

8. Julie Stachowiak: ALS and MS Symptoms. Similarities and Differences in How These Diseases Affect People. About.com Guide. January 18, 2011 (<http://ms.about.com/od/signssymptoms/a/Als-And-Ms-Symptoms.htm>)
9. Logroscino G. et al. : Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 81, 385-390 (2010)
10. Lokesh C. Wijesekera, P. Nigel Leigh: Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3
11. Lyall R.A., Donaldson N., Polkey M.I., Leigh P.N., Moxham J. :Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. Brain (2001), 124, 2000-2013
12. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN: Respiratory aspects of neurological disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999, 66:5-15.
13. Reinhard Dengler : Diagnostic criteria of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Romanian Journal of Neurology volume IX, No. 4, 2010 (165-171)
14. Silani V., S. Messina, B. Poletti, C. Morelli, A. Doretti, N. Ticozzi, L. Maderna: The diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Archives Italiennes de Biologie, 149: 5-27, 2011.

**PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ELECTROFIZIOLOGICE ȘI MORFOLOGICE  
ALE FORMELOR ATIPICE DE POLINEUROPATIE CRONICĂ INFLAMATORIE  
DEMIELINIZANTĂ (Revista literaturii)**

**Eugeniu Gavriliuc**

Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Summary**

*The clinical, electro physiological and morphological characteristics of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (literature review)*

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired disorder of peripheral nerves and nerve roots. The classic clinical form of CIDP is fairly symmetric and motor involvement is greater than sensory. EFNS/PNS guideline revised 2010 describes atypical forms of CIDP which are more difficult to recognize because of lack of unified diagnostic criteria. A particular interest represents sensitive CIDP. In 5–6% of patients with CIDP only sensory symptoms are present, despite electrophysiological evidence of demyelination in motor nerve fibers. Sural nerve biopsy is performed in these cases to provide strong evidence of demyelination.

**Rezumat**

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 cele senzitive. În ghidul revizuit în 2010 a Federației Europene de Neurologie sunt descrise formele atipice de PDIC, care sunt mai dificil de identificat din cauza lipsei de criterii de diagnostic unificate. Un interes deosebit prezintă forma pur senzitivă de PDIC. În 5-6% cazuri din totalul formelor de PDIC sunt prezente doar simptome senzitive, în pofida dovezilor electrofiziologice de demielinizare în fibrele nervoase motorii. Biopsia nervului sural este larg utilizat în aceste cazuri pentru demonstrarea prezenței procesului de demielinizare.

**Introducere**

Termenul PDIC a fost introdus de Dyck și colaboratori (1982) care au analizat publicațiile precedente și lotul personal de pacienți examinați. Pentru categorizarea PDIC într-o entitate

nozologică separată rolul de bază le-a revenit modificărilor patologice determinate, demielinizării multifocale, care preponderent afecta rădăcinile spinale, plexurile majore și trunchii nervilor proximali.

### **Actualitatea**

PDIC îi revine un loc important în structura tuturor cazurilor de neuropatie inițial nedagnosticată. Circa 20% din numărul total de neuropatii nedagnosticate sunt PDIC. Totodată, circa 10% din toți pacienții care se adresează la clinicile neuro-musculare suferă de PDIC(6). Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o neuropatie imunomediata periferică tratabilă. Numeroase seturi de criterii electrofiziologice ale PDIC au fost publicate. Cu toate acestea, în unele cazuri, datele electrofiziologice nu sunt suficiente, iar pacienții care pot beneficia de un tratament imunomodulator nu sunt diagnosticați corect. În acest reviu vom descrie formele atipice de PDIC care sunt insuficient studiate datorită lipsei unor criterii unificate de diagnosticare clinică și paraclinică.

### **Discuții**

Conform criteriilor Federației Europene de Neurologie, EFNS/PNS guideline revised 2010 (2) PDIC poate fi clasificată în 2 forme clinice:

#### **(a)PDIC tipică:**

Cu progresie cronică, recurentă însoțită de slăbiciune musculară simetrică proximală și distală, și disfuncție senzorială a tuturor extremităților, cu dezvoltarea simptomelor pe parcursul a cel puțin 2 luni; nervii cranieni pot fi afectați, reflexelor osteo- tendinoase sunt absente sau reduse în toate extremitățile.

#### **(b)PDIC atipică:**

1. Unul dintre următoarele, dar diferit de PDIC tipică (reflexele osteo-tendinoase pot fi normale la nivelul membrelor neafectate);
2. Predominant distală (distală, achiziționată, demielinizantă, simetrică (DADS)) sau
3. asimetrică [neuropatie multifocală demielinizantă senzorie și motorie (MADSAM, Lewis-Sumner sindrom) sau focală (de exemplu, implicarea plexului brahial sau lumbosacral sau a unui sau mai multor nervi periferici la nivelul membrelor superioare sau inferioare)]
4. Pur motorie sau pur senzitivă

În diferite studii, prevalența PDIC variază de la 1-9 cazuri la 100.000 de persoane(7-8). Rata de incidență anuală este estimată la 0.50-1.60 la 100.000(9). Utilizarea diferitor criterii electrofiziologice și deficiența de diagnostic a pacienților cu PDIC în remisie ar putea contribui, de asemenea, la astfel de discrepanțe mari între estimări(10). Dificultatea recunoașterii variantelor clinice de PDIC afectează estimările prevalenței bolii și poate explica gama largă de cifre raportate în trialurile clinice.

Sindromul Lewis-Sumner – de asemenea, cunoscut sub numele de neuropatie motorie și senzorie multifocală dobândită demielinizantă (MADSAM), 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, în distribuții individuale nervoase(18). Demielinizarea a fost argumentată prin persistența blocului de conducere la nivelul a cel puțin 2 nervi motori diferiți și prin examenul morfologic a biopsatului de nerv sural. 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 a nervilor membrelor inferioare are loc în 40% din cazuri(19). Puncția lombară nu este o metodă sensibilă de diagnostic în MADSAM, reflectând o creștere a proteinei în lichidul cefalorahidian în 40% cazuri.

Neuropatia distală dobândită demielinizantă (DADS)– 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 IgM – decelată în urma efectuării electroforezei(20). DADS asociată cu anticorpi anti-MAG (glicoproteină asociată mielinei) nu face parte din formele atipice de PDIC conform criteriilor EFNS Guideline 2010 revised. De asemenea pacienții DADS cu anti-MAG nu sunt sensibili la tratamentul imunomodulator, ceea ce denotă faptul că ei reprezintă o entitate diferită decât pacienții cu PDIC. Parametrii electrofiziologici la acești pacienți sunt practic normali, rar se evidențiază blocuri de conducere.

În 5-6 % cazuri de PDIC sunt prezente doar simptomele senzitive, în pofida evidențelor electrofiziologice de demielinizare la nivelul nervilor motorii(1).

O neuropatie cronică senzitivă ataxiantă poate evoca 3 mari forme clinice: 1.ganglionopatiile sau neuronopatiile senzitive(3) 2. PDIC forme senzitive 3. polineuropatii asociate cu o gammapatie Ig M (polineuropatia anti-MAG), sindromul CANOMAD (neuropatie cronică ataxiantă, oftalmoplegie, paraproteine Ig M, aglutinine reci și anticorpi diasolozil)(16).

Formele senzitive de PDIC au în general următoarele caracteristici:

1. Dereglarea sensibilității superficiale cât și profunde la nivelul nervilor periferici;
2. Examen de stimulodetecție cu parametri de demielinizare la nivel de nervi motori;
3. Puncția lombară (PL) denotă un nivel ridicat de proteine în lichidul cefalorahidian, fără a fi mărit numărul de celule;
4. Biopsia neuromusculară confirmă o afecțiune demielinizantă a nervului sural;
5. O ameliorare a simptomelor în urma tratamentului imunomodulator(4).

Discrepanța între prezența anomaliilor la examenul de stimulodetecție și absența deficitului motor clinic ar putea fi explicată după anumiți autori prin raritatea prezenței blocurilor de conducere la nivelul nervilor periferici(13).

Totuși aceste forme clinice sunt insuficient studiate. Pentru prima dată termenul de PDIC, formă senzitivă a apărut în anul 2004. M. Sinreich a descris formele proximale de PDIC limitate la nivelul rădăcinilor senzitive preganglionare(4). Aceste forme clinice pe care le-a numit polineuropatii inflamatorii cronice senzitive, la examenul de stimulodetecție (EMG) pe nervii senzitivi și motorii arătau rezultate normale, iar biopsia neuromusculară la nivelul nervului sural nu a arătat semne de demielinizare. În schimb puncția lombară (PL), examenul prin potențiale evocate senzitive (PES) și biopsia de rădăcină senzitivă evocau semne de demielinizare.

În același an, R.L. Chin a efectuat un studiu clinic randomizat pe polineuropatii distale senzitive criptogene(17). Examenul de stimulodetecție pe nervii motorii nu a arătat nicio anomalie, pe când examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi a demonstrat prezența unei polineuropatii senzitive cu afectarea preponderentă a membrelor inferioare. În cadrul biopsiei neuromusculare s-a demonstrat caracterul demielinizant al acestei afecțiuni. PL și PES nu s-au efectuat la pacienții din cadrul studiului dat.

Evoluția spre un deficit motor la pacienții cu PDIC senzitivă a fost raportată de către G. W. Van Dijk et al.(5). Studiind 7 cazuri de PDIC senzitive, la 5 pacienți s-a observat implicarea nervilor motori periferici după aproximativ 3,1 ani de evoluție a bolii. Rezultatele acestui studiu indică faptul că o proporție considerabilă de pacienți cu PDIC și doar simptome senzitive de la prima prezentare va dezvolta slăbiciune musculară în timp. Momentul în care apare slăbiciunea în cursul bolii variază considerabil (în acest studiu între 0,9 și 6,3 ani). La debut pacienții au avut mai multe anomalii motorii de conducere, în ciuda absenței slăbiciunii musculare. În general, o comparație între rezultatele electrofiziologice și rezultatele examenului clinic este dificilă. În primul rând, conducerea nervoasă este de obicei investigată la nivelul mușchilor distali, iar forța musculară este măsurată în mușchii proximali. În al doilea rând, excitabilitatea fibrelor nerovase demielinizante poate fi redusă, eventual rezultă un potențial motor cu amplitudine redusă la stimularea proximală a nervului. În al treilea rând, slăbiciunea musculară periferică în neuropatii este obiectivizată de pierderea axonală sau prezența blocului de conducere, nu de dispersia temporală crescută sau încetinirea conducerii nervoase.

Luînd în considerație aceste argumente, diminuarea forței musculare este cel mai probabil asociată cu amplitudini scăzute distal sau bloc de conducere definit. La debutul monitorizării pacienților cu PDIC senzitivă aceste anomalii au fost rare, în timp ce alte anomalii de conducere au fost mult mai frecvente(5). Acest lucru explică în mare parte lipsa de slăbiciune musculară la pacienții cu PDIC senzitivă.

#### **Datele electrofiziologice**

EMG este esențial pentru stabilirea diagnosticului de PDIC. Criteriile de bază a demielinizării sunt: reducerea vitezei de conducere motorii, prelungirea latențelor distale motorii, prezența blocurilor de conducere, dispersia temporală a potențialul de acțiune motor compus (CMAP) și întârzierea sau dispariția undelor F. Deoarece demielinizarea în cazurile PDIC este un proces multifocal, este necesară examinarea mai multor nervi (cel puțin 4).

Totuși, cum am menționat anterior, EMG este practic normal la pacienții cu DADS. Astfel, pentru a obiectiviza procesul demielinizant, se utilizează un parametru special denumit Indexul Terminal de Latență (ITL).  $ITL = \text{distanța distală} / (\text{viteza de conducere proximală} \times \text{latența distală})$ . ITL mai mică de 2 ori decât limita inferioară a valorilor normale prestabilite, este considerată patologică.

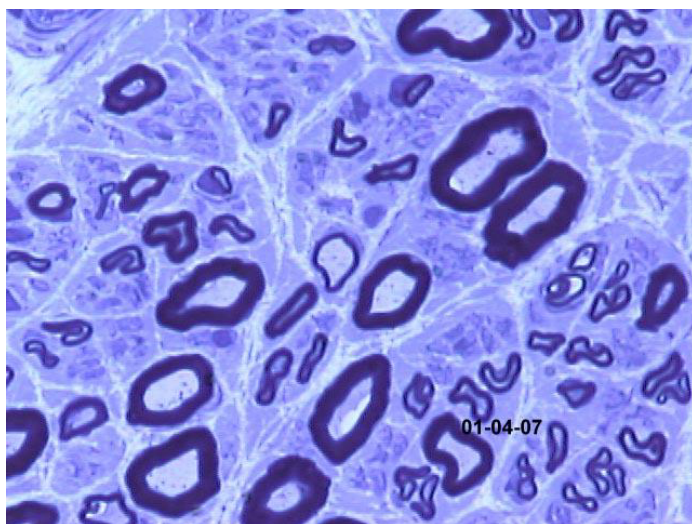
În PDIC senzitivă, potențialele senzitive distale sunt practic normale, deoarece procesul de demielinizare are loc la nivelul segmentelor proximale ale nervului. Examenul nervilor senzitivi prin intermediul PES reprezintă o modalitate de a decela procesul demielinizant la nivelul segmentelor postganglionare și proximale(6).

#### **Examenul lichidului cefalorahidian**

Majorarea proteinelor în LCR este, de asemenea, caracteristică pentru PDIC. Cantitatea lor este majorată la circa 95% pacienți, dar această modificare nu este specifică(13). Cantitatea proteinelor în limitele normei s-a înregistrat la 14% pacienți, cantitatea de celule fiind normală în toate cazurile. Cantitatea normală a proteinelor sau o pleocitoză importantă trebuie să alerteze neurologul în vederea altor posibilități diagnostice.

#### **Modificări morfologice**

Biopsia nervoasă are o valoare limitată, deoarece modificările ramurilor cutanate ale nervilor senzoriali pot fi nerepresentative pentru un proces patologic, care preponderent afectează ramurile motorii. Leziunile constau în focare de demielinizare și edem cu infiltrate inflamatorii variabile (14).



**Figura 4.1.** Biopsia n. sural, colorație tolluidin blue. Demielinizarea fibrelor, remielinizarea, proliferarea celulelor Schwann cu formarea “bulbilor de ceapă” (Laboratorul Glass J., Univesitatea Emory, Atlanta).

Se depistează edem endonevral, demielinizarea fibrelor, mediată de macrofagi, remielinizare, proliferarea celulelor Schwann cu formarea “bulbilor de ceapă” (Fig. 4.1), infiltrate inflamatorii cu celule mononucleare, degenerare și pierdere axonală. Prezența îmbibării liniare cu macrofagi a învelișului mielinic are valoare diagnostică pentru neuropatia demielinizantă inflamatorie. Însă, această modificare, ca și infiltratele inflamatorii, se depistează pe departe nu în fiecare bioptat, deoarece PDIC este un proces multifocal. Valoarea diagnostică a metodei crește atunci când fibra nervoasă este examinată și prin microscopie electronică. În serii mari de pacienți modificările morfopatologice se demonstrează de la 10 până la 50% bioptate, degenerarea axonală - numai în 20-40% cazuri. Biopsia este complet normală în circa 20% cazuri. Există tendința de a efectua biopsia nervoasă numai la pacienții cu manifestări clinice neobișnuite sau care nu au modificări demielinizante în baza examenului EMG(11).

### **Concluzii**

Formele atipice de PDIC sunt dificil de diagnosticat, deoarece nu există criterii unificate de diagnostic iar sensibilitatea testelor de diagnostic la moment e de 48% (13). Din multitudinea de polineuropatii senzitive e necesar de diferențiat formele de PDIC senzitivă pe baza examenului clinic, electrofiziologic și morfologic, care spre deosebire de axonopatii sunt tratabile. Utilizarea biopsiei nervoase rămâne controversată, dar unii autori consideră că trebuie efectuată în cazurile de PDIC atipică, în special în formele senzitive ale maladii. În cazul în care EMG este absolut normal în PDIC atipice, o metodă alternativă de diagnostic electrofiziologic este PES, cu ajutorul căreia putem obiectiviza leziunile demielinizante la nivelul segmentelor proximale ale nervilor.

### **Bibliografie**

1. Bosboom WM, van den Berg LH, Franssen H, et al. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124:2427–38
2. Brannagan, T. H. 3rd. The current diagnosis of CIDP: the need for biomarkers. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011;16:3-13
3. Bromberg, M. B. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for CIDP. *Muscle Nerve* 2011;43:780-794
4. Chin RL et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9(3):132-7.
5. Chit, A. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78:1349-1353
6. De Sousa, E. A, Chin, R. L., Sander, H. W., Ltob, N. & Brannagean, T. H. 3<sup>rd</sup>. Demyelinating findings in typical and atypical CIDP: sensitivity and specificity. *J. Clin. Neuromusc. Dis.* 2009;10:163-169
7. 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. *European Journal of Neurology* 2010;17:356–363
8. Gert W. van Dijk, Nicolette C. Notermans, Hessel Franssen, John H., J. Wokke Development of weakness in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and only sensory symptoms at presentation: A long-term follow-up study. *J Neurol* 1999;246:1134–1139
9. Gorson, K. C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010;15:326-333
10. G. Taieb, T. Lalu, T. Maisonobe, P. Labauge Une neuropathie sensitive ataxiante d'évolution lente : plus de 16 ans de recul. *La lettre du neurologue* 2010;4:133-136

11. 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
12. Ingemar S.J. Merkies, Paul I.M. Schmitz, Frans G.A. van der Meche. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 2000;54:943-949
13. Jean-Philippe Camdessanche, Guillemette Jousserand, Karine Ferraud, Christophe Vial The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain* 2009;132:1723-1733
14. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54:615.
15. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 32:958.
16. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. Chronic sensory demyelinating neuropathy: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:677-80.
17. Rajabally, Y. A., Simpson, B. S., Beri, S., Bankart, J. & Gosalakkal, J. A. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009; 39:432-438
18. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206.
19. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy The French CIDP Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:115-118
20. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004;63:1662-9.

**POLIRADICULONEUROPATIA DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ.  
FORMA ATIPICĂ (SINDROMUL LEWIS-SUMNER).**

**PREZENTARE DE CAZ CLINIC**

**Cristina Hristov-Dvorniciuc<sup>1</sup>, Inna Mirza<sup>1</sup>, Vitalie Lisnic<sup>1</sup>, Svetlana Pleșca<sup>2</sup>,  
Marina Sangheli<sup>1</sup>, Larisa Chetrari<sup>2</sup>**

Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie<sup>2</sup>

**Summary**

***Polyradiculoneuropathy demyelinating inflammatory chronic.  
Atypical form (Syndrome Lewis-Sumner)***

This article studies the clinical and neurological issues related to chronic demyelinating neuropathy. Being a relatively rarely encountered disease and slowly progressive in time, it requires a separate attitude from both patients and medical staff. Questions of particular importance, for indigenous medical science, concern the identification of existing forms of the atypical disease, in order to determine the principles and methods of diagnosis and treatment. The presented study concerned the clinical examination of one case with atypical form of pathology, along with the identification of diagnosis and treatment peculiarities.