

ARTICOL DE CERCETARE

Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică: studiu cross-secțional

Eugeniu Gavriliuc^{1,2*}

¹Laboratorul de genetică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Internațional Medpark.

Autor corespondent:

Eugeniu Gavriliuc

Spitalul Internațional Medpark

str. Andrei Doga, 24, Chișinău, Republica Moldova, MD-2024

e-mail: gavriliuc83@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: a cross-sectional study

Eugeniu Gavriliuc^{1,2*}

¹Laboratory of Genetics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova;

²Medpark International Hospital.

Corresponding author:

Eugeniu Gavriliuc

Medpark International Hospital

24, Andrei Doga str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2024

e-mail: gavriliuc83@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu se cunosc, deocamdată, particularitățile tipice clinice și paraclinice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), care pot avea doar simptome senzitive, fără slăbiciune musculară, sau deficit motor asimetric. Datele epidemiologice recente nu prezintă clar procentajul cazurilor cu PDIC atipică din numărul total de PDIC. Sunt necesare identificarea unor noi modalități de diagnostic, deoarece examenul electrofiziologic al conducerii nervoase, standardul de aur pentru diagnosticul polineuropatiilor demielinizante, are o sensibilitate redusă în depistarea formelor atipice de PDIC.

Ipoteza de cercetare

Formele atipice pot fi clasificate, conform prezentării clinice, în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică, distală, a mușchilor. Potențialele evocate somatosenzitive (PESS), puncția lombară și biopsia nervoasă sunt investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului de PDIC atipică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ de 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC. Identificarea unui număr atât de mare de forme atipice a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic. Conform rezultatelor clinice și paraclinice obținute în studiul nostru, s-a elaborat algoritmul de diagnostic al formelor atipice de PDIC.

What is not known yet, about the topic

There are still not yet known typical clinical and laboratory peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), ranging from only sensitive symptoms without weakness to asymmetric motor deficit. Recent epidemiological data do not clearly elucidate the percentage of cases with atypical CIDP from total CIDP types. Electrophysiological examination of nerve conduction, the gold standard in diagnosing demyelinating polyneuropathies has low sensitivity for atypical forms of CIDP, that's why it's necessary to identify new ways of diagnosis.

Research hypothesis

Atypical forms can be classified according to the clinical presentation in 4 major groups: pure motor, pure sensory, distal symmetric polyneuropathy and multifocal muscle damage. Somatosensory evoked potentials (SSPE), lumbar puncture and nerve biopsy investigations should be performed to establish the diagnosis of atypical CIDP.

Article's added novelty on this scientific topic

Atypical forms of CIDP have a significant percentage, approximately 50% of all clinical cases of CIDP. Identification of a large number of atypical forms was possible through the application of additional diagnostic methods. A diagnostic algorithm of atypical CIDP was developed according to results of the clinical and laboratory findings.

Rezumat

Introducere. Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o afecțiune dobândită a nervilor periferici și rădăcinilor nervoase. Forma clinică tipică de PDIC este afectarea simetrică a nervilor periferici, cu implicarea mai mult a fibrelor motorii, decât a celor senzitive. În ghidul Federației Europene de Neurologie, revizuit în anul 2010, sunt descrise formele atipice de PDIC, care sunt mai dificil de identificat din cauza lipsei unor criterii de diagnostic unificate. Spre deosebire de polineuropatiile demielinizante, majoritatea polineuropatiilor axonale nu sunt tratabile. Deseori, tabloul clinic al unei PDIC atipice mimează o polineuropatie axonală idiopatică, astfel, fiind omisă oportunitatea instalării unui tratament imunomodulator, cu rezoluția ulterioară a simptomelor. Scopul studiului dat a fost stabilirea criteriilor clinice și paraclinice de diagnostic ale formelor atipice de PDIC, pentru instituirea unui tratament imunomodulator precoce.

Material și metode. În studiu au fost incluși 30 de pacienți cu PDIC atipică și 30 de pacienți cu PDIC tipică. Tuturor pacienților li s-a efectuat examenul de stimulodetecție pe nervi, biochimia desfășurată sangvină, electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. S-a efectuat biopsia de nerv fibular la 9 pacienți (4 – cu PDIC atipic și 5 – cu PDIC tipic). S-a utilizat chestionarul *Overall Neuropathy Limitation Scale* (ONLS) pentru aprecierea dizabilității funcționale a pacienților.

Rezultate. Valoarea medie ONLS în PDIC atipice a fost de $2,43 \pm 0,29$ puncte, mai mică în comparație cu PDIC tipice ($4,17 \pm 0,24$ puncte). Gamapatiile monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce prezintă 22% dintre bolnavii cu PDIC. Criteriul demielinizant cel mai frecvent observat în studiul biopsatului a fost micșorarea numărului de fibre mielinizate groase.

Concluzii. Examenul de stimulodetecție nu reprezintă un test de elecție pentru diagnosticul PDIC senzitive. Conform scalei ONLS, PDIC atipice sunt mai puțin invalidizante, comparativ cu PDIC tipice. Biopsia de nerv fibular, în cadrul PDIC, se efectuează doar atunci când studiile electrofiziologice nu prezintă criterii de demielinizare.

Cuvinte cheie: polineuropatie demielinizantă atipică, biopsie, criterii de diagnostic.

Introducere

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) a fost descrisă, pentru prima dată, în 1958 de către Austin [1]. Datele epidemiologice recente arată o prevalență a PDIC egală cu 2,84 la 100.000 de populație în Regatul Unit [2] și de 1,9 la 100.000 de populație în Japonia (McLeod și coaut., 1999) [3]. În studiul englez, s-a demonstrat că, mai frecvent, suferă pacienții de genul masculin, prevalența specifică de vârstă atingând maximum de 6,7 la 100.000 de populație în grupul cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Incidența maladiei este de 0,15 la 100.000 de populație [2]. S-a constatat că vârsta medie de debut a maladiei este de 57,7 ani. Într-un studiu retrospectiv, efectuat în cazurile de neuropatii cu sechele dizabilitante la persoanele vârstnice, PDIC a ocupat locul determinant secundar, constituind 14% din toate neuropatiile dizabilitante în

Abstract

Introduction. CIDP is an acquired disorder of the peripheral nerves and nerve roots. Typical clinical form of CIDP is symmetrical peripheral nerve damage involving motor fibers more than the sensitive ones. Atypical forms of CIDP, described in the European Federation of Neurology guideline (2010) are more difficult to be identified because of the lack of unified diagnostic criteria. Most axonal polyneuropathies are not treatable in contrast with demyelinating polyneuropathies. Often the clinical picture of an atypical CIDP can simulate idiopathic axonal polyneuropathy, losing opportunity of proper immunomodulation treatment with subsequent resolution of symptoms. The purpose of this study was determining the criteria for clinical and laboratory diagnosis of atypical CIDP towards an early immunomodulation.

Material and methods. The study included 30 patients with atypical CIDP and 30 patients with typical CIDP. All patients underwent nerves conduction studies (NCS), blood was drawn for biochemical tests, also electrophoresis and serum protein immunofixation. Peroneal nerve biopsy was performed in 9 patients (4 – with atypical CIDP and 5 patients with typical CIDP). Overall Neuropathy Limitation Scale questionnaire (ONLS) was used for the assessment of functional disability in all patients.

Results. The mean value ONLS within atypical CIDP was 2.43 ± 0.29 points, lower compared to typical CIDP (4.17 ± 0.24 points). Monoclonal gammopathies were found in 13 patients, representing 22% of patients with CIDP. Demyelinating criteria most frequently observed in the biopsy material is decreased number of myelinated thick fibres.

Conclusions. NCS is not a gold standard for diagnosis atypical sensory CIDP. According to ONLS scale, atypical CIDP are less disabling compared with typical CIDP. Peroneal nerve biopsy within CIDP is performed only when electrophysiological studies do not elucidate demyelination criteria.

Key words: atypical demyelinating polyneuropathy, biopsy, diagnostic criteria.

Introduction

CIDP have been described for the first time in 1958 by Austin [1]. Recent epidemiological data show a prevalence of CIDP equal to 2.84 per 100.000 population in the UK [2] and 1.9 per 100.000 population in Japan (McLeod *et al.*, 1999) [3]. In the English study was demonstrated that CIDP predominantly affect males with specific prevalence reaching the maximum 6.7 per 100.000 population aged between 70 and 79 years. The incidence of the disease represents 0.15 per 100.000 population [2]. In a retrospective study involving elder subjects with neuropathy, associated with disability, CIDP ranked second, constituting 14% of all disabling neuropathies in this age group [4]. The same low prevalence is probably erroneous because atypical forms of CIDP are difficult to diagnose, therefore the actual prevalence should be twice as high.

această categorie de vârstă [4]. Această prevalență mică este, probabil, eronată din cauză că formele atipice de PDIC sunt dificil de diagnosticat, de aceea, prevalența reală ar trebui să fie de două ori mai mare.

Tabloul clinic obișnuit al PDIC reprezintă un deficit motor simetric la nivelul tuturor membrelor, predominant asupra porțiunilor proximale, asociate cu un deficit senzitiv cu aceeași distribuție, cu o diminuare sau abolire de reflexe osteo-tendinoase, cu o evoluție de cel puțin 2 luni [5]. Afectarea senzitivă predomină asupra sensibilității proprioceptive (reflectă implicarea fibrelor nervoase de tip A, cu diametru larg), ceea ce provoacă parestezii și dereglări de echilibru de tip ataxie. Afectiunea nervilor cranieni (mai frecvent, nervul facial, mai rar, nervul oculomotor), are loc, preponderent, în formele clinice de PDIC cu evoluție în pusee [6].

În practica medicală, tabloul clinic al PDIC variază mult de la un pacient la altul, leziunile demielinizante apar aleatoriu (dar, cu predilecție pentru segmentele proximale și distale ale nervilor periferici), subliniind similitudinea PDIC cu scleroza multiplă – boală demielinizantă a sistemului nervos central [7].

Conform criteriilor Federației Europene de Neurologie, *EFNS/PNS Guideline revised 2010*, PDIC poate fi clasificată în 2 forme clinice: PDIC tipică și PDIC atipică [8]. Formele atipice pot fi clasificate conform prezentării clinice în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică distală a membrelor superioare și inferioare.

Sindromul Lewis-Sumner – pentru prima dată menționat de Lewis și Sumner în 1982, cu descrierea la 5 pacienți a unui tablou clinic multifocal, preponderent cu afectarea inițială a membrelor superioare, cu simptome senzoriale și motorii. Rajabally Ya, într-un studiu realizat în 2009, a concluzionat că sindromul Lewis-Sumner este caracterizat de prezența blocurilor de conducere la nivelul nervilor antebrățului în 90% din cazuri, iar implicarea în procesul demielinizant al nervilor membrelor inferioare are loc în 40% din cazuri [9, 10].

DADS – polineuropatie localizată, de obicei, simetric pe porțiunea distală a membrelor superioare și inferioare, fără afectarea trunchiului și nervilor cranieni. Tabloul clinic progresează mai lent decât în PDIC tipică, este frecvent asociat cu prezența în sânge a paraproteinei M – decelată în urma efectuării electroforezei [9]. Parametrii electrofiziologici la acești pacienți sunt, practic, normali, cu o excepție: latența răspunsului motor distal este mărită considerabil; în pofida potențialului de acțiune motor compus normal, rar se evidențiază blocuri de conducere [14, 15].

PDIC senzitivă. În 5-10% cazuri de PDIC sunt prezente doar simptomele senzitive, în pofida evidențelor electrofiziologice de demielinizare la nivelul nervilor motorii [11]. Această apreciere epidemiologică este subestimată din cauză că prezentarea lor clinică inițială mimează o polineuropatie axonală idiopatică, iar examenul de stimulodectecție poate fi absolut normal, fără semne de demielinizare. Este necesară efectuarea testelor adăugătoare pentru a stabili diagnosticul corect de PDIC: puncție lombară, potențiale evocate somato-senzoriale (PESS), rezonanță magnetică nucleară a porțiunilor proximale ale plexurilor cervico-brahiale și lombo-sacral, la necesitate, biopsie de nerv sural sau superficial peroneal.

The typical clinical manifestations of CIDP include a motor deficit symmetrically in all limbs, predominantly the proximal portion, associated with a sensory deficiency with the same distribution, with a reduction or abolition of tendon reflexes, duration for at least two months [5].

Sensory impairment prevails over proprioceptive sensitivity (that highlights the involvement of the large nerve fibres type A) which causes numbness and balance disorders ataxia type. Cranial nerves affection (commonly the facial nerve, oculomotor nerve rarely) occurs mainly in the clinical forms of CIDP with relapsing evolution [6].

In practice, clinical picture of CIDP varies greatly from one patient to another, demyelinating lesions occur randomly (but concentrate on proximal and distal segments within peripheral nerves), highlighting the similarity between CIDP and multiple sclerosis – demyelinating disease of the central nervous system [7].

According to the European Federation of Neurology guideline (*EFNS/PNS Guideline revised in 2010*) CIDP can be classified in two clinical forms: typical CIDP and atypical CIDP [8]. Atypical forms can be classified according to the clinical manifestations in 4 major groups: pure motor, pure sensory, multifocal and distal symmetrical impairment of upper and lower limbs.

Lewis-Sumner syndrome. In 1982, Lewis and Summer described five patients with a multifocal clinical picture, mainly affecting of upper limbs first, with sensory and motor symptoms. Rajabally Ya in a study conducted in 2009 concluded that the syndrome Lewis-Sumner is characterized by the presence of conduction blocks in median or ulnar nerves in 90% cases, and demyelination of lower limbs nerves occurs in 40% of cases [9, 10].

DADS – represents a polyneuropathy usually located symmetrically on the distal portions of upper and lower limbs without damaging the trunk and cranial nerves. The clinical course is slower than in typical CIDP, is commonly associated with the presence in the blood of paraprotein M – detected after performing electrophoresis of serum proteins [9]. Electrophysiological parameters in these patients are basically normal with one exception: distal motor latency is considerably increased despite normal compound motor action potentials, conduction blocks are rarely present [14, 15].

Sensory CIDP. In 5-10% of CIDP patients only sensory symptoms are present, despite the electrophysiological evidence of demyelination in the motor nerves [11]. This epidemiological assessment is understated because pure sensory CIDP initial clinical presentation mimics idiopathic axonal polyneuropathy and electrophysiological exam can be absolutely normal with no signs of demyelination. It's necessary to perform additional investigations to determine the correct diagnosis of sensory CIDP: lumbar puncture, somatosensory evoked potentials (SSEP), nuclear magnetic resonance of cervical-brachial and lumbar-sacral plexus and if necessary sural or fibular nerves biopsy.

There are no specific serum antibodies associated with CIDP compared to other chronic autoimmune neuropathies:

Nu există auto-anticorpi serici specifici asociați cu PDIC, comparativ cu alte neuropatii dizimunitare cronice: anticorpi anti ganglioside GM1 tipul IgM, în neuropatii multifocale motorii, anticorpi anti glicoproteină asociată mielinei (MAG), în polineuropatii demielinizante cronice, asociate cu paraproteină tip IgM [16].

Criteriile electrofiziologice sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului de PDIC [28]. Principalii 4 parametri care ne indică prezența unui proces demielinizant sunt: scăderea vitezei nervoase de conducere motorii (VCM), o mărire a latenței distale motorii (LD), creșterea latenței sau dispariția undelor tardive (unde F) și prezența blocurilor de conducere (BC). Acestea din urmă, deși nu sunt specifice doar pentru PDIC, sunt sugestive pentru diagnosticul de PDIC (Tabelul 1).

Tabelul 1. Valori demielinizante ale examenului de stimulodectecție pe nervii motori.

Nervii	Latența distală motorie	Viteza de conducere motorie	Latența sau viteza undei F	Durata distală a potențialului de acțiune motor compus
Median	5,6 ms	33 m/s	39 ms sau 34 m/s	6,6 ms
Ulnar	4,6 ms	33 m/s	39 ms sau 34 m/s	6,7 ms
Peronier	7,6 ms	29 m/s	66 ms sau 34 m/s	7,6 ms
Tibial	8,3 ms	29 m/s	66 ms sau 34 m/s	8,8 ms

Structural, imunoglobuline normale (Ig) sunt compuse din unități mai mici, numite lanțuri ușoare și lanțuri grele, care formează complexul imunoglobulinei. Există cinci tipuri de lanțuri grele, fiecare lanț corespunde unei anumite litere. Aceste cinci tipuri sunt abreviate ca IgG, IgA, IgM, IgD, și IgE. Există două tipuri de lanțuri ușoare, denumite kappa și lambda [17].

Gamapatia monoclonală rezultă dintr-o supraproducție de o singură clonă anormală a unui plasmocit sau a unui limfocit B. Imunoglobulina monoclonală este recunoscută ca o bandă de migrare restricționată, din contul gamaglobulinelor, în urma procesului de electroforeză a serului, așa numita M-proteină [18].

Este important de notat că multe gamapatii monoclonale, identificate prin electroforeza serului, sunt benigne: acestea sunt așa-numitele gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (MGUS) [19]. Landgren și colaboratorii au examinat mostre de ser de la 71 de pacienți care au fost diagnosticați cu MGUS și au descoperit că în termen de la 2 la 8 ani, toți pacienții cu MGUS au dezvoltat mielom multiplu [20].

Material și metode

S-a efectuat un studiu cross-sectiional bicentric, unde au fost analizați prospectiv și retrospectiv 30 de pacienți cu PDIC atipică și 30 de pacienți cu PDIC tipică, internați în perioada 2010-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova și în Departamentul de Neuropatii Periferice Dizimunitare, spitalul Pitié-Salpêtrière, Paris.

Examinarea clinică a pacienților a inclus următoarele teste

IgM anti ganglioside GM1 antibodies in multifocal motor neuropathies or antibodies to glycoprotein associated with myelin (MAG) in chronic demyelinating polyneuropathies associated with IgM paraprotein [16].

Electrophysiological criteria are essential for diagnosis of CIDP [28]. The main four parameters that indicate the presence of a demyelinating process are: decreased motor conduction velocity (MCV), delayed distal motor latency (DML), delayed latency or disappearance of F waves and presence of conduction blocks (CB). These features, although not unique to CIDP, are suggestive of the diagnosis of CIDP (Table 1).

Table 1. Demyelinating values of nerves conduction study in motor nerves

Nerves	Distal motor latency	Motor conduction velocity	F wave latency	Distal compound motor action potential duration
Median	5.6 ms	33 m/s	39 ms or 34 m/s	6.6 ms
Ulnar	4.6 ms	33 m/s	39 ms or 34 m/s	6.7 ms
Peroneal	7.6 ms	29 m/s	66 ms or 34 m/s	7.6 ms
Tibial	8.3 ms	29 m/s	66 ms or 34 m/s	8.8 ms

Structurally, normal immunoglobulins (Ig) are composed of smaller units called light chains and heavy chains, forming complex immunoglobulin. There are five types of heavy chains, each chain corresponds to a certain letter. These five types are abbreviated as IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE. There are two types of light chains, called kappa and lambda [17].

Gammopathies result from an overproduction of a single abnormal clone of a plasma cell or B lymphocytes. Monoclonal immunoglobulin, the so-called M-protein, is recognized as a restricted migration lane, derived from gamma globulins, in the process of serum electrophoresis [18].

It is important to note that many monoclonal gammopathies identified on serum electrophoresis are benign, so-called monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [19]. Landgren *et al.* examined serum samples of 71 patients that were diagnosed with MGUS and discovered, that in a period of time from 2 to 8 years, all patients with MGUS developed multiple myeloma [20].

Material and methods

A cross-sectional bicentric study was made, where patients were analysed prospectively and retrospectively. We examined medical records from the Centre of Peripheral Disimmunatory Polyneuropathies, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, and Institute of Neurology and Neurosurgery, Republic of Moldova in the period of time 2010-2015. Two groups of study were identified: 30 patients with typical CIDP and 30 patients with atypical CIDP.

Clinical examination included the following scales: muscular strength exam according to MRC scale (*Medical Research Council*), tendon reflexes according to NINDS scale (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), superficial and deep sensibility exam according to INCAT scale. Disability was

neurologice: examenul forței musculare, conform scalei MRC (l. engl. *Medical Research Council*), examinarea reflexelor osteotendinoase conform scalei de gradare NINDS (l. engl. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), examenul sensibilității superficiale și profunde conform scalei INCAT. Aprecierea dizabilității s-a apreciat cu 3 teste funcționale: *9-hole peg test* (testul cu 9 piese și 9 orificii), testul de 10 metri și ONLS (l. engl. *Overall Neurological Limitations Scale* – Scala limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice).

Toți pacienții au efectuat examenul electrofiziologic de stimulodetecție.

Zece pacienți cu PDIC senzitivă și 10 pacienți cu PDIC tipică au efectuat examenul PESS.

S-au preluat de la pacienți tot spectrul de analize biochimice, examenul microscopic și macroscopic de lichid cefalorahidian (LCR). S-a efectuat electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. S-a cercetat prezența anticorpilor antimielinici și antiglicolipidici, care ar putea juca un rol important în patogenia maladiei.

Biopsiile de nerv fibular superficial au fost obținute la nivelul treimii inferioare a porțiunii laterale a gambei, cu anestezie locală. Biopsiile au fost efectuate la 5 pacienți cu PDIC tipică și la 4 pacienți cu PDIC atipică. Fragmentul de 5 centimetri de nerv fibular a fost împărțit în 3 fragmente: primul fragment, cu fixare în paraformaldehidă și colorat cu hematoxilin-eozină; al 2-lea fragment – cu fixare în glutaraldehidă și obținerea, ulterioră, a secțiunilor semifine, colorate în albastru de toluidină; al 3-lea fragment a fost înghețat în izopentan cu nitrogen lichid și păstrat la temperatura de -80°C pentru cercetări imunohistologice.

Secțiunile semifine reprezintă cea mai utilă preparare a fragmentelor de nerv pentru vizualizarea alterărilor demielinizante [22]. Doar secțiunile semifine permit cuantificarea corectă a markerilor demielinizării: prezența bulbilor de ceapă, scăderea numărului și densității fibrelor mielinizate mari și mici, micșorarea grosimii tecii de mielină. Infiltrarea epineurală cu limfocite se vizualizează la fixare în parafină și colorare cu hematoxilină-eozină sau în probele imunofluorescente, după înghețare în izopentan [23].

Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea testelor statistice Mann-Whitney și Fisher (SPSS statistics 20). Cazurile cu un $p \leq 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultate

Lotul I de studiu a inclus 30 de pacienți cu PDIC atipic, lotul II fiind reprezentat de 30 de pacienți cu PDIC tipic. Structura lotului I de pacienți conform formelor clinice de PDIC atipică: 10 pacienți cu sindromul Lewis-Sumner ce constituie 33% din pacienții lotului I, 6 pacienți cu DADS – 20% și 14 pacienți cu PDIC senzitivă – 47%.

Din cei 14 pacienți cu PDIC senzitive, 4 au corespuns criteriilor *EFNS/PNS Guideline revised 2010*, iar 10 pacienți au corespuns criteriilor formulate de Grupul Francez de Experti PDIC, în 2013 [24]. În cazul acestor 10 pacienți, la examenul de stimulodetecție, nu s-au evidențiat criterii de demieliniza-

assessed by 3 functional tests: *9-hole peg test*, 10 meters test and ONLS (*Overall Neurological Limitations Scale*)

Nerve conduction studies (NCS) were performed in all the patients.

SSEP tests were performed in 10 patients with typical CIDP and 10 patients with sensory CIDP.

A full routine biochemistry, cerebral spinal fluid (CSF) macroscopic/microscopic examination was made for all patients. Electrophoresis and immunofixation of serum proteins, all spectrum of anti-myelin and anti-ganglioside antibodies were performed.

Superficial fibular nerve biopsies were obtained under local anesthesia from the lateral and inferior part of the calf. Five patients with typical CIDP and 4 patients with atypical CIDP underwent superficial fibular nerve biopsies. The 5 centimetres long superficial peroneal nerve specimen was divided into three pieces: one piece was fixated in paraformaldehyde and stained with haematoxylin-eosin; 2nd piece was fixed in glutaraldehyde and the subsequent generation of semi-thin sections were stained with toluidine blue; 3rd piece was frozen in liquid nitrogen and stored at -80 degrees Celsius – for immunohistological research.

Semi-thin sections allow much greater resolution than those provided by specimens embedded in paraffin and allow accurate quantification of demyelination markers: the presence of onion bulbs, decreased number and density of large and small myelinated fibers, decreased thickness of the myelin sheath [22]. Epineural lymphocyte infiltration is seen with paraffin fixing, and haematoxylin-eosin staining, or by freezing in isopentane immunofluorescent samples [23].

Statistical analysis was performed using statistical methods Mann-Whitney and Fisher (SPSS statistics 20). Cases with $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

Results

First study group included 30 patients with atypical CIDP, the second group was represented by 30 patients with typical CIDP. The percentage of patients with atypical CIDP was the following: 10 patients with Lewis-Sumner syndrome represent 33% of patients with atypical CIDP, 6 patients with DADS – 20% of patients and 14 patients with sensitive CIDP – 47% of patients with atypical CIDP.

From the group of 14 patients with sensitive CIDP – 4 patients fulfilled the *EFNS/PNS Guideline 2010* criteria, 10 patients fulfilled the criteria of the French Group of CIDP Experts 2013 [24]. NCS show no evidence of demyelinating criteria for these 10 patients with sensory CIDP, but these patients show clinical examination abnormalities that are not typical for chronic axonal polyneuropathies like: ataxia, generalized areflexia, distal hypoesthesia progressing toward the proximal portions of the limbs.

According to the sex ratio in the group of patients with atypical CIDP, there were 22 men (73%) and 8 women (27%), with no statistical difference with typical CIDP group: 20 men (67%) versus 10 women (33%) ($p > 0.05$).

re; în schimb, examenul clinic a relevat anomalii care nu sunt caracteristice polineuropatiilor cronice axonale: ataxie, areflexie generalizată, hipoestezie distală, ce progresează spre porțiunile proximale ale membrelor.

Conform apartenenței de sex, în grupul pacienților cu PDIC atipic, s-a constatat predominarea sexului masculin – 22 de bărbați (73%) *versus* 8 femei (27%), fără diferență statistică cu lotul II de pacienți, în care au fost 20 de bărbați (67%) *versus* 10 femei (33%) ($p>0,05$).

Vârsta medie a pacienților cu PDIC atipic, incluși în studiu, a constituit $61,8\pm 2,2$ de ani (95%CI: 35,6 – 79,8; $p=0,27$). Majoritatea pacienților, 23 de persoane (76,7%), au avut vârsta între 40-70 de ani, 4 persoane (13,3%) au fost mai tinere de 40 de ani, iar 3 persoane (10,0%) au avut vârsta peste 70 de ani. Debutul maladiei s-a constatat, în mediu, la $53,6\pm 2,4$ de ani (95%CI: 25,5 – 71,5). Durata maladiei a constituit, în medie, $99,2\pm 10,9$ luni (95%CI: 12,5 – 228,1), adică, o medie de 9 ani ($p=0,12$).

Analiza grupului pacienților cu PDIC tipic, denotă faptul că vârsta medie a acestor pacienți a constituit $58,5\pm 2,3$ de ani (95%CI: 31,2 – 81,3). Majoritatea pacienților, 22 de persoane (73,4%), au fost între 40-70 de ani, 7 persoane (23,3%) – mai tineri de 40 de ani, 1 persoană (3,3%) a fost mai în vârstă de 70 de ani. Debutul maladiei în grupul cu PDIC tipic s-a constatat, în medie, la $51,2\pm 2,4$ de ani (95%CI: 20,3 – 75,6). Durata maladiei a variat de la 12 luni până la 324 de luni (27 de ani), media constituind $122,0\pm 13,9$ luni (95%CI: 12,2 – 324,2), ceea ce echivalează cu o durată medie de 10 ani.

Din numărul total de 60 de pacienți, gamapatiile monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce prezintă 22% din bolnavii cu PDIC. În lotul I, cu PDIC atipic, s-au identificat 5 cazuri cu gamapatii monoclonale, iar în lotul II – 8 pacienți ($p>0,05$).

Din numărul total de MGUS IgM, 6 cazuri au fost de IgM kappa și 3 cazuri – de IgM lambda. Din numărul total de MGUS IgG, 3 cazuri au fost de IgG kappa și 1 caz – de IgG lambda.

Analiza valorilor medii ONLS în cele 2 loturi de pacienți a arătat următoarele rezultate:

- ONLS la nivelul membrelor inferioare a fost de $1,17\pm 0,20$ puncte în PDIC atipic *versus* $2,23\pm 0,12$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,001$);
- ONLS la nivelul membrelor superioare a fost de $1,27\pm 0,18$ puncte în PDIC atipic *versus* $1,93\pm 0,17$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,11$);
- ONLS total în PDIC atipic a avut valoarea de $2,43\pm 0,28$ puncte *versus* $4,17\pm 0,24$ puncte, în PDIC tipic ($p<0,001$).

Relația dintre scorul ONLS în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică tipică, cea atipică și gamapatiile monoclonale este prezentat în Tabelul 2.

Rezultatele din Tabelul 2 demonstrează asocierea dintre prezența unei gamapatii monoclonale IgM și o dizabilitate mai pronunțată, comparativ cu valoarea medie a ONLS total din lotul II, iar pacienții din lotul I, cu gamapatii monoclonale IgM, nu se deosebesc după gravitatea dizabilității de restul lotului.

The average age of patients with atypical CIDP included in the study was 61.8 ± 2.2 years (95% CI: 35.6 to 79.8; $p=0.27$). Most patients, 23 (76.7%) persons were between 40-70 years old, 4 persons (13.3%) were younger than 40 years, 3 persons (10%) aged over 70 years. The medium age of onset of symptoms was 53.6 ± 2.4 years (95% CI: 25.5 to 71.5) for patients with atypical CIDP. Disease duration for patients with atypical CIDP was 99.2 ± 10.9 months (95% CI: 12.5 to 228.1) which is equivalent to an average 9 years ($p=0.12$).

Typical CIDP patients' analysis shows the average age of these patients was 58.5 ± 2.3 years (95% CI: 31.2 to 81.3). Most patients, 22 (73.4%) people were between 40-70 years old, 7 persons (23.3%) were younger than 40 years, one person (3.3%) aged over 70 years. The medium age of onset of disease in typical CIDP group was on average to 51.2 ± 2.4 years (95% CI: 20.3 to 75.6). Disease duration ranged from 12 months (1 year) to 324 months (27 years), the average being 122 ± 13.9 months (95% CI: 12.2 to 324.2) which is equivalent to an average 10 years.

From a total number of 60 patients, monoclonal gammopathies were found in 13 patients, which represent 22% of patients with CIDP. In the study group of patients with atypical CIDP, 5 cases of monoclonal gammopathies were found, and 8 cases – in the group of typical CIDP ($p>0.05$).

From the total number of MGUS IgM, 6 cases were of IgM kappa and 3 cases of IgM lambda. Out of the total number of MGUS IgG, 3 cases were of IgG kappa and one case of IgG lambda.

Average values of ONLS in the 2 groups showed the following results:

- average ONLS in lower limbs is 1.17 ± 0.20 points in atypical CIDP *versus* 2.23 ± 0.12 points in typical CIDP ($p<0.001$);
- average ONLS in upper limbs is 1.27 ± 0.18 points in atypical CIDP *versus* 1.93 ± 0.17 points in typical CIDP ($p<0.11$);
- total ONLS in atypical CIDP has a value of 2.43 ± 0.28 points *versus* 4.17 ± 0.24 points in typical CIDP ($p<0.001$).

The results presented in Table 2 demonstrates the association between the presence of IgM monoclonal gammopathy and higher level of disability, compared to average value of total ONSL from the second group; patients from the first group, with IgM monoclonal gammopathies do not differ in levels of disability from other patients from the same group.

Analysing ONLS results of the 2 study groups, we observe that atypical CIDP are less disabling and offer a more independent life style, while typical CIDP forces every 3rd patient (10 out of 30) to walk with crutches.

According to NCS results presented in Table 3 distal motor latencies, motor conduction velocities, proximal CMAP amplitudes, F wave's latencies of median, ulnar, peroneal and tibial nerves are more preserved in atypical CIDP than in typical CIDP, data that suggest a less demyelinating and degenerative process in atypical CIDP patients compared with typical cases of CIDP.

Tabelul 2. Relația dintre ONLS[†] în PDIC[‡] tipică și PDIC atipică și gamapatiile monoclonale.

Pacient	Diagnostic	IgM kappa, g/l	IgM lambda, g/l	IgG kappa, g/l	IgG lambda, g/l	ONLS total (MS ^{&} +MI [*])
1	Lewis-Sumner	1,2				(1+0)=2
2	Lewis-Sumner		2,0			(2+2)=4
3	DADS [#]	1,0				(2+0)=2
4	PDIC senzitiv	1,0				(0+2)=2
5	PDIC senzitiv			5,0		(3+2)=5
6	PDIC tipic		2,2			(2+2)=4
7	PDIC tipic	0,8				(3+3)=6
8	PDIC tipic	0,8		0,7		(3+3)=6
9	PDIC tipic	2,9				(2+2)=4
10	PDIC tipic				9,4	(0+2)=2
11	PDIC tipic		10,6			(2+3)=5
12	PDIC tipic			1,0		(2+2)=4

Notă: [†]- chestionarul Overall Neuropathy Limitation Scale; [‡]- polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică; [&]- membrul superior; ^{*}- membrul inferior; [#]- polineuropatia demielinizantă simetrică distală achiziționată (l. engl. distal acquired demyelinating symmetric neuropathy).

Anlizând rezultatele ONLS în cele 2 loturi de pacienți, observăm că PDIC atipice sunt mult mai puțin invalidizante și permit un mod de viață autonom, pe când în cazul pacienților cu PDIC tipic, practic fiecare al treilea pacient (10 din 30) se deplasa doar cu ajutorul cârjei.

Conform rezultatelor examenului de stimulodectecție, prezentate în Tabelul 3, vitezele de conducere și amplitudinile distale motorii pe nervii median, ulnar și peroneal, au fost cu mult mai mari în lotul PDIC atipic vs. PDIC tipic, fapt ce denotă un proces demielinizant și degenerativ mai puțin intens decât în PDIC tipice.

Latențele distale motorii medii în PDIC tipic au fost următoarele: nervul median – 5,94±0,52 ms; nervul ulnar – 4,55±0,25 ms; nervul peroneus – 6,80±0,46 ms.

Latențele distale motorii medii la examenul de stimulodectecție la 6 pacienți cu DADS au fost: nervul median – 8,32±0,63 ms (p<0,001); nervul ulnar – 5,45±0,35 ms (p<0,05); nervul peroneus – 7,36±0,45 ms (p<0,05). S-a observat o majorare semnificativă uniformă a latenței distale motorii la pacienții cu DADS pe toți nervii studiați, în special, pe nervul median, ceea ce este o caracteristică patognomonică electrofiziologică pentru diagnosticul de DADS [25].

Amplitudinea potențialului de acțiune senzitiv la nivel de nerv sural a fost absolut normală la 7 pacienți din cei 14 cu PDIC senzitivă (50%). Dintre acești 7 pacienți, la 6 dintre ei (47%) s-a observat așa-numitul raport inversat: amplitudinea senzorie a nervului sural este mai mare ca amplitudinea senzorie a nervului median, ceea ce reprezintă un criteriu suportiv important pentru diagnosticul de PDIC [28].

Rezultatele examenului stimulodectecției în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici la pacienții cu PDIC tipic, în comparație cu PDIC atipic, sunt prezentate în Tabelul 3.

Table 2. Relation between ONLS[†] in typical and atypical CIDP[‡] and monoclonal gamopathies.

Patient	Diagnosis	IgM kappa, g/l	IgM lambda, g/l	IgG kappa, g/l	IgG lambda, g/l	Total ONLS (MS ^{&} +MI [*])
1	Lewis-Sumner	1.2				(1+0)=2
2	Lewis-Sumner		2.0			(2+2)=4
3	DADS [#]	1.0				(2+0)=2
4	CIDP senzitiv	1.0				(0+2)=2
5	CIDP senzitiv			5.0		(3+2)=5
6	CIDP tipic		2.2			(2+2)=4
7	CIDP tipic	0.8				(3+3)=6
8	CIDP tipic	0.8		0.7		(3+3)=6
9	CIDP tipic	2.9				(2+2)=4
10	CIDP tipic				9.4	(0+2)=2
11	CIDP tipic		10.6			(2+3)=5
12	CIDP tipic			1.0		(2+2)=4

Note: [†]- Overall Neuropathy Limitation Scale; [‡]- chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; [&]-upper limb; ^{*}- lower limb; [#]- distal acquired demyelinating symmetric neuropathy.

In typical CIDP cases the average values of distal motor latencies are: median nerve – 5.94±0.52 ms; ulnar nerve – 4.55±0.25 ms; peroneal nerve – 6.8±0.46 ms.

Average values of distal motor latencies in DADS patients are: median nerve – 8.32±0.63 ms (p<0.001); ulnar nerve – 5.45±0.35 ms (p<0.05); peroneal nerve – 7.36±0.45 ms (p<0.05). There is a significant increase in distal motor latencies at patients with DADS in all studied nerves, especially on the median nerve, which is a pathognomonic electrophysiological feature for DADS polyneuropathies [25].

The amplitudes of the sensory nerve actions potentials in sural nerves are absolutely normal in 7 patients of 14 with sensory CIDP (50%). From these 7 patients, 6 of them (47%) have so-called inverse ratio-amplitude of the sural nerve SNAP is greater than the amplitude of median nerve SNAP, which is an important supportive criteria for diagnosis of CIDP [28].

SSEP examination were done to 10 patients diagnosed with sensory CIDP but with no signs of demyelination on NCS and compared with SSEP results of 10 patients with typical CIDP. Six patients with sensory CIDP had prolonged radicular conduction time in at least 1 limb compared to 7 patients in typical CIDP (p>0.05), and 7 had abnormal/delayed N9/N18 potentials and/or absent spinal potential in at least 1 limb compared to 8 patients with typical CIDP (p>0.05).

Antibodies anti-GM1 and anti-GM2 were detected positive only in 1 case of Lewis-Sumner syndrome in first group of patients. In the second group, results are the following: in one patient were detected both anti-GM1 and anti-GD1B antibodies, and in another patient anti-GM2 and anti-GD1B antibodies were positive.

In group I we found the following results from examining the levels of protein in CSF: sensory CIDP – 0.63 g/l (71%

Tablelul 3. Examenul stimulodectecției în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici la pacienții cu PDIC tipic, în comparație cu PDIC atipic.

Parametrul	Lot PDIC tipic (n=30)	Lot PDIC atipic (n=30)	p
<i>Nervul median</i>			
Latența distală, ms	5,94±0,52	4,91±0,49	0,09
Amplitudinea distală, mV	4,71±0,46	7,25±0,59	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	2,99±0,40	6,27±0,61	<0,001
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	31,84±1,83	40,40±2,13	0,002
Latența undei F, ms	44,11±2,45	35,27±1,73	0,003
<i>Nervul ulnaris</i>			
Latența distală, ms	4,55±0,25	3,61±0,27	0,004
Amplitudinea distală, mV	4,95±0,56	8,18±0,43	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	3,04±0,38	6,73±0,47	<0,001
Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s	31,37±1,88	45,29±2,31	<0,001
Latența undei F, ms	42,31±2,04	34,72±1,14	>0,05
<i>Nervul peroneu</i>			
Latența distală, ms	6,8±0,46	5,11±0,25	0,008
Amplitudinea distală, mV	2,21±0,43	4,09±0,67	0,017
Amplitudinea proximală, mV	1,66±0,41	3,25±0,58	0,022
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	28,55±1,70	36,89±1,64	<0,001
Latența undei F, ms	62,84±2,76	50,06±2,20	<0,001
<i>Nervul tibial</i>			
Latența distală, ms	7,64±0,36	5,97±0,35	<0,001
Amplitudinea distală, mV	1,65±0,41	5,73±0,79	<0,001
Amplitudinea proximală, mV	1,52±0,43	5,41±0,76	<0,001
Viteza de conducere motorie (gambă), m/s	29,00±1,52	39,11±1,26	<0,001
Latența undei F, ms	65,96±2,07	51,85±2,52	<0,001

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard.

S-au comparat rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC senzitivă cu rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC tipică. S-a observat că 6 pacienți cu PDIC senzitivă au avut un timp prelungit de conducere radicular, comparativ cu 7 pacienți din lotul cu PDIC tipic ($p>0,05$) în, cel puțin, 1 membru, iar 7 pacienți cu PDIC senzitivă au avut întârziate potențialele spinale N9 / N18 în, cel puțin, 2 nervi, comparativ cu 8 pacienți din lotul cu PDIC tipică ($p>0,05$).

Anticorpii anti-GM1 și anti-GM2 au fost depistați pozitivi doar într-un caz de Lewis-Sumner în lotul I de pacienți. În lotul II, rezultatele au fost următoarele: la unul și același pacient, s-au depistat anticorpi IgM anti-GM1 și anti-GD1B, iar la alt pacient – anticorpi IgM anti-GM2 și anti-GD1B.

În cadrul lotului I, au fost următoarele rezultate la examinarea nivelului de proteină în LCR: PDIC senzitiv – 0,63 g/l (la 4 pacienți din 14 – proteinorahia normală, adică, 71% din numărul total de pacienți cu PDIC senzitiv, au avut nivelul pro-

Table 3. Results of NCS in motor and sensitive fibers of peripheral nerves in patients with typical versus atypical CIDP

Parameter	Typical CDIP group (n=30)	Atypical CDIP group (n=30)	p
<i>Median nerve</i>			
Motor distal latency, ms	5.94±0.52	4.91±0.49	0.09
CMAP distal amplitude, mV	4.71±0.46	7.25±0.59	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	2.99±0.40	6.27±0.61	<0.001
Motor conduction velocity (fore-arm), m/s	31.84±1.83	40.40±2.13	0.002
F wave latency, ms	44.11±2.45	35.27±1.73	0.003
<i>Ulnar nerve</i>			
Motor distal latency, ms	4.55±0.25	3.61±0.27	0.004
CMAP distal amplitude, mV	4.95±0.56	8.18±0.43	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	3.04±0.38	6.73±0.47	<0.001
Motor conduction velocity, m/s	31.37±1.88	45.29±2.31	<0.001
Motor distal latency, ms	42.31±2.04	34.72±1.14	>0.05
<i>Peroneal nerve</i>			
Motor distal latency, ms	6.8±0.46	5.11±0.25	0.008
CMAP distal amplitude, mV	2.21±0.43	4.09±0.67	0.017
CMAP proximal amplitude, mV	1.66±0.41	3.25±0.58	0.022
Motor conduction velocity, m/s	28.55±1.70	36.89±1.64	<0.001
Motor distal latency, ms	62.84±2.76	50.06±2.20	<0.001
<i>Tibial nerve</i>			
Motor distal latency, ms	7.64±0.36	5.97±0.35	<0.001
CMAP distal amplitude, mV	1.65±0.41	5.73±0.79	<0.001
CMAP proximal amplitude, mV	1.52±0.43	5.41±0.76	<0.001
Motor conduction velocity, (calf) m/s	29.00±1.52	39.11±1.26	<0.001
Motor distal latency, ms	65.96±2.07	51.85±2.52	<0.001

Note: Data are presented as mean values and standard error.

(4 out of 14 patients with normal CSF protein level) of all patients with sensory CIDP have elevated protein levels in CSF), Lewis Sumner syndrome – 0.904 g/l, DADS – 1.25 g/l.

In our study, we obtained the following results of the analysis of nerve biopsy (peroneal superficial): endoneural infiltrations with mononuclear cells (44%), onion bulb formations (55%), reduced density of myelinated fibres (100%) and demyelination with increased g value (100%). Normal values of the g value (axonal diameter / total diameter of the nerve fiber) is ≤ 0.7 for small fibers and ≤ 0.5 – for large fibers. Typical aspects of these modifications are presented in Figures 1 and 2.

Discussions

Types of gammopathies described in our study were the following: IgM – 9 cases (70% of gammopathies) and IgG – 4 cases (30% of gammopathies). The obtained results in our study correspond to data registered by La Rue *et al.* in 2010, where 32 out of 146 patients with CIDP (22%) had mono-

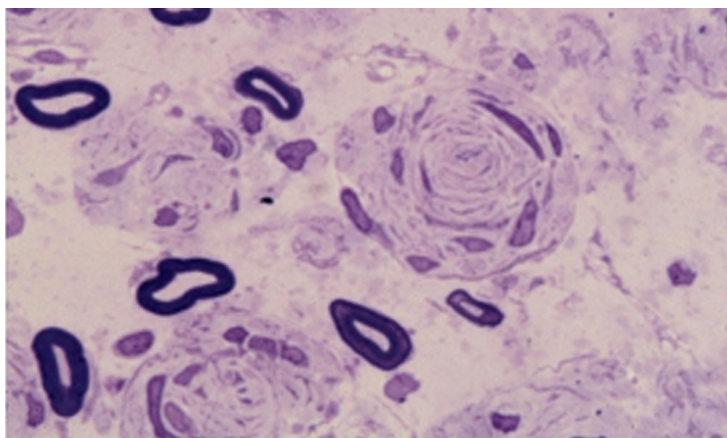


Fig. 1 Secțiune semifină de nerv peroneus superficial ce prezintă formațiuni în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC, formă sensibilă. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spitalul Pitié-Sapêtrière, Paris.

Fig. 1 Semi thin section of the peroneal superficial nerve that shows „onion bulb” formation in a patient with sensitive CIDP. Laboratory of neuro-muscular biopsy, Pitié-Salpêtrière hospital, Paris.

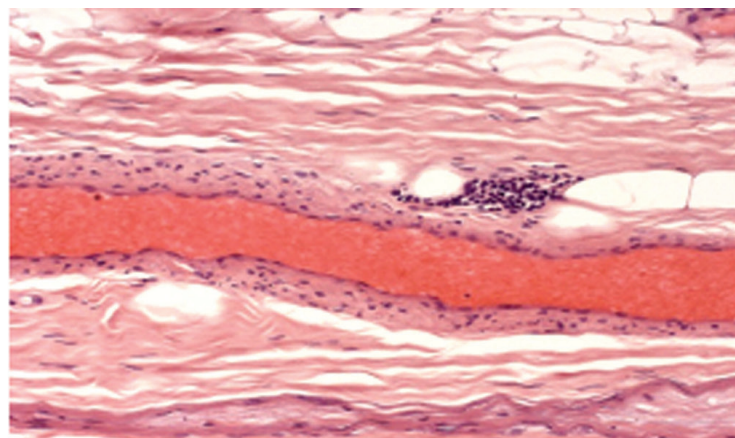


Fig. 2. Secțiune fixată în parafină, colorată cu hematoxină-eozină, de nerv fibular superficial ce prezintă infiltrație cu celule mononucleare. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spitalul Pitié-Salpêtrière, Paris.

Fig. 2 Paraffin fixed section, haematoxin-eosin staining of the peroneal superficial nerve that shows mononuclear cells. Laboratory of neuro-muscular biopsy, Pitié-Salpêtrière hospital, Paris.

teinei crescute în LCR); în cazul sindromului Lewis Sumner – 0,904 g/l, DADS – 1,25 g/l.

În studiul nostru, am obținut următoarele rezultate la analiza biopsiilor de nerv superficial fibular: infiltrate endoneurale cu celule mononucleare (44%), formațiuni în „bulb de ceapă” (55%), reducerea în densitate a fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea cu valoarea *g* crescută (100%). În normă, valoarea *g* (diametru axonal / diametru total al fibrei nervoase) este de $\leq 0,7$ pentru fibrele mici și de $\leq 0,5$ – pentru fibrele mari. Aspectele tipice ale acestor modificări sunt prezentate în Figurile 1 și 2.

Discuții

Tipul gamapatiilor, descrise în studiul nostru, au fost următoarele: IgM – 9 cazuri (70% din gamapatii) și IgG – 4 cazuri (30% din gamapatii). Rezultatele obținute în studiu corespund cu datele înregistrate de La Rue *et al.* în 2010, unde 32 din 146 de pacienți cu PDIC (22%) aveau gamapatie monoclonală decelată la imunoelectroforeză, dintre care predominau IgM gamapatiile (19 IgM vs. 13 IgG gamapatii) [15].

Datele din cadrul studiului nostru au fost comparate cu rezultatele studiului francez [26]. Nivelul proteinei în LCR era majorat la 16 din 22 pacienți cu PDIC sensibil (73% dintre pacienții studiați), comparativ cu 71% din studiul nostru.

Analizând rezultatele obținute, am elaborat un algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC, prezentate în Tabelul 4.

Kulkani *et al.*, în 2010, au analizat biopsiile de nerv fibular la 46 de pacienți cu PDIC [27]. Ei au prezentat următoarele rezultate: reducere în densitate a fibrelor mielinizate (93,5%), demielinizare cu valoarea *g* crescută (82,8%), infiltrate inflamatorii endoneurale sau epineurale (58,7%) și formațiuni în „bulb de ceapă” (28,3%). Astfel, reducerea densității fibrelor mielinizate și însăși demielinizarea sunt cel mai des întâlniți

clonal gammopathy detected via immune electrophoresis, where IgM prevailed among all gammopathies (19 IgM vs. 13 IgG) [15].

Data from our study were compared to the results of the French study [26]. The protein level in CSF was elevated in 16 out of 22 patients with sensitive CIDP (73% of the studied patients), comparative with 71% from our study.

Analysing obtained results, we elaborated a diagnostic algorithm for typical and atypical CIDP, presented in Table 4.

Kulkani *et al.* in 2010, analysed peroneal nerve biopsies of 46 patients with CIDP [27]. They presented the following results: density reduction of the myelinated fibres (93.5%), demyelination with an elevated *g* value (82.8%), endoneural or epineural inflammatory infiltrations (58.7%) or onion bulb formations (28.3%). Thereby, density reduction of the myelinated fibres and demyelination itself are the most common markers of demyelination in peroneal nerve biopsies in patients with CIDP.

Conclusions

NCS is the most important test used to diagnose demyelinating polyneuropathies. However, in cases of atypical CIDP, especially in sensitive types, it has a reduced informative and sensibility value. SSEP must be carried out in all cases of atypical sensitive polyneuropathy (accompanied by ataxia, areflexia) to demonstrate the proximal demyelination (at pre or

In our study, all patients with sensitive CIDP had proven for proximal demyelination at SSEP examination, without any significant statistical differences between patients with sensitive CIDP and patients with typical CIDP. These results prove that 10 cases of sensitive CIDP, that do not meet *EFNS/PNS guideline revised in 2010* electrophysiological criteria of demyelination, may be considered for sure as CIDP and treated with immunomodulatory medication. Peroneal nerve biopsy should

Tabelul 4. Algoritm de diagnostic al polineuropatiilor demielinizante inflamatorii cronice tipice și atipice.**SITUAȚIA A****PDIC tipică****I. Deficit senzitivo-motor simetric la 4 membre**

- Deficit motor, la nivelul membrelor, predominant suferă porțiunea proximală a membrelor;
- Deficit senzitiv predominant proprioceptiv;
- Hipo sau areflexie difuză;
- Implicarea, uneori, a perechilor de nervi cranieni (predominant, III, VI, VII);
- Evoluție clinică a simptomelor, în pusee sau progresivă;
- Evoluția simptomelor >2 luni;

II. Semnele electrofiziologice de demielinizare (prezente pe 3 nervi diferiți)

- Prezența unui bloc de conducere sau a dispersiei temporale, înafara regiunilor de compresie anatomică a nervilor;
- Mărirea latenței undeii F;
- Diminuarea vitezei de conducere motorii;
- Alungirea latențelor motorii distale.

SITUAȚIA B**Tabloul clinic nu corespunde unei PDIC clasice, dar corespunde unor forme atipice, conform EFNS/PNS guideline revised 2010:**

- Afectarea doar distală a membrelor superioare și inferioare;
- Forme motorii pure;
- Forme senzitive pure;
- Polineuropatii distale cu parestezii la nivelul membrelor de tip amortire, hipoestezie, senzație de nisip sub picioare, senzație de compresie;
- Forme asimetrice, multitrunculare, monomelice, plexice;
- Forme subacute (4-8 săptămâni);
- Forme cu afectarea sistemului nervos central;
- Este necesar examenul licvorian pentru constatarea unei concentrații proteice crescute;
- Criteriile electrofiziologice sunt identice celor descrise în situația A.

SITUAȚIA C**Tabloul clinic și electrofiziologic corespunde cu PDIC, dar probele de laborator și evoluția ulterioară a simptomelor sunt atipice:**

- Semne generale (alterarea stării generale a organismului, pierderea masei corporale, adenopatii etc.);
- Anomalii biologice sau imunologice (prezența unei concentrații serice crescute de IgM, IgG, constatate prin teste de imunofixare);
- Pierdere axonală severă, precoce, la examenul electrofiziologic;
- Rezistența la tratamentul imunomodulator.

Sunt necesare investigații suplimentare pentru a exclude alte diagnostice:

- *Hemopatii:* limfoame (este necesară efectuarea unei biopsii osteomedulare), sindrom POEMS (polineuropatie periferică, organomegalie, endocrinopatie, disglobunemie monoclonală (IgG lambda), schimbări cutanate);
- Sarcoidoză;
- Neoplasm.

Se recomandă efectuarea unei biopsii neuro-musculare la nivel de nerv fibular cu scopul excluderii unui diagnostic de limfom, sarcoidoză, amiloză.

SITUAȚIA D

Tabloul clinic este evocator sau compatibil cu o PDIC clasică, dar studiul electrofiziologic nu permite confirmarea diagnosticului de PDIC, deoarece nu corespunde criteriilor EFNS/PNS guideline 2010. Diagnosticul de PDIC trebuie confirmat, de preferință, prin următoarele două criterii, date de examene de laborator:

- Creșterea concentrației proteice în LCR;
- Anomalie specifică la examenul electrofiziologic (Tabelul 5);
- Prezența anomaliilor proximale senzitive la PESS, cu condiția că la examenul electrofiziologic sunt păstrate amplitudinile senzitive distale, în pofida simptomelor senzitive importante (parestezii, hiposensibilitate, ataxie etc.);
- Prezența hipertrofiilor sau acumularea de gadolinium la examenul RMN al plexurilor sau rădăcinilor nervoase.

SITUAȚIA E

- Situația E este cea mai dificilă de diagnosticat și prezintă un tablou clinic predominant distal, care nu este evocator pentru PDIC, iar rezultatele examenului electrofiziologic nu corespund criteriilor EFNS/PNS guideline 2010.
- Se recomandă, în acest caz, întreg setul de teste de laborator pentru evidențierea cauzelor unei polineuropatii axonale cronice. Dacă rezultatul de laborator este negativ, atunci se va căuta prezența, cel puțin, a unei atipii la examenul de stimulodectecție (Tabelul 5) și a unei atipii clinice (Tabelul 6).
- Similar situației D, se efectuează următoarele investigații (LCR, PESS, RMN a plexurilor brahiale și lombo-sacrale); biopsia nervoasă este obligatorie, cu studierea ulterioară a secțiunilor de nerv la microscopul optic, în secțiuni semifine sau, cel puțin, aplicarea uneia dintre tehnicile următoare: teasing sau microscopie electronică.

Tabelul 5. Elementele examenului electrofiziologic de stimulodectecție, evocatoare pentru o PDIC atipică.

- Amplitudinea distală motorie păstrată sau ușor diminuată într-un teritoriu cu deficit motor sever;
- Alterarea parametrilor de conducere proximală (unda F – creșterea latenței, reducerea vitezei de conducere), în raport cu vitezele de conducere intermediare sau distale, normale;
- Raport inversat: amplitudinile senzitive mult mai diminuate la nivelul membrelor superioare, comparativ cu membrele inferioare;
- Amplitudinile potențialelor de acțiune senzitive normale sau ușor diminuate, comparativ cu simptomele senzitive importante (parestezii, hiposensibilitate tactilă și proprioceptivă, ataxie etc.)
- Diminuarea vitezelor de conducere senzitive.

Table 4. Diagnostic algorithm of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (typical and atypical).**SITUATION A****Typical CIDP****I. Symetric sensorimotor deficit in all four limbs**

- Motor deficit in all four limbs, proximal regions more affected compared to distal regions;
- Predominantly proprioceptive sensory deficit;
- Generalised hypo- or diffuse areflexia;
- Associated involvement of cranial nerves (predominantly III, VI, VII);
- Relapsing-remiting or progressive course of the disease;
- Evolution of symptoms >2 months;

II. Electrophysiological signs of demyelination (must be present in 3 different nerves)

- Presence of a conduction block and temporal dispersion outside anatomical regions where nerves are usually compressed;
- Prolonged motor distal latency;
- Reduced nerve conduction velocity in motor nerves;
- Prolonged F wave latency.

SITUATION B**Clinical presentation does not fit with classical CIDP, but with some atypical variants of CIDP according to EFNS/PNS guideline revised 2010:**

- Distal motor and sensory deficit in upper and lower limbs;
- Pure motor deficit;
- Pure sensitive deficit;
- Distal polyneuropathies in upper and lower limbs with distal limb paresthesia like numbness, hypoesthesia, sensation of sand under the feet, tightness;
- Asymmetric sensorimotor deficit, with predominantly upper limb involvement (Lewis-Summer syndrome), or focal, or with involvement of the lumbo-sacral plexus;
- Subacute forms (4-8 weeks);
- Affectation of some cranial nerves;
- It is necessary to perform lumbar puncture and CSF examination demonstrates an elevated protein level;
- Electrophysiological signs remain the same as in situation A.

SITUATION C**Clinical presentation and electrophysiological study is suggestive for CIDP, but laboratory tests and evolution of symptoms are atypical.**

- General signs (worsening of body general state, weight loss, adenopathies etc.);
- Biological or immunological disorders (high concentrations of IgM, IgG, detected by immunofixation tests);
- Severe, rapid axonal loss found at electrophysiological exam;
- Resistent to immunomodulatory treatment.

Complementary investigations are necessary in order to exclude other diagnosis.

- *Hemopathies*: lymphoma (osteomedular biopsy is necessary), POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy (IgG lambda) and skin changes).
- Sarcoidosis;
- Neoplasm.

It is recommended to perform neuro-muscular biopsy of the peroneal nerve in order to exclude the diagnosis of limphoma, sarcoidosis or amyloidosis.

SITUATION D**Clinical presentation is suggestive or compatible with classical CIDP, but the electrophysiological criteria does not allow to confirm the diagnosis of CIDP, because it does not fit the EFNS/PNS guideline criteria 2010. The CIDP diagnosis must be confirmed, preferable, by the following 2 laboratory criteria:**

- Elevation of protein level in CSF;
- Specific anomaly at the electrophysiological exam (Table 5);
- Proximal alterations on somatosensory evoked potentials while sensory nerve action potentials are preserved despite important symptoms (paresthesia, hypoesthesia, ataxia);
- Enhancement of gadolinium or hypertrophy of plexus or roots at MRI images.

SITUATION E

- Situation E is the most difficult to diagnose and has a predominantly distal clinical picture, which is not specific for CIDP, and electrophysiological examination results do not fit the criteria of EFNS/PNS guideline 2010.
- It is recommended in this case, to perform the entire set of laboratory tests in order to find the cause for chronic axonal polyneuropathy. If laboratory tests are negative, then atypical signs at electrophysiological testing (Table 5) and atypical clinical presentation (Table 6) are to be looked for.
- As in situation D, the following investigations are carried out: CSF examination, SSEP, MRI of the brachial and lumbar-sacral plexus; nerve biopsy is mandatory with subsequent examination of the nerve under the optical microscope, in semi thin sections, or at least using one of the following techniques: teasing of electronic microscopy.

Table 5. Elements of NCS suggesting the diagnosis of atypical CIDP.

- Distal motor amplitude is normal or slightly diminished on a territory with severe motor deficit;
- Alteration of proximal velocity parameters (F wave latency increased, proximal velocities reduced), in relation to normal intermediate or distal velocities;
- Inversed ratio of sensory nerve action potentials being more altered in the upper limbs than in lower limbs;
- Asensory nerve action potentials are normal or slightly diminished compared to important sensitive symptoms (paresthesia, tactile and proprioceptive hypo-sensitivity, ataxia etc.);
- Reduced sensory conduction velocity.

Tabelul 6. Elementele examenului clinic, evocatoare pentru o PDIC atipică.

- Afectarea senzitivă și motorie a membrilor superioare (MS), simultan sau într-o perioadă scurtă de timp (<6 luni) după afectarea membrilor inferioare (MI);
- Afectarea proximală a MS sau MI într-o perioadă scurtă de timp (<6 luni) după afectarea porțiunii distale a MS sau MI;
- Debutul simptomelor senzitive sau motorii la nivelul MS;
- Afectarea nervilor cranieni asociați;
- Lipsa generalizată a reflexelor osteo-tendinoase;
- Ataxie propriocceptivă;
- Deficit motor predominant, comparativ cu cel senzitiv, la nivelul membrilor;
- Evoluție clinică în pusee sau remitent-recurentă;
- Vârsta tânără de debut (<45 ani).

markeri de demielinizare în cadrul biopsiilor de nerv fibular la pacienții cu PDIC.

Concluzii

Examenul de stimulodectecție este cel mai important test utilizat în diagnosticarea caracterului demielinizant al polineuropatiilor. Totuși, în cazul PDIC atipice, în special, al formelor senzitive, are o valoare informativă și o sensibilitate redusă. PESS trebuie efectuate în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice (însoțite de ataxie, areflexie) pentru demonstrarea demielinizării proximale (la nivel pre sau post-ganglionar), nivele, care nu sunt accesibile pentru examenul de stimulodectecție.

În studiul nostru, toți pacienții cu PDIC senzitiv au prezentat dovezi de demielinizare proximală la efectuarea PESS, fara o diferență statistic semnificativă între lotul pacienților cu PDIC senzitiv și cei cu PDIC tipică. Aceste rezultate demonstrează că 10 cazuri de PDIC senzitive, care nu întrunesc criteriile electrofiziologice de demielinizare *EFNS/PNS guideline revised in 2010*, pot fi considerate, cu siguranță, PDIC și tratate cu medicamente imunomodulatoare. Biopsia de nerv fibular se realizează doar în cazul polineuropatiilor cu examen de stimulodectecție, fără argumente de demielinizare, dar cu un tablou clinic progresiv, invalidizant. În cazul polineuropatiilor demielinizante, întotdeauna trebuie efectuată electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. În cazul depistării unei MGUS, trebuie să excludem asocierea acestei gamapatii monoclonale cu un mielom sau limfom.

Conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Mulțumiri

Autorul este recunoscător profesorului J. M. Leger, șeful Departamentului de Neuropatii periferice dizimunitare, spitalul Pitié-Sapletrière, Paris și profesorului V. Lisnic, Catedra de neurologie, Universitatea de Stat Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, pentru suportul acordat în realizarea lucrării date.

Table 6. Elements of the clinical exam, suggestive for atypical CDIP.

- Sensory and motor involvement of the upper limbs (UL), simultaneously or in a short period of time (<6 months) after affectation of the lower limbs (LL);
- Involvement of proximal segments of UL or LL in a short period of time (<6 months) after affectation of distal segments of UL or LL;
- Sensitive or motor symptoms start in UL;
- Involvement of associated cranial nerves;
- Generalised areflexia;
- Proprioceptive ataxia;
- More prominent motor than sensory deficit;
- Progressive or relapsing-remitting clinical evolution;
- Young age at onset (<45 years).

be done only in patients with polyneuropathies with SSEP examination, without signs of demyelination; electrophoresis with serum protein immunofixation should be always done. In case if MGUS is found, we have to exclude the association of this monoclonal gammopathy with myeloma or lymphoma.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Acknowledgments

The author is grateful to Professor J. M. Leger, head of the Department of Peripheral autoimmune neuropathies at hospital Pitié-Sapletrière, Paris and to Professor V. Lisnic, Department of Neurology, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy for their enormous support.

Referințe / references

1. Austin J. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain*, 1958; 81-92.
2. Mahdi-Rogers M., Hughes R. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur. J. Neurol.*, 2014; 21 (1): 28-33.
3. Iijima M. *et al.* Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 1040-1043.
4. Van den Bergh P., Rajabally Y. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med.*, 2013; 42 (6 Pt 2): 203-215.
5. Léger J., Bombelli F., Tran-Thanh H., Chassande B., Maisonobe T., Viala K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical heterogeneity and therapeutic perspectives. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2010; 194 (4-5): 764-765.
6. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2014; 19 (1): 2-13.
7. De Sousa E., Chin R., Sander H., Ltob N. Demyelinating findings in typical and atypical CIDP: sensitivity and specificity. *J. Clin. Neuromusc. Dis.*, 2009; 10:163-169.
8. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (First Revision). *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2010; 15 (1): 1-9.
9. Rajabally Y., Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve*, 2009; 39: 206.
10. Viala K., Renié L., Maisonobe T., Behin A., Neil J., Léger J., Bouche P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain*, 2004; 127: 2010-17.
11. Camdessanche J.-Ph., Jousserand G., Ferraud K., Vial C. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*, 2009; 132: 1723-1733.
12. Sinnreich M., Klein C., Daube J. *et al.* Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology*, 2004; 63: 1662-1669.
13. Merkies I., Schmitz P., Van Der Mechè F., Van Doorn P. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology*, 2000; 54: 943-949.
14. Katz J., Saperstein D., Gronseth G., Aamato A., Barohn R. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*, 2000; 54: 615-620.
15. Larue S., Bombelli F., Viala K., Neil J., Maisonobe T., Bouche P. *et al.* Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur. J. Neurol.*, 2011; 18 (6): 899-905.
16. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2014; 19 (1): 2-13.
17. Leger J., Bombelli F., Chassande B., Maisonobe T., Viala K. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2009; 193: 1099-1111.
18. Van de Donk N., Palumbo A., Johnsen H., Engelhardt M., Gay F. *et al.* The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: Recommendations from the European Myeloma Network. *Hematologica*, 2014; 99 (6): 984-996.
19. Bida J., Kyle R., Therneau T., Melton L., Plevak M., Larson D. *et al.* Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2009; 84 (8): 685-693.
20. Kyle R., Therneau T., Rajkumar S. *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346 (8): 564-569.
21. Yiannikas C., Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*, 2008; 38: 1447-1454.
22. Bosboom W., van den Berg L., Franssen H., Giesbergen P., Flach H., van Putten A., Veldman H., Wokke J. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.*, 2001; 124 (Pt 12): 2427-2438.
23. Vallat J., Tabaraud F., Magy L., Couratier P. Importance of the nerve biopsy for the diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis: 8 cases. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2003; 187 (2): 387-399.
24. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy The French CIDP Study Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 115-118.
25. Eftimov F., van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr. Opin. Neurol.*, 2013; 26 (5): 496-502.
26. Ayrignac X., Viala K., Morizot Koutlidis R., Taieb G., Stojkovic T., Musset L. *et al.* Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve*, 2013; 48: 727-732.
27. Kulkarni G., Mahadevan A., Taly A., Nalini A., Shankar S. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: are supportive pathologic criteria useful in diagnosis? *Neurol. India*, 2010; 58 (4): 542-548.
28. Viala K., Maisonobe T., Stojkovic T., Koutlidis R., Ayrignac X., Musset L. *et al.* A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2010; 15: 50-56.