cu un indice al comorbidității ridicat (≥ 2).

Sunt cunoscute multiple scale, chestionare aplicate în activitatea practică a clinicistului, dar și în cadrul cercetărilor științifice, pentru aprecierea justă a comorbidității pacienților și impactul ei asupra tratamentului și ratei de supraviețuire. Deosebim chestionare: Indicele de comorbiditate Charlson, Indicele Kaplan Feinstein, Indicele de coexistență a bolilor, Indicele de boală totală, Scala de evaluare cumulativă a bolilor, Scala bolilor cronice, Indice ajustat la grupuri clinice, Sistemul CIRS-G ș.a.

Cel mai frecvent utilizat este Indicele de comorbiditate Charlson, elaborat de M.E. Charlson în anul 1987, pentru a evalua prognosticul pe termen lung al pacienților polimorbiți. Fiind elaborat inițial poate prezice mortalitatea la un an pentru un pacient care poate avea o serie de condiții co-morbide, cum ar fi patologia cardiacă, SIDA sau cancer (Charlson și coaut., 2022). Reprezintă un total de 22 de indici. Fiecărei condiții din scorul Charlson i se atribuie un scor atunci, când se calculează indicele Charlson ponderat, indiferent de sistemul de codificare utilizat.

Indexul de comorbiditate Charlson

Vârsta		
<50 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99 (de încercuit)		
1 – SIDA (Nu doar HIV pozitiv)	da	nu
2 – Infarct miocardic (istoric, nu doar ECG modificări)	da	nu
3 – Insuficiență cardiacă congestivă	da	nu
4 – Boală vasculară periferică (inclusiv anevrism de aortă ≥ 6 cm)	da	nu
5 – Demență	da	nu
6 – Boală pulmonară cronică	da	nu
7 – Boala țesutului conjunctiv	da	nu
8 – Boala ulceroasă	da	nu
9 – Boală renală moderată sau severă	da	nu

10 – Leucemie (acută sau cronică)	da	nu
11 – Limfom malign	da	nu
12 – Tumori maligne solide	da	nu
Cu metastaze Fără metastaze (exclue dacă > 5 ani de la diagnostic, excepție neoplasm malign al pielii)	da	nu
13 – Boală cerebro-vasculară	da	nu
Hemiplegie Fără hemiplegie	da	nu
14 – Boală hepatică	da	nu
Moderată sau severă Ușoară (inclusiv hepatită cronică)	da	nu
15 – Diabet	da	nu
Cu afectare de organe țintă (retinopatie, neuropatie, nefropatie)	da	nu
Fără afectare de organe-țintă (exclue diabetul controlat doar prin dietă)	da	nu

Notă: evaluarea impactului comorbidităților sau dacă pacientul va trăi suficient de mult pentru a beneficia de o anumită măsură de screening sau intervenție medicală. Pentru vârsta cuprinsă între 50-59 ani se adaugă la scorul total un punct, pentru 60-69 ani – 2 puncte, 70-79 ani – 3 puncte, iar pentru vârsta între 80 și 89 ani – 4 puncte.

Prevalența comorbidității cancerului, dincolo de valorile sumare, nu este cunoscută și nu este suficient studiată. Comorbiditatea poate influența momentul diagnosticării patologiei oncologice, într-un mod pozitiv sau negativ (Charlson și coaut., 2022). Manifestările clinice ale patologieilor concomitente pot determina un pacient să solicite mai devreme asistența medicală, ceea ce poate duce la un diagnostic mai precoce și la un grad mai mic de diseminare a LNH. Uneori, manifestările clinice și de laborator ale LNH pot fi considerate, în mod eronat, ca simptome ale unei stări de sănătate preexistente și ar putea condiționa tergiversarea stabilirii diagnosticului.

Scorul Indexului Bolilor Coexistente este un indice compus al comorbidității pentru un pacient. Acest scor a fost dezvoltat de Greenfield pentru estimarea comorbidităților la pacienții cu neoplasme maligne, iar ulterior și-a găsit aplicație la alte categorii de pacienți (Сарсенбаева și coaut., 2019). Pentru a calcula comorbiditatea conform Scorului Indexului Bolilor Coexistente – ICED se recomandă evaluarea stării pacientului separat pentru două componente: caracteristicile fiziologice prin aprecierea indicelui severității bolii (ISB) și funcționale prin estimarea indicelui deficienței fizice (IDF).

Indexului Bolilor Coexistente (ICED)

Nivel de severitate	Indicele severității bolii (ISB)	Indicele deficienței fizice (IDF)
0	Niciuna, condiție absentă	Fără afectare semnificativă, funcție normală
1	Puțină sau deloc morbiditate	Insuficiență ușoară / moderată, simptomatică, poate avea nevoie de asistență în activitățile vieții de zi cu zi
2	Simptomatică, activă, dar controlată, necesită tratament continuu	Insuficiență gravă / severă, simptomatică
3	Manifestări moderate, severe în ciuda tratamentului	
Condiții	Boală cardiacă ischemică	Circulație
	Insuficiență cardiacă congestivă	Respirație
	Aritmii	Funcție neurologică
	Alte boli de inimă	Funcție mintală
	Hipertensiune	Eliminare urinară
	Boală vasculară cerebrală	Eliminarea intestinului
	Boală vasculară periferică	Alimentare
	Diabet zaharat	Ambulație
	Boală respiratorie	Vedere
	Cancer	Auz
	Boală hepato-biliară	Vorbire
	Boală gastro-intestinală, Boală neurologică, Artrită, Boală hematologică, HIV/SIDA, terapie cu anticoagulante	

Indicele severității bolii include 19 boli concomitente, fiecare dintre acestea fiind evaluată pe o scară de 4 puncte, unde 0 este absența bolii și 3 este forma sa severă. Indicele deficienței fizice se evaluează conform a 11 deficiențe fizice, fiecare definită de trei niveluri de severitate: 0 este o funcție normală, iar 2 este imposibilitatea implementării acesteia.

Sunt mai puțin cunoscute și studiate comorbiditățile cu particularitățile lor patogenetice, clinice, impactul lor asupra conduitei tratamentului și mortalitatea specifică a pacientului cu LNH și comorbidități.

Bibliografie:

1. Drapkina I., Samorodskaja V., Larina V. et al. The issues of organization of care for patients with multimorbidity: an analytic review of international and Russian guidelines. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 2:107-114.
2. Бейлинин И., Поздняк А. Коморбидность пациентов терапевтического стационара. *Практическая медицина*. 2018; 16(9): 151-159.
3. Salika T., Lyratzopoulos G., Whitaker KL. et al. Do comorbidities influence help-seeking for cancer alarm symptoms? A population based survey in England. *J Public Health*. 2018; 40:340–9.
4. Charlson M.E., Carrozzino D., Guidib J. and Paternob C. Charlson Comorbidity Index: A Critical. *Review of Clinimetric Properties Psychother Psychosom*. 2022; 91:8–35. DOI: 10.1159/000521288.
5. Collaku L., Resuli M., Gjermeni I. et al. Comorbidity and multimorbidity in the medical practice: A literature review. *Albania Medical Journal*. 2017; 4: 55-9.
6. Sarfati D. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. *A Cancer and Comorbidity*. 2016; 66(4): 337-350.
7. Rubio-Perez C., Guney E., Aguilar D. et al. Genetic and functional characterization of disease associations explains comorbidity. *Sci Rep*. 2017; 7(1):6207.
8. Fedco D., Matcovschi S., Şoric G. et al. Comorbiditățile și influența acestora asupra calității vieții pacienților geriatrici. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 97-102.
9. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1):5-66.
10. Buruiană S., Robu M., Tomacinschi V. ABCL-238: Determinants of Quality of Life in Non-Hodgkin Lymphoma Patients: Moldavian Experiences. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2021; 21 (S1): S384.
11. Smith M.J., Njagi E.N., Belot A. et al. Association between multimorbidity and socioeconomic deprivation on short-term mortality among patients with diffuse large B-cell or follicular lymphoma in England: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11:e049087
12. Wasterlid T., Mohammadi M., Smedby K. et al. Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intention and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J/M*. 2018; <https://doi.org/10.1111/joim.12489>. [accesat 5 august 2022]

13. Gritti G., Stefanoni P., Boschini C. et al. Impact of comorbidity Burden in treatment and outcome of older patients with indolent non-hodgkin lymphomas. *Blood*. 2015; 126(23): 4503.
14. Mahajan A., Wun T., Chew H., White R.H. Lymphoma and venous thromboembolism: Influence on mortality. *Tromb. Res*. 2014; 133: S23–S28.
15. Charlson M., Carrozzino D., Giudi J. et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022; 91:8–35.
16. Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *Cardiosomatica*. 2019; 10(1):19-23.

2.10. Calitatea vieții pacienților cu limfoame non-Hodgkin

Problema calității vieții și a orientărilor de viață ale bolnavilor oncologici este relevantă în prezent. Cancerul nu mai este considerat inevitabil fatal și incurabil. Răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților sunt criteriile de bază de evaluare a rezultatului tratamentului LNH. Aceste criterii fiind considerate biomedicale, devin și mai importante, fiind analizate și interpretate prin prisma calității vieții pacientului (Buruiană și coaut., 2020). Eficacitatea tratamentului și supraviețuirea pacienților nu reflectă bunăstarea bolnavului oncologic și capacitățile sale funcționale în viața de zi cu zi (Monul, 2016). Prin urmare, la sfârșitul secolului XX se introduce un nou concept de cercetare privind calitatea vieții.

Calitatea vieții pacientului reprezintă un termen descriptiv, care caracterizează starea de bine emoțională, socială, fizică și abilitatea funcțională normală (Topor, 2021). Definițiile existente ale calității vieții variază de la cele cu accent pe bunăstarea emoțională, fizică, socială până la cele cu impact asupra sănătății unei persoane, asupra vieții de zi cu zi. Calitatea vieții este, de fapt, o evaluare a efectelor bolii și tratamentului din perspectiva personală și subiectivă a pacientului, ceea ce nu coincide întotdeauna cu stadiul bolii, cu nivelul concret de funcționalitate și cu starea generală de facto a pacientului, respectiv cu evaluarea făcută de către medici (Dégi László Csaba, 2015).

Calitatea vieții este un rezultat al condițiilor de viață și al activităților, care compun viața umană la necesitățile, valorile, aspirațiile umane (Lavdanti și coaut., 2019; Heather și coaut., 2012). Calman definește termenul de calitate a vieții ca reprezentând decalajul dintre așteptări, speranțe și planuri de viitor dintr-o perioadă anterioară bolii și în momentul prezent. Conceptul de calitate a vieții a devenit important în stabilirea strategiilor de sănătate pentru pacienți cu maladii oncologice, inclusiv cu diagnosticul de LNH (tabelul 15).

Tabelul 15. Componentele cercetării calității vieții

Componentele	Particularitățile
Multidimensionalitatea	explorarea aspectelor psihologice, sociale, fizice, bunăstarea spirituală și economică a pacientului, evaluarea și diferențierea componentelor legate de sănătate și non-sănătate
Participarea pacientului la evaluarea stării sale	autoevaluarea calității vieții de multe ori nu coincide cu evaluarea efectuată de medic, ceea ce permite de a avea o imagine completă și obiectivă a bolii
Variabilitatea în timp	studiul calității vieții în dinamică permite monitorizarea continuă a stării pacientului, pentru evaluarea rezultatelor tratamentului

Interesul de a studia calitatea vieții pacienților cu LNH este explicat prin:

- Atenție sporită la rezultatele pe termen lung ale tratamentului;
- Importanța crescândă a terapiei vizează îmbunătățirea funcției, mai degrabă decât recuperarea (Шмеркевич, 2015).

La un pacient cu LNH, unii parametri ai calității vieții devin cruciali, necesită a fi identificați și măsurați. Pe baza evaluării subiective a calității vieții efectuate de însuși pacientul, este posibilă obținerea unei caracteristici integrale a stării de sănătate a pacientului.

Cercetarea calității vieții pacienților cu LNH răspunde multor întrebări:

- a) În ce măsură este responsabil medicul pentru calitatea vieții pacientului?
- b) Ce consideră mai important pacienții: durata sau calitatea vieții?
- c) Ce determină diferența de percepție a calității vieții pacientul însuși și medicul său?
- d) Afectează calitatea vieții în sine supraviețuirea și eficacitatea tratamentului și de ce?

Calitatea vieții pacientului cu LNH a devenit o sarcină din ce în ce mai importantă în oncohematologie. Această hemopatie malignă determină o serie de modificări în stilul de viață, atât al pacientului, cât și al familiei acestuia. Spitalizările prelungite, costul tratamentului modern cu molecule noi, îngrijorarea pierderii independenței, întreruperea activității profesionale determină o serie de schimbări de roluri, la care pacientul trebuie să se adapteze. Diagnosticul de LNH condiționează modificări importante în modul de a trăi cu modificări fizice și emoționale datorate disconfortului, durerii, schimbărilor estetice, dependenței și pierderii stimei de sine (Mansano și coaut., 2012). Tratamentul modern aplicat pacienților diagnosticați cu LNH permite prelungirea duratei de viață a lor, face posibilă obținerea remisiunii complete, dar în același timp, dificultățile asociate cu acestea, complicațiile somatice și psihologice prezintă un risc de reducere a calității vieții pacienților (Popov și coaut., 2017).

Din acest motiv, scopul nostru trebuie să vizeze nu doar prelungirea vieții, ci și o menținere a calității vieții pe parcursul tratamentului LNH, dar și ulterior după finisarea medicației specifice. Nu este suficient să adăugăm niște ani la viață, ci trebuie să insuflăm viață în acești ani (Dégi László Csaba, 2015).

Conform lui Barbus și coautorii săi, calitatea vieții legată de sănătate reunește și este axată în principal pe 4 domenii (tabelul 16).

Tabelul 16. Domeniile studierii calității vieții

Domeniile calității vieții	Aspectele domeniului
Sănătatea fizică	forță, energie, fatigabilitate, durere, disconfort, insomnie, modul de petrecere a timpului liber
Gradul de independență	activitate zilnică, statusul de performanță, dependență de medicamente și tratament
Sănătatea psihologică	emoții pozitive și negative, gândire, învățare, concentrare, stimă de sine, aspecte negative, experiențe
Relațiile sociale	relații personale, sociale, valoarea subiectului, activitate sexuală

Sunt cunoscute peste 400 de scale, chestionare aplicate în activitatea practică a clinicistului, dar și în cadrul cercetărilor științifice, pentru aprecierea justă a calității vieții pacienților independent de tipul maladiei (Беляев, 2018). Chestionarele completate de pacient prin autoevaluare sunt instrumentele cele mai frecvent utilizate în aprecierea și măsurarea calității vieții. Deosebim chestionare:

1. generale – utilizate pentru a evalua calitatea vieții persoanelor sănătoase și bolnave, indiferent de tipul bolii;
2. speciale – concepute special pentru pacienții cu diverse boli, cu maladii oncologice:
 - European Organisation for the Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30);
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G);
 - Visual Analogue Scale-Cancer (VAS-C);
 - Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) ș.a.

Rămâne a fi actuală sarcina de formulare a chestionarelor ajustate pentru hemopatiile maligne, comunicarea dintre medic-pacient, precum și actualizări ale modulelor existente pentru a surprinde efectele noilor metode de tratament.

EORTC QLQ-C30 (VERSIUNEA 3)

	Deloc	Uneori	Deseori	Foarte des
1. Aveți unele dificultăți în efectuarea unor activități solicitante, așa ca transportarea coșului de cumpărături sau a unei valize?	1	2	3	4
2. Aveți dificultăți în efectuarea unei plimbări lungi?	1	2	3	4

3. Aveți dificultăți în efectuarea unei plimbări scurte înafara casei?	1	2	3	4
4. Simțiți nevoia să stați mai mult timp în pat sau pe scaun în timpul zilei?	1	2	3	4
5. Aveți nevoie de ajutor când mâncați, vă îmbrăcați, faceți baie sau folosiți toaleta?	1	2	3	4

În timpul săptămânii precedente

	Deloc	Uneori	Deseori	Foarte des
6. Ați fost limitat în efectuarea fie muncii sau activităților zilnice?	1	2	3	4
7. Ați fost limitat în activitățile legate de hobby-urile dumneavoastră sau alte activități din timpul liber?	1	2	3	4
8. Ați avut dispnee?	1	2	3	4
9. Ați avut dureri?	1	2	3	4
10. Ați simțit nevoia să dormiți?	1	2	3	4
11. Ați avut probleme cu somnul?	1	2	3	4
12. Ați avut slăbiciuni generale?	1	2	3	4
13. Ați avut inapetență?	1	2	3	4
14. Ați avut greață?	1	2	3	4
15. Ați vomitat?	1	2	3	4
16. Ați avut constipații?	1	2	3	4
17. Ați avut diaree?	1	2	3	4
18. Ați simțit oboseală?	1	2	3	4
19. Durerea a interferat cu activitățile dvs zilnice?	1	2	3	4
20. Ați avut probleme să vă concentrați pe așa lucruri ca cititul ziarului sau privitul televizorului?	1	2	3	4
21. Ați simțit încordare?	1	2	3	4
22. Ați fost îngrijorat?	1	2	3	4
23. Ați simțit iritabilitate?	1	2	3	4
24. Ați fost depresiv?	1	2	3	4
25. Ați simțit dificultăți în a vă aminti lucruri?	1	2	3	4

ale pacienților cu LNH sunt reflectate în cadrul a 15 itemi. Fiecare item are o scală de notare între 0 și 4, cu 5 variante de răspuns (nimic, puțin, ceva, mult și foarte mult).

Un alt instrument utilizat și simplu de utilizat pentru aprecierea calității vieții pacienților pe parcursul tratamentului reprezintă Chestionarul SF-8.

Calitatea vieții SF-8

Data:	Numele și prenumele pacientului:
-------	----------------------------------

Cum apreciați starea Dvs. de sănătate în ultimele 4 săptămâni?

Excelentă Foarte bună Bună Nici bine, nici rău Rea Foarte rea

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult starea Dvs fizică v-a împiedicat să efectuați activitățile fizice obișnuite (mersul, urcarea scărilor etc.)?

Nu m-a împiedicat deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs fizică v-a împiedicat să vă efectuați lucrul zilnic obișnuit (inclusiv lucrul de menaj sau în afara casei)?

Nu m-a împiedicat deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de puternic ați simțit durerea fizică?

Nu am simțit durere Foarte puțin Puțin Durere puternică Foarte puternică

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de multă energie ați avut?

Foarte multă Multă Moderat Puțină Foarte puțină

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură starea fizică și emoțională a Dvs v-au împiedicat să comunicați cu persoanele apropiate (rude, prieteni etc.)?

Nu m-a împiedicat deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, în ce măsură ați fost marcat/marcată de probleme emoționale (anxietate, depresie sau iritabilitate)?

Deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult

Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult problemele Dvs personale și emoționale v-au împiedicat să efectuați munca Dvs obișnuită, studiile sau alte activități cotidiene?

Nu m-a împiedicat deloc Puțin Moderat Mult Foarte mult

Domeniul Fizic T0 T12 Domeniul Mintal T0 T12

De altfel, calitatea vieții trebuie măsurată deoarece luarea unei decizii de tratament este o sarcină dificilă și cu implicații emoționale. Decizia poate afecta permanent calitatea vieții după tratament, fiind necesar a se lua în considerare patru domenii: stadiul bolii, rezultatul așteptat și eficacitatea tratamentului, stilul de viață și toleranța pentru efectele adverse secundare potențiale ale terapiei.

Bibliografie:

1. Dégi László Csaba. Aspecte psihosociale ale bolilor tumorale. Evaluare și intervenție. *Presa Universitară Clujeană*. 2015; DOI: 10.13140/RG.2.1.4758.2803.
2. Buruiană S., Robu M., Mazur-Nicorici L. et al. Assessing the quality of life in patients with non-Hodgkin's lymphomas is a burden or an advantage? *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020; 55(3):418-424.
3. Monul V. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu. *INFO-MED*. 2016; 223-227.
4. Topor O. Calitatea vieții din punct de vedere filozofic, sociologic și psihologic. *Probleme actuale ale științelor umanistice*. 2021; 18(4): 20192021.
5. Lavdanti M., Tsitis N. Definitions and Conceptual Models of quality of life in cancer patients. *Health Science Journal*. 2015; 9(2): 1-5.
6. David A., Năstase S. Calitatea vieții la pacienții cu afecțiuni oncologice și patologie depresiv-anxioasă comorbidă. *Calitatea vieții*. 2012; XXII (1): 45-62.
7. Шмеркевич А. Некоторые результаты исследования качества жизни, релевантного здоровью, больных с онкологическим заболеванием. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 616-006.
8. Черкасова Е., Кром Н., Новичкова И. Оценка качества жизни у больных с онкопатологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2011; 1(7):45-47.
9. Mansano-Schlosser T., Ceolim M. Quality of life of cancer patients during the chemotherapy period. *Texto contexto-enferm.* 2012; 21(3): <https://www.researchgate.net/publication/338164108>.
10. Barbus E. Studiul factorilor prognostici și calitatea vieții pacienților cu cancer tiroidian. 2019: www.umfcluj.ro. [accesat 4 iunie 2022]
11. Беляев А. *Онкопсихология*. 2018. 436 стр.
12. Velikova G., Coens C., Efficace F. et al. Health-Related Quality of life in EORTC clinical trials-30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012; 10(1): 141-149.
13. Buruiană S. Bunăstarea psihologică a pacienților primari cu Limfom Non-Hodgkin. *Psihologie*. 2020; 37(3-4); 52-59.
14. Estupiñán M., Valdelamar A., Enciso L. et al. Validation of the FACT-Lym scale to measure quality of life in Colombian patients with lymphoma. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2020; 68(3); 405-412.

15. Buruiană S., Robu M., Tomacinschii V. et al. Determinants of quality of life in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. Moldavian Experiences. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2021; 21(Suppl. 1):384.

2.11. Statutul social-economic la pacienții cu limfoame non-Hodgkin

Statutul social economic (SSE) este un termen folosit de către cercetători pentru a descrie clasa unui individ sau a unui grup de persoane. SSE este o măsurare totală combinată economică și socială a experienței de muncă a unei persoane și a poziției economice și sociale a familiei în raport cu altele (tabelul 17).

Tabelul 17. Factorii ce influențează Statutul Social Economic

Factorii	Parametrii factorilor
Venit	Suma veniturii pe care o persoană o câștigă
Educație	Nivelul de educație a unei persoane are un impact direct asupra capacității de câștig, cu o mai mare putere de câștig, ceea ce conduce la mai multe oportunități educaționale, care, la rândul său, sporesc potențialul de venituri viitoare
Ocupație	Acest factor este mai greu de evaluat din cauza naturii sale subiective

În funcție de factorii ce influențează statutul social-economic al pacientului cu LNH deosebit 3 categorii (figura 24):

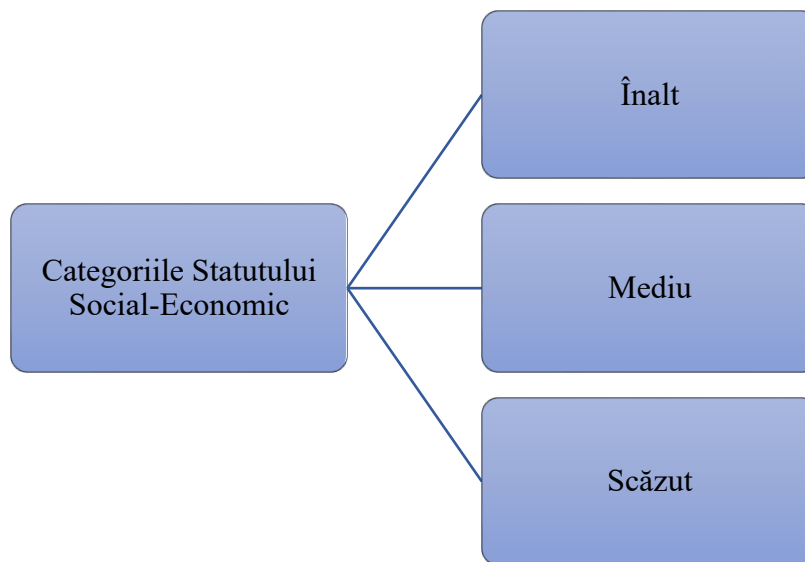


Fig. 24. Categoriile Statutului Social Economic

Pentru măsurarea statutului social economic, se utilizează scala socio-economică Kuppaswamy, care reflectă 3 aspecte cu impact socio-economic: educația capului familiei, ocupația capului familiei și venitul total lunar al familiei. Această scală a fost modificată în anul 2019 (Saleem, 2020) (tabelul 18).

Tabelul 18. Gama de scor și categoria scalei

Gama de scor	Categorie/Clasă
26-29	Superior (I)
16-25	Mai sus de mediu (II)
11-15	Mediu (III)
5-10	Mai jos de mediu (IV)
<5	Inferior (V)

Cercetarea SSE a pacienților cu LNH este deosebit de actuală și importantă în condițiile prevalenței crescute a acestei maladii în Republica Moldova, și a sporirii necesității asigurării protecției sociale acestor pacienți. Având în vedere tendința de creștere a incidenței cazurilor primar diagnosticate cu LNH în fiecare an, alături de dezvoltarea tehnologiei și a noilor molecule, reprezintă principalele elemente care au condus la creșterea substanțială a poverii economice asociată bolii.

Boala are repercusiune profundă asupra calității vieții, ceea ce a fost cercetat și documentat în literatura de specialitate. Statutul socio-economic scăzut înregistrează rate de supraviețuire mai scăzute ale unui pacient diagnosticat cu LNH (Ewing și colab., 2003; Bray și colab., 2008; Racht și colab., 2008; Roswall și colab., 2008; Wang și colab., 2008; Kent și colab., 2010). Acest fapt este condiționat de impactul mai multor factori, precum gradul de diseminare a LNH la momentul stabilirii diagnosticului (Frederiksen et al., 2010), comorbiditățile (Roswall și colab., 2008) și calitatea tratamentului aplicat (Cronin și colab., 2005).

Referitor la SSE în sindromul antifosfolipidic sau în asocierea cu LNH este de menționat, că acutizările și dezvoltarea complicațiilor presupun lipsa de la muncă, reducerea posibilităților de a continua studiile sau cheltuieli majorate, ceea ce poate să nu fie acoperit de asigurare, astfel veniturile pot scădea. De asemenea, aceste condiții se reflectă și prezintă un impact asupra profesiei practicate și ocupației. Acești itemi, fiind componentele SSE, vor condiționa diminuarea statutului socio-economic.

Studierea disparităților socio-economice în ceea ce privește mortalitatea prin limfomul difuz cu celule B mari în epoca modernă a tratamentului efectuat de Tao și colab. a demonstrat impactul direct al factorilor sociali (asigurarea medicală, sistemul de sănătate, statutul social, statutul familial, religia, angajamentul civic, angajarea în câmpul muncii, cultura generală și cea sanitară) și economici (nivelul de dezvoltare economică a țării, sistemul politic statal). S-a constatat, că pacienții cu LNH necăsătoriți (celibatari, divorțați, văduvi) au prezentat o mortalitate mai înaltă în comparație cu pacienții căsătoriți. Cea mai probabilă explicație este că pacienții

căsătoriți beneficiază de un sprijin social, familial mai puternic din partea soților (Aizer, 2013), ceea ce are ca rezultat o mai bună aderență la tratamentele prescrise și mai puține dificultăți psihologice, decât bolnavii de cancer necăsătoriți (Goldzweig, 2010).

Creșterea incidenței LNH, incertitudinea cu privire la factorii declanșatori ai aberațiilor cromozomiale, metodele costisitoare existente de diagnostic și tratament, precum și îngrijirile paliative, și mortalitate și morbiditate ridicate, povara potențială economică și de sănătate a LNH este semnificativă. Asistența medicală națională se confruntă direct cu costurile tratamentului și îngrijirii, iar în funcție de suma alocată de buget trebuie să stabilească priorități în alocarea resurselor financiare. Acest fapt implică un impact major asupra întregii societăți, care este afectată de povara de sănătate și povara economică (Smith și coaut., 2019). Analiza economică a costurilor diagnosticului și tratamentului pacientului cu LNH poate fi apreciată diferit:

1. cuantificarea costului bolii astfel, încât să poată fi evaluată dimensiunea potențială reală și viitoare a poverii economice prin includerea costurilor directe ale tratamentului și îngrijirii pacienților cu LNH și costurile indirecte ale pierderii productivității sociale și economice, cauzate de dezvoltarea bolii și decesului prematur din cauza LNH.
2. evaluarea economică a eficienței costurilor sau a costurilor-beneficii ale metodelor de tratament și îngrijire a pacienților cu LNH pentru a facilita determinarea priorităților utilizării resurselor de îngrijire a sănătății sau, mai general, pentru serviciile de cancer.

Indicele bunăstării generale (General Well Being – GWB) reprezintă un chestionar autoadministrat, care pune în evidență senzațiile subiective despre bunăstarea sau suferința psihologică, determinate în urma autoevaluării de pacientul însuși.

INDICELE BUNĂSTĂRII PSIHOLOGICE GENERALE GWB

1. *Cum v-ați simțit în general în decursul ultimei luni?*

Excelent...5	A fost și bine și rău...2
Foarte bine...4	Rău...1
Bine...3	Foarte rău...0

2. *Cât de frecvent ați fost deranjat de vreo boală sau dureri în decursul lunii trecute?*

În fiecare zi...0	În mai puțin de jumătate din timp...3
Aproape în fiecare zi...1	Rar...4
Aproximativ în jumătate de timp...2	Deloc...5

3. *V-ați simțit deprimat în ultima lună?*

Da, simt că vreau să-mi curm viața...0	Da, nu-mi mai pasă de nimic...1
--	---------------------------------

- Da, mă simt deprimat aproape în fiecare zi...2
- Da, puțin deprimat...4
- Nu, niciodată nu mă simt deprimat...5
- Da, deprimat în majoritatea timpului...3
4. *Ați avut control deplin asupra comportamentului Dumneavoastră, gândurilor, emoțiilor sau sentimentelor în decursul ultimei luni?*
- Da, cu siguranță a fost așa... 5
- Nu, eu sunt oarecum tulburat...1
- Da, în majoritatea timpului...4
- Nu, eu sunt foarte tulburat...0
- În general da...3
- Nu prea bine...2
5. *Ați fost deranjat de nervozitate sau de "nervi" în timpul ultimei luni?*
- Extrem, nu am putut lucra... 0
- Suficient pentru a mă deranja...3
- Foarte mult...1
- Puțin de tot...4
- Un pic...2
- Deloc...5
6. *Cât de multă energie sau vitalitate ați avut sau ați resimțit în timpul ultimei luni?*
- Sunt plin de energie...5
- Nivel scăzut de energie majoritatea timpului...1
- Energic de cele mai multe ori...4
- Mă simt fără energie, măcinat...0
- Nivelul vitalității a variat puțin...3
- resimt nivel redus de energie...2
7. *V-ați simțit descurajat în decursul lunii trecute?*
- Niciodată...5
- O parte bună din timp...2
- Puțin în această perioadă...4
- În majoritatea timpului...1
- Uneori, în acest timp...3
- Tot timpul...0
8. *Ați fost, în general, tensionat în timpul ultimei luni?*
- Da, extrem de tensionat în majoritatea timpului...0
- Da, foarte tensionat...1
- Nu sunt tensionat, dar resimt o anumită încordare în majoritatea timpului...2
- Un pic de tensionat de câteva ori...3
- Nivelul meu de tensiune a fost scăzut...4
- Nu am simțit nici un fel de tensiune...5
9. *Cât de fericit, satisfăcut ați fost de viața personală pe parcursul ultimei luni?*

Foarte fericit, nu s-ar putea să fiu mai fericit...5

Foarte fericit de cele mai multe ori...4

În general satisfăcut și mulțumit... 3

Uneori fericit, alteori nefericit...2

În general mă simt nesatisfăcut și nefericit...1

Foarte nefericit în majoritatea timpului...0

10. *V-ați simțit destul de sănătos pentru a realiza lucrurile pe care v-ați dori sau proiectat să le faceți în decursul ultimei luni?*

Da, cu siguranță...5

În majoritatea timpului...4

Problemele de sănătate m-au limitat la câteva lucruri importante...3

Am fost destul de sănătos pentru a avea grijă de mine...2

Am nevoie de ajutor pentru a-mi purta de grijă...1

Am nevoie de cineva să mă ajute în cele mai multe sau în toate lucrurile...0

11. *V-ați simțit atât de trist, descurajat, fără speranță sau ați avut atât de multe probleme, încât v-ați întrebat dacă a fost ceva util în timpul ultimei luni?*

Extrem de mult...0

Uneori, dar suficient pentru a mă deranja...3

De foarte multe ori a fost așa...1

Puțin...4

Destul de puțin...2

Deloc...5

12. *M-am simțit revigorat și odihnit pe parcursul lunii trecute.*

Niciodată...0

În maj. timpului...4

Puțin timp...1

Tot timpul, permanent...5

O parte din timp...2

O mare parte de timp...3

13. *Ați fost îngrijorat sau ați avut temeri cu privire la sănătatea Dvs.*

Deosebit de mult...0

Doar uneori...3

Foarte mult...1

Practic niciodată...4

Destul de puțin...2

Deloc...5

14. *Ați avut vre-un motiv să vă întrebați dacă v-ați pierdut mintea sau că pierdeți controlul asupra modului în care acționați, vorbiți, gândiți, simțiți sau ați avut probleme de memorie în timpul ultimei luni?*

Deloc...5

Uneori și am fost puțin îngrijorat...2

Doar puțin...4

Uneori și sunt destul de îngrijorat...1

Uneori, dar nu într-atât încât să mă îngrijorez...3

Da, foarte mult și sunt foarte îngrijorat...0

15. *Viața dvs. de zi cu zi în ultima lună a fost plină de lucruri interesante pentru dvs.?*

Niciodată...0

O mare parte din timp...3

Puțin timp...1

Majoritatea timpului...4

Uneori...2

Totdeauna...5

16. *V-ați simțit activ, viguros sau ați fost plictisit și lent în ultima lună?*

Foarte activ și viguros în fiecare zi...5

În majoritatea timpului sunt activ și viguros, niciodată plictisit și lent...4

Destul de activ, rareori plictisit și lent...3

Destul de plictisit, lent și rareori sunt activ, energic...2

Cel mai des sunt plictisit, lent și niciodată cu adevărat activ, energic...1

Foarte plictisit și lent în fiecare zi...0

17. *Ați fost neliniștit, îngrijorat sau supărat în decursul ultimei luni?*

Extrem de mult, până la punctul de a fi bolnav sau aproape bolnav...0

Foarte mult am fost în așa stare...1

Destul de puțin...2

Uneori, dar suficient pentru a mă deranja...3

Puțin...4

Deloc...5

18. *Ați fost emoțional stabil și sigur de sine pe parcursul lunii trecute?*

Niciodată...0

O mare parte din timp...3

Puțin timp...1

În majoritatea timpului...4

Uneori...2

Tot timpul...5

19. *V-ați simțit relaxat, ușor sau încordat, constrâns sau blocat în decursul ultimei luni?*

M-am simțit relaxat și degajat întreaga lună...5

M-am simțit relaxat și degajat în majoritatea timpului...4
 În general m-am simțit relaxat, dar uneori sunt foarte încordat...3
 În general m-am simțit încordat, uneori relaxat...2
 M-am simțit încordat, constrâns și blocat în majoritatea timpului...1
 M-am simțit încordat tot timpul...0

20. *V-ați simțit vesel, cu inima usoară pe parcursul lunii trecute?*

Niciodată...0	O mare parte din timp...3
Pentru puțin timp...1	În majoritatea timpului...4
Uneori...2	Tot timpul...5

21. *V-ați simțit obosit, uzat sau epuizat în cursul lunii trecute?*

Niciodată...5	O mare parte din timp...2
Pentru un timp scurt...4	În majoritatea timpului...1
Uneori...3	Tot timpul...0

22. *Ați fost sau v-ați simțit sub orice tip de presiune, stres pe parcursul ultimei luni?*

Da, aproape mai mult decât puteam suporta sau de a sta...0	Da uneori dar ceva obișnuit...3
Da, puțin mai multă presiune ...1	Da, puțin...4
Da, uneori mai mult decât de obicei...2	Deloc...5

Chestionarul înglobează 22 de întrebări și acoperă 6 dimensiuni: anxietatea, depresia, bunăstarea, starea generală de sănătate, autocontrolul și vitalitatea, și include atât întrebări pozitive, cât și negative pe parcursul ultimei luni înainte includerii în studiu. Suma scorurilor obținute denotă scorul total (0-110), care și determină gradul de suferință:

0-60 – suferință/stres sever/ă;

61-72 – suferință/stres de grad moderat;

73-110 – se emite stare de bine.

Sunt necesare studii prospective pentru a evalua SES în asociere cu factorii de prognostic existenți la pacienții cu LNH astfel, încât cei cu SES mai scăzut să poată fi identificați. Acest lucru este esențial pentru a traduce observațiile noastre în rezultate mai bune și ar permite atât o înțelegere a adevăratei naturi a disparității pacienților din punct de vedere individual, cât și dezvoltarea de strategii inovatoare pentru a extinde îmbunătățirile supraviețuirii pacienților cu LNH cu terapiile disponibile pentru toți (Sehn, 2012).

Analiza poverii bolii combină estimări ale impactului fatal și non-fatal al bolii. Măsura „an de viață ajustat pentru dizabilități” (DALY) combină pierderea sănătății, cauzată de traiul cu boală

și vătămare, și moartea prematură pentru a estima povara totală a pierderii sănătății. Aceste măsuri combinate sunt denumite „povara totală”. Povara bolii măsoară diferența dintre sănătatea reală a unei populații și sănătatea ideală (adică dacă toată lumea a trăit cât mai mult posibil și nimeni nu a trăit cu boală sau răni). Un DALY este echivalent cu un an sănătos de viață pierdut (van Lenthe și coaut., 2020).

Bibliografie:

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Disparities and Inequalities Report – United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013; 62(suppl 3):1-187.
2. Sarfati D., Gurney J., Stanley J. A retrospective cohort study of patients with stomach and liver cancers: the impact of comorbidity and ethnicity on cancer care and outcomes. *BMC Cancer*. 2014; 14: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-821>.
3. Sarfati D., Tan L., Blakely T., Pearce N. Comorbidity among patients with colon cancer in New Zealand. *N Z Med J*. 2011; 124: 76-88.
4. Louwman W., Aarts M., Houterman S. et al. A 50% higher prevalence of life-shortening chronic conditions among cancer patients with low socioeconomic status. *Br J Cancer*. 2010; 103: 1742-1748.
5. Bray C., Morrison D.S., McKay P. Socio-economic deprivation and survival of non-Hodgkin lymphoma in Scotland. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49 (5): 917-923.
6. Ewing J.C., White J.M., Rattray A. et al. Total registration of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease in Scotland: effect of deprivation and caseload on outcome. *Hematology*. 2003; 8 (4): 211-220.
7. Rachet B., Mitry E., Shah A. et al. Survival from non-Hodgkin lymphoma in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 2008; 99 (Suppl 1): S104–S106.
8. Roswall N., Olsen A., Christensen J. et al. Social inequality and incidence of and survival from Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and leukaemia in a population-based study in Denmark, 1994–2003. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (14): 2058–2073.
9. Wang M., Burau K.D., Fang S. et al. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2008; 113 (11): 3231–3241.
10. Kent E.E., Morris R.A., Largent J.A. et al. Socioeconomic impacts on survival differ by race/ethnicity among adolescents and young adults with non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Epidemiol*. 2010: 824691.
11. Frederiksen B.L., Brown P.D., Dalton S.O. et al. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin lymphoma: analysis of a national clinical database. *Eur J Cancer pii*: 2010; S0959-8049(10)01101-9.
12. Cronin D.P., Harlan L.C., Clegg L.X. et al. Patterns of care in a population-based random sample of patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol*. 2005; 23 (2): 73–81.
13. Tao L., Foran J.M., Clarke C.A. et al. Socioeconomic disparities in mortality after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. *Blood*. 2014; 123(23):3553-3562.

14. Aizer A.A., Chen M.H., McCarthy E.P. et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31):3869–3876.
15. Goldzweig G., Andritsch E., Hubert A. et al. Psychological distress among male patients and male spouses: what do oncologists need to know? *Ann Oncol*. 2010; 21(4):877–883.
16. Tolley K., Morgan G., Cartwright R., Williams R. Economic aspects of non-Hodgkin Lymphoma. *Office of Health Economics*. 1998. 66 p.
17. Smith G., Lopez-Olivo M., Advani P. et al. Financial Burdens of Cancer Treatment: A Systematic Review of Risk Factors and Outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(10):1184–1192.
18. Sehn L.H. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:402–409.
19. van Lenthe F., Mackenbach J.P. Socioeconomic inequalities in health in high-income countries: the facts and the options. Detels R., Karim Q.A., Baum F., Li L. and Leyland A.H. (eds). *Oxford textbook of global public health*, 2020; a 7-a edn, Oxford University Press, Oxford.
20. Saleem S.M. Modified Kuppaswamy. Socioeconomic scale updated for the year 2020. *Indian J Forensic Community Med*. 2020; 7(1):1-3.

Capitolul III

Date generale despre sindromul antifosfolipidic

3.1. Istoricul evoluției dezvoltării sindromului antifosfolipidic

Studierea sindromului antifosfolipidic (SAFL) a evoluat pe parcursul mai multor decenii. Istoricul acestui sindrom ține de la începutul secolului XX, când în anul 1906 August Paul von Wasserman, medic și bacteriolog german, a elaborat metoda serologică de diagnosticare a sifilisului, antigenul (Ag) fiind un extract din ficatul nou-născuților decedați în urma sifilisului congenital (Arachhillage și coaut., 2014).



August Paul von Wasserman (<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=65867>)

Mai târziu, în anul 1907, Karl Landsteiner și colaboratorii săi au demonstrat utilitatea testului în serodiagnosticul sifilisului.

Pe parcursul următorilor ani atenția a fost concentrată asupra elaborării testelor de diagnostic mai puțin complexe și în 1924 Reuben Leon Kahn a prezentat un nou test de floculare. Testul Kahn este mai rapid și mai simplu, poate fi interpretat doar în câteva minute, iar testul biologic Wasserman necesită o perioadă de incubare de cel puțin două zile (Arachhillage 2014). Kahn a descoperit, că la ajustarea temperaturii, concentrației de sare și diluției serice utilizate în testul său, reacția ar putea indica prezența agenților de tuberculoză, malarie sau lepră în proba de sânge. Prin urmare, el a numit-o reacția serologică universală. Carlos Ullman a descris în anul 1928 reacția Wasserman pozitivă la pacienții cu lupus eritimos generalizat (LES). Acest test a fost adoptat, dar sensibilitatea și specificitatea au rămas problematice din cauza lipsei unui antigen standartizat.

O descoperire marcabilă a fost demonstrarea în anul 1941 de către Mary C. Pangborn, cercetător din cadrul Departamentului Sănătate al statului New-York, SUA, a precipitării reactivului activ din inima de bovină, folosind sărurile de $BaCl_2$, care ulterior la tratarea cu NaCl pentru convertirea sărurilor de bariu în sărurile de sodiu, a unui Ag analogic fosfolipidului numit cardiolipin (Arachhillage și coaut., 2014). Cardiolipina în prezent este cunoscută, fiind o

componentă a membranei mitocondriale și nu este specifică doar miocardului. Utilizarea cardiolipinei purificate a permis standartizarea testului și promovarea unor analize mai eficiente, utilizate pentru screeningul populației, în principal testul de microfloculare Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) (Arachhillage și coaut., 2014).

La sfârșitul anilor 1930 și începutul anilor 1940 au avut loc mai multe epidemii de boli infecțioase. Pe parcursul celui de-al II-a război mondial la 75.000 de soldați spitalizați, care nu aveau date epidimiologice și nici clinice de sifilis, a fost constatată pozitivă reacția Wasserman. Seropozitivitatea a fost confirmată și în unele boli infecțioase bacteriene și/sau virale, precum lepra, tifosul, scarlatina, malaria, în stări postvaccinale, posttransfuzionale ș.a. Acest fenomen a obținut denumirea de „reacția biologică Wasserman fals pozitivă”. Această reacție fals pozitivă poate fi de 2 tipuri:

1. Acută – reacția are loc la pacienții care au suportat o infecție non-sifilis și se menține timp de până la șase luni;
2. Cronică – această reacție se menține fals pozitivă stabil timp de ani de zile. Ea poate fi prezentă în cadrul patologiilor cardio-vasculare, hematologice, hepatice, neoplasme, boli autoimune, SAFL.

O dată cu descoperirea testului de imobilizare cu *treponema*, realizată de către Nelson și Mayer în anul 1949, au fost realizate identificarea reacțiilor cronice fals pozitive, deoarece testul dat a fost negativ în cazul infecțiilor acute.

În anul 1952 Moore și Mohr, cercetători ai Universității Johns Hopkins, au publicat în revista *JAMA* o incidență estimată a rezultatelor biologice fals pozitive la 20% de pacienți cu lupus eritematos de sistem, precum și la un număr mai mic de pacienți cu artrită reumatoidă. La fel, în anul 1952 Haserick și Long, iar ulterior în anul 1963 Knight și Wilkinson au constatat, că testele biologice fals pozitive au anticipat uneori manifestările clinice ale bolii de colagen (Hages, 1983). Conform studiului lui Haserick și Long, din 29 de pacienți cu reacția fals pozitivă monitorizați în Clinica Cleveland, 7 (24.3%) bolnavi ulterior au fost diagnosticați cu LES. În cadrul sesiunilor de lucru a Simpozionului Internațional al Dermatovenerologilor din anul 1956, Ledbetter a raportat o incidență de aproximativ 2% a reacțiilor Wasserman fals pozitive asociate bolilor de colagen. Deci, a fost recunoscută asocierea dintre testul biologic fals pozitiv și bolile autoimune.

În anul 1948, C.L. Conley și colaboratorii, au raportat prezența unui anticoagulant la trei pacienți: doi din trei aveau o boală autoimună. Autorii au recunoscut acțiunea anticoagulantului de blocare a conversiei protrombinei în trombină. În anul 1953 cercetătorii Universității John Hopkins, C.L. Conley și R.C. Hartman, au descoperit acest anticoagulant și a fost denumit – anticoagulantul lupic (AL). La acel moment deja era cunoscut faptul, că AL în absența LES, perturbază hemostaza secundară prin blocarea fosfolipidelor procoagulante cu sarcina electrică

negativă de pe suprafața membranei trombocitelor activate. Aceste fosfolipide sunt considerate parte integrată a cascadei de coagulare (Hages, 1983). În unul din multiplele rapoarte prezentate au fost descriși doi pacienți cu LES și o tulburare hemoragică, cu timpul de coagulare și timpul protrombinei parțial activate (TTPa) prelungit. La ambii pacienți a fost constatată reacția biologică Wasserman pozitivă. Acest criteriu al lui Conley și Hartman, a inițiat studiul aprofundat despre mecanismul de acțiune al anticoagulantelor circulante și al anticorpilor împotriva factorilor de coagulare.

Aceste observații au fost completate ulterior cu cele ale lui Frick și Weimer, care în anul 1955 au raportat 3 pacienți cu dovezi convingătoare despre prezența inhibitorilor coagulării. Doi pacienți au avut reacția biologică fals pozitivă, iar la un pacient a fost constatată diateză hemoragică (Arachhillage și coaut., 2014). Legătura cu anticardiolipina a fost demonstrată prin reacția fals pozitivă.

În anul 1957 Laurell și Nilsson au demonstrat, că la electroforeza serică reactivul Wasserman și AL sunt localizați în aceeași regiune a gama-globulinelor. AL este un anticorp imunoglobulină G (IgG) sau imunoglobulină M (IgM) dobândită, care inhibă reacțiile *in vitro* dependente de fosfolipide (Kallanagowdar și coaut., 2016).

Ipoteza lui Frick și Weimer, potrivit căreia mecanismul de acțiune „orientat contra tromboplastinei” era rezonabilă în aceea perioadă istorică și nu atât de departe de adevăr (Ardila-Suarez și coaut., 2016).

În anul 1963 Walter Bowie din SUA, a raportat prezența AL circulant la 8 (72,7%) din 11 pacienți cu LES, dintre care la 3 (37,5%) cazuri în anamnestic au fost date de tromboză venoasă profundă, iar unul din acești 3 pacienți suferea de manifestări cutanate: ulcere ischemice ale picioarelor și livedo reticular.

În anul 1972 Feinstein D. și Rappoport S. au demonstrat, că complicațiile hemoragice se dezvoltă doar în cazul asocierii trombocitopeniei și/sau deficienței protrombinei. Atunci au constat, că doar la 50% din pacienții cu AL este prezent și LES (Mojeico și coaut., 2013). Apoi în anul 1974 Johanson și colegii, au identificat o asociere dintre prezența în circulația sanguină a AL, reacția biologică Wasserman fals pozitivă și tromboză la pacienții cu LES.

Asocierea AL și moartea fetală intrauterină a fost raportată în anul 1975 de Inga Marie Nilsson. În anul 1980 Firkin și colegii săi de la Școala Clinică Universitară Monah din Melburn la fel au sugerat posibilitatea unei asocieri între AL și stoparea sarcinii în evoluție.

La finele anilor '80 ai secolului XX Manoharan a confirmat, că anticorpii antifosfolipidelor în titru mare pot fi prezenți nu doar la pacienții cu LES, dar și la cei cu alte tipuri de colagenoze, boli nereumatologice precum: tumori maligne, infecții, administrarea unor preparate medicamentoase, dar și, deseori, în lipsa unui factor etiologic evident (Mojeico și coaut., 2013).

În anul 1983 Graham Hughes și colaboratorii spitalului Hammersmith au utilizat testul radioimunologic pentru a demonstra, că în 2/3 din probele de ser din cohorta de 65 pacienți cu LES au avut un nivel ridicat de anticardiolipină (aCL), demonstrând o corelație dintre titrul crescut de aCL și istoricul de tromboze la acești pacienți cu LES. Rezultatele acestui studii au fost publicate în Revista britanică *Medical Journal*, revista *Lancet* și ulterior prezentate în cadrul Societății Britanice de Dermatologie. Descrierea din anul 1983 a sindromului antifosfolipidic (SAFL) a fost punctul culminant al unui deceniu de muncă (Renz-Irastorza și coaut., 2010). A fost demonstrat faptul, că cu cât crește titrul aCL, cu atât se mărește riscul trombozelor venoase și/sau arteriale, trombocitopeniei, sarcinilor pierdute (Harris și coaut., 2009). În perioada anilor 1983-1986, Hughes și echipa sa au descris asocierea anticorpilor antifosfolipidici (aFL) cu multiple patologii:

- Tromboza arterială;
- Accidentul vascular cerebral;
- Hipertensiunea pulmonară;
- Livedo reticular;
- Trombocitopenia idiopatică;
- Avorturi recurente ș.a.

Mai semnificativ este faptul, că a fost recunoscută separarea sindromului anticardiolipinic de LES. Inițial G. Hughes a denumit acest sindrom „Sindromul lebedei negre”, ulterior – sindromul antifosfolipidic primar (Buruiană, 2019).

SAFL putea fi stabilit tuturor pacienților care aveau cel puțin una din manifestările clinice și un test de laborator pozitiv: AL, aCL IgG și IgM pozitivi. La începutul anilor '80 echipa lui Hughes, condusă inițial de Harris și Gharavi, a instituit ateliere de colaborare, iar în anul 1984 în cadrul spitalului Hammersmith din Londra a fost organizat Simpozionul Internațional al Sindromului Antifosfolipidic. În anul 1994 în cadrul Simpozionului Internațional din Londra a fost propusă și susținută redenumirea SAFL în sindromul Hughes și a fost creată Fundația Sindromului Hughes (Evtuşenco, 2013).

Pe parcursul următorilor ani au fost perfectate metodele de cercetare specifice SAFL. AL inițial era interpretat precum aFL anionic, care interferează cu complexele tenazei și protrombinazei, iar aprecierea anticorpilor anticardiolipinici ar fi o metodă alternativă de depistare a acestor anticorpi ipotetici. Pe parcursul anilor '90 ai sec. XX a devenit clar, că aceste teste nu detectau aFL anionici, dar antiproteinele cu rol de conjugare a fosfolipidelor (Diaconu, 2013). Testarea ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – test dependent de imunoabsorbția enzimelor, a fost descrisă în anul 1994. Testarea ELISA a aCL detectează anticorpii anti- β 2-glicoproteina-I (β 2-GP-I) și anticorpii antiprotrombină (Diaconu, 2013). În același an este

demonstrat faptul precum, că epitopul aCL va fi atunci, când β 2-GP-I va fi absorbit pe plăcile polioxigenate de polistiren.

În anul 1986, pentru standartizarea testării aCL a fost convocat un atelier internațional de lucru, scopul căruia a fost recomandarea unor parametri de evaluare a nivelului de anticorpi. Pentru aprecierea nivelului anticardioliipinei IgG – unitățile GPL, anticardioliipinei IgM – MGL.

În anul 1992, Ronald Asherson din Cape Town, Africa de Sud, a introdus termenul de SAFL catastrofic, caracterizat prin tromboze în mai multe paturi vasculare mici, cu dezvoltarea insuficienței poliorganice asociate cu mortalitate ridicată.

Pe parcursul evoluției medicinei clinice și a medicinei de laborator a fost demonstrat faptul, că în patogenia SAFL participă nu doar fosfolipidele, dar și unele proteine și cofactori: β 2-GP-I, protrombina, anexina. Datorită acestui fapt, în anul 1994 R. Ronbey propune termenul de „sindrom antifosfolipidic-cofactor” (Mojeico, 2013).

În anul 2000 a fost descrisă cuplarea anticorpilor antiprotrombinici de protrombina expusă fosfatidilserinei imobilizate. În anul 2004, în publicațiile lui Laat, a fost identificat un nou rol important al β 2-GP-I: un feed-back negativ al fibrinolizei – β 2-GP-I blochează angiostatina 4.5 și inhibă proprietatea angiogenă (Arachhillage, 2014). În anul 2005 Kuwana și colaboratorii au demonstrat, că β 2-GP-I poate fi prezentată clonelor preexistente limfocitelor T doar atunci, când este conjugată de fosfolipide (Arachhillage, 2014). S-ar putea ca printr-un proces epitop să se răspândească generarea anticorpilor cu potențial patogen. Orișicare din factorii de coagulare ar putea fi ținta AL (Bettacchioli, 2013).

Aspectul genetic în patogenia SAFL nu poate fi exclus. Polimorfismul 247 VAL/LEU afectează modificarea conformațională a β 2-GP-I și expunerea epitopilor pentru aCL (Ardila-Suarez, 2016; Sanna, 2006).

Începând cu anii '90 au fost inițiate studii clinice despre SAFL pe animale, care au îmbunătățit cunoștințele despre patogenia și diagnosticul acestui sindrom. D. Ware Branch a publicat un caz despre pierderea sarcinii la animale, iar Miri Blanc și Yehuda Shoenfeld au publicat cazuri despre tromboze la femelele însărcinate. Studiile clinice și de laborator sunt actuale și în zilelele de astăzi (Lockskhin și coaut., 2017).

O dezvoltare importantă în studierea SAFL la finele anilor '90 a fost standartizarea criteriilor de diagnostic, care au fost enunțate în cadrul declarației de consens. Au fost definite atât criteriile clinice, cât și criteriile de laborator:

- unul sau mai multe epizoade de tromboză venoasă și/sau arterială;
- morbiditate obstetrică;
- prezența anticorpilor anticardioliipinici IgG;
- prezența anticorpilor anticardioliipinici IgM;

- detectarea anticoagulantului lupic.

Parametrii de laborator este necesar să fie detectați în titru mediu sau mare, cel puțin de 2 ori, cu intervalul de 6 săptămâni.

În anul 2006 criteriile de consens au fost actualizate prin includerea:

- efectuării testelor anti- β 2-GP-I;
- specificarea pragurilor numerice pentru pozitivitatea testelor (Miyakis, 2006).

Ghidul actual al Comitetului Britanic pentru Standarde în Hematologie (BCSH) recomandă criterii comparabile pentru diagnosticul SAFL (Keeling și coaut., 2012).

În concluzie, în evoluția istorică a dezvoltării științei despre anticorpii anticardiolipinici putem evidenția 9 evenimente majore (Lockskhin și coaut., 2017) (figura 25):

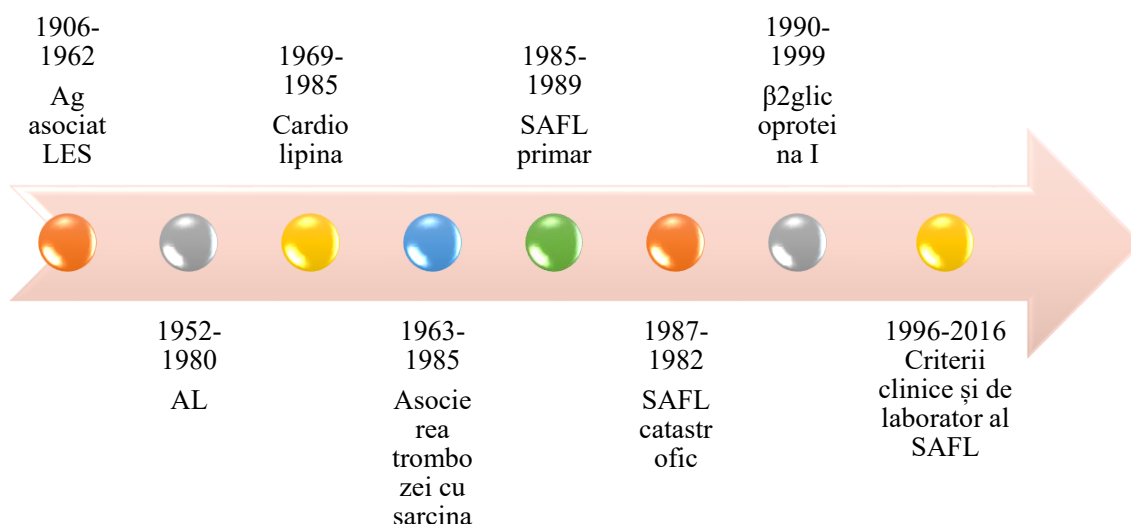


Fig. 25. Cronologia dezvoltării cunoștințelor despre SAFL

Aprecierea cronologiei progreselor în cunoștințele medicale oferă informații utile despre patogeneza, evoluția clinică, diagnosticul și selectarea corectă a conduitei de tratament individualizat (Arachchilage și coaut., 2014). Deși, este constatat un progres evident în studiul SAFL, rămân totuși multe întrebări, care necesită răspuns.

Bibliografie:

1. Manukyan D., Muller-Calleja S., Luchmann R. et al. Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice. *J of Thromb and Haemost.* 2016; 14:1011-20.
2. Mazur M., Mazur-Nicorici L. Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostic și curative. *Curierul medical.* 2012; 3(327):247-251.
3. Arachcillage D., Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology.* 2014; 165(5):609-617.
4. von Wassermann, A.P. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 28. 8. 2022. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=65867>.
5. <https://ro.wikipedia.org> [accesat 20 august 2022]
6. <https://www.whonamedit.com> [accesat 5 iulie 2022]
7. Buruiană S. Istoricul sindromului antifosfolipidic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2019; 4(69): 18-21.
8. Можейко Л.Ф., Терешко Е.В. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, прегравидарная подготовка, ведение беременности, родов и послеродового периода. *Учебно-методическое пособие.* Минск. БГМУ. 2013, pp. 5-8.
9. Hughes G. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus autocoagulant. *Br. Med. J. (clinical research ed.).* 1983; 287:1088-1089.
10. Kallanagowdar C., Chauhan A., Puertilas M. et al. Prevalence and Resolution of Lupus Anticoagulant in Children. *The Ochsner Journal.* 2016; 16(2):172-175.
11. Ardila-Suarez O., Gomez-Puerta J., Khamashta M. Diagnosis of antiphospholipid syndrome: from an historical perspective to the emergence of new autoantibodies. *Medicina Clinica.* 2016; 146(12):555-560.
12. Renz-Irastrorza G., Growthei M., Branch W. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet.* 2010; 376:1498-1509.
13. Sanna G., D'cruz D., Cuadrado M. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America.* 2006; 32(3):465-490.
14. Harris N. History of the Antiphospholipid syndrome. *Rev. Colombiana de Reumatologia.* 2009; 16(4):326-329.
15. Евтушенко И. Соматические и неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. *Медицина неотложных состояний.* 2013; 3(50):133-136.
16. Diaconu C. Sindromul antifosfolipidic. *Viața Medicală.* 2013, <https://www.viata-medicala.ro>.

17. Bettacchioli E., Nafai S., Renaudineau Y. News and meta-analysis anti- β_2 -glycoproteins I antibodies and their determination. *Clinical immunology*. 2013; 205:106-115.
18. Lockskhin M., Harris N. History of the Antiphospholipid Antibody. *Research Gate*. 2017, [https://www](https://www.researchgate.net) researchgate.net.
19. Miyakis S., Lockskhin M., Astsumit A. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J of Thromb and Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
20. Keeling D., Mackie I., Moore G. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2012; 157:17-58.
21. Mazur-Nicorici L. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; p. 320.

3.2. Incidența și prevalența sindromului antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este cel mai des întâlnit tip de trombofilie dobândită (Manukyan și coaut., 2016), dar prevalența și incidența reală ale acestui sindrom nu este cunoscută (Buruiană, 2019). Estimarea frecvenței reale a SAFL este o provocare, având în vedere modificările în definiția criteriilor de clasificare, lipsa standardizării pentru detectarea aFL, diferențele în limitele de laborator și alte dificultăți, cum ar fi confirmarea pozitivității aFL la 12 săptămâni după măsurarea inițială (Dabit și coaut., 2021). Aspectele epidemiologice ale bolii au fost descrise în cohorte de boli specifice, cum ar fi: LES sau accidentul vascular cerebral, dar povara bolii în populația generală rămâne necunoscută (Petri, 2010). Incidența acestui sindrom este estimată de aproximativ 5 cazuri la 100.000 de populație pe an (Loghin-Oprea și coaut., 2021). Prevalența în populația generală a SAFL este de 2-4%. Dintre pacienții diagnosticați cu SAFL, mai mult de 50% prezintă SAFL primar. Anticorpilor antifosfolipidici pot fi apreciați pozitivi la 6% femei cu morbiditatea sarcinii, la 13,5% pacienți cu accident vascular cerebral, la 11% bolnavi cu infarct miocardic și mult mai rar în 9,5% cazuri la pacienții cu tromboze venoase profunde independent de localizarea anatomică (Durcan și coaut., 2017). Aproximativ 10% din aceștia sunt diagnosticați ulterior cu o boală autoimună (Harris, 2004).

Conform datelor expuse de Unlu și coautorii, aproximativ la 30-40% de pacienți ce dezvoltă Lupusul eritematos de sistem, sunt apreciați anticorpilor antifosfolipidici cu predominarea anticorpilor anticardiolipinici – în 17-40% cazuri și a anticoagulantului lupic – în 11-30% cazuri. Mortalitatea prin SAFL este de 5%, fiind cu 50-80% mai mare decât populația generală (Cervera și coaut., 2014; Dabit și coaut., 2021). Rezultatele proiectului de studiu Euro-Phospholipid, care a inclus o cohortă prospectivă bazată pe mai multe centre de referință, a demonstrat, că rata de supraviețuire la 10 ani a fost de 90,7%, iar raportul global de mortalitate standardizat neajustat a fost de 1,8 (Cervera și coaut., 2014).

Bibliografie:

1. Xourgia E., Tektonidou Maria G. An Update on Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2022; 23(12):84.
2. Barilaro G., Espinosa G., Cervera R. The antiphospholipid syndrome. Review Article. *Revista Colombiana de reumatologia.* 2021; 28(S2):166-176.
3. Kungwankiattichai S., Nakkinkun Y., Owattanapanich W., Ruchutrakool T. High Incidence of Antiphospholipid Antibodies in Newly Diagnosed Patients With Lymphoma and a Proposed aPL Predictive Score. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620928392.
4. Manukyan D., Muller-Calleja S., Luchmann R. et al. Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice. *J. of Thromb and Haemost.* 2016; 14: 1011-20. ISSN 1538-7836.
5. Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus.* 2010;19(4):419-423.
6. Guadalupe B., Guzmán-Silahua S., Sinaí-del-Carmen R. et al. Antiphospholipid Antibodies and Lipids in Hematological Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(8):2-13.
7. Veneri D., Ambrosetti A., Franchini M. et al. Remission of severe antiphospholipid syndrome associated with non-Hodgkin's B-cell lymphoma after combined treatment with rituximab and chemotherapy. *Haematologica.* 2005; 90 Suppl(Suppl): ECR37.
8. Miesbach W., Asmelash G., Puetz B. et al. Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome in Patients with Malignancies. *Blood.* 2004;104 (11): 4039.
9. <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4039.4039>. [accesat 28 august 2022]
10. Liozon E., Loustaud V., Jauberteau M. et al. Non-simultaneous malignant lymphoma and antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne.* 2001; 22(4):360-70.
11. Loghin-Oprea N., Mazur-Nicorici L. SAFL – definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea. *Sindromul antifosfolipidic.* Compendiu. Chișinău, Ed. Impressum. 2021: 26-31.
12. Buruiană S. Istoricul sindromului antifosfolipidic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2019; 4(69): 18-21.
13. Harris E.N., Khamashta M. Anticardiolipin Test and the Antiphospholipid (Hughes) Syndrome: 20 Years and Counting. *J Rheumatol.* 2004; 31:2099-2101.
14. Durcan L., Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases.* 2017; 17-30.
15. Unlu O., Domingues V., de Jesus G. et al. Definition and Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. *Antiphospholipid syndrome.* 2017; 147-169.

16. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G. et al. Morbidity and mortality in the Antiphospholipid Syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 74(6):1011-1018.
17. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for primary antiphospholipid syndrome. Part II: Obstetric antiphospholipid syndrome. Recommendations for more specifically non-Hodgkin's lymphoma, in comparison with the general population. 2020. Vol. 16. Issue 2. P2., pages 133-148. DOI: 10.1016/j.reumae.2018.11.013.
18. Dabit J.Y., Valenzuela-Almada M.O., Vallejo-Ramos S. et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23:85.

3.3. Rasa, etnia și sexul în sindromul antifosfolipidic

Distribuția rasială a SAFL este studiată insuficient. Rezultatele studiilor epidemiologice sunt influențate de aplicarea diferitor metodologii și criterii de includere a pacienților. Pot fi formulate doar unele concluzii în baza rezultatelor diferitor studii clinice despre SAFL, în care a fost reflectată și incidența lui printre diferite etnii în funcție de țara în care s-a petrecut studiul respectiv. Astfel, SAFL a fost diagnosticat în 44-88% cazuri la pacienții europeni, în 17-46% cazuri la pacienții asiatici, în 7-53% cazuri la bolnavii hispanici (Chingazola și coaut., 2015). Migrația geografică poate fi considerată un impediment evident pentru calitatea rezultatelor cercetărilor incidenței SAFL printre diferite etnii. Odată cu creșterea actuală a migrației geografice și amestecarea între grupuri geografice și etnice, este important să luăm în considerare aceste variabile în interpretarea studiilor viitoare (Loghin-Oprea și coaut., 2021).

Bolile autoimune de sistem tind să se dezvolte mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie sau de vârstă reproductivă (Nusbaum și coaut., 2020). Conform rezultatelor studiilor, care au reflectat inclusiv și aspectele SAFL în funcție de gender, denotă o frecvență absolut contradictorie. De exemplu, studiile Piemont și Euro-Fosfolipide, demonstrează o prevalență mai mare a SAFL printre femei (70%) (Bertero, 2012, Cervera, 2015). Studiul englez CPRD a demonstrat, că raportul dintre femei și bărbați cu SAFL și cu LES a fost de 10:1, iar SAFL fără LES același raport a constituit 4:1 (Rodziewicz, 2019). În Argentina, Luissi și colab. au observat, că SAFL s-a dezvoltat de 2 ori mai frecvent la femei decât la bărbați (2:1), iar în 85% cazuri a fost stabilit diagnosticul de SAFL primar (Luissi, 2017). Particularitățile incidenței SAFL în funcție de gender și vârstă, demonstrează o diferență evidentă în două extreme de vârstă: copii și persoanele în etate. SAFL la copii se dezvoltă cu aceeași frecvență la fete și băieți (1:1), în timp ce la vârstnici, SAFL a fost apreciat mai frecvent la bărbați decât la femei (Soybilgic și coaut., 2020; Grimaud și coaut., 2019). Incidența SAFL în Coreea în perioada anilor 2007-2017 a fost diferită în funcție de grupele de vârstă și gender, în funcție de asocierea cu alte patologii autoimune. Respectiv, incidența SAFL primar a fost mai mare, decât cea a SAFL secundar independent de gender. Mai mult, SAFL secundar a fost asociat nu doar cu LES, dar și cu artrita reumatoidă (Jae-Joon și coautorii, 2020).

Bibliografie:

1. Chingazola C., Andreoli L., de Jesus G. et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus*. 2015; 24:980.
2. Loghin-Oprea N., Mazur-Nicorici L. SAFL – definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 26-31.
3. Nusbaum J.S., Mirza I., Shum J. et al. Sex differences in systemic lupus erythematosus: epidemiology, clinical considerations, and disease pathogenesis. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(2):384–94.
4. Bertero M.T., Bazzan M., Carignola R. et al. Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile. *Lupus*. 2012; 21(7):806–9.
5. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1011–8.
6. Rodziewicz M.D.C.D., Gulliford M., Hazra M. The epidemiology of the antiphospholipid syndrome in the UK, 1990 – 2016 [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019; 71(suppl 10).
7. Luissi A.S.M., Grande R., Posadas M. Burden of antiphospholipid syndrome in a Thromboembolic Disease Registry [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017:69.
8. Soybilgic A., Avcin T. Pediatric APS: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(3):9.
9. Grimaud F., Yelnik C., Pineton de Chambrun M. et al. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(6):1006–10.
10. Hwang J., Shin S., Kem Y. et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(5): e35.

Capitolul IV

Semnificația clinică a sindromului antifosfolipidic

4.1. Definiția și principiile de clasificare ale sindromului antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic reprezintă o boală multisistemică, autoimună, care se caracterizează printr-o gamă largă de manifestări vasculare și obstetricale asociate cu dereglări ale hemostazei, preponderent tromboze, și inflamatorii induse de anticorpii antifosfolipidici (Mazur-Nicorici și coaut., 2021). Reprezintă o stare de hipercoagulabilitate (trombofilie) dobândită, indusă prin mecanism autoimun, prin intermediul proceselor declanșate de sinteza aFL. SAFL se poate întâlni sub mai multe forme (tabelul 19).

Tabelul 19. Clasificarea SAFL

Tipul SAFL	Particularitățile tipului SAFL
Primar	apare în absența altor patologii autoimune (Garabajiu, 2021)
Secundar	pacientul prezintă asociat o boală autoimună (cel mai frecvent lupus) sau o altă condiție ce determină formarea anticorpilor antifosfolipidici (infecții, tumori etc.) (Loghin-Oprea, 2021; Mazur-Nicorici și coaut., 2021)
Catastrofic	manifestări severe, evoluție gravă, cu afectarea a două sau trei organe, frecvent asociat cu microangiopatie trombotică și mortalitate însemnată (în jur de 50%) (Cervera și coaut., 2021)
Seronegativ	sunt prezente tromboze caracteristice, macro- sau microangiopatice, dar lipsesc anticorpii utilizați ca criteriu de clasificare (Cebanu și coaut., 2021; Vetrilă, 2021)

Pe parcursul evoluției istorice a dezvoltării științei despre SAFL au fost elaborate mai multe sisteme de clasificare a SAFL, ultimul datând cu anul 2006, cunoscut ca și criteriile revizuite de la Sydney, care include criterii clinice și paraclinice. Se stabilește diagnosticul de SAFL atunci, când se confirmă cel puțin un criteriu clinic (tromboză sau manifestări obstetricale) și un criteriu de laborator (AL, aCL sau ab2GPI). Monitorizarea și efectuarea în dinamică a cercetărilor de laborator minimizează riscul rezultatelor false. Rezultatele de laborator trebuie revizuite și interpretate în comun cu un patolog clinician și un clinician din domeniu.

Un diagnostic exact al sindromului antifosfolipidic este important, deoarece trombiile /cheagurile de sânge formați în cadrul SAFL pot avea consecințe grave. Astfel, diagnosticul SAFL se bazează pe rezultatele unor analize de sânge specifice și pe o evaluare medicală. Dacă se suspectează SAFL, pacientul necesită de obicei a fi trimis la un consult specializat la hematolog și reumatolog.

Criterii clinice

1. **Tromboza vasculară** – unul sau mai multe episoade de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici, în oricare țesut sau organ, confirmat prin metode imagistice, examinare Doppler sau examen histopatologic, cu excepția trombozei venoase superficiale. Pentru confirmarea histopatologică, tromboza trebuie să fie prezentă fără aspect semnificativ de inflamație.
2. **Manifestări obstetricale** – unul sau mai multe decese de feți, morfologic normali, în primele 10 săptămâni de gestație, confirmat prin ultrasonografie sau examen direct; una sau mai multe nașteri premature a unor nou-născuți, înainte de a 34-a săptămână de sarcină, din cauză de eclampsie sau preeclampsie severă, definite conform criteriilor uzuale, manifestări recunoscute de insuficiență placentară; unul sau mai multe avorturi spontane înaintea săptămânii a 10-a de gestație, cu anomalii morfologice sau hormonale parentale, cu excluderea celor cromozomiale.

Criterii de laborator

1. aCL IgG sau IgM, în ser sau plasmă, în titru mediu sau mare (> 40GPL sau MPL, sau > 99 percentile), în două sau mai multe cercetări la cel puțin 12 săptămâni, apreciați printr-un test ELISA standardizat;
2. AL prezent în plasmă, în două sau mai multe cercetări la cel puțin 12 săptămâni, evidențiat printr-o metodă agreată de organizații internaționale abilitate;
3. Anticorpi anti-β2-Gp-1 IgG sau IgM în ser sau plasmă (> 99 percentile), în două sau mai multe cercetări la cel puțin 12 săptămâni, evidențiați printr-un test ELISA standardizat.

Au trecut 14 ani de când în cadrul sesiunilor de lucru a congresului internațional privind aFL a generat o nouă clasificare pe baza cercetărilor ample recente în domeniu. În prezent, este necesară actualizarea clasificării internaționale SAFL, luând în considerare includerea de noi criterii clinice, cum ar fi nefropatia legată de aFL, precum și noi specificități standardizate de anticorpi (de exemplu, anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombină) cu adoptarea unui standard, sistem de scor care poate stratifica pacienții cu SAFL (El Hasbani și coaut., 2021). Criteriile de clasificare pentru SAFL generează discuții, cu o impresie tot mai mare, că anumiți pacienți, care nu îndeplinesc aceste criterii, ar putea fi excluși în mod inadecvat din clasificare. Este important de luat în considerare prezența caracteristicilor non-criteriale, deoarece acestea sunt asociate cu profiluri clinice și de laborator specifice, risc crescut de recidivă și necesitatea de terapii suplimentare (Guédon și coaut., 2022).

Bibliografie:

1. Erkan D., Ortel Thomas L. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. Literature Review current through: Jul 2022 <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-antiphospholipid-syndrome#H1>
2. Loghin-Oprea N., Mazur-Nicorici L. SAFL – definiție, epidemiologie, sexul, rasa, cauzele și predispoziția genetică. Morbiditatea și mortalitatea. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 26-31.
3. Garabajiu M. Sindromul antifosfolipidic primar. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 159-167.
4. Mazur-Nicorici L., Grib L. Sindromul antifosfolipidic secundar. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 168-171.
5. Cervera R., Mazur-Nicorici L. Sindromul antifosfolipidic catastrofic. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 172-194.
6. Cebanu M., Mazur M. Criteriile de clasificare a Sindromului antifosfolipidic. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 32-65.
7. Vetrilă S. Sindromul antifosfolipidic seronegativ. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 212-221.
8. Devreese K., Pierangeli S., de Laat B. et al. Subcommittee on Lupus Anticoagulant / Phospholipid / Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:792–5.
9. Devreese K.M.J., Ortel T.L., Pengo V. For the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholip ID Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809–13.
10. Hasbani G., Taher A., Sciascia S. Antiphospholipid syndrome: the need for new international classification criteria. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021; 17:4, 385-394.
11. Guédon A.F., Catano J., Ricard L. et al. Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24:33.
12. Mazur-Nicorici L. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; p. 320.

4.2. Etiologia și patogenia sindromului antifosfolipidic

Etiologia SAFL este multifactorială și nu întotdeauna se poate defini cu exactitate factorul etiologic propriu-zis. În funcție de posibilul factor etiologic au fost propuse o serie de ipoteze pentru explicarea patofiziologică a implicării celulare, moleculare și genetice în SAFL (De Carolis și coaut., 2020).

Majoritatea cazurilor de SAFL sunt sporadice, ceea ce înseamnă, că se dezvoltă la persoanele fără istoric familial agravat (Yuan și coaut., 2022). Rareori, au fost raportate cazuri la mai mulți membri ai familiei, cu toate acestea, SAFL nu are un model clar de moștenire. Mai mulți factori genetici și de mediu au un impact în determinarea riscului de a dezvolta sindromul antifosfolipidic (Ciobanu E., Croitoru C., 2021). Anumite aberații genetice (polimorfisme) în câteva gene au fost găsite la persoanele cu SAFL și pot predispuce la sinteza de anticorpi specifici, care pot induce evenimente trombotice. Mai multe rapoarte au sugerat asocieri genetice cu alelele HLA clasa II în SAFL și doar doi loci genetici din afara regiunii HLA (STAT4 și C1D) au atins pragul pentru nivelul de semnificație la nivelul întregului genom (Ortiz-Fernández și coaut., 2019). Cu toate acestea, contribuția acestor modificări genetice la dezvoltarea afecțiunii este neclară.

Există un risc crescut de sinteză eronată a aFL în diferite infecții, în special în infecțiile virale. Anticorpi antifosfolipidici pozitivi au fost apreciați la pacienții ce dezvoltau infecții virale, agentul patogen al cărora a fost virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane, virusul Ebstein-Barr. Cei mai răspândiți anticorpi aPL au fost apreciați aCL (55 studii, 91,7%) și anti-β2 GPI (19 studii, 31,7%), iar AL a fost pozitiv în opt studii (13,3%). Diferite studii au demonstrat sinteza diferitor tipuri de aFL în funcție de tipul de infecție. De exemplu, aCL IgM au fost apreciați cel mai frecvent la pacienții infectați cu virusul hepatitei B (Huh și colabor., 2011). Niciun studiu nu a comparat riscul de infecții în funcție de titruri mari sau scăzute de aCL. Într-o revizuire sistematică și o meta-analiză mai recentă a studiilor observaționale, care au inclus 73 de publicații din 60 de studii clinice, HIV și VHC au fost cel mai frecvent raportate ca infecții cu asocierea sintezei aFL (Abdel-Wahab și coaut., 2018).

Risc sporit de sinteză a aFL prezintă și dezvoltarea infecțiilor bacteriene induse de streptococ, *coxiella burnetti*, *mycobacteria tuberculozei*. Asocierea cu infecțiile bacteriene a fost recunoscută pentru prima dată în sifilis. Infecțiile streptococice, *coxiella burnetti* sunt asociate mai frecvent cu titruri crescute de aCL (Wang și coaut., 2020).

De notat, că rar activarea mecanismelor autoimune a fost asociată cu infecții parazitare și micotice. Infecțiile parazitare mai frecvent descrise cu asocierea sintezei aFL sunt malaria, leishmanioza viscerală și toxoplasmoza sistemică (Albouda și coaut., 2022). Abdel-Wahab și coaut. în cadrul revizuirii sistematice și a meta-analizei publicațiilor, care au reflectat factorul

infecțios drept factor declanșator al SAFL, a demonstrat o frecvență joasă a asocierii acestui sindrom infecțiilor micotice (aproximativ în 2,2% cazuri).

Relația dintre cancer și sinteza aFL este bine cunoscută, sugerând posibilitatea asocierii anomaliilor imunologice. Prevalența aFL (AL și aCL) a fost determinată semnificativ mai mare în cadrul studiului de cohortă desfășurat în Italia la pacienții cu limfom malign (27,0% vs 8,0%; $p=0,008$), decât prevalența aFL în lotul de control ($n=100$). Bazan și colab. au raportat în studiul lor o prevalență a aFL în 24% cazuri, dintre care aCL – în 12,14% cazuri, AL și anti- $\beta 2$ -GP-I au fost apreciați cu aceeași frecvență (a câte 5,8% cazuri, respectiv). În LNH agresive, prevalența aFL a constituit 41%, serotipul cel mai răspândit fiind anticorpul anti- $\beta 2$ -GP-I (86 de pacienți).

Persoanele testate pozitiv în mod repetat pentru oricare dintre aFL, dar nu au avut tromboză sau avorturi spontane recurente, sunt numiți purtători antifosfolipidici. Acești indivizi prezintă un risc mai mare de a dezvolta un eveniment trombotic decât populația generală. Riscul este deosebit de mare la persoanele triplu-pozitive.

Fosfolipidele sunt localizate în membrana celulară, precum și în plasmă. Fosfolipidele anionice „cu sarcină electrică negativă”, precum fosfatidilserina, fosfatidilinozitolul și cardiolipinele sunt localizate pe partea internă a membranei celulare, iar în procesul de activare celulară sunt expuse la exteriorul membranei (Cobeț, 2021). Această expunere în exterior are un rol important în stimularea patologică a autoanticorpilor, prin formarea de noi conexiuni ale fosfolipidelor recunoscute de sistemul imun drept conformări neoantigenice (Hamaliaka, 2013). Cardiolipina este un fosfolipid acid, derivat din glicerol și a fost pentru prima dată izolată în anul 1941 din cordul bovin, de unde provine și denumirea sa (Oemer, 2020).

$\beta 2$ glicoproteina I ($\beta 2$ -GP-I), numită și apolipoproteina H, este sintetizată în ficat, placentă și circulă în sânge la o concentrație de aproximativ 4-5 μM . Aparține familiei proteinelor de control al complementului (Pelkmans și colab., 2012) și constă din 326 aminoacizi, structurați în 5 domenii. În prezența fosfolipidelor anionice, conformația circulară a proteinei se desfășoară, expunând determinanți antigenici (Van și colab., 2011).

Fosfolipidele cu sarcina electrică negativă formează complex cu sectoarele cu sarcină electrică pozitivă a $\beta 2$ -GP-I. Acest complex ($\beta 2$ -GP-I+fosfolipid), de obicei rapid, este supus proteolizei, dar în condiții patologice circulă timp îndelungat în circulația sanguină, inducând activarea CD4^+ a limfocitelor T și sinteza autoanticorpilor (Hamaliaka, 2013). Ar fi posibil ca, printr-un proces epitop să se răspândească generarea anticorpilor cu potențialul domeniul I patogenetic. Ținta anticoagulantului lupic foarte frecvent este $\beta 2$ -GP-I (Jayakody și colab., 2014; Bettacchioli și colab., 2019), exprimată pe suprafața celulelor endoteliale și a trombocitelor (Asiful și colab., 2019). $\beta 2$ -GP-I se unește cu endoteliocitele vasculare prin intermediul anexinei V, care este un receptor endotelial pentru factorul tisular activator al plasminogenului, care este inițiatorul

cheie al căii de coagulare extrinsecă (Cobeț, 2021). Autoanticorpul anti- β 2-GP-I pot induce semnalizare cu ajutorul unui complex multiproteinic pe suprafața celulelor endoteliale reprezentate de anexina (cuplată de β 2-glicoproteină-I), receptor de tip 4, calreticulină și nucleolină. Conexiunea interdependentă dintre β 2-GP-I și anticorpul aFL cu endoteliocitele induce modificarea proprietăților endoteliocitelor, care pot fi numite precum proinflamatoare, procoagulante (Cobeț, 2021).

Stresul oxidativ are un impact direct în structura și funcția β 2-glicoproteinei-I la pacienții cu SAFL. Nivelul β 2-glicoproteinei-I din plasmă, în forma oxidată, a fost semnificativ mai mare la pacienții cu SAFL, decât la pacienții doar cu boală autoimună, cu sau fără aFL persistenți, pacienți cu tromboză vasculară fără aFL și voluntarii sănătoși (Ioanou și coaut., 2011). Cuplarea β 2-GP-I de celulele endoteliale protejează împotriva leziunilor celulare induse de stresul oxidativ, dar legarea anticorpului fixează β 2-GP-I în această conformație deschisă pe suprafața fosfolipidelor la o varietate de receptori (de exemplu, anexina A2 și GP1b α) pe diferite tipuri de celule, precum, endoteliocitele capilare, monocitele, trofoblaștii și trombocitele (Green, 2021). Nivelurile plasmatice ale complexelor lipoproteinelor cu masa moleculară mică (LDL) oxidate de β 2-glicoproteină-I sunt crescute la persoanele cu SAFL în comparație cu martorii sănătoși (Green, 2021).

Anticorpul anti- β 2-GP-I manifestă specificitate selectivă pentru domeniile β 2-GP-I. Ei recunosc doar un singur domeniu al proteinei β 2-GP-I, spre deosebire de anticorpul din sindromul antifosfolipidic care țintesc mai multe situsuri ale aceleași proteine (Chitimus, 2018). Anticorpul produs anti- domeniul I al β 2-GP-I sunt estimați cel mai frecvent. β 2-GP-I circulară se atașează de membrana fosfolipidică anionică a plachetelor și se transformă în β 2-GP-I în formă de J (desfășurată) (Koliada și coaut., 2014). Complexul anti- β 2-GP-I a fost propus să interacționeze cu glicoproteina (GP) Ib a GPIb / V / IX (Betts și coaut., 2013) și receptorul 2 al apolipoproteinei E (ApoER2) (Koliada și coaut., 2014). Legarea complexului cu receptorii conduce la activarea proteinelor kinazei B (Akt) -mediate și / sau căi comune, determinând secreția de granule, sinteza de tromboxan A2 (TXA2), activarea integrinei și, ulterior, formarea cheagului sangvin. Factorul plachetar 4 din α granulele secretate interacționează cu complexul anti- β 2-GP-I (Yik și coaut., 2016). Activarea receptorilor trombocitari conduce la adeziunea, agregarea trombocitelor, activarea proteinelor kinazei, secreția granulelor, activarea integrinei, sinteza de tromboxan A2 și, în final, formarea cheagului.

Anticoagulantul Lupic este un ansamblu de anticorpi sintetizați de sistemul imun al organismului împotriva fosfolipidelor (adesea încărcate negativ, mai puțin frecvent neutre) – lipide complexe, care se găsesc în structura membranei celulare.

Rezultatele cercetării publicate de Galli, au demonstrat rolul AL fiind factor de risc trombotic bine stabilit (Devresse și coaut., 2018), dar în același timp este și un factor de risc în dezvoltarea hemoragiilor, prin sinteza de anticorpi antifosfatidilserină /protrombină (Murphy și coaut., 2020). Prezența AL în sângele pacientului este un factor de risc protrombotic mai mare decât detectarea aCL și /sau a β 2-GP-I. Ținta AL sunt factorii de coagulare din plasmă, cuplați de fosfolipidele membranare cu sarcina electrică negativă ale celulelor sanguine și fosfolipidelor circulante din plasmă (Папаян, 2016). Un test pozitiv de AL poate fi cauzat de anticorp antifosfolipidic direcționat împotriva β 2-GP-I, protrombină sau alte antigene mai puțin frecvent identificate (Charturvedi și coaut., 2015). Acțiunea AL mediată prin interacțiuni cu β 2-GP-I conferă un risc mai mare de tromboză, decât cele datorate anticorpilor anti-protrombină (Charturvedi și coaut., 2015). Acest fapt a fost confirmat într-un studiu recent: prezența AL dependent de β 2-GP-I induce complicații trombotice, în timp ce nu a existat o frecvență crescută de tromboză la un grup de 33 de pacienți cu AL, care nu depinde de β 2-GP-I (Charturvedi și coaut., 2015).

Reiterăm, aCL sunt anticorpi formați contra fosfolipidelor membranelor celulare și reprezintă fracția principală a anticorpilor la fosfolipide. Un anumit nivel de autoanticorpi față de cardiolipin este prezent în sânge și la oamenii sănătoși, dar când crește, apare o stare calitativ nouă în sistemul hemostatic prin reacționarea cu fosfolipidele membranare ale trombocitelor și celulelor endoteliale vasculare, cauzând distrugerea acestora și promovarea apariției tromboembolismului. Conținutul aCL din sânge poate fluctua atât în mod spontan, cât și ca răspuns la orice proces patologic din organism. aCL se combină cu fosfatidul cardiac, fosfatidil serina sau fosfatidil inozitolul (Wang și coaut., 2019).

În cadrul patogeniei SAFL există posibilitatea sintezei de anticorpi anti-proteina C sau proteina S. aCL se cuplează cu proteina S sau cu proteina C doar în prezența cardiolipinei și a β 2-GP-I, ceea ce condiționează micșorarea nivelului proteinei S și proteinei C libere din circulația sanguină. Acest fapt este un mecanism patogenetic protrombogen la pacienții cu SAFL (Алигаджиев, 2019).

Anexina 5 protejează fosfatidilserina, formând un carcas de protecție. Acest fapt condiționează un efect anticoagulant în caz de activare a trombocitelor, inhibând factorii de coagulare VII și IX (Charturvedi și coaut., 2015). Anexina 5 inhibă activitatea canalului de calciu și are un rol potențial în transducția semnalului celular, inflamație, creștere și diferențiere. Printre toate tipurile de anexine, A5 este cunoscută pentru capacitatea sa de a se autoasambla în prezența Ca^{2+} în rețelele 2D pe membranele, care conțin fosfatidilserină (Yi și coaut., 2020). Ea este legată de membranele celulare, care expun fosfolipidele încărcate negativ într-un mod dependent de Ca^{2+} (Yi și coaut., 2020). Este considerată o proteină importantă cu rol de anticoagulare

placentară, un anticoagulant- α vascular, endonexină II, lipocortină V, proteină placentară 4 și ancorină CII. Gena anexinei 5 se întinde pe 29 kb, conținând 13 exoni, și codifică un singur transcript de aproximativ 1,6 kb și un produs proteic cu o greutate moleculară de aproximativ 35 kDa.

Anticorpzii sintetizați împotriva anexinei 5 sunt de tipul IgG și IgM. Anticorpzii anti-anexina V sunt de așteptat să conducă la evenimente trombotice și vaso-ocluzive prin blocarea efectelor anexinei V, deoarece ei o vor liza de pe suprafața trofoblastului și endoteliocitului, ce va induce o hipercoagulare cu dezvoltarea complicațiilor trombotice (Алигаджиєв, 2019; Biljir și coaut., 2019).

Protrombina este factorul II de coagulare, dependent de vitamina K, este secretat de către hepatocite. Ea asigură formarea complexului protrombinic din factorii de coagulare Va, Xa și fosfolipide, care asigură scindarea protrombinei până la trombină, cu transformarea ulterioară a fibrinogenului în fibrină (Алигаджиєв, 2019). Anticorpzii sintetizați împotriva protrombinei sunt la fel de tipul IgG și IgM, și ei direct inhibă activitatea acestui factor de coagulare (Алигаджиєв, 2019). Protrombina este un cofactor al activității anticoagulantului lupic (Алигаджиєв, 2019).

Deci, SAFL este posibila disfuncție concomitentă a hemostazei, fibrinolizei, endoteliului și plachetelor sangvine. Continua activare plachetară și endotelială prezentă în SAFL determină un statut procoagulant, prin creșterea nivelelor serice ale moleculelor de adeziune. Probabil cea mai acceptată ipoteză este aceea, că anumiți aFL activează plachetele precum și alte celule, și declanșează tromboza (Green, 2021).

Este propus un scenariu în două etape („two-hits”):

- I. activarea inițială subclinică, precum cea a plachetelor, determină expunerea unor suficiente fosfolipide anionice care să favorizeze fixarea β 2-GPI, a anticorpilor anti- β 2-GP-I sau a altor aFL;
- II. activarea celulară completă, posibil legată de receptorii Fc.

Riscul este mai mare pentru prezența AL, decât pentru prezența anticorpilor aCL, dar când aFL este mare și riscul de tromboză este mare.

Efactori ai unei stări protrombotice în SAFL sunt prezentați în figura 26:

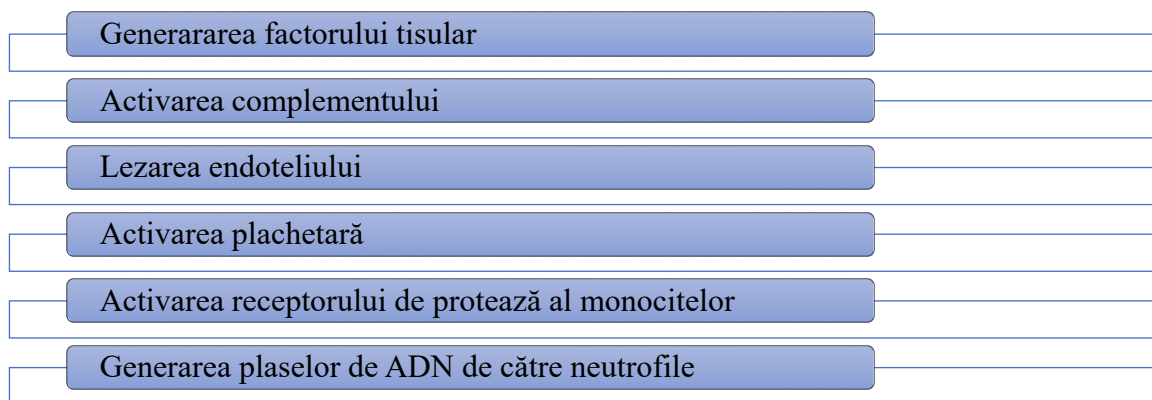


Fig. 26. Efectorii stării protrombotice în SAFL

Rolul β 2-GP-I în mecanismul procoagulant este:

- Inhibă adenozin difosfatul și secreția de serotonină din agregatul plachetar (Yik și coaut., 2016);
 - Factorul plachetar 4, facilitează dimerizarea β 2-glicoproteinei-I, sporind formarea complexelor imune patogene pe suprafața trombocitelor (Yik și coaut., 2016);
 - β 2-GP-I este un mediator al activării și eliberării factorului de coagulare von Willebrand (vWF). β 2-GP-I se leagă la domeniul A1 al vWF. Această legătură de afinitate scăzută permite formarea punților de disulfură între β 2-GP-I și vWF. Astfel, punțile disulfurice previn activarea plachetară mediată de vWF și protejează potențialul clivaj al vWF de către proteaza vWF. Acest fapt permite autoanticorpilor anti- β 2-glicoproteină-I să inducă la potențarea activării plachetare, la eliberarea de tromboxan A2 și la o creștere a aderenței plachetare (McDonnell și coaut., 2020);
 - Prin intermediul feedbackului negativ al fibrinolizei extrinseci β 2-GP-I leagă angiostatina 4.5 și îi inhibă proprietatea angiogenă (Jayakody și coaut., 2014);
 - β 2-GP-I este un regulator al complementului;
 - Inhibă activarea proteinei C cu acțiune fiziologică anticoagulantă;
 - Inhibă activitatea antitrombinei III, care este inhibitorul factorilor de coagulare IXa, Xa, trombinei
 - Activează degranularea neutrofilelor;
 - β 2-GP-I este implicat în mai multe căi de coagulare, însă aceste efecte rămân a fi elucidate.
- Mecanismele de influență ale AL asupra sistemului de hemostază sunt:
- Activează complexul glicoproteina IIb / IIIa și exprimă CD63 reglat pe trombocite, precum și niveluri ridicate de P selectină solubilă și vezicule extracelulare derivate din plachete în plasmă;
 - Inhibă activitatea protrombinei, factorilor de coagulare X și V;

- Micșorează sinteza prostaciclinei de către endoteliocite – consecința inhibării fosfolipazei A2 și proteinei S (Yik și coaut., 2016; Krilis și coaut., 2021).

Mecanismele posibile ale **anticorpilor anticardiolipinici**, care provoacă tromboză, sunt următoarele:

- aCL interacționează cu fosfolipidele membranare ale trombocitelor sau celulelor endoteliale vasculare, inhibând sinteza prostaciclinei în celulele endoteliale vasculare (Yik și coaut., 2016; Алигаджиєв, 2019);
- aCL amplifică expresia factorului tisular de pe suprafața celulelor endoteliale și monocitelor din circulația sanguină, inducând adhezia leucocitelor către celulele endoteliale, activând sinteza citochinelor proinflamatorii și a prostaglandinei E2;
- aCL atrag monocitele în peretele vasului și induce aderența lor la celulele endoteliale, care este mediată de moleculele de adeziune, precum ar fi: molecula de aderare a celulelor intercelulare-1, molecula de aderare a celulelor vasculare-1 și E-selectina (Wang și coaut., 2019);
- Endoteliocitele activate eliberează în cantități mari factorul vWF și fibronectina cu inițierea căii intrinseci a cascadei de coagulare (Wang și coaut., 2019);
- Scade activitatea antitrombinei III (Wang și coaut., 2019);
- După ce aCL afectează celulele endoteliale vasculare, eliberarea activatorului de plasminogen este redusă, crescând astfel tendința de tromboză (Yik și coaut., 2016);
- aCL IgG provoacă, de asemenea, o afectare imună directă a celulelor endoteliale, declanșând aderența plachetară, agregarea și activarea factorului XII. aFL prin activarea sintezei tromboxanului, scăderea activității prostaciclinei, va duce la vasoconstricție și amplificare a activității procoagulante, precum și la acțiunea asupra endoteliului vascular cu activarea ulterioară a lui sau lezarea lui (Yik și coaut., 2016);
- Inhibarea fibrinolizei și substituirea anticoagulantului fiziologic (anexina 5) de pe elementele membranei celulare cu sarcină electrică negativă de către aCL condiționează inhibarea sistemului anticoagulant (Bradacova și coaut., 2021),
- aCL inhibă reglarea trombinei, reduce activarea proteinei C și crește activitatea de coagulare a sângelui in vivo, promovând astfel tromboza (Yik și coaut., 2016);
- Dereglează formarea complexului protrombinaactivator, care constă din factorii de coagulare X și V, fosfolipide, trombocite și calciu (Алигаджиєв, 2019).

În urma studierii literaturii de specialitate putem deduce, că în cadrul patogeniei SAFL, prin sinteza eronată a aCL, sunt implicate diverse mecanisme, disfuncția cărora va amplifica efectul procoagulant al sistemului de hemostază (figura 27.).

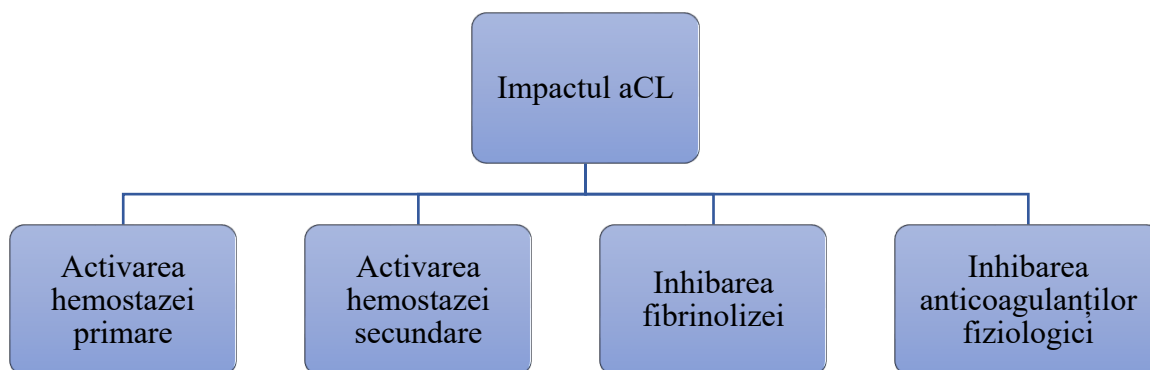


Fig. 27. Impactul sintezei anticorpilor anticardiolipinici.

Cunoașterea mecanismelor patogenetice ale SAFL și modificările sistemului de hemostază ca rezultat al producerii anticorpilor aCL, permite ameliorarea acordării asistenței medicale pacientului, evaluarea justă a prognosticului și efectuarea profilaxiei complicațiilor trombotice și/sau hemoragice.

Reiterăm, că conform datelor mai noi, prevalența aFL în populația normală a fost raportată de mai multe studii, ca fiind cuprinsă între 1% și 5,6%. În prezentul studiu, s-a analizat prevalența la pacienții nou diagnosticați cu limfom; am observat un nivel considerabil mai ridicat (37,5%) în acest grup de pacienți, în concordanță cu rapoartele pe alți pacienți. Această constatare diferă de un studiu anterior, în care anticorpul aCL erau predominanți, în timp ce un alt studiu al lui Bairey și colab. a raportat că a β 2-GP-I IgM a fost cel mai frecvent aPL găsit în limfom, cu o prevalență de 40%. Cercetarea actuală este astfel prima care raportează pacienții asiatici cu limfom; în plus, a folosit un design de cohortă prospectiv și a înrolat un număr mare de pacienți. Deși, o serie de rapoarte de caz au demonstrat o asociere între aPL și limfom, majoritatea subtipurilor de limfom publicate până acum au fost MZL. Caracteristicile clinice ale pacienților aFL-pozitivi și aFL-negativi (vârsta, indicele de masă corporală, comorbidități și constatările inițiale de laborator) au fost neesențiale diferite. Cu toate acestea, 2 factori – sexul și stadiul IV de limfom – au fost statistic semnificativ diferite la pacienții incluși în studiu. Incidența trombozei în grupurile aFL-pozitiv și aFL-negativ a fost identică (5,5% vs 5,1%; $p=1,000$). În analizele univariate și multivariate, sexul masculin și stadiul IV de limfom au avut probabilități mai mari de pozitivitate a anticorpilor antifosfolipidici (aAFL) la pacienții cu limfom (Infante-Rivard et al., 1991; Shi W. et al., 1990).

Bibliografie:

1. De Carolis S., Monteleone G., Garufi C. et al. The Etiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Recurrent Pregnancy Loss*. 2020; CRC Press, 9780429450303.
2. Yuan T., Qi L., Zhongxin Li. et al. Epigenetics-mediated pathological alternations and their potential in antiphospholipid syndrome diagnosis and therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2022; 21(8):103130.
3. Tumian Nor Rafeah, and Hunt Beverley J. Clinical Management of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med.* 2022, 11: 1-13. <https://doi.org/10.3390/jcm11030735>.
4. Kungwankiattichai S., Nakkinkun Y., Owattanapanich W. et al. High Incidence of Antiphospholipid Antibodies in Newly Diagnosed Patients With Lymphoma and a Proposed aPL Predictive Score. First Published July 7, 2020. <https://doi.org/10.1177/1076029620928392>
5. Ciobanu E., Croitoru C. Rolul factorilor de mediu în declanșarea și evoluția sindromului antifosfolipidic. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 98-109.
6. Galli M., Davide L., Guido B. and Tiziano B. Anti- β -2-glycoprotein-I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2003 102: 2717-2723.
7. Oemer G. Phospholipid acyl chain diversity controls the tissue-specific assembly of mitochondrial cardiolipins. *Cell Rep*. 2020; 30:4281–4291.
8. Ortiz-Fernández L., Sawalha A.H. Genetics of Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21:65. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0869-y>.
9. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018; 27:572–83.
10. Cobeț V. Fiziopatologia dereglărilor hemostazei în sindromul antifosfolipidic. Sindromul antifosfolipidic: *Compendium of Antiphospholipid syndrome*. Chișinău: Impressum, 2021, p. 66-97.
11. Abouda A., Hajje Z., Mansart A. et al. Anticardiolipin Autoantibodies as Useful Biomarkers for the Prediction of Mortality in Septic Patients. *Journal of Immunology Research*. 2022; Article ID 9775111.
12. Bazzan M., Montaruli B., Vaccarino A. et al. Presence of low titre of antiphospholipid antibodies in cancer patients: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2009; 4(6):491-5.

13. Bairey O., Blickstein D., Monselise Y. et al. Antiphospholipid antibodies may be a new prognostic parameter in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2006; 76(5):384-91.
14. Green D. Pathophysiology of Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis and Haemostasis.* 2022; doi: 10.1055/a-1701-2809.
15. Bertolaccini M., Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. *Journal List F 1000 Res.* 2016; 5: 2908.
16. Yalavarthi S., Gould T., Rao A. et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(11): 2990-3003.
17. Yik C., Kirav D., Korner H. et al. β 2-GP-I anti- β 2-GP-I antibodies and platelets: Key players in the antiphospholipid syndrome. *Antibodies.* 2016; 5(2): 12.
18. Krilis M., Qi M., Ioannou Y. et al. Clinical relevance of nitrated beta-2-glycoprotein-I in antiphospholipid syndrome: Implications for thrombosis risk. *J Autoimmun.* 2021; 122:102675.
19. McDonnell T., Wincup C., Buchholz I. et al. The role of beta-2-glycoprotein-I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020; 39:100610.
20. Jayakody A., Greaves M. The chequered history of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2014; 165(5): 609-617.
21. Infante-Rivard C., David M., Gauthier R., Rivard G.E. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med.* 1991; 325(15):1063–1066.
22. Shi W., Krilis S.A., Chong B.H. et al. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust NZ J Med.* 1990; 20(3):231–236.
23. Hell L., Lurger K., Mauracher L. et al. Altered platelet proteome in lupus anticoagulant positive patients-protein disulfide isomerase and NETosis as new players in LA-related thrombosis. *Experimental&Molecular Medicine.* 2020; 52: 66-78.
24. Patsouras M. Elevated expression of platelet-derived chemokines in patients with antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2015; 65: 30-37.
25. Папаян Л., Папаян К. Антифосфолипидный синдром как приобретённая аутоиммунная тромбофилия в педиатрической нефрологической практике. *Нефрология.* 2016; 20(3): 9-16.
26. Wang D., Wenxin L., Zhang J. et al. Advanced in the research on anticardiolipin antibody. *Journal of Immunology Research.* 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/8380214>.

27. Bradacova P., Slavik L., Ulehlova J. et al. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines*. 2021; 9(2): 166; <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020166>.
28. Алигаджиев М., Раджабова Ш. Антифосфолипидные антитела, как фактор риска у многорожавщих женщин с патологией щитовидной железы. *Естественные и технические науки*. 2019; 3: 138-143.

4.3. Aspectele clinice ale sindromului antifosfolipidic

Eterogenitatea clinică a SAFL nu este pe deplin surprinsă de criteriile actuale, ceea ce poate duce la subestimarea adevăratei povare a bolii în populația generală (Dabit și coaut., 2021).

Pierderea recurentă a sarcinii, moartea fătului, insuficiența placentară și alte patologii ale sarcinii au fost asociate cu SAFL. Dar, aceste manifestări obstetricale sunt frecvente și în populația generală, fiind multifactoriale (Schreiber și coaut., 2021). În literatura de specialitate se raportează o frecvență diferită a pozitivității aFL la femeile gravide, care dezvoltă patologii obstetricale în funcție de termenul sarcinii (Alijotas-Reig și coaut., 2019). În concordanță cu rezultatele obținute de Andreoli și colaboratorii echipei, frecvențe mai mari ale detectării aFL au fost apreciate în rândul femeilor cu pierdere târzie a sarcinii. Silver și colegii au raportat 9,6% cazuri de pozitivitate a unuia sau mai multor aFL, inclusiv aCL IgG, aCL IgM și anti-β2-GP-I printre femeile cu pierdere fetală la sau după 20 de săptămâni de gestație. Studiile recente ale lui Foddai și colaboratorii, precum și Gibbins și colaboratorii, au demonstrat, că frecvența globală a aFL la gravidele cu preeclampsie a variat între 11 și 35%. Frecvențe medii mai mari au fost observate în eclampsie în revizuirea Andreoli și până la 53% din pozitivitatea AL în rândul pacientelor cu sindromul HELLP. Aceleași aspect au fost constatate de Neagoe și colab.: 17,1% dintre femeile cu preeclampsie au îndeplinit criteriile Sapporo ale SAFL cu o prevalență mai mare a lor (33,3%) printre femeile cu sindromul HELLP. Cea mai frecventă constatare la gravidele cu SAFL este tromboza placentară, deși nu este prezentă în toate cazurile și nu întotdeauna poate explica moartea fetală intrauterină (Sagaidac, 2021). Pozitivitatea aFL este adesea asociată cu avorturi spontane precoce, avorturi ratate și/sau moarte fetală în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, dar și apariția preeclampsiei, hipofuncției ovariane, hiperandrogenismului, endometriozei ș.a. (Emilija și coaut., 2019).

Dintre toate manifestările SAFL, tromboembolismul venos (TEV) este cel mai frecvent. Acest fapt a fost demonstrat în cadrul studiului Canadian, care a inclus 491 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, cu TEV neprovocat, care au întrunit criteriile Sapporo actualizate pentru SAFL. În 59,1% cazuri s-a confirmat monopozitivitatea aFL, în 25% cazuri s-a apreciat dubla pozitivitate a aFL, iar în 15,9% cazuri tripla pozitivitate (Miranda și coautorii, 2020). Un alt studiu, similar care a inclus o cohortă la fel prospectivă de 307 pacienți cu TEV neprovocat, a demonstrat, că 8,9% de pacienți au avut același aFL apreciat pozitiv de mai multe ori, întrunind respectiv, criteriile Sapporo pentru SAFL (Kearon, 2018).

Tromboembolismul arterial este apreciat mai rar decât TEV, cu o incidență diferită în funcție de localizarea topografică. Arterele cerebrale sunt cele mai frecvent implicate în SAFL, urmate de arterele renale, mezenteriale, retiniene și ale membrilor. Cea mai frecventă afectare pulmonară legată de pozitivitatea aFL este embolia pulmonară (EP), care a fost raportată la 14,1%

dintre pacienții cu SAFL, urmată de hipertensiunea pulmonară cu o prevalență cuprinsă între 1,8 și 3,5%. Hipertensiunea pulmonară în cazul dat ar putea fi secundară EP sau ar putea prezenta hipertensiune venoasă pulmonară din cauza endocarditei Libman-Sacks (Maioli și coaut., 2019).

Au fost raportate mai multe manifestări cutanate la pacienții cu SAFL confirmat, desi aceste manifestări nu sunt strict specifice acestei maladii. Manifestările cutanate apar la 49% dintre pacienții cu SAFL și în 30-40% cazuri reprezintă semnele de debut clinic (Diaconu și coaut., 2015). Cea mai frecventă manifestare cutanată observată în SAFL este Livedo reticularis, urmată de ulcerațiile cutanate, în special la extremitățile inferioare, variind de la ulcere mici până la ulcere mari, asemănătoare piodermei gangrenoase, infarcte ale unghiilor, gangrena digitală, anetodermia, tromboflebita superficială și purpura necrozantă (Croles și coaut., 2021).

Anticorpii fosfolipidici și hipercoagulabilitate sunt, de asemenea, implicați în dezvoltarea osteonecrozei, osteoporozei și mai rar cu necroza măduvei osoase (necroza măduvei osoase cu conservarea osului).

Cea mai frecventă complicație neurologică a SAFL reprezintă accidentul vascular cerebral ischemic, care poate fi recurent, invocând consecințe precum disfuncție cognitivă, convulsii și demență (Shen H. și coaut., 2021). Poate apărea orbirea secundară ocluziei arterei sau venei retiniene (Graf, 2017).

Hipertensiunea arterială, proteinuria, hiperplazia intimei fibroase, atrofia corticală focală și insuficiența renală secundară microangiopatiei trombotice reprezintă manifestările renale clasice ale SAFL (Bienaime și coaut., 2017).

Bolile hepatice asociate cu SAFL sunt: infarctul hepatic, hipertensiunea portală non-cirotică, sindromul Budd-Chiari, tromboza venei porte, precum și sindroame mai rare cum ar fi sindromul HELLP, dilatația sinusoidelor hepatice și hiperplazia nodulară regenerativă.

Afectarea hematologică întâlnită în cadrul SAFL se manifestă sub forma trombozelor sau a altor evenimente clinice. Alte manifestări hematologice întâlnite în SAFL sunt cele de citopenie:

- a) Trombocitopenie (de consum, autoimună);
- b) Anemie (hemolitică autoimună);
- c) Leucopenie (neutropenia, în caz de necroză medulară).

Trombocitopenia este cea mai frecventă manifestare hematologică, fiind apreciată la 20-40% dintre pacienții (Cervera și coaut., 2011). 6-10% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic prezintă anemie hemolitică autoimună (Taraborelli și coaut., 2012).

Bibliografie:

1. Dabit J.Y., Valenzuela-Almada M.O., Vallejo-Ramos S. et al. Epidemiologia sindromului antifosfolipidic în populația generală. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23: 85.
2. Schreiber K., Radin M., Cecchi I., et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2021; 39(5):1071-1076.
3. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R. et al. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (euroaps): a survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmunity Reviews.* 2019; 18(4):406–414.
4. Foddai S.G., Radin M., Cecchi I. et al. The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with late pregnancy complications and low-risk for chromosomal abnormalities. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(11):2921–8.
5. Gibbins K.J., Tebo A.E., Nielsen S.K., Branch D.W. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus.* 2018; 27(12):1903–10.
6. Neagoe A.M.F., Rexhaj E., Rimoldi S. The prevalence of antiphospholipid Syndrome in women after preeclampsia a single tertiary care center experience in Switzerland. *J Hypertens.* 2019; 37.
7. Sagaidac I. Sindromul antifosfolipidic obstetrical. *Sindromul antifosfolipidic.* Compendiu. 2021; 195-211.
8. Emilija J.S., Slagjana S.K., Daniel M. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Int J.* 2021; 12(5):306–307.
9. Miranda S., Park J., Le Gal G. et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):926–30.
10. Kearon C., Parpia S., Spencer F. et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 2018; 131(19):2151–60.
11. Maioli G., Calabrese G., Capsoni F. et al. Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(02): 278-294.
12. Diaconu C., Dediu G., Paraschiv B. Spectrul manifestărilor clinice ale sindromului antifosfolipidic. *Revista Medicală Română.* 2015; LXII (1): 59-63.
13. Croles N., Boekhorst P., Frank W. et al. Therapeutic plasma exchange for anticoagulant-refractory antiphospholipid syndrome with severe ischemic and necrotic skin lesions: A case series. *Transfusion and Apheresis Science.* 2021; 60(5):103192.

14. Shen H., Huang X., Fan C. Clinical Characteristics and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Retrospective Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27: 1-10.
15. Graf J. Central nervous system manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43(4):547-560.
16. Bienaime F., Legendre C., Terzi F. et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International*. 2017; 91:34–44.
17. Bustamante J., Goyal A., Singhal M. Antiphospholipid Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430980/>. Last Update: July 4, 2021.
18. Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G. et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20:174-81.
19. Taraborelli M., Andreoli L., Tincani A. Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26:79-90.

4.4. Profilul biomarkerilor și cercetările paraclinice în sindromul antifosfolipidic

Criteriile de laborator includ pozitivitatea a cel puțin unui anticorp de IgG și IgM anti-cardiolipină (aCL), IgG și IgM anti- β 2-glicoproteină-I (anti- β 2-GP-I) și de tip anticoagulant lupic (Bradacova și coaut., 2022). Pentru a îndeplini criteriile de laborator, aFL trebuie să fie pozitivi în mod repetat într-un interval de 12 săptămâni (Devreese, 2018). Se evaluează dacă aceasta este pozitivitate simplă, dublă sau triplă, deoarece pacienții cu triplă pozitivitate au cel mai mare risc de tromboze și avorturi spontane recurente.

1. Anticoagulantul lupic prezent în plasmă, de două sau mai multe ori la interval de cel puțin 12 săptămâni, detectat conform ghidurilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază.

2. Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, în titru mediu sau ridicat (adică >40 unități fosfolipide IgG sau unități fosfolipide IgM, sau peste percentila 99), de două sau mai multe ori cel puțin 12 săptămâni separat, măsurat printr-un test imunosorbent legat de enzime standardizat (ELISA).

3. Anticorpii anti- β 2-glicoproteină-I IgG și/sau IgM în ser sau plasmă (titru peste percentila 99) prezenți de două sau mai multe ori la interval de cel puțin 12 săptămâni, măsurat printr-un ELISA standardizat.

Este necesar să se evite examinarea de laborator a SAFL în timpul infecției în curs din cauza pozitivității false a aFL.

Conform recomandărilor Societății Internaționale de Hemostază și Tromboză se propune aplicarea unei strategii, care include în sine urmarea a trei pași pentru depistarea AL (tabelul 20). Acești pași sunt simpli de urmat și denotă o informație importantă în conduita individualizată a pacienților (Samohvalov, 2021).

Tabelul 20. Strategia de depistare a anticoagulantului lupic

Pașii	Testele aplicate	Scopul testului
I	Test screening	prelungirea timpului de coagulare
II	Test de amestecare	prezența inhibitorului coagulării și absența unui deficit de factor de coagulare
II	Test control	demonstrarea faptului, că inhibitorul este dependent de AL

Explorări adiționale nespecifice SAFL:

1. Coagulograma;
2. Hemoleucograma:
 - anemie normocromă, normocitară;
 - anemie hemolitică;
 - reticulocitoză;
 - leucopenie;
 - trombocitopenie;
3. Urograma – proteinurie (în caz de afectare renală);
4. Anticorpi antinucleari: pozitivi (Laure și coaut., 2022);
5. Anticorpi anti-protrombinici, anticorpi anti-complement 1q, anticorpi anti-anexină (Chayoua și coaut., 2021; Gihan și coaut., 2018).

Bibliografie:

1. Pavla B., Ludek S., Jana U. Current Promising Biomarkers and Methods in the Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. *Biomedicines*. 2021; 9(2): 166.
2. Devreese K.M.J., Ortel T.L., Pengo V. et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: Communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16:809–813.
3. Pengo V., Banzato A., Bison E. et al. What have we learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier co-horts? *Semin. Thromb. Hemost.* 2012; 38: 322–327.
4. Samohvalov E. Diagnosticul de laborator al Sindromului antifosfolipidic. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 110-132.
5. Laure R., Charlotte L., Matthias P. et al. Clinical and prognostic significance of antinuclear antibodies in primary antiphospholipid syndrome: *A multicenter retrospective study, Joint Bone Spine*. 2022; 89(2):105297.
6. Chayoua W., Nicolson P.L.R., Meijers J.C.M. et al. Antiprothrombin antibodies induce platelet activation: A possible explanation for anti-FXa therapy failure in patients with antiphospholipid syndrome? *J Thromb Haemost.* 2021; 19(7):1776-1782.
7. Gihan O., Faten I., Hanaa A. et al. Diagnostic value of anti-annexin A5 antibodies in seropositive versus seronegative antiphospholipid syndrome patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2018; 40(2):111-116.

4.5. Medicația în sindromul antifosfolipidic

Tratamentul SAFL este complex și are indicații și rezultate destul de incerte. În speranța ameliorării condițiilor hemoreologice și circulatorii se recomandă folosirea preparatelor vasoreologice. La pacienții ce prezintă criterii de laborator, dar nu au antecedente de evenimente trombotice sau manifestări obstetricale, profilaxia primară a trombozelor este discutabilă, iar tratamentul anticoagulant și dezagregant pe termen lung este util, dar nu întotdeauna efektiv. Recomandările EULAR sugerează, că profilaxia cu antiplachetare să fie luată în considerare și la purtătorii de aFL asimptomatici cu risc scăzut, în special în prezența factorilor de risc cardiovasculari tradiționali (Tektonidou M și coaut., 2019). Alegerea tipului de tratament farmacologic depinde de severitatea SAFL și de riscul de sângerare (Sadovici-Bobeică și coaut., 2021). Tratamentul SAFL în forma sa obișnuită beneficiază de anticoagulante injectabile și/sau orale, antiagregante plachetare și hidroxiclorochină.

Eficacitatea și siguranța medicamentelor antiplachetare la subiecții aFL pozitivi nu au fost stabilite definitiv. Studiul randomizat APLASA, dublu-orb, controlat cu placebo, nu a arătat nicio diferență semnificativă în rata evenimentelor trombotice între cele două grupuri de purtători de aFL tratați în prevenție primară cu acid acetilsalicilic în doză mică față de placebo (Erkan și coaut., 2007). Spre deosebire de aceasta, o metaanaliză efectuată de Arnaud și coautorii, a 11 studii (1208 purtători de aFL) sugerează, că riscul unui prim eveniment trombotic poate fi redus semnificativ de antiplachetare.

Tratamentul anticoagulant obligator în tromboza acută în cazul SAFL este cu heparina fracționată, cu greutate moleculară mică. Acțiunea heparinei este controlată prin determinarea timpului tromboplastinei parțial activate (TTPa), care trebuie menținut în limitele terapeutice de 2-2,5 ori mai mare decât nivelul normal. Este rezervată utilizarea heparinei nefracționate, a cărei avantaj major este acela al reversibilității rapide și complete a efectului anticoagulant prin administrarea sulfatului de protamină. Această situație se întâlnește în cazul, când în serul pacienților sunt identificați anticorpi antiprotrombină. Trecerea la terapia orală cu anticoagulante este necesar să fie efectuată treptat prin „suprapunerea” timp de 3-5 zile cu anticoagulantul injectabil astfel, încât INR (International Normalised Ratio) să ajungă la valori cuprinse între 2 și 3. La obținerea acestor valori pentru cel puțin două zile consecutive, se recomandă stoparea medicației anticoagulante injectabile.

Warfarina se prescrie câte 10 mg/zi, doza fiind redusă apoi până la 2 mg/zi (Amory și coaut., 2015). Studiu de fază 3, care a evaluat eficacitatea Rivaroxabanei 20 mg o dată pe zi versus warfarină în SAFL țintă INR 2,0-3,0, a randomizat 190 de pacienți în 60% triplu pozitivi cu tromboze. Rata analizată de tromboză recurentă după trei ani de urmărire a fost de 3,9% la pacienții

ce administrau rivaroxaban, comparativ cu 2,1% în grupul celor ce administrau Warfarină (Ordi și coaut., 2019). Pentru pacienții triplu aFL-pozitiv, cu SAFL dacă au inițiat tratamentul cu Rivaroxaban la dezvoltarea unui prim episod de TEV, se recomandă terapia warfarină (Cohen și coaut., 2020). Rivaroxaban nu trebuie administrat pacienților cu pozitivitate triplă aFL din cauza riscului ridicat de evenimente recurente (Tektonidou și coaut., 2019).

Difenadiona (pindione) se administrează în doza de atac de 20-30 mg în prima zi, 10-15 mg a doua zi, trecând de la a treia zi la cea de întreținere de 2-5 mg/zi. Durata tratamentului cu anticoagulante este de circa 6 luni sau pentru toată viața (în cazul insuficienței antiagregantelor), monitorizându-se indicele protrombinic. Contraindicațiile pentru tratamentul anticoagulant: graviditatea, alăptarea copilului, intoleranța la preparat. În caz de hemoragii tratamentul anticoagulant se întrerupe, administrându-se vitamina K hidrosolubilă 10 mg intravenos, plasmă proaspăt congelată, concentrat de complex protrombinic.

Glucocorticosteroizii sistemici în tratamentul de lungă durată nu au fost sugerați ca alternativă terapeutică pentru SAFL din cauza efectului curativ nesemnificativ și ratei înalte de complicații. Se recomandă „pulsterapia” cu glucocorticosteroizi în SAFL-ul catastrofic, în special complicat cu glomerulopatii. La corticosteroizi se poate de asociat ciclofosfamida în „pulsterapie” sau în „semipulsterapie”. În unele cazuri tratamentul cu corticosteroizi și citostatice este efectiv, corticosteroizii administrându-se în doze minime de întreținere.

Evaluarea pacienților cu SAFL seronegativi ar trebui să se concentreze pe stratificarea riscului pacientului, inclusiv tipul și titrurile de aFL, factorii tradiționali de risc cardiovascular și modelul clinic. Deoarece nu sunt disponibile linii directoare, care să abordeze în mod specific managementul SAFL seronegativ, strategiile de tratament ar putea fi extrapolate din datele privind pacienții cu AFS cert.

Bibliografie:

1. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:1296–1304.
2. Sadovici-Bobeică V., Şalaru V. Managementul terapeutic al SAFL. *Sindromul antifosfolipidic.* Compendiu. 2021; 143-155.
3. Erkan D., Harrison M.J., Levy R. et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, place-bo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2382–2391.
4. Arnaud L., Mathian A., Ruffatti A. et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13:281–291.
5. Calcaterra I., Ambrosino P., Vitelli N. et al. Risk assessment and antithrombotic strategies in antiphospholipid antibodies carriers. *Biomedicines.* 2021; 9:122.
6. Amory C.F., Levine S.R., Brey R.L. et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombotic events: persistence and portfolio. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 40:293-300.
7. Ordi-Ros J., Sáez-Comet L., Pérez-Conesa M. et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019; 171: 685–694.
8. Cohen N., Cuadrado M., Erkan D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus.* 2020; 29(12): 1571-1593.
9. Cohen H., Hunt B.J., Efthymiou M. et al. Rivaroxaban versus warfarină pentru tratarea pacienților cu sindrom antifosfolipidic trombotic, cu sau fără lupus eritematos sistemic (RAPS): un studiu de non-inferioritate, randomizat, controlat, deschis, de fază 2/3 . *Lancet Haematol.* 2016; 3: e426 – 436.
10. Pignatelli P., Ettorre E., Menichelli D. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020, 105, 562–572.

4.6. Complianța la tratament a pacienților cu limfom non-Hodgkin asociat cu sindromul antifosfolipidic

Complianța la tratament este definită ca măsură în care o persoană, căruia i s-a indicat tratament medicamentos, urmată de un regim alimentar și / sau schimb de stil de viață, respectă recomandările convenite de medic. „*Complianța reprezintă un ansamblu comportamental complex, influențat semnificativ de: statutul socio-economic al pacientului, abilitățile personalului terapeutic și organizarea sistemului terapeutic/de schimbare*” este opinia exprimată de psihologul Laura Maria Cojocaru, președinte și fondator al Institutului de Neuro-Programare Lingvistică Somato-Integrativă (INLPSI). Succesul terapeutic este în funcție de complianță. „*Lipsa complianței este cauza numărul 1 de eșec terapeutic în lume! Nedepistată, lipsa de complianță creează dubii privind eficiență terapeutică și generează proceduri inutile de „diagnostic” și schimbări dese sau radicale de intervenție (tehnici, metode), creșteri mari ale timpului și costurilor acordate schimbării propuse*” (Cojocaru, 2019).

Complianța la tratament reprezintă (figura 28):



Fig. 28. Componentele complianței la tratament

Ratele de aderență pentru fiecare pacient în parte, de obicei, sunt raportate ca procent din dozele prescrise de medicamente, administrate pe o perioadă de timp. Complianța joasă la tratamentul îndelungat compromite mult eficacitatea tratamentului, ceea ce face o problemă critică în sănătatea populației atât din punct de vedere economic, cât și din punct de vedere de durata de viață și de sănătate (Liegl, 2019). Ea este asociată cu rezultate slabe ale sănătății și cu costurile sporite de îngrijire a sănătății.

Este bine cunoscut faptul, că mai mulți factori contribuie la complianța la tratament, precum polifarmacia, caracteristicile demografice, comorbiditățile și sănătate (Anookumar-Dukie și coaut., 2020). Administrarea îndelungată concomitentă a mai mult de cinci preparate medicamentoase inevitabil va micșora aderența la tratament (Anookumar-Dukie și coaut., 2020).

Coexistența LNH cu SAFL condiționează polifarmacia pe timp îndelungat, care poate influența aderența la tratament. Byambajav și colegii, au evaluat aderența și persistența la terapia cu warfarină la 186 pacienți SAFL și au apreciat asocierea dintre aderență și evenimentele trombotice. Autorii au observat, că 91,4% pacienți au demonstrat complianță la tratamentul cu warfarină, demonstrând o rată semnificativ mai mare de supraviețuire fără evenimente trombotice, decât pacienții neaderenți și nepersistenti. Regresia Cox multivariabilă a arătat, că riscul de evenimente trombotice a fost mai mare la pacienții neaderenți (Byambajav și coaut., 2021).

Problema non-aderenței implică numeroși factori, care au fost documentați, predominant în apariția bolilor cronice. Mulți dintre acești factori pot fi aplicabili pacienților cu cancer (Johnson, 2015). Rezultatele diverselor studii sugerează, că în 21-60% de cazuri de pacienți cu maladii oncologice au o complianță joasă la medicamentele administrate per os și o aderență mult mai mare în cazul tratamentului administrat parenteral, ceea ce induce probabil la un risc crescut pentru rezultate slabe ale tratamentului aplicat: recidivă, rezistență, deces (McGrady și coaut., 2019). O revizuire sistematică mai recentă privind complianța pacientului la medicamentele citostatice orale a arătat, că ea este o problemă semnificativă la pacienții cu cancer (Bouwman și coaut., 2017).

Rezultatele studiului efectuat în cadrul Departamentului Hematologie al Centrului Universitar din Amsterdam în anul 2014 au demonstrat în 50% de cazuri o complianță scăzută la tratamentul aplicat pacienților cu hemopatii maligne (Bouwman și coaut., 2017). Vârsta înaintată, modul de viață sedentar și sprijin social insuficient au fost constatați ca factori asociați de neaderare la tratament la pacienții adulți cu hemopatii maligne (Bouwman și coaut., 2017).

Studiile descrise mai sus sugerează, că aderența insuficientă la tratament poate fi un marker al rezultatului clinic rezervat la pacienții cu LNH, dar acest fapt nu demonstrează, că eșecul la medicație este cauza directă a unui rezultat nesatisfăcător la acei pacienți.

Tratamentul specific aplicat pacienților cu LNH este îndelungat, complex, deoarece implică cure multiple de chimioterapie, tratament imunosupresiv, tratament prin iradiere ionizantă și medicamente adjuvante, aplicate cu scop profilactic pentru prevenirea complicațiilor, ca: tromboza venoasă profundă, osteoporoză și infecții. Odată cu dezvoltarea medicinei și îmbunătățirea metodelor de tratament, regimurile de tratament pentru LNH au devenit mai complicate, ceea ce impune pacienților să participe activ la procesul de tratament (Бузинат, 2018).

Astfel, în prezent, medicina se confruntă nu doar cu problema de a găsi mijloace noi și eficiente de diagnostic și tratament al bolilor, ci și problema asigurării condițiilor de complianță a pacientului la terapia prescrisă (Бузинат, 2018). Acest tratament este îndelungat, fiind aplicat în programe complexe, care, pe lângă efectele secundare adesea prezentate, precum greața, diareea și oboseala, pot duce la aderență joasă la tratament (Bouwman și coaut., 2017). Tratamentul pe

termen lung presupune îngrijorarea acestora, iar acest lucru poate influența complianța la tratament. Factorii socio-economici induc complianța scăzută la tratament și, prin urmare, influențează negativ asupra rezultatelor clinice scontate.

Aderența joasă la tratament poate condiționa complicații grave, cum ar fi infecții, progresia sau recidiva LNH (Liegl, 2019). Există o lipsă de informații valide și fiabile referitoare la complianța la tratament la pacienții cu LNH în Republica Moldova.

În reviuul literaturii de specialitate, a fost identificată importanța nu doar a unor interveniri simple, cum ar fi informații scrise, care vor ameliora aderența la medicamente pe termen scurt, dar și intervențiile mai complexe, cum ar fi educația cu urmărire, care vor îmbunătăți aderența la tratament pe termen lung (Holmes și coaut., 2014; Haynes și coaut., 2012). Identificarea barierelor de aderență, instruirea pacienților, intervențiile terapeutice raționale se pot dovedi eficiente în raport cu aderența la medicație în LNH. La pacienții cu SAFL, non-complianța și nepersistența la tratamentul cu warfarină au fost asociate cu un risc mai mare de evenimente trombotice, sugerând monitorizarea atentă a acelor pacienți (Byambajav și coaut., 2022; Levy și coaut., 2014).

Înțelegerea motivelor, care condiționează pacienții la aderență joasă la tratamentul prescris și factorii care apar pentru a facilita aderența, poate fi utilă pentru dezvoltarea strategiilor, care vor îmbunătăți aderența acestora (Johnson, 2015).

Este necesar ca clinicienii să utilizeze diverse scale de evaluare ale situațiilor individuale ale pacientului, pentru a identifica prezența factorilor, care influențează negativ comportamentul de aderență. Acest tip de evaluare ar putea permite medicilor să adapteze relațiile de aderență, să intervină la nevoile individuale ale pacientului. Pacienții pot beneficia de cunoștințe despre experiențele altora și despre strategiile, sfaturile pe care le-au găsit utile și de ajutor, la stabilirea rutinelor și modalităților de încorporare a administrării medicamentelor în stilul de viață al unuia (Johnson, 2015).

Necesitatea de a ține cont de angajamentul pacientului față de tratament este deosebit de acută în oncologie. Utilizarea sigură și eficientă a medicamentelor prezintă o provocare semnificativă (Holmes și coaut., 2014).

Pentru obiectivizarea complianței sau non-complianței la tratamentul indicat în LNH au fost elaborate mai multe tipuri de instrumente.

Chestionar de aderență la tratament MORISKY-8

Întrebare	Da – 1 Nu – 0
Se întâmplă uneori, să uitați să administrați medicamentele Dvs?	
Oamenii uneori uită să administreze medicamentele lor din alte motive decât uitarea. Pe parcursul ultimelor două săptămâni au fost zile când vi s-a întâmplat să nu administrați medicamentele?	
Au fost cazuri când ați redus doza sau ați stopat medicația, deoarece v-ați simțit mai rău după administrarea ei, fără a preîntâmpina medicul?	
Când ieșiți din casă sau călătoriți se întâmplă să uitați să luați cu Dvs medicamentele?	
Ieri ați administrat toate medicamentele Dvs?	
Atunci, când considerați, că simptomele bolii sunt controlate, vi se întâmplă să stopați medicația?	
Administrarea zilnică a medicamentelor este o adevărată neplăcere pentru unii oameni. Dvs v-ați simțit vreodată deranjat(ă) de necesitatea respectării schemei terapeutice?	
Cât de des simțiți dificultate în a nu uita să administrați toate medicamentele? A – niciodată/rar; B – din când în când; C – uneori; D – de obicei; E – tot timpul	A = 0; B-E = 1

Aderență înaltă – 0; Aderență medie – 1-2; Aderență joasă – 3-8.

Bibliografie:

1. Liegl G. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domain of the computer-adaptive test EORT CAT Core. *Eur J Cancer*. 2019; 107:133-141.
2. Holmes E., Hughes D. Predicting Adherence to Medication Using Health Psychology Theories: a systemic review of 20 years of empirical research. *Value In Health*. 2014; 17(8):863-867.
3. Cojocaru L. Complanța la tratament: 11 cauze pentru care oamenii nu cooperează. *DG medical*. 2019; https://www.dcmedical.ro/complan-a-la-tratament-11-cauze-pentru-care-oamenii-nu-coopereaza_608818.html.
4. Anookumar-Dukie S., Mey A., Hall S. et al. Non-prescription medicines may contribute to non-adherence to prescription medicines in people living with chronic health conditions. *Int J Clin Pract*. 2020; 74(6):e13489.
5. Byambajav T., Takashi W., Katsuyuki M., Sachiko T. Association between adherence to warfarin and thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome in Japan: A claims-based retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022; 31(2):149-157.
6. Levy R., Signorelli F. Patient–health care provider relationship: how can it impact on APS (Hughes’ syndrome) adherence to treatment? *Lupus*. 2014; 23(12): <https://doi.org/10.1177/0961203314536480>.
7. Johnson L. Factors influencing oral adherence: qualitative metasummary and triangulation with quantitative evidence. *C Journal Oncology Nursing*. 2015; 19(3):6-30.
8. McGrady M., Pai A. A systemic review of rates, outcomes and predictors of medication non-adherence among adolescents and young adults with cancer. *Journal Adolesc Young Adult Oncology*. 2019; 8(5):485-494.
9. Bouwman L., Eeltink C., Visser O. et al. Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation. *BMC Cancer*. 2017; 17:739.
10. Бузинат С., Бузин В. Социально-психологические аспекты лечебного процесса. *Профилактическая Медицина*. 2018; 21(4):20-24.
11. Haynes R., Ackloo E., Sahota N. et al. Interventions for enhancing adherence to prescribed medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:1-158.

4.7. Trombozele și riscul instalării lor în sindromul antifosfolipidic

Dintre toate manifestările clinice ale SAFL, dezvoltarea complicației trombotice la nivelul sistemului venos este cea mai frecventă. Tromboembolismul în sistemul arterial (TEA) se dezvoltă și este apreciat mai rar decât TEV, cu o incidență diferită în funcție de localizarea topografică. Pozitivitatea aFL cu titru ridicat sunt considerați factori de risc pentru dezvoltarea complicațiilor trombotice la purtătorii de aFL (Kato, 2019).

Evaluarea riscului asocierii evenimentelor trombotice în timp util facilitează stabilirea strategiilor antitrombotice individualizate pentru subiecții cu aFL pozitivi. Pentru evaluarea riscului de dezvoltare a evenimentelor trombotice la pacienții cu SAFL pe parcursul istoriei au fost propuse spre aplicare în activitatea clinicianului diverse scoruri. Primul scor care a fost propus și validat în anul 2012 a fost scorul antiPhospholipid (aPL-S), bazat pe evaluarea profilului aFL (Otomo K., 2012). Scorul antiPhosphoLipid se bazează doar pe parametrii de laborator și nu include niciun element clinic. Acest scor includea:

1. criterii – AL și testele de diagnosticare aferente, aCL (IgG și IgM) și anti-β2-GP-I (IgG și IgM);
2. non-criterii – anti complexul protrombin/fosfatidilserină (aPS/PT) (IgG/IgM) de anticorpi.

Scorul Global APS Score (GAPSS) a fost propus în anul 2013 de către Sciascia S. și Bertolacinni M. Acest scor combină totalitatea factorilor de risc independenți pentru tromboză și pierderea sarcinii, luând în considerare:

1. profilul anticorpilor antifosfolipidici – criterii și non-criterii aFL;
2. factorii de risc cardio-vasculari convenționali;
3. profilul anticorpilor autoimuni.

Rezultatele cercetării lui Sciascia S. și Bertolacinni M. demonstrează, că gradul de risc al complicațiilor trombotice în SAFL poate fi evaluat cu succes și au sugerat, că acest scor GAPSS poate fi considerat un marker cantitativ al SAFL. Scorul total variază de la 0 la 20. Studiul prospectiv de cohortă, care a inclus 137 pacienți cu SAFL primar și secundar, a demonstrat scor GAPSS înalt (>16), fiind considerat predictor semnificativ al trombozei la pacienții cu aFL sau LES. Tripla pozitivitate poate identifica pacienții cu risc sever de tromboză (Hernández-Molina, 2013), iar AL cu tripla pozitivitate a avut tendința de a fi asociat cu un risc mai mare de tromboză, deși nu ating o semnificație statistică, spre deosebire de GAPSS.

Scorul global aplicat în SAFL pentru evaluarea riscului trombozei (GAPSS)

Factori de risc	Scorul
Anti-cardiolipina IgG/IgM	5
Anti-β2-glicoproteina-I IgG/IgM	4
Anticoagulantul Lupic	4
Anti-complexul protrombin/fosfatidilserină (aPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensiune arterială	1
Total	

În anul 2018, Di Minno și coautorii au propus o extindere a scorului GAPSS, prin includerea criteriilor clinice suplimentare, precum ar fi tabagismul, obezitatea și diabetul zaharat. Acest scor, și anume GAPSS pentru bolile cardio-vasculare (GAPSSCVD), s-a demonstrat a fi mai exact în stratificarea riscului trombotic, decât aGAPSS standard, extinzând astfel puterea predictivă a scorului anterior.

Scorul global aplicat în SAFL și bolile cardio-vasculare pentru evaluarea riscului trombozei (GAPSSCVD)

Factori de risc	Scorul
Anti-cardiolipina IgG/IgM	5
Anti-β2-glicoproteina-I IgG/IgM	4
Anticoagulantul Lupic	4
Anti-complexul protrombin/fosfatidilserină (aPS/PT) IgG/IgM	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensiune arterială	1
Tabagismul	1
Obezitatea	2
Diabetul zaharat	2
Total	

Scorul total variază de la 0 la 25. Respectiv cu cât crește valoarea scorului, cu atât este mai mare riscul dezvoltării evenimentului trombotic.

Bibliografie:

1. Kato M., Hisada R., Atsumi T. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15:73–81.
2. Otomo K., Atsumi T., Amengual O. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:504–512.
3. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368:1033–44.
4. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 2013; 52:1397–403.
5. Oku K., Amengual O., Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus.* 2014; 23(12):1269-1272.
6. Sciascia S., Bertolacinni M. Thrombotic risk assessment in APS: the Global APS Score (GAPSS). *Lupus.* 2014; 23(12):1286–1287.
7. Hernández-Molina G., Espericueta-Arriola G., Cabral A.R. The role of lupus anticoagulant and triple marker positivity as risk factors for rethrombosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31:382–8.
8. Zuily S., Bas de Laat, Shirine M. et al. Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study. *Rheumatology.* 2015; 54(11):2071–2075.
9. Di Minno, Scalera A., Tufano A. et al. The association of adjusted Global AntiPhospholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. *Atherosclerosis.* 2018; 278:60–65.

4.8. Hemoragia și riscul instalării ei în sindromul antifosfolipidic

Manifestările hemoragice la un pacient SAFL sunt mult mai rar întâlnite, spre deosebire de dereglarea hemostazei manifestate prin evenimente trombotice. Mecanismul de sângerare al SAFL este complex și poate fi cauzat de scăderea numărului de trombocite sau disfuncția lor, de sinteza de anticorpi antiprotrombinici și asocierea terapiei anticoagulante (Wang, 2017). În funcție de factorii, care pot induce sindromul hemoragic la un pacient cu SAFL, hemoragia poate fi clasată în:

1. Hemoragia condiționată de disfuncția hemostazei primare:
 - a) trombocitopenie severă;
 - b) trombocitopatie dobândită;
2. Hemoragia condiționată de disfuncția hemostazei secundare:
 - a) inhibitor dobândit al factorului VIII;
 - b) deficit dobândit de protrombină.

Trombocitopenia este cea mai frecventă manifestare hematologică, fiind apreciată la 20-40% dintre pacienții (Cervera R și coaut., 2011). Cu toate acestea, trombocitopenia asociată aFL este de obicei moderată, fără manifestări clinice evidente. Majoritatea pacienților au mai mult de $50 \times 10^9/l$ trombocite. În Registrul italian al aFL, 25% din 360 de pacienți cu SAFL au avut trombocitopenie, dar doar patru au manifestat evenimente hemoragice majore. Patogenia trombocitopeniei legate de aFL este heterogenă și încă neclară. Se pare, că aFL se cuplează de trombocitele activate prin $\beta 2$ -GP-I, dar trombocitopenia în SAFL a fost de asemenea asociată cu prezența anticorpilor îndreptați împotriva glicoproteinei specifice membranei plachetare precum glicoproteina Ib/IX, glicoproteina IIb/IIIa și glicoproteina IV. Pe lângă mecanismul legat de aFL, trombocitopenia se datorează în principal producției simultane de autoanticorpi antiplachetari. Noile criterii de diagnostic pentru SAFL definesc această valoare redusă de plachete sangvine precum „trombocitopenie legată de anticorpi antifosfolipidici” (Mayakis și coaut., 2006).

Riscul dezvoltării sindromului hemoragic la un pacient cu SAFL crește atunci, când numărul de trombocite este mai mic de $30 \times 10^9/l$ și/sau se asociază cu disfuncția trombocitară dobândită (Fujiwara și coaut., 2019).

Majoritatea aFL cu specificitate către $\beta 2$ -GP-I și/sau protrombina sunt asociați cu tromboză, dar în rare cazuri cu o diateză hemoragică, datorită apariției neutralizării anticorpilor anti-protrombină (aPT), care induce hipoprotrombinemie (Fujiwara și coaut., 2019). Există puține cazuri în literatură care prezintă o manifestare hemoragică acută la pacienții adulți. Prezența anticorpilor, care leagă protrombina fără a-și neutraliza activitatea coagulantului duce la o eliminare rapidă a protrombinei complexe antigen-anticorp din circulație (Ieko și coaut., 2019).

Din acest motiv, atât activitatea protrombinei, cât și antigenul este epuizat în plasmă. Nivelurile de protrombină în plasmă sunt mai mici de 10-20%. Unele rapoarte descriu sângerări la pacienți cu aFL, legate de deficiența dobândită a altor factori de coagulare cum ar fi factorul VII, factorul X și factorul XI (Jacinth și coaut., 2020).

Pentru evaluarea riscului dezvoltării complicațiilor hemoragice se utilizează scorul de risc al hemoragiei (IMPROVE-BLEED) (Skeek N., 2020).

Scorul de risc al hemoragiei (IMPROVE-BLEED)

Factorii de risc	Scor
Ulcer gastric/duodenal activ	4,5
Istoric de hemoragie în ultimele 3 luni	4
Trombocitopenie ($<50 \times 10^9/l$)	4
Vârsta ≥ 85 ani	3,5
Insuficiență hepatică (INR $>1,5$)	2,5
Insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară 30 ml/min/m^2)	2,5
Sejur în Departamentul Anestezie, terapie intensivă; unitate de îngrijire coronariană	2,5
Cateter venos central	2
Colagenoze	2
Cancer	2
Vârsta 40-84 ani	1,5
Bărbat	1
Insuficiență renală moderată (rata de filtrare glomerulară $30-59 \text{ ml/min/m}^2$)	1
Total	

INR: international normalization ration,

scor <7 risc scăzut; score ≥ 7 risc înalt (Skeik N., 2020).

Pentru evaluarea corectă a riscului asocierii diferitor dereglări ale hemostazei este necesar elaborarea cât a instrumentelor generale, atât și a instrumentelor individuale, adaptate fiecărui pacient. Utilizarea modelelor-instrumentelor de evaluare a riscului reprezintă un pas important într-un management optim individualizat. Un model de evaluare a riscului este definit ca o combinație formală de predictorii multipli, din care riscurile unui anumit punct final pot fi calculate pentru fiecare pacient, reprezentând un model de prognostic, de predicție a riscului (Darzi și coaut., 2020).

Bibliografie:

1. Cervera R., Tektonidou M.G., Espinosa G. et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011; 20:174-81.
2. Uthman I., Godeau B., Taher A., Khamashta M. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2008; 22:187–94.
3. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2012; 17:153-156.
4. Fujiwara K., Shimizu J., Tsukahara H. et al. Lupus anticoagulant - hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2019; 39:1811–1819.
5. Ieko M., Yoshida M., Naito S. et al. Lupus anticoagulant - hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan. *Int J Hematol*. 2019; 110:197–204.
6. Jacinth J., Arun R., Gulley J. et al. Acquired Coagulopathy With Immune Checkpoint Inhibitors: An Underrecognized Association Between Inflammation and Coagulation. *JTO Clinical and Research Reports*. 2020; 1(3):100049.
7. Wang Z. Mecanism and treatment of thrombosis and hemorrhage in antiphospholipid syndrome. *Chinese Journal of Hematology*. 2017; 38 (11): 994-996.
8. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. Declarație de consens internațional privind o actualizare a criteriilor de clasificare pentru sindromul antifosfolipidic definit. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2):295-306.
9. Skeek N., Westergard E. Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients. *Annals of Vascular Diseases*. 2020; doi: 10.3400/avd.ra.19-00115.
10. Darzi A., Repp A., Spencer F. et al. Risk-assessment models for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: an overview of systematic reviews. *Blood Adv*. 2020; 4 (19): 4929–4944.

4.9. Comorbiditățile în sindromul antifosfolipidic

SAFL în sine și utilizarea pe termen lung a medicamentelor sunt considerate factori de risc pentru dezvoltarea unor afecțiuni cronice severe comorbide. Patologia concomitentă poate avea mecanisme patogenetice comune (de exemplu, dezvoltarea dereglărilor de hemostază) sau se poate dezvolta pe fundalul cursului și al tratamentului bolii de bază. Coexistența SAFL cu alte patologii condiționează polifarmacia pe timp îndelungat, care pot influența negativ aderența la tratament. Byambajav și colegii, au evaluat aderența și persistența la terapia cu warfarină la 186 pacienți SAFL și au apreciat asocierea dintre aderență și evenimentele trombotice.

Este bine cunoscut faptul, că SAFL se poate dezvolta secundar. În acest caz pacientul cu SAFL prezintă asociat o boală autoimună, cel mai frecvent LES, sau o altă condiție ce determină formarea anticorpilor antifosfolipidici (infecții, tumori etc.) (Myones, 2012). În acest caz particularitățile evolutive, manifestările clinice, precum și calitatea vieții pacienților cu SAFL secundar va fi în funcție de aceleași particularități ale maladiei primare. Mai multe studii au demonstrat pozitivitatea aFL în infecția COVID-19. În acest caz, riscul complicațiilor trombotice este vădit amplificat din contul leziunii endoteliale tipice SAFL, precum și infecției virale date (Mazur-Nicorici și coaut., 2021; Amezcua-Guerra și coaut., 2021).

Dintre toate manifestările și comorbiditățile asociate SAFL, dereglările de hemostază sunt cele mai frecvent apreciate, iar tromboembolismul venos este cel mai frecvent determinat spre deosebire de cel arterial. Acest fapt a fost demonstrat în cadrul studiului Canadian, care a inclus 491 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, cu TEV neprovocat, care au întrunit criteriile Sapporo actualizate pentru SAFL. În 59,1% cazuri s-a confirmat monopozitivitatea aFL, în 25% cazuri s-a apreciat dubla pozitivitate a aFL, iar în 15,9% cazuri – tripla pozitivitate (Miranda și coautorii, 2020). Adesea condițiile comorbide domină, determină calitatea vieții pacientului, afectează prognosticul și necesită abordări speciale ale tratamentului (Насонов, 2014). Osteonecroza, osteoporoza și mai rar necroza măduvei osoase reprezintă complicații severe în cazul asocierii complicațiilor trombotice. Asocierea complicațiilor trombotice inevitabil prezintă un impact negativ asupra calității vieții pacienților cu SAFL.

Livedo reticularis, ulcerațiile cutanate, în special la extremitățile inferioare, gangrena digitală, tromboflebita superficială și purpura necrozantă reprezintă manifestarea leziunii cutanate asociate SAFL (Toubi și coaut., 2005).

Boala cerebrală este cea mai frecventă cauză a manifestărilor neurologice la pacienții cu SAFL și, ca eveniment tromboembolic, poate fi considerată parte a criteriilor clinice de clasificare a SAFL. Cea mai frecventă complicație neurologică reprezintă accidentul vascular cerebral ischemic, care poate fi recurent, invocând consecințe precum disfuncție cognitivă, convulsii și

demență (Shen și coaut., 2021). Tromboza venoasă cerebrală și alte tulburări mai puțin frecvente, precum sindromul Sneddon și sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă, sunt manifestări constatate cu o frecvență mai joasă (Leal Rato și coaut., 2021). Poate apărea orbirea secundară ocluziei arterei sau venei retiniene (Graf, 2017).

Hipertensiunea arterială, proteinuria, hiperplazia intimei fibroase, atrofia corticală focală și insuficiența renală secundară microangiopatiei trombotice reprezintă manifestările renale clasice ale SAFL (Bienaime și coaut., 2017).

Bolile hepatice asociate cu SAFL sunt: infarctul hepatic, hipertensiunea portală non-cirotică, sindromul Budd-Chiari, tromboza venei porte, precum și sindroame mai rare, cum ar fi: sindromul HELLP, dilatația sinusoidelor hepatice și hiperplazia nodulară regenerativă.

Bibliografie:

1. Amezcua-Guerra L.M., Rojas-Velasco G., Brianza-Padilla M. et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: a case series study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021; 80:e73.
2. Mazur-Nicorici L., Revenco N. SAFL și boala COVID-19. *Sindromul antifosfolipidic*. Compendiu. 2021; 280-288.
1. Myones B.L., Jung L.K. *Pediatric Antiphospholipid Antibody Syndrome*, 2012, <http://emedicine.medscape.com/article/1006128-overview>. [accessed on 8 April 2022].
3. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (2):133–140.
4. Byambajav T., Takashi W., Katsuyuki M., Tanaka-Mizuno S. Association between adherence to warfarin and thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome in Japan: A claims-based retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022; 31(2):149-157.
5. Miranda S., Park J., Le Gal G. et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4):926–30.
6. Toubi E., Krause I., Fraser A. et al. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23:499-504.
7. Shen H., Huang X., Fan C. Clinical Characteristics and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Retrospective Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27: 1-10.
8. Leal Rato M., Bandeira M., Romão V.C. et al. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome – an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21(41): <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01124-z>.
9. Graf J. Central nervous system manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43(4):547-560.
10. Bienaime F., Legendre C., Terzi F. et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney International*. 2017; 91:34–44.

4.10. Calitatea vieții pacienților cu sindrom antifosfolipidic

SAFL prezintă un risc major de morbiditate și mortalitate asociat cu evoluția sa cronică (Cervera și coaut., 2017). În ciuda tratamentului, recăderile sunt mari, atât pentru evenimentele trombotice, cât și pentru cele obstetricale (Noureldine și coaut., 2019).

Sindromul antifosfolipidic afectează pacienții din diferite categorii de vârstă, iar consecințele leziunilor organice asociate acestei maladii, implică o scădere a calității vieții legate de sănătate (Alba și coaut., 2016). Conform rezultatelor studiului efectuat în anul 2015 de Zuily și coaut., pacienții cu SAFL au prezentat un HRQoL mai scăzut prin asocierea evenimentelor trombotice comparativ cu populația generală. Implicarea și lezarea organelor este o pierdere ireversibilă, progresivă a funcției normale a unuia sau mai multor organe (Noureldine și coaut., 2019).

Disfuncțiile de organe în SAFL pot fi evaluate prin aplicarea diferitor instrumente, inclusiv SLICC/ACR Damage Index (SDI), DIAPS care tind să subestimeze daunele legate de aPL. Având în vedere implicațiile pentru morbiditate și mortalitate, este imperativ să se evalueze cu precizie daunele legate de aFL și calitatea vieții la pacienții cu SAFL (Alba și coaut., 2016).

Un alt studiu retrospectiv, ce a evaluat la 67 pacienți cu SAFL în prima fază particularitățile calității vieții lor pe parcursul a 20 de ani, a aplicat același instrument menționat anterior - Indicele de deteriorare pentru sindromul antifosfolipidic (DIAPS) la 1, 5, 10, 20 ani. A doua fază a reprezentat un studiu transversal ce a implicat evaluarea calității vieții prin aplicarea instrumentului SF-36 (Medina și coaut., 2020). Rezultatele acestui studiu au demonstrat predominarea trombozei venoase profunde în 71,6%, emboliei pulmonare – în 35,8% și accidentului vascular cerebral – în 32,8% cazuri. Afectarea și disfuncția organelor a fost constatată în 98,5%, fiind reprezentate în special de disfuncțiile neuropsihiatrice și vasculare. Disfuncția fizică cu reducerea capacității de autodeservire a fost constatată în cazul leziunilor cutanate (ulcere cronice ale picioarelor). Rezumatul componentei fizice a fost, de asemenea, afectat de prezența sau absența leziunilor cutanate cu un interval mediu de 22,27 față de 36,30 (p 0,029), respectiv. Frecvența leziunilor de organ a corelat invers proporțional și semnificativ în toate domeniile SF-36 (Medina și coaut., 2020). Conform rezultatelor cercetării date, este importantă optimizarea profilaxiei complicațiilor trombotice secundare printr-un management sistemic adecvat, evaluarea factorilor de risc cardio-vasculari și aplicarea noilor opțiuni terapeutice.

Bibliografie:

1. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S43-S47.
2. Noureldine M.H.A., Nour-Eldine W., Khamashta M.A., Uthman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 860–866.
3. Alba P., Gomez-Puerta J., Goycochea-Robles M. et al. Organ Damage and Quality of Life in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18(7): <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0556-6>.
4. Zuily S., Rat A., Regnault V. et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2015; 24(11): 1161-1168.
5. Medina G., Ake E., Vera-Lastra O. et al. Damage index for antiphospholipid syndrome during long term follow-up: Correlation between organ damage accrual and quality of life. *Lupus.* 2020; 30(1):96-102.

Capitolul V

Semnificația economică a limfoamelor non-Hodgkin și sindromului antifosfolipidic

5.1. Costurile directe ale limfoamelor non-Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkin cu sindrom antifosfolipidic sau tulburări de hemostază

Având în vedere tendința de creștere a incidenței cazurilor primar diagnosticate cu LNH în fiecare an, alături de dezvoltarea tehnologiei și a noilor medicamente, reprezintă principalele elemente, care au condus la creșterea substanțială a poverii economice asociată bolii. Astfel, consumul mare de îngrijiri și numărul frecvent de spitalizări induc la un cost semnificativ mare al asigurărilor medicale de sănătate, care indiscutabil, ar trebui evaluat printr-un studiu de cost al bolii (SCB). Rezultatul SCB indică cât cheltuie societatea pentru o anumită boală și suma care ar fi economisită, dacă boala ar fi eradicată (Byford și coaut., 2000). Rezultatele acestei estimări permite evaluarea impactului, în viața reală, al managementului asistenței medicale și ghidarea autorităților sanitare în deciziile lor publice. Cu toate acestea, doar câteva studii europene și din America de Nord, au evaluat costul tratamentului LNH în medii reale. Aceste cercetări au fost orientate în special spre evaluarea costului tratamentelor specifice, a direcțiilor speciale de tratament și nu au descris componentele de cost ale fazei tratamentului activ.

Costurile directe reprezintă costurile de oportunitate ale tuturor tipurilor de resurse utilizate pentru tratarea unei boli (figura 29).

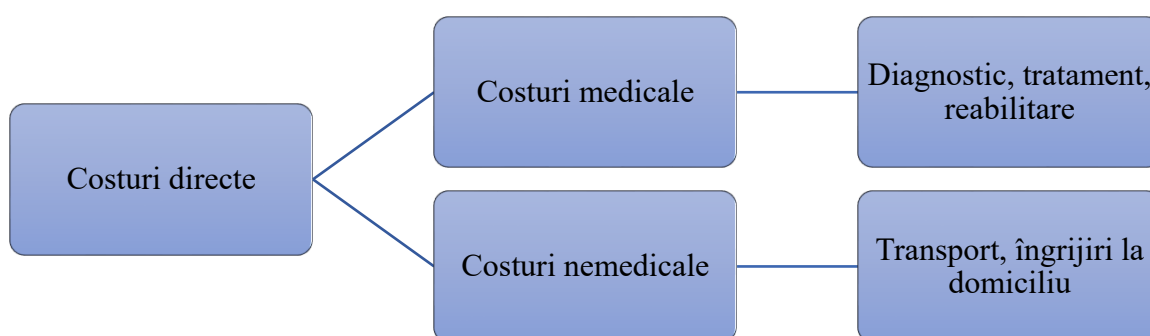


Fig. 29. Costuri directe ale unui pacient cu LNH

Costurile directe medicale includ costurile asociate diagnosticului, tratamentului, îngrijirii continue, serviciilor de urgență și reabilitării, în timp ce costurile directe nemedicale se referă la costurile pentru pacienți și familiile lor, care sunt asociate în mod direct cu o boală, dar care nu sunt de natură medicală, inclusiv costurile de transport, pentru cheltuielile de uz casnic speciale și de îngrijire informală. Costurile pentru îngrijiri spitalicești, îngrijire medicală la specialist și medicamente pot fi extrase din baza de date ale Sistemului informațional automatizat pentru asistența medicală spitalicească (SIAMS). Deci, costurile directe reprezintă componenta prioritară a poverii economice înregistrate în cazul LNH, însumând cea mai mare valoare.

Tipul și durata tratamentului pacientului diagnosticat cu LNH depind de gradul de diseminare al procesului malign și tipul imunohistochimic al limfomului malign. Tratamentul LNH se bazează în principal pe strategii, care combină chimioterapia convențională cu imunoterapia monoclonală, radioterapia (Ansell și coaut., 2015). Este cunoscut faptul, că mortalitatea prin LNH este în funcție de stadiul bolii (American Cancer Society). Diagnosticul tardiv în stadiile generalizate (III și IV) afectează bugetul companiei de asigurare a sănătății, deoarece tratamentul LNH avansate a fost estimat a fi de 13 ori mai costisitor decât cel al LNH în stadiile locale (I și II). Costul tratamentului pacientului cu LNH stadiul IV este mai mare cu 35% decât tratamentul pacientului cu LNH stadiul I (Martins și coaut., 2022). Având în vedere acest context de creștere a mortalității cauzate de LNH, incidența lui cu tendința de creștere și costul mai mare al tratării stadiilor avansate, implementarea acțiunilor orientate spre controlul bolii va contribui pozitiv la câștigurile de sănătate.

Pe parcursul ultimelor decenii au avansat vădit tehnologiile de diagnostic, programele de screening și de prevenție, metodele de tratament, precum și noile clase de medicamente anti-tumorale. Acest fapt indiscutabil a influențat valoarea costurilor directe și indirecte. Valoarea costurilor directe a început să depășească treptat valoarea celor indirecte.

Aprecierea gradului de independență în activitățile zilnice al pacientului cu LNH este efectuată prin evaluarea Statusului de Performanță ECOG (tabelul 21).

Tabelul 21. Statusul de Performanță ECOG

Statusul	Definiție
0	Activitate normală
1	Sunt simptome, dar bolnavul se deservește ambulator
2	< 50% de timp îl petrece în pat
3	Mai mult de 50% de timp îl petrece în pat
4	100% bolnav de pat

Compararea ratei de răspuns complet în urma tratamentului cu CHOP și R-CHOP de către Coiffier și colaboratorii săi, a demonstrat o rată semnificativ mai mare a răspunsului la tratament în grupul pacienților cu LNH tratați conform R-CHOP (76%), decât în grupul bolnavilor cărora li s-a administrat CHOP (63%). A fost observat beneficiul adăugării Rituximabului la cura CHOP printre pacienții cu risc relativ scăzut de boală sau cu risc ridicat conform indicelui internațional de prognostic (IPI). R-CHOP crește șansele de vindecare în comparație cu CHOP și este rentabil în comparație cu alte programe de tratament aplicate pacientului cu LNH.

Cheltuielile aferente tratamentului LNH B-celular sunt conduse în principal de rituximab, anticorp monoclonal antiCD20. Acest cost ar putea fi redus în mare măsură, în special odată cu disponibilitatea recentă a biosimilarelor. Potrivit Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO), medicamentele biosimilare reprezintă o oportunitate necesară pentru medici, pacienți și sistemele de sănătate (Taberero și coaut., 2017). Biosimilarele ar putea duce la o economie importantă de costuri, dar în mod natural ea depinde de gradul de adoptare a biosimilarului. Un management mai bun ar putea duce la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu LNH, la reducerea absenței zilnice de la muncă și la scăderea costurilor legate de pierderea productivității, fiind al treilea factor de cost în studiul desfășurat de Kamal (2017). În plus, rituximabul administrat subcutanat, în loc de rituximabul administrat intravenos, ar putea reduce sarcina de tratament pentru pacientul cu LNH B-celular și ar putea îmbunătăți utilizarea resurselor.

Fiecare raport tratament/rezultat are o proporție estimată de pacienți asociat cu acesta, adică procentul de pacienți care se așteaptă să primească tratament și pentru a obține un rezultat specific după tratament (de ex.: 0,5=50% sau 50 de pacienți din cei 100 diagnosticați cu un subtip LNH). Tratamentul aplicat pacientului cu LNH se finalizează fie cu:

- remisiune completă a bolii cu sau fără vindecare și supraviețuire pe termen lung, când pacientului nu i se aplică tratament sau îngrijire suplimentară;
- remisiune completă și recidivă;
- deces sau furnizarea de paliativ grijă până la moarte.

Costul per pacient al tratamentului cu cură de chimioterapie CHOP și/sau cu alte scheme de chimioterapie, radioterapie și spitalizări, cauzate de dezvoltarea neutropeniei febrile asociată efectului toxic al chimioterapiei, costul pe fracție pentru radioterapie și costul zilnic al tratamentului paliativ, îngrijirea medicală și nonmedicală a pacientului au fost derivate din studii oncologice cu aspect economic.

Povara economică a cancerului în general și a LNH în particular, variază foarte mult de la țară la țară. Un stat cu nivel economic înalt va investi mai mult în programe de screening și metode inovative de diagnostic și tratament, în timp ce o țară cu nivel economic scăzut nu va avea această oportunitate. Reieșind din acest fapt, țările bogate tind să obțină o rată de supraviețuire mai mare a pacienților ce au dezvoltat cancer, comparativ cu țările cu nivel economic mai scăzut. Acest lucru este posibil datorită investirii fondurilor în tehnici și tratamente inovative (Schitea, 2020).

Coexistența SAFL la pacienții cu procese maligne, inclusiv cu LNH, majorează riscul asocierii complicațiilor tromboembolice, ceea ce inevitabil va influența costul medicației acestor pacienți. Tratarea multimorbidității este, în general, mai complexă decât tratarea individuală a LNH și a SAFL, crescând astfel cererea de resurse medicale (Tran și coaut., 2022). În urma analizei literaturii de specialitate publicată în perioada anilor 2000-2012, care a reflectat povara economică

a tromboembolismului venos asociat cancerului, Kourlaba și coautorii au demonstrat, că costul mediu anual al pacienților oncologici, care au dezvoltat TEV, este cu aproximativ 50% mai mare în comparație cu costul mediu anual al pacienților cu cancer, dar fără evenimente trombotice (Kourlaba și coaut., 2015). Olsson și coautorii au evidențiat o depășire de 60% al costului total pentru îngrijirea pacienților cu cancer și eveniment trombotic (Olsson și coaut., 2019).

Costul și disponibilitatea tratamentelor aplicate pacienților cu SAFL nu reprezintă o barieră în implementarea recomandărilor EUROLAB, cu excepția IgIV și a plasmaferezei (Tektonidou și coaut., 2019).

Bibliografie:

1. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Référentiel régional. Traitement des Lymphomes de l'adultes [University Cancer Institute of Toulouse. Regional guidelines. Treatment of adult lymphomas], 2018 Jan]. https://www.onco-occitanie.fr/system/files/2019-04/R%C3%A9f%C3%A9rentiel_Lymphome_Juillet2018.pdf. [accessed on 5 April 2022].
2. Ansell S.M. Non-hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(8):1152–1163.
3. Byford S., Torgerson D.J., Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ.* 2000; 320(7245):1335.
4. American Cancer Society [homepage on internet]. Survival Rates and Factors That Affect Prognosis (Outlook) for Non-Hodgkin Lymphoma. Available in: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/factors-prognosis.html> [accessed 19 November 2019].
5. Cepas T. Quanto Custa Tratar um paciente com Câncer no SUS em 2016. *Observatório de Oncologia.* 2016.
6. Martins D., Correa-Netto N., Loggetto S. et al. Overview of lymphoma diagnosis in Brazilian public health system patients: Open data analysis for health care planning. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2022; 44(1):40-48.
7. Wang H.I., Roman E., Crouch S. et al. A generic model for follicular lymphoma: predicting cost, life expectancy, and quality-adjusted-life-year using UK population-based observational data. *Value Health.* 2018;21(10):1176–1185.
8. Morrison V.A., Bell J.A., Hamilton L. et al. Economic burden of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma treated in the USA. *Future Oncol.* 2018;14(25):2627–2642.
9. Shao C., Liu J., Zhou W. et al. Treatment patterns, health care resource utilization, and costs in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma.* 2018; 60(4):947–954.
10. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346:235-242.
11. Taberero J., Vyas M., Giuliani R. et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 2017; 1(6):e000142.
12. Kamal K.M., Covvey J.R., Dashputre A. et al. A systematic review of the effect of cancer treatment on work productivity of patients and caregivers. *JMCP.* 2017; 23(2):136–162.

3. 13. Schitea R. Raport IHE. Povara economică a cancerului: costurile directe au crescut cu 98% din 1995 până în 2018, în UE. România alocă cea mai mică sumă pe cap de locuitor. *Raportul de gardă.ro*. 2020; <https://raportuldegarda.ro/raport-ihe-comparator-cancer-europe-2019-povara-economica-costuri-directe-indirecte/>. [accesat on 6 iulie 2022].
14. Tran P.B., Kazibwe J., Nikolaidis G.F. et al. Costs of multimorbidity: a systematic review and meta-analyses. *BMC Med*. 2022; 20(234). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02427-9>.
15. Davies A., Berge C., Boehnke A. et al. Subcutaneous rituximab for the treatment of B-Cell hematologic malignancies: a review of the scientific rationale and clinical development. *Adv Ther*. 2017; 34(10):2210–2231.
16. Kourlaba G., Relakis J., Mylonas Ch. et al. The humanistic and economic burden of venous thrombembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood coagulation and Fibrinolysis*. 2015; 26(1):13-31.
17. Olsson M., Jarbrink K., Divakar U. The humanistic and economic burden of wounds: a systemic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2019; 27(1):114-125.

5.2. Costurile indirecte ale limfoamelor non-Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkinu sindrom antifosfolipidic sau tulburări de hemostază

Costurile indirecte reprezintă cea de-a doua componentă a poverii economice asociate cancerului. Aceste costuri provin din pierderea productivității pacientului odată cu diagnosticarea bolii. Astfel costurile indirecte reflectă zilele de absență de la serviciu motivate din cauza:

1. bolii;
2. dizabilității;
3. abandonării locului de muncă;
4. pensionării precoce;
5. concediilor medicale;
6. absenței neremunerate de la locul de muncă.

Dezvoltarea procesului malign și tratamentul LNH prezintă un impact financiar semnificativ asupra pacienților prin impactul asupra productivității muncii, ceea ce duce la absenteism, dizabilități fizice și psiho-emoționale pe termen scurt și lung. Toate cele anterior menționate se reflectă prin estimarea costurilor indirecte (Prica și coaut., 2022).

Prezintă interes științific și practic un studiu efectuat în rândurile populației apte de muncă din SUA (Yu și coaut., 2016), care a evaluat costurile indirecte și pierderile productivității la locul de muncă asociate cu tratamentul LNH, utilizând baza de date The MarketScan® Commercial Claims and Encounters and Health and Productivity Management Databases (2007–2013). Rezultatele studiului arată, că în comparație cu grupul de control, pacienții cu LNH au suportat pierderi mai semnificative ale productivității la locul de muncă (31,99 de zile; 95% CI: 25,24 de zile, 38,73 de zile; $P < 0001$). Evaluarea costurilor indirecte după 1 an (12 luni) de la confirmarea diagnosticului de LNH a determinat o majorare evidentă (6302,34\$; 95% CI: 4973,40\$, 7631,28\$; $P < 0001$). În cazul LNH agresive, costurile lunare medii ale tratamentului în perioada de inducere a remisiunii complete (10,970\$) și ale serviciului paliativ (9836\$) le-au depășit pe cele relaționate de faza secundară de tratament – de menținere (3302\$). Cheltuielile relaționate tratamentului sunt semnificativ mai înalte în cazul LNH agresive, în raport cu cele indolente, în special în faza de inducere și aplicare a serviciului paliativ. Argumente ar putea servi aplicarea în cazul LNH indolente a curelor mai puțin agresive cu mai puține reacții adverse și complicații postchimioterapice.

Estimările costurilor indirecte în cazul medicației LNH, ca și în cazul oricărei altei patologii, este deficil de a fi estimate corect și la justa lor valoare. Îngrijirea informală, adesea oferită în cea mai mare parte de către membrii familiei sau asistentul social, poate duce la o povară economică (de exemplu, oferirea de sprijin economic persoanelor, care oferă această îngrijire,

pentru deplasare către instituția medicală), o povară ocupațională (de exemplu, lipsa locului de muncă) și o povară psiho-socială (de exemplu, anxietate, depresie, stres) (Prica și coaut., 2022).

O abordare mai eficientă a bolii ar putea micșora numărul de decese în rândul persoanelor tinere și astfel să reducă pierderea productivității asociată cu decesul prematur (Schitea, 2020). Pe parcursul ultimilor 23 de ani (1995-2018) în țările Uniunii Europene a fost constatată o scădere a costurilor indirecte asociate cancerului. Conform concluziilor trasate de Schian, această scădere a fost generată de descreșterea ratei de mortalitate a pacienților tineri, apți de muncă, fapt care direct a avut un impact favorabil asupra pierderii productivității cauzate de decesul prematur. Mai mult decât atât, în ciuda creșterii numărului de pacienți, lipsa productivității asociate cu morbiditatea a rămas stabilă.

Optimizarea managementului LNH impune strategii de tratament, care trenează sau previn progresarea LNH, întrucât acestea ameliorează bilanțurile clinice și asigură beneficii economice substanțiale în vederea diminuării costurilor serviciilor medicale prestate.

Bibliografie:

1. Yu J.Y., Hansen R.N., Valderrama A., Carlson J.J. Indirect costs and workplace productivity loss associated with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2016; 57(11):2636-2643.
4. Schitea R. Raport IHE. Povara economică a cancerului: costurile directe au crescut cu 98% din 1995 până în 2018, în UE. România alocă cea mai mică sumă pe cap de locuitor. *Raportul de gardă.ro*. 2020; <https://raportuldegarda.ro/raport-ihe-comparator-cancer-europe-2019-povara-economica-costuri-directe-indirecte/> [accessed on 5 April 2022].
2. Prica A., Hay A.E., Crump M. et al. Evaluating the Indirect Costs of Care Associated with Salvage Chemotherapy for Relapsed and Refractory Aggressive-Histology Lymphoma: A Subset Analysis of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG) LY.12 Clinical Trial. *Curr Oncol*. 2021; 28(2):1256-1261.

5.3. Disponibilitatea de a plăti serviciile medicale – Willingness to Pay (WTP)

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, disponibilitatea de a plăti serviciile medicale este o valoare utilizată pentru a reprezenta „o estimare a ceea ce un consumator de îngrijire a sănătății ar putea fi gata să plătească pentru beneficiul sănătății” și este adesea apreciată pe baza produsului intern brut pe cap de locuitor al unei țări (Bertam și coaut., 2016).

Disponibilitatea de a plăti (Willingness To Pay – WTP) este o măsură cantitativă evaluată din perspectiva pacientului, care este fezabilă și pentru pacienții cu LNH și/sau asociat cu SAFL. Respectiv, reprezintă un instrument unic pentru surprinderea manifestărilor complexe ale LNH și/sau cu asocierea SAFL și evaluarea impactului acestuia asupra pacientului, permițând cuantificarea parametrilor specifici calității vieții. Instrumentul dat oferă posibilitatea de comparare a diferitor aspecte ale bolii la un anumit pacient. Prezicerea răspunsului pacientului la prețul terapiei aplicate în cazul LNH în țările dezvoltate a devenit critică pentru gestionarea eficientă a programelor de sănătate publică și dezvoltarea de noi medicamente (Audureau și coaut., 2019). Identificarea celor mai relevanți factori asociați cu WTP este un obiectiv cheie pentru studiile orientate spre aprecierea disponibilității de a plăti serviciile medicale. În managementul LNH, acești factori sunt multipli și ar putea fi devizați în funcție de aspectele și impactul lor nemijlocit (tabelul 22).

Tabelul 22. Factorii asociați Disponibilității de a plăti serviciile medicale

Factorii	Parametrii factorilor
Specifici LNH	gradul de diseminare, riscul de morbiditate sau mortalitate
Socio-economi	venitul personal, nivelul de educație
Specifici medicali	percepția medicului cu privire la prețul rezonabil al produsului pe baza dovezilor cost-eficacitate
Specifici sistemului de sănătate	prezența mecanismului de rambursare
Psiho-culturali	așteptările personale ale pacienților și stigmatizarea percepută legată de o anumită afecțiune

De notat, că tratamentul cu agenți biologici oferă o îmbunătățire substanțială a duratei și calității vieții pacienților cu LNH. Un impediment prezintă costul mare al acestor molecule, ceea ce prezintă un impact asupra bugetului de îngrijire. Prin urmare, este esențial de dezvoltat o viziune cuprinzătoare asupra valorii impactului tratamentelor biologice.

Abordarea privind disponibilitatea de a plăti întreabă pacienții, de obicei, în scenarii ipotetice, cât ar plăti pentru o anumită îmbunătățire a sănătății. Atât evaluarea bazată pe preferințe, cât și evaluarea contingentă permit compararea îmbunătățirilor stării de sănătate între boli, iar rezultatele pot fi utilizate în evaluările economice. Analiza economică a apreciat concluziile modelelor publicate prin aceea, că substanțele biologice se dovedesc a fi rentabile pentru tratarea pacienților cu LNH în comparație cu strategia convențională de management. În prezent, studiile privind rentabilitatea agenților biologici în LNH au arătat, că aceste medicamente oferă un raport calitate-preț bun. Evaluările farmaco-economice au fost prezentate în studii longitudinale bazate pe practica clinică reală.

Aprecierea disponibilității ipotetice de achitare a fost dezvoltat inițial ca o abordare de sondaj pentru a evalua valoarea bunurilor și serviciilor furnizate direct fără o piață bazată pe consum, și pentru a determina modul, în care această evaluare a afectat prețul și cererea pentru aceste bunuri și servicii (Bridges, 2003). În zilele curente această apreciere este inclusă ca o componentă atât a analizelor cost-eficacitate, cât și a cost-beneficiu și poate oferi o perspectivă asupra modului în care bunurile și serviciile sunt alocate eficient (tabelul 23).

Tabelul 23. Aprecierea disponibilității de achitare ipotetică a vindecării

Itemii pe domeniul sănătății	VAS, mm	Cât ați fi dispus să achitați pentru vindecare ipotetică?	
		Media	Interval variational
Intimitate			
Confort fizic			
Autoîngrijire			
Capacitatea de a lucra sau voluntariat			
Capacitatea de concentrare			
Sănătatea emoțională			
Confortul social			
Calitatea somnului			

Bibliografie:

1. Bertram M.Y., Lauer J.A., De Joncheere K. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016; 94(12):925-930.
2. Audureau E., Davis B., Besson M. et al. Willingness to pay for medical treatments in chronic diseases: a multicountry survey of patients and physicians. *Future Medicine Ltd. Journal of Comparative Effectiveness Research.* 2019; 8(5):357-369.
3. Bridges J.F. Stated preference methods in health care evaluation: an emerging methodological paradigm in health economics. *Ap. Health Econ. Health Pol.* 2003; 2(4), 213–224.
4. Koenraad D., Worsfold A., Gillis L., Rose A. Evaluating. The Degree To Which Ability To Pay And Health-Related Quality Of Life (Hrql) Influence Willingness To Pay (Wtp) In Psoriasis And Psoriatic Arthritis Patients. *Value in Health* 2014; 17(3):A51.
5. Burnett Heather F., Ungar Wendy J., Regier Dean A. et al. Parents' Willingness to Pay for Biologic Treatments in Juvenile Idiopathic Arthritis. *PREFERENCE-BASED ASSESSMENTS.* 2014; 17(8):830-837.
6. Cawson M., Mitchell S., Chris K. et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15:26.
7. Lubrano E., Spadaro A. Pharmacoeconomic burden in the treatment of psoriatic arthritis: from systematic reviews to real clinical practice studies. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2014; 15(25): 1-3.

Capitolul VI

Impactul bolii asupra pacientului cu limfoame non-Hodgkin

6.1. Impactul bolii asupra pacientului cu limfoame non-Hodgkin

Tratamentul modern aplicat pacienților cu LNH permite prelungirea duratei de viață a lor, face posibilă obținerea remisiunii complete, dar în același timp dificultățile asociate cu acestea, complicațiile somatice și psihologice prezintă un risc de reducere a calității vieții pacienților. Numărul tot mai mare de supraviețuitori de LNH pe termen lung face necesară cunoașterea toxicității tardive, pentru a le gestiona corect (Nassi și coaut., 2022). Pacienții cu LNH au o intensitate mai mare a suferinței psihologice în faza de aplicare a tratamentului decât supraviețuitorii (Troy și coaut., 2019). Dezvoltarea LNH determină o serie de modificări în stilul de viață atât al pacientului, cât și al familiei acestuia. Spitalizările prelungite, costul tratamentelor, îngrijorarea de pierdere a independenței, întreruperea serviciului determină o serie de schimbări de roluri, la care pacientul trebuie să se adapteze. Diagnosticul de LNH condiționează modificări importante în modul de a trăi cu modificări fizice și emoționale datorate disconfortului, durerii, schimbărilor estetice, dependenței și pierderii stimei de sine (tabelul 24).

Tabelul 24. Domeniile ce reflectă calitatea vieții legată de sănătate

Domeniile	Manifestările
Sănătatea fizică	forță, energie, durere, insomnie, modul de petrecere a timpului liber
Sănătate psihologică	emoții pozitive și negative, gândire, concentrare, stima de sine, experiențe
Relații sociale	relații personale, sociale, valoarea subiectului, activitate sexuală
Gradul de independență	activitate zilnică, statusul de performanță, dependență de medicamente și tratament

Evaluarea stării medicale și sociale a pacienților cu LNH este absolut necesară pentru optimizarea managementul acestor pacienți și a le crește calitatea vieții. Impactul LNH asupra calității vieții pacientului se reflectă atât imediat, pe parcursul tratamentului specific aplicat, cât și tardiv, după finisarea tratamentului prin obținerea vindecării. Stresul psiho-emoțional este caracteristic pacienților primar diagnosticați, la care s-a confirmat un diagnostic oncologic, independent de tipul de cancer. Numeroșii factori potențiali de a induce acest stres apar încă din primele săptămâni de la diagnosticarea LNH (Camille și coaut., 2020). Clinicienii ar trebui să evalueze impactul unor astfel de factori de stres, începând din momentul în care pacientul este informat despre diagnosticul de limfom. Evaluarea suferinței peritraumatice poate fi efectuată prin utilizarea instrumentului PDI (Peritraumatic Distress Inventory), iar evaluarea prezenței disocierii peritraumatice poate fi efectuată prin aplicarea instrumentului PDEQ (Peritraumatic Dissociative

Experiences Questionnaire). Aceste instrumente au fost aplicate și validate în mai multe studii, scopul cărora a fost estimarea impactului psihologic asupra pacienților cu LNH (Varela și coaut., 2013; Camille și coaut., 2020; Cordova și coaut., 2017).

Printre efectele tardive ale tratamentului LNH se regăsesc:

- Sterilitatea indusă de radioterapia pelvină și dozele cumulate mari de ciclofosamidă (Williams și coaut., 2016); fibroză pulmonară sau pneumonită; disfuncție tiroidiană și modificări ale vorbirii și/sau înghițirii;
- Timp de până la trei decenii după diagnostic, pacienții au un risc semnificativ crescut de a dezvolta procese oncologice secundare, precum: cancer pulmonar, renal, al vezicii urinare, melanom, leucemie acută nelimfoblastică ș.a. (Nassi și coaut., 2022);
- Disfuncția ventriculară stângă în cazul depășirii dozei de 200 mg/m² de doxorubicină (Salz și coaut., 2017);
- Osteoporoza (Westin și coaut., 2013);
- Oboseală cronică, declin neurocognitiv, neuropatie (Oerlemans, 2014; Ehrhardt, 2017).

Bhakta și coautorii, au evidențiat cinci afecțiuni, care se dezvoltă secundar în urma tratamentului specific aplicat pacienților cu LNH: hipertensiune arterială, dislipidemie, aritmii cardiace, tulburări ale sistemului nervos periferic și defecte structurale ale inimii.

Tendențele de schimbare a incidenței și mortalității LNH pot fi evaluate prin modificări procentuale anuale estimate (EAPC), care reprezintă un instrument utilizat pentru aprecierea tendinței ASR (rata standardizată în funcție de vârstă) pe un interval calendaristic de timp. O linie de regresie se ajustează la logaritmul natural al ASR:

$$y = a + Px + \epsilon,$$

unde y este logaritmul natural al ASR și x este anul calendaristic.

EAPC a fost calculat ca $100 \times (\exp(P) - 1)$, iar intervalele sale de încredere de 95% pot fi, de asemenea, obținute din model.

Pentru a explora factorul influent al incidenței și mortalității LNH, pot fi colectate date despre IDU (human development index) la nivel național în anul 2017 din baza de date la Banca Mondială și analizat corelația dintre modificarea procentuală a incidenței și mortalității și IDU la nivel național. Studiul care a relatat povara globală, regională și națională a LNH a demonstrat, că incidența LNH a crescut la nivel global, în timp ce decesele și modificarea sa procentuală anuală au fost relativ stabile din anul 1990 până în anul 2017 (Haifeng Sun, 2022).

Impactul bolilor limfoproliferative asupra sănătății și stilului de viață

Nume: _____

Anul, ziua de naștere: _____

Sex: b / f

Anii de studii _____

Data îndeplinirii: _____

Statul marital: O singur(ă); O partener(ă); O căsătorit(ă); O divorțat(ă); O văduv(ă)

Boala influențează următoarele domenii din viața mea	aproape niciodată	uneori	frecvent	aproape totdeauna
Muncă/studii	1	2	3	4
Activități casnice	1	2	3	4
Hobby	1	2	3	4
Vacanțe	1	2	3	4
Timp liber	1	2	3	4
Sexualitatea	1	2	3	4
Obiceiul de a mânca	1	2	3	4
Obiceiul de a dormi	1	2	3	4
Relația cu prietenii	1	2	3	4
Viața familială	1	2	3	4
În cazul, că locuiți cu un soț sau partener: relația cu el	1	2	3	4

Suma = ex. 10 – impact jos

Sub 11 – impact jos; 12-20 – mediu; 21-30 – înalt; > 30 – impact foarte înalt (Huiskes și coaut., 2003). Afirmările reflectă impactul bolii limfoproliferative asupra vieții de zi cu zi.

Progresele în diagnosticul și tratamentul LNH au sporit durata de viață a pacienților și respectiv au sporit atenția asupra îngrijirii optime a supraviețuitorilor pe termen lung. Acest fapt a condiționat elaborarea și dezvoltarea programelor de supraveghere pe termen lung, pentru a sprijini pacienții după obținerea remisiunii complete, pentru a îmbunătăți calitatea vieții și a monitoriza sechelele tratamentelor specifice. Comisia Europeană la începutul anului 2020, a lansat Planul european de combatere a cancerului, care își propune mai multe obiective orientate spre profilaxia, diagnosticarea precoce, tratament și îngrijirea ulterioară (Cancer, European Commission).

Pentru depistarea precoce a cancerelor primare sunt aplicate pe scară largă multiple instrumente și programe de screening, dar regretabil sunt mult mai puține instrumente personalizate de monitorizare a supraviețuitorilor de LNH (Nassi și coaut., 2022).

Bibliografie:

5. Nassi L., De Sanctis V., Loseto G. et al. Second Cancers in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers*. 2022; 14:519. <https://doi.org/10.3390/cancers14030519>.
6. Camille C., Dimeglio C., Yroni A. et al. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Lymphoma Patients: A Prospective Study. *Front. Psychiatry*. 2020; 11:201. doi: 10.3389/fpsy.2020.00201.
7. Varela V.S., Ng A., Mauch P., Recklitis C.J. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in survivors of Hodgkin's lymphoma: prevalence of PTSD and partial PTSD compared with sibling controls. *Psychooncology*. 2013; 22:434–40.
8. Cordova M.J., Riba M.B., Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4:330–8.
9. Williams L.A., Bohac C., Hunter S. et al. Patient and health care provider perceptions of cancer-related fatigue and pain. *Support Care Cancer*. 2016; 24:4357-4363.
10. Troy J.D., Locke S.C., Samsa G.P. et al. Patient-reported distress in Hodgkin lymphoma across the survivorship continuum. *Support. Care Cancer*. 2019; 27:2453–2462.
11. Hemminki K., Lenner P., Sundquist J. et al. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (11): 1850-7.
12. Salz T., Zabor E.C., de Nully Brown P. et al. Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (34): 3837-3843.
13. Westin J.R., Thompson M.A., Cataldo V.D. et al. Zoledronic acid for prevention of bone loss in patients receiving primary therapy for lymphomas: a prospective, randomized controlled phase III trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13 (2): 99-105.
14. Oerlemans S., Issa D.E., van den Broek E.C. et al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol*. 2014; 93:1705-1715.
15. Ehrhardt M.J., Sandlund J.T., Zhang N. et al. Late outcomes of adult survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatric Blood and Cancer*. 2017; 64: e26338.
16. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K. et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017; 390, 2569–2582.

17. Busson R., van der Kaaij M., Mounier N. et al. Fatigue level changes with time in long-term Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors: a joint EORTC-LYSA cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17:115. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1186-x>
18. Collaborators GBDCoD: global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1736–1788.
19. Disease GBD, Injury I., Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1789–1858.
20. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis*. 2019; 78:1296–1304.
21. Haifeng S., Li X., Yahuan G. et al. Global, regional and national burden of non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease study in 2017. *Ann Med*. 2022; 54(1): 633–645.
22. Huiskes, F.W. Kraaimaat & J.W.J. Bijlsma. Copyright 1990, The use of this questionnaire is free for health professionals and researchers. *C.J.A.E*. 2003.
23. EU Policy on Cancer, Cancer, European Commission. Available online: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_en [accessed on 5 April 2021].