

ARTICOLE ORIGINALE

PREVALENȚA ANTICORPILOR ANTICARDIOLIPINICI LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN

¹Sanda BURUIANĂ – dr. șt. med., conf. univ.,

¹Maria ROBU – dr. șt. med., conf. univ.,

²Lucia MAZUR-NICORICI – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

^{1,4}Victor TOMACINSCHII - asist. univ.,

³Minodora MAZUR – dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹Disciplina de hematologie, Departamentul Medicina Internă,

²Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicina Internă,

³Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicina Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,

⁴IMSP Institutul Oncologic din Moldova

tel. 022205573, mob. 069384040, sanda.buruiana@usmf.md

Rezumat.

Din 62 pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) aflați în staționar, Departamentul Hematologie a IMSPPIO din RM, 47 au întrunit criteriile de includere în studiu. La vizita inițială vârsta medie a pacienților a fost de $64,1 \pm 1,3$ (i-v 37-78) ani, durata bolii-4,3 (i-v 1-12) luni, iar femeile au constituit 42,5%. Anticorpii anticardioliipinici (aCL) au fost depistați la 7 pacienți (14,9%), la ambele sexe (bărbați-4, femei-3), cu predominarea în stadiile generalizate ale bolii-85,1%. În 71,4% focarul tumoral primar a fost confirmat în ganglionii limfatici.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, anticorpi anticardioliipinici, prevalență.

Summary. The prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with non-Hodgkin lymphoma

47 out of 62 NHL patients hospitalised in the Hematology Department of IMSPPIO met the criteria of inclusion in the study. At the first visit, $64,1 \pm 1,3$ (i-v 37-78) was the average age of patients, the duration of the disease was 4,3 (i-v 1-12) months, and 42.5% of patients were women. Anticardiolipin (aCL) antibodies were found in 7 patients-14.9%, men-4, women-3, with a predominance in advanced stages of 85.1%. In 71.4% the primary tumor focus was detected in the lymph nodes.

Key-words: non-Hodgkin's lymphoma, anticardiolipin antibodies, prevalence.

Резюме. Частота встречаемости антикардиолипидных антител у пациентов с неходжкинской лимфомой

Из 62 пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) которые принимали лечение в Гематологическом Центре Института Онкологии Республики Молдова, 47 соответствовали критериям для включения в исследование. Средний возраст пациентов составлял $64,1 \pm 1,3$ (с/в 37–78) года, длительность заболевания - 4,3 (с/в 1–12) месяца, женщины - 42,5%. Антитела к антикардиолипидам были обнаружены у 7 пациентов (14,9%): у 4 мужчин и у 3 женщин, с преобладанием в распространенные стадии заболевания - 85,7%. В 71,4% первичный опухолевый очаг был обнаружен в лимфатических узлах.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, антикардиолипидные антитела, частота встречаемости.

Introducere

Limfomul non-Hodgkin este una din cele mai frecvente hemopatii maligne [1] și este o neoplazie cu rata de supraviețuire de peste 5 ani de 70% [2, 3]. Durata lungă de monitorizare implică o atenție deosebită în ceea ce privește calitatea vieții acestor pacienți. Pentru interpretarea calității vieții bolnavului cu limfom malign, contează nu doar răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților cu LNH, dar și profilaxia complicațiilor posibile induse fie de boala oncologică, fie de tratamentul citostatic aplicat. Trombembolia este una din complicațiile frecvent înregistrate la pacienții cu tumori maligne [4]. Incidența

complicațiilor tromboembolice la pacienții cu limfom malign variază de la 1,5 la 59,5% [5].

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în populația generală variază între 1-5% și crește la asocierea patologiilor cronice, inclusiv oncologice [6]. Anticorpii anticardioliipinici sunt autoanticorpi care recunosc eronat cardioliipinele de pe exteriorul membranelor celulare, trombocitelor. Factorii de risc protrombotici cunoscuți la pacienții cu limfom malign includ: vârsta înaintată, proces inflamator, catetere venoase centrale, trombofilia, anticorpii anticardioliipinici, obezitate, imobilizare și boală avansată [5]. Anticoagulantului lupic este caracteristic unui proces oncologic, care

uneori poate fi detectat cu câțiva ani anterior primelor manifestări ale procesului tumoral [7]. Prezența anticoagulantului lupic în sângele pacientului constituie un factor de risc protrombotic superior detectării anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, IgA și/sau β 2-GP-I IgG, IgM [8]. Determinarea lor este utilă pentru a identifica pacienții cu risc înalt de dezvoltare al complicațiilor trombotice [9]. Evenimentul trombotic se poate dezvolta atât în circulația venoasă, cât și în cea arterială și se caracterizează prin rate mari de mortalitate, prin modificarea intensității terapiei specifice, prelungirea duratei de spitalizare și crește costul tratamentului. Acest fapt agravează calitatea vieții pacientului, reducând aderența pacienților la tratament [10].

Scopul studiului: Identificarea cazurilor de prezență al anticorpilor anticardiolipinici (aCL) la pacienții primari cu Limfom non-Hodgkin (LNH) pentru a recunoaște probabilitatea de tromboze.

Materiale și metode: Studiul a inclus 47 pacienți primari cu diagnosticul stabilit de LNH, în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS (2016): 31-LNH agresiv, 16-LNH indolent investigați complex, inclusiv cercetarea anticorpilor aCL IgG, IgM, anti- β 2-glicoproteina I IgG și IgM prin metoda ELISA și al anticoagulantul lupic prin metoda Turbidimetrie. Pacienții la care au fost detectați anticorpii aCL au fost analizați în funcție de vârstă, sex, tipul morfologic al limfomului malign, focarul tumoral primar și stadiul bolii. A fost aplicată definiția Euro-Phospholipid pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici. La vizita inițială vârsta medie a pacienților a fost de $64,1 \pm 1,3$ (i-v 37-78) ani, durata bolii-4,3 (i-v 1-12) luni. Pentru aprecierea localizării focarului tumoral primar, precum și al gradului de răspândire al procesului tumoral s-au folosit: examenul obiectiv, cercetările imagistice

(radiografia toracelui, tomografia mediastinului și al nazofaringelui, ultrasonografia cavității abdominale și bazinului, computer tomografia), cercetările endoscopice (fibrocolonoscopia, epifaringoscopia, fibrogastroduodenoscopia), investigațiile de laborator (hemoleucograma, analize biochimice) și cercetarea medulogramei prin aspirat și trepanobiopat. Gradul extinderii procesului tumoral a fost apreciat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională adoptată în Ann-Arbor (SUA).

Rezultate și discuții: LNH agresive s-au dezvoltat în toate categoriile de vârstă, dar au predominat la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. LNH indolente au fost constatate cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta cuprinsă între 40-49 ani și 60-69 ani (a câte 18,75%, respectiv). Frecvență identică al LNH indolente a fost evaluată și la bolnavii cu vârstele cuprinse între 50-59 ani și mai mari de 70 ani (a câte 31,25%, coresponzător) (figura 1).

Anticorpii anticardiolipinici au fost depistați la 7 pacienți (14,9%) cu LNH: 4 pacienți (57,1%) cu LNH limfocitar din limfocite mici, 2 pacienți (28,6%) cu LNH din celulele zonei de Manta și 1 pacient (14,3%) cu LNH limfoblastic. În toate cazurile, limfoamele maligne au fost B celulare. Deci, putem constata o prevalență mai înaltă a anticorpilor aCL la pacienții cu LNH indolente-57,1%, spre deosebire de LNH agresive (42,9%) (figura 2).

Investigarea complexă al pacienților primari cu LNH agresive și indolente, incluzând studiul anticorpilor aCL IgG, IgM, anti- β 2-glicoproteină I IgG, anti- β 2-glicoproteină I IgM și lupus anticoagulant, a evidențiat prezența anticorpilor anti- β 2-glicoproteine I IgM în 14,3% cazuri și al anticoagulantului lupic în 85,7% cazuri. Anticorpii aCL IgG, IgM, anti- β 2-glicoproteină I IgG nu au fost detectați. Deci, constatăm o prevalență mai mare al anticoagulantului lupic, ceea ce este caracteristic proceselor maligne.

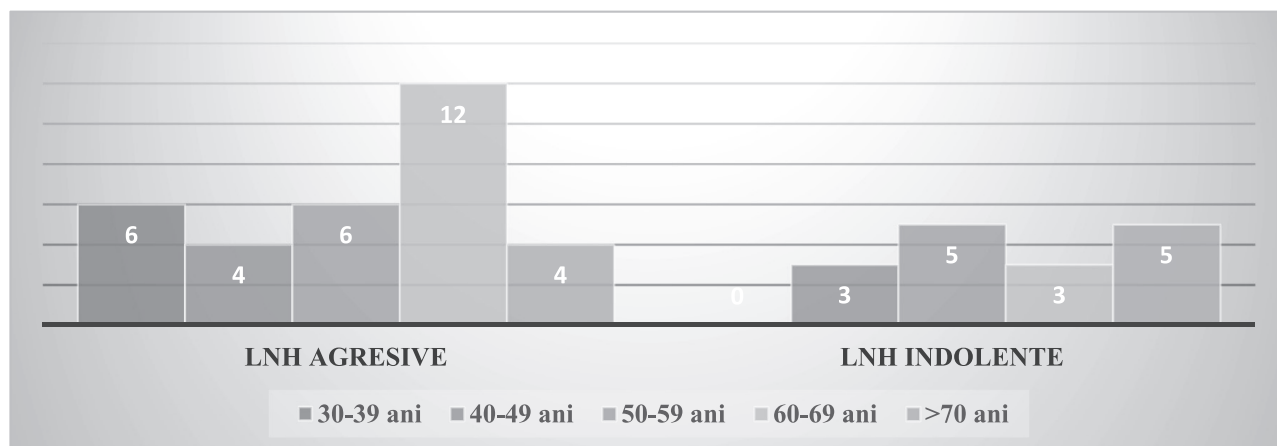


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de tipul morfologic al LNH și vârstă.

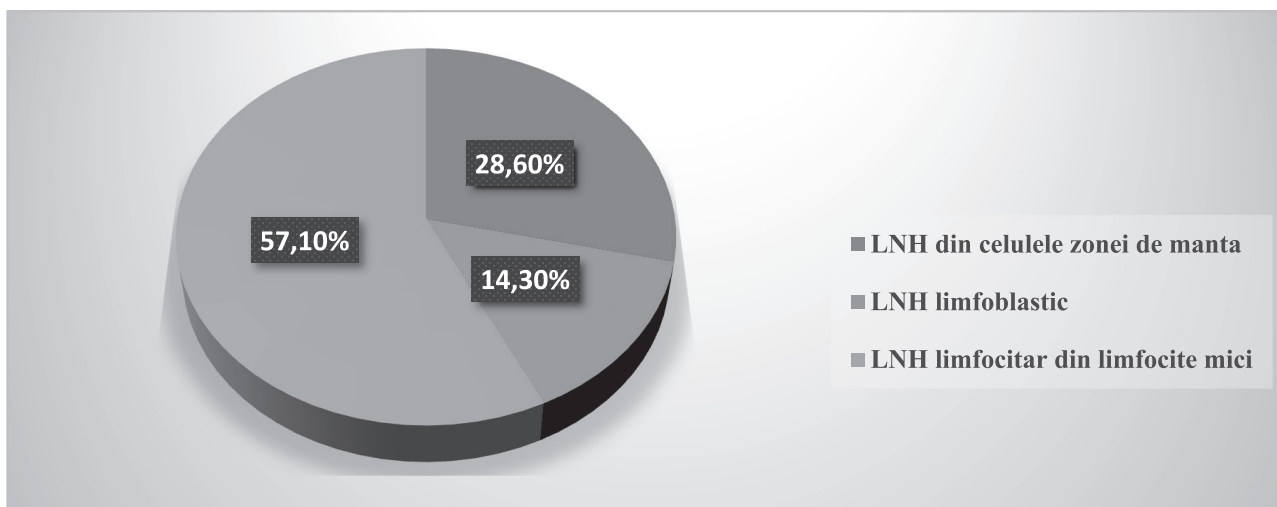


Figura 2. Distribuția prevalenței aCL în funcție de tipul morfologic al LNH.

Anticorpul aCL a fost confirmat pozitiv la 4 bărbați și 3 femei (57,1% și 42,9% respectiv). Debutul LNH la acești pacienți în 71,4% a avut loc în ganglionii limfatici, preponderent în ganglionii limfatici periferici (61,5%), iar în 28,6% cazuri focarul tumoral primar a fost stabilit extranodal: în splină și uter (a câte 14,3% corespunzător) (figura 3).

Prezența anticorpilor aCL a prevalat la pacienții cu LNH cu un grad înalt de diseminare al procesului tumoral. Stadiile generalizate III și IV au fost confirmate în 85,7% cazuri, stadiul II la 14,3% pacienți. Stadiul I nu a fost apreciat nici la unul din acești pacienți. Semnele de intoxicație generală B au fost înregistrate la 28,8% pacienți și s-au manifestat prin scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni și transpirații nocturne abundente.

Concluzii:

1. Anticorpul anticardiolipinici au fost estimați la 14,9% pacienți primari cu LNH, cu predominare în cazul LNH indolente (57,1%).

2. Vârsta medie a pacienților cu LNH și anticorpi anticardiolipinici pozitivi este de 64,1 ani.

3. În 85,7% cazuri a fost confirmată prezența anticoagulantului lupic, ceea ce este caracteristic proceselor maligne.

4. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu LNH nu este în funcție de gen, dar este în funcție de gradul de răspândire al procesului tumoral, cu predominarea lor în 85,7% în stadiile generalizate (III și IV).

Bibliografia

- Swann R., McPhail S., Witt J. et al. Diagnosing cancer in primary care: results from the National Cancer Diagnosis Audit. *British Journal of General Practice*. 2018; 68(666):e63-e72.
- Li J., Smith A., Crouch S. et al. Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Cancer Causes & Control*. 2016; 27:1019-1026.
- Issa D., AM van de Schans, Chamuleau M. et al.

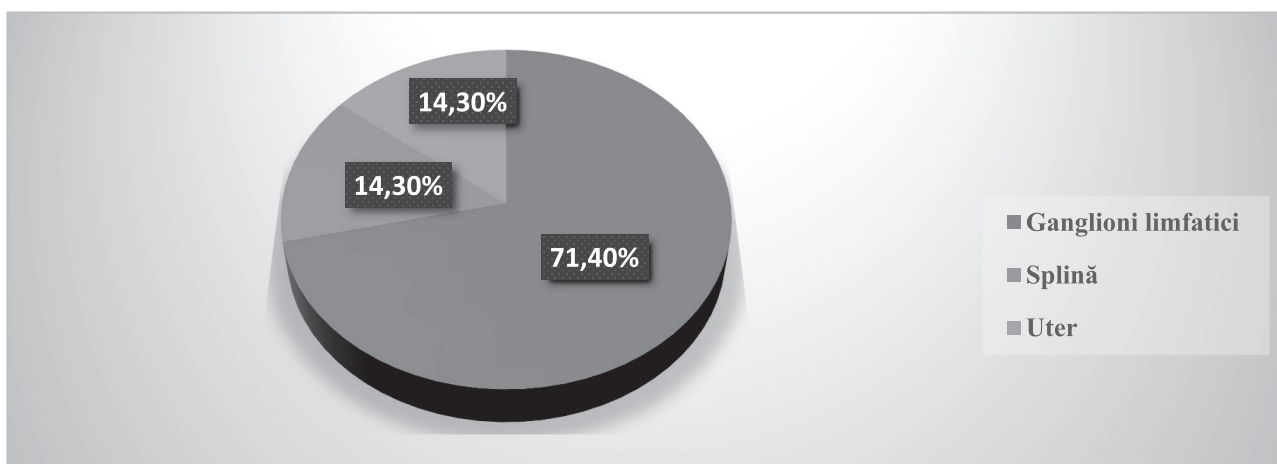


Figura 3. Distribuția pacienților cu LNH cu anticorpi aCL în funcție de localizarea focarului primar tumoral.

Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica*. 2015; 100(4):525-533.

4. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et. al. Venous Thrombembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38:496-520.

5. Murillo C., Ordoñez K., Figueroa E. et. al. Venous Thromboembolism (VTE) in Adults with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) a Retrospective Cohort Study. *Blood* (2017) 130 (Supplement 1): 4906.

6. Manukyan D., Rossmann H., Schulz A. et.al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(10):1663-70.

7. Musial J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thromb Res.* 2012; 129(3):345-7.

8. Charfurvedi S., Mc Crae K. The antiphospholipide syndrome:still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015; 1:53-60.

9. Pusterla S., Previtali S., Marziali S. et. al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: Prevalence and clinical significance. *The Hematology Journal* 2004; 5(4):341-6.

10. Vorobiov A., Macațaria A. Trombofilia. Trombozele și tratamentul antitrombotic la pacienții cu patologii oncologice. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2014; 8(2):139-148.