

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.833-002.2 (043)

GAVRILIUC EUGENIU

**PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ELECTROFIZIOLOGICE ȘI
MORFOLOGICE ALE FORMELOR ATIPICE DE POLINEUROPATIE
DEMYELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ**

321.05 — NEUROLOGIE CLINICĂ

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată la catedra Neurologie nr. 1 a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Lisnic Vitalie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Groppa Stanislav – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Lupescu Tudor – doctor în științe medicale, șef secție neurologie, Spitalul Clinic de Urgență "Prof Dr Agrippa Ionescu", București, România

Consiliul științific specializat a fost aprobat de către Consiliul de conducere al ANACEC prin decizia nr. 7 din 11.05.2018, în următoarea componență:

Pascal Oleg, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Zota Eremei, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Lacusta Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Odobescu Stela, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Nemțan Victor, doctor în științe medicale

Melnic Eugen, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Misic Octavian, doctor în științe medicale

Susținerea tezei va avea loc la **12 septembrie 2018, ora 14⁰⁰** în ședința Consiliului științific specializat D 50.321.05-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004) și la pagina web a C.N.A.A./ANACEC (www.cnaa.md/www.anacip.md).

Autoreferatul a fost expediat la 27 iunie 2018.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Zota Eremei

Conducător științific:

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Lisnic Vitalie

Autor:

Gavriliuc Eugeniu

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Neuropatia periferică constituie o entitate nozologică frecvent întâlnită în populația generală, afectează persoanele în vârstă aptă de muncă, implicând cheltuieli semnificative cauzate de costul investigațiilor, tratament, reabilitare. Studiile populaționale indică o prevalență a polineuropatiei simetrice de 2,4% [1]. Un alt studiu populațional indică o prevalență impunătoare de 14% la persoanele de peste 40 de ani, adică o prevalență similară migrenei [2]. Diagnosticul de polineuropatie demielinizantă se stabilește atunci, când sunt afectate fibrele groase, deci când se atestă semne consecvente de afectare a structurilor motorii și sensorii - demonstrate prin teste de stimulodectecție [3]. 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 groase motorii decât a celor senzitive. PDIC îi revine un loc important în structura tuturor cazurilor de neuropatie inițial nediagnosticate. Circa 21% din numărul total de neuropatii nediagnosticate sunt PDIC [3]. Totodată, circa 10% din toți pacienții care se adresează la clinicile neuro-musculare suferă de PDIC [4]. Studiile epidemiologice arată că PDIC reprezintă circa 5% din totalul tuturor neuropatiilor [4].

Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare. PDIC este o neuropatie imunomediată periferică tratabilă. Numeroase seturi de criterii electrofiziologice ale PDIC au fost publicate [5, 6, 7, 13]. 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 studiu clinic vom descrie formele atipice de PDIC care sunt insuficient studiate datorită lipsei unor criterii unificate de diagnosticare clinică și paraclinică.

Nu se cunosc încă 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 [8]. Datele epidemiologice recente nu prezintă clar procentajul cazurilor cu PDIC atipică din numărul total de PDIC [3,4]. 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 [9, 10]. Potențialele evocate somatosenzitive (PESS), puncția lombară și biopsia nervoasă sunt investigații suplimentare, necesare pentru stabilirea diagnosticului de PDIC atipică [13]. PDIC este o patologie inflamatorie, aproape sigur autoimună, boală în care ambele mecanisme imunologice atât celulare (T limfocitele), cât și umorale (anticorpi circulanți) sunt implicate [11, 12].

Prezența inflamației izolate doar la nivelul nervilor periferici în mod difuz sau doar pe unii nervi și segmentele proximale ale nervilor, ar putea fi explicată prin exprimarea endoneurală de chemokine și receptorii chemokinei. S-a demonstrat că alte neuropatii demielinizante (neuropatii anti MAG – glicoproteină asociată mielinei, mononeuropatii multifocale motorii, Miller- Fisher, etc.) sunt probabil cauzate de anticorpii la glicolipide mielinice, în special ganglioze, sau la MAG [14, 15]. Totuși în cazul PDIC, antigenii imunodominanți rămân neidentificați. Antigenele proteice mielinice P2, P0 și PMP22 induc fiecare reacția de inflamație endoneurală în modele de rozătoare și sunt autoantigenele candidate principale în PDIC. Studiile recente randomizate demonstrează implicarea în mecanismele imunopatologice preponderent a proteinei P0, deoarece aproximativ în toate studiile anticorpii contra P0 au fost găsite în 20% din cazuri [16, 17].

Uneori, la efectuarea imunoelectroforezei și imunofixării proteinelor serice la pacienții cu PDIC identificăm o gamapatie monoclonală în serul sanguin [18, 19]. Gamapatia monoclonală rezultă dintr-o supraproducție de o singură clonă anormală a unui plasmocit sau a unui limfocit B.

Este important de notat că multe gamapatii monoclonale identificate prin electroforeza serului sunt benigne, așa-numitele gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (GMSN) [20].

Nu se cunoaște încă relația dintre GMSN și PDIC. Întrebările la care urmează să găsim un răspuns sunt următoarele:

- a. GMSN reprezintă un factor cauzal al polineuropatiei demielinizante?
- b. Tipul de GMSN modifică prognosticul și evoluția simptomelor în PDIC, sau nu?

Astfel, cele relatate, justifică actualitatea cercetării ce ține de identificarea particularităților clinice și paraclinice ale formelor atipice de PDIC.

Scopul studiului: elucidarea particularităților clinice, electrofiziologice și morfologice la pacienții cu PDIC atipică pentru instituirea unui tratament imunomodulator cât mai precoce.

Obiectivele studiului:

1. Evidențierea particularităților clinice și electrofiziologice ale formelor atipice de PDIC .
2. Analiza comparativă a gradului de dizabilitate la pacienții cu PDIC atipică și tipică evaluat prin testele: scorul ONLS, testului celor 9 orificii și testul de parcurgere a distanței de 10 metri.
3. Studiarea conductibilității nervoase în porțiunile proximale ale sistemului nervos periferic în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice pentru demonstrarea demielinizării la nivel pre sau postganglionar, nivele care nu sunt accesibile pentru examenul de stimuldeteție.
4. Evaluarea rezultatelor imunoelectroforezei proteinelor serice pentru analiza relației între GMSN și evoluția clinică a PDIC.
5. Rolul testelor de laborator: anticorpi antimelinici și antiglicolipidici, rolul biopsiei de nerv peroneu superficial în definitivarea diagnosticului de PDIC.
6. Elaborarea unui algoritm de evaluare a pacienților cu PDIC tipică și atipică și stabilirea gradului de corelație între rezultatele examenelor paraclinice și rezultatele testelor funcționale la pacienții cu PDIC.

Metodologia cercetării științifice. Publicațiile savanților autohtoni [21, 22] și a celor internaționali [3, 9, 10, 11] au stat la baza elaborării suportului metodologic al cercetării. Întru realizarea obiectivelor propuse, au fost aplicate metode științifice moderne de studiu, susținute de analiză statistică adecvată, precum: chestionarul clinic cu aplicarea scalei MRC, NINDS, testului INCAT, scalei ONLS, la fel examinări electrofiziologice, cum ar fi: examenul de stilmulodeteție, potențialele evocate somato-senzoriale, testele de laborator. Analiza și evaluarea rezultatelor cercetării a fost realizată, utilizând componenta Excel al suitei Microsoft Office 2013 și programul Statistica, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Cartografierea a fost efectuată prin intermediul programului Quantum GIS 1.8.

Noutatea și originalitatea științifică

1. Rezultatele obținute reflectă caracteristicile clinice și paraclinice ale PDIC atipice, entitate clinică relativ nouă, criteriile diagnostice ale căreia sunt în proces de elaborare.
2. Au fost efectuate examenele paraclinice suplimentare (biopsie de nerv peroneu superficial, PESS) pentru demonstrarea caracterului demielinizant al polineuropatiei. În toate cazurile de polineuropatii atipice senzoriale (însoțite de ataxie, areflexie) ar trebui de efectuat PESS

pentru a demonstra demielinizarea proximală, la nivelurile pre sau postganglionare, nivele ce nu sunt accesibile pentru ESD convenționale.

3. S-au stabilit situațiile clinice când este necesar de efectuat biopsia de nerv peroneu superficial.
4. S-au examinat anticorpii antiglicolipidici și antiglicoproteici din membrana milelinică pentru a elucida mecanismele fiziopatologice ale PDIC. S-a efectuat de asemenea imunoelectroforeza proteinelor serice cu scopul decelării unei gamapatii monoclonale asociate unei PDIC și evaluarea particularităților clinice, paraclinice ale PDIC asociate cu o gamapatie monoclonală.
5. S-au determinat corelațiile între testele funcționale de apreciere a dizabilității în PDIC și rezultatele examenelor de laborator, rezultatele ESD. S-a efectuat analiza statistică prin regresie logistică și multifactorială a corelațiilor cu elaborarea unui model de prognostic al evoluției gradului de dizabilitate funcțională în PDIC tipică și atipică.
6. S-a elaborat un algoritm de evaluare și diagnosticare a pacienților cu PDIC atipică.

Problema științifică soluționată în teză constă în elaborarea un algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC, fapt care a contribuit la identificarea testelor de laborator adiționale (puncție lombară, potențiale evocate somatosenzitive și biopsie de nerv peroneu superficial), ceea ce a permis optimizarea procesului de diagnostic al formelor atipice de PDIC.

Semnificația teoretică a lucrării

Rezultatele cercetării au constatat faptul că PDIC atipică reprezintă o entitate clinică separată cu caracteristici clinice, electrofiziologice, de laborator și criterii diagnostice în proces de discuție. Formele atipice pot fi clasificate conform prezentării clinice în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică distală a mușchilor. S-a demonstrat că formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC atipică. Identificarea unui număr atât de mare de forme atipice a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic, în special PESS și biopsia de nerv peroneu superficial.

Mecanismul patogenetic autoimun al PDIC nu a putut fi demonstrat în studiul de față. Nu au fost depistați anticorpi antimielinici și antiglicolipidici la majoritatea pacienților cu PDIC. Este necesară identificarea unor markeri noi biologici implicați în patogenia formelor tipice și atipice de PDIC.

Conform scalei ONLS, PDIC atipice sunt mai puțin invalidizante comparativ cu PDIC tipice. Analiza statistică a corelațiilor între testele funcționale de apreciere a dizabilității în PDIC și rezultatele examenelor de laborator, în special rezultatele examenului de stimulodectție, a permis crearea unui model de prognostic al evoluției gradului de dizabilitate atât în lotul pacienților cu PDIC tipică, cât și în lotul pacienților cu PDIC atipică.

Valoarea aplicativă a lucrării

Au fost elucidate particularitățile clinice (slăbiciune musculară preponderent în membrele superioare în sindromul Lewis-Sumner; tablou clinic cu ataxie, tremor în membrele superioare și areflexie în DADS; afectarea sensibilității profunde și proprioceptive cu forța musculară intactă în PDIC senzitive) și caracteristicile paraclinice (LDM mărită difuz și $ITL \leq 0,25$ în DADS, ESD în limitele normei în PDIC senzitive, dar PESS cu latența radiculară mărită în toate cazurile de PDIC senzitive, afectarea demielinizantă asimetrică la ESD și preponderent membre superioare în Lewis-Sumner) la pacienții cu PDIC atipică, comparativ cu PDIC tipică.

S-a elaborat tehnica de prelevare a segmentului de nerv peroneu superficial și metodelor de colorare a biopatelor, ulterior cu stabilirea criteriilor de demielinizare și cel mai frecvent întâlnite anomalii la analiza microscopică a biopatelor. Biopsia de nerv peroneu superficial se realizează doar în cazul polineuropatiilor cu examen de stimulodetecție fără argumente de demielinizare, dar cu un tablou clinic progresiv, invalidizant.

Este necesară efectuarea electroforezei și imunofixării proteinelor serice în toate cazurile de polineuropatii demielinizante. În cazul depistării unei gamapatii monoclonale, trebuie să excludem asocierea acestei gamapatii monoclonale cu un mielom sau limfom prin efectuarea unei biopsii osteo-medulare.

A fost elaborat algoritmul de evaluare a pacientului cu suspjecție de PDIC atipică. S-au descris 5 situații clinice distincte de PDIC și s-a identificat setul de examinări paraclinice pentru fiecare situație clinică în parte.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. PDIC atipică constituie o entitate nozologică separată cu manifestări clinice și paraclinice diferite față de PDIC tipică.
2. Efectuarea biopsie de nerv peroneu superficial, se face doar atunci când polinevrita e dureroasă sau invalidizantă, cu evoluție clinică progresivă.
3. Aplicarea metodei de efectuare PESS la pacienții cu PDIC senzitivă fără schimbări la ESD, permite stabilirea diagnosticului corect de PDIC atipică.
4. Nu s-au decelat anticorpi antiglicolipidici sau anti proteine mielinice la pacienții cu PDIC.
5. PDIC atipică este mai puțin invalidizantă decât PDIC tipică, conform mediilor aritmetice ale rezultatelor ONLS în ambele loturi.
6. Analiza corelațională prin regresie multifuncțională permite prognosticarea evoluției gradului de dizabilitate în ambele grupuri de pacienți.

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele obținute sunt implementate în practica cotidiană a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, secția neurologie a Spitalului Internațional MEDPARK din Chișinău.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul conferințelor științifice naționale și internaționale:

- Congresele Academiei Europene de Neurologie (Budapesta, 2011; Viena, 2013; Copenhaga, 2016), Congresul Eurodiab, Bucuresti, 2016;
- Simpozionul al XIII-a Iași-Chișinău (Republica Moldova, Chișinău 2015).
- Conferințele științifice anuale ale colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău 2011, 2015);

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de Neurologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din 11 aprilie 2017 (proces verbal Nr.8); ședința Seminarului științific de profil „Neurologie clinică – 321.05, Neurochirurgie – 321.21, Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie) – 312.02” din 2 noiembrie 2017 (proces verbal Nr.2).

Publicații la tema tezei

Materialele studiului au fost reflectate în 14 lucrări științifice, inclusiv 3 articole au fost publicate în edițiile unor reviste de circulație națională, 3 publicații ca monoautor, 2 articole în reviste internaționale inclusiv 1 articol în revista European Neurological Review cu factor de impact 0,24, prezentări și comunicări rezumative la 3 conferințe științifice naționale, 5 conferințe științifice internaționale și 4 congrese internaționale.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 135 pagini de text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din rezumate în limba română, engleză și rusă, lista abrevierilor, introducere și 4 capitole. Compartimentul de bază al tezei se finisează cu concluzii și recomandări practice, urmate de bibliografie din 109 titluri și 9 anexe. Materialul iconografic include 30 tabele și 33 figuri. Este argumentată actualitatea problemei de cercetare, scopul și obiectivele studiului, metodologia cercetării științifice, rezultatele obținute, cu grad de importanță atât pentru știință, cât și în practica cotidiană, semnificația teoretică, valoarea aplicativă, aprobarea lucrării și rezumatul tezei pe capitole.

Cuvinte cheie: *polineuropatie atipică, demielinizare, biopsie, gamapatie monoclonală, regresie, corelații, algoritm.*

CONȚINUTUL DE FOND AL TEZEI

1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PATOGENEZA, FORMELE CLINICE ȘI TRATAMENTUL POLINEUROPATIILOR DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE

În capitolul respectiv este efectuată o trecere în revistă a literaturii de specialitate care abordează diferite aspecte ale problematicii în care s-a ancorat ca tematică și propriul studiu disertațional: aspectele ce țin de epidemiologia PDIC, teoriile cunoscute despre etiopatogenia PDIC, descrierea clinică și paraclinică a formelor atipice de PDIC, investigații paraclinice și de laborator necesare pentru stabilirea diagnosticului de PDIC, recomandări de bună practică medicală pentru tratamentul PDIC. Revista literaturii de domeniu denotă faptul, că PDIC atipică reprezintă o entitate clinică separată cu caracteristici clinice, electrofiziologice, de laborator și criterii diagnostice în proces de elaborare. Formele atipice pot fi clasificate conform prezentării clinice în 4 grupuri mari: pur motorii, pur senzitive, multifocale și cu afectare simetrică distală a nervilor. S-a demonstrat că formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC [20]. Autorii citați sunt unanimi în afirmația că managementul PDIC este o problemă complexă, identificarea unui număr atât de mare de forme atipice de PDIC a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic, în special PESS și biopsia de nerv peroneu superficial.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a materialului

A fost realizat un studiu descriptiv și clinic controlat. În conformitate cu obiectivele propuse au fost examinate 60 persoane, dintre care 30 pacienți cu PDIC atipică - lotul I de bază și 30 pacienți cu PDIC tipică - lotul II de control. Pacienții din loturile I și II au fost evaluați conform programului de examinare clinic complex privind: sexul, vârsta de debut, durata maladiei, relația cu un factor posibil declanșator, semnele clinice ale maladiei. Studiul s-a desfășurat în perioada 2010-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova și Departamentul de Neuropatii periferice autoimune, spitalul Pitie- Salpetriere, Paris.

Pentru asigurarea reprezentativității, numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu neuropatie atipică. Conform datelor bibliografice aceasta valoarea constituie în mediu 40- 45,0% din numărul total de neuropatii ($P_0=0,45$).

P_1 = Proporția pacienților cu neuropatie atipică în lotul de cercetare. Presupunem, că rata acestora va constitui 80,0% ($P_1=0,80$)

$$P = (P_0 + P_1)/2=0,625$$

Z_α – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_\alpha=1.96$.

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0%, atunci coeficientul $Z_\beta= 1.28$.

f = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 0.625 \times 0.45}{(0.45-0.80)^2} = 30$$

În cercetarea actuală au fost create două loturi: lotul de cercetare L_1 a inclus 30 de pacienți cu PDIC atipică și lotul de control L_0 a inclus 30 de pacienți cu PDIC tipică.

Criterii de includere în studiu:

- pacienții cu PDIC conform criteriilor EFNS/PNS guideline revised 2010;
- examinați conform standardelor și scalelor internaționale;
- vârsta 18 – 80 ani, de ambele sexe;
- pacienții cu PDIC senzitive dar a căror examene de stimulodetecție nu corespund criteriilor EFNS/PNS guideline revised 2010 [7];

Criterii de excludere:

- vârsta < 18 ani și > 80 ani;
- pacienții cu patologie concomitentă de afectare a SNC;
- pacienții cu polineuropatie cu afectarea fibrelor mici sau tip axonal de orice etiologie
- boala Lyme, difterie, expunere la toxine ce pot cauza neuropatie, neuropatie demielinizantă ereditară, neuropatie multifocală motorie, gamapati monoclonală IgM cu titre ridicate de anticorpi anti-MAG, alte cauze de neuropatie demielinizantă ce includ: POEMS sindrom, mielom osteosclerotic, afecțiune lumbosacrală diabetică, limfom cu afectare a nervilor periferici sau amiloidoză;
- pacienții cu patologie hepatică, renală în faza decompensată, insuficiență cardiacă avansată (gradul III-IV NYHA);
- pacienții necooperanți;
- sarcina și lactația.

Pentru o abordare complexă, pacienții au fost cercetați conform design-ului studiului în prealabil aprobat (fig. 2.1)

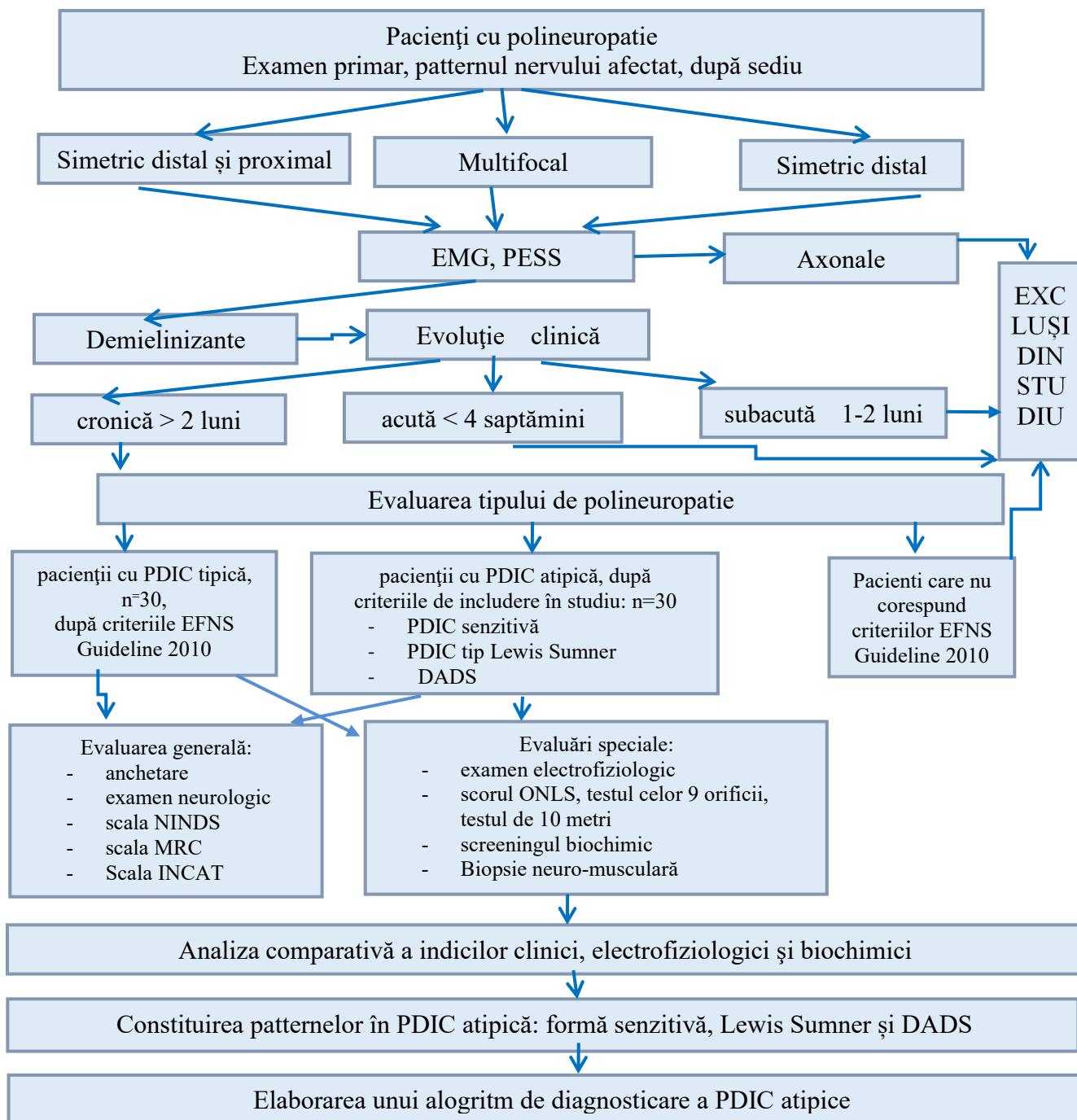


Fig. 2.1. Design-ul studiului.

2.2 Metode de cercetare utilizate în studiu

Examinarea clinică a pacienților a inclus următoarele teste neurologice: examenul forței musculare conform scalei MRC (Medical Research Council), examinarea reflexelor osteotendinoase conform scalei de gradare NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), examenul sensibilității superficiale și profunde conform scalei INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group) [13]. 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 (Overall Neurological Limitations Scale).

Toți pacienții au efectuat examenul electrofiziologic de stimulodetecție. 10 pacienți cu PDIC senzitivă și 10 pacienți cu PDIC tipică au efectuat examenul prin PESS.

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

Biopsiile de nerv peroneu 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: 1 fragment cu fixare în paraformaldehidă și colorate cu hematoxilin-eozină; al 2-lea fragment cu fixare în glutaraldehidă și obținerea ulterioară 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 de grade Celsius – 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].

2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Datele investigațiilor au fost prelucrate statistic în mod computerizat, prin intermediul programelor STATISTICA 10 și SPSS-21. Veridicitatea datelor obținute a fost estimată în funcție de distribuția, omogenitatea, numărul de probe și legătura dintre grupele examinate. Relațiile corelative au fost determinate în funcție de tipuri de date. Rezultatele obținute au fost descrise conform cerințelor recomandate în literatura de profil statistic datele fiind prezentate ca, valorilor medii, indicatorilor de proporție și de raport. Pentru analiza comparativă în lucrare au fost aplicate teste statistice parametrice (t-student) și non-parametrice pentru variabilele ordinale (Mann-Whitney). Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr, iar pentru estimarea diferențelor între grupe s-au folosit testele χ^2 Pearson sau Fisher. Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ DS (devierea standard) și pentru compararea între grupe a variabilelor continue s-au aplicat testele t-student și ANOVA. Evidențierea corelațiilor lineare dintre variabile a fost efectuată prin calcularea coeficientului de corelație Pearson (r). În vederea identificării factorilor independenți de asociere cu variabilele de interes au fost aplicate regresia multiplă (cu calcularea coeficienților de regresie R^2 și β) și cea logistică (cu calcularea Odds Ratio (OR) și a intervalului de încredere (CI) egal cu 95%). În calitate de criteriu de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p \leq 0,05$.

3. CARACTERISTICA PACIENȚILOR EXAMINAȚI ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE DE AFECTARE ÎN CADRUL PDIC ATIPICĂ ȘI PDIC TIPICĂ

3.1. Date generale ale pacienților examinați cu PDIC atipică și PDIC tipică

În acest compartiment sunt expuse rezultatele cercetărilor clinice ale pacienților cu PDIC tipic și PDIC atipic. Studiul a cuprins 60 de pacienți, segmentat în 2 loturi. Lotul I de studiu a inclus 30 de pacienți cu PDIC atipică, lotul II fiind reprezentat de 30 pacienți cu PDIC tipică. 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% - majoritatea pacienților din lotul I (Fig. 3.1).

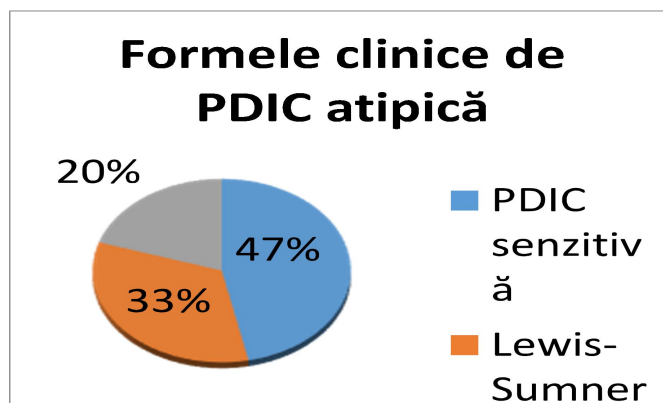


Fig. 3.1. Diagrama structurii formelor atipice de PDIC.

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

Vârsta medie a pacienților cu PDIC atipică incluși în studiu a constituit $61,83 \pm 2,19$ ani. Majoritatea pacienților, 23 persoane -76.7% au fost între 40-70 ani, 4 persoane-13.3 % mai tineri de 40 de ani, 3 persoane -10.0% cu vârsta de peste 70 de ani. Analiza grupei pacienților cu PDIC tipică, denotă faptul că vârsta medie a acestor pacienți a constituit $58,50 \pm 2,32$ ani. Majoritatea pacienților, 22 persoane -73,4 % au fost între 40-70 ani, 7 persoane — 23,3 % mai tineri de 40 de ani, 1 persoană -3,3% cu vârsta de peste 70 de ani. Cercetările epidemiologice recente din Anglia confirmă datele din studiul dat: mai frecvent suferă pacienții de genul masculin iar vârsta medie de debut a simptomelor este între 50-60 de ani [7]. Din cei 101 de pacienți cu PDIC, 66 (65,3%) erau bărbați și 35 (34,7%) femei (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Distribuția pacienților cu PDIC atipică și PDIC tipică după vârstă, sex și durata maladii

Indicii consemnați		PDIC atipic, n=30		PDIC tipic, n=30		P
		A bs.	$P_1 \pm ES_1(\%)$	A bs.	$P_2 \pm ES_2(\%)$	
Gender	Bărbați	22	$73,33 \pm 6,44$	20	$66,6 \pm 3,05$	>0.05
	Femei	8	$26,7 \pm 6,44\%$	10	$33,4 \pm 3,05$	>0.05
Indicii consemnați		$M_1 \pm ES_1$		$M_2 \pm ES_2$		
Vârsta, ani		$61,83 \pm 2,19$		$58,5 \pm 2,32$		>0.05
Vârsta medie la debut, ani		$53,57 \pm 2,36$		$51,23 \pm 2,41$		$>0,05$
Vechimea maladii, luni		$99,2 \pm 10,9$		$122 \pm 13,9$		>0.05

Notă: n-numărul absolut de pacienți, M-media, ES-valorile medii.

În studiul de față, evoluția maladii în cele 2 loturi nu s-a deosebit din punct de vedere statistic. Spre deosebire de datele din studiul englez unde evoluția predilectă a PDIC este în pusee (71% din pacienți), datele cercetării prezintă o evoluție predominantă lent progresivă a PDIC – 31 pacienți cu PDIC din 60 (51%).

3.2. Rezultatele analizei manifestărilor clinice, examenului clinic la pacienții cu PDIC tipică și atipică

În lotul pacienților cu PDIC tipică, simptomele negative au fost structurate în felul următor: amorțire - 26 pacienți, slăbiciune în membrele inferioare - 28 pacienți, ataxie - 24 pacienți, dificultate la mers - 26 pacienți. Simptome negative au prezentat majoritatea pacienților cu PDIC atipică, precum: amorțire - 28 pacienți, slăbiciune în membrele inferioare - 13 pacienți, ataxie - 16 pacienți, dificultate la mers - 9 pacienți.

Analizând rezultatele expuse în figura 3.2 observăm că senzația de amorțire este practic reprezentată în aceeași proporție în ambele loturi și constituie simptomul negativ predominant în ambele loturi de studiu. Slăbiciunea musculară și dificultatea la mers prezintă o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) cu predominare în lotul pacienților cu PDIC tipică. Deoarece în lotul pacienților cu PDIC atipică predomină formele clinice cu afectarea preponderent a fibrelor senzitive (PDIC senzitivă și DADS reprezintă practic 69% din totalul pacienților cu PDIC atipică), afectarea foței musculare este cumulativ mai mică decât în grupul pacienților cu PDIC tipică. Ataxia este de asemenea un simptom mai frecvent întâlnit în lotul pacienților cu PDIC tipică.

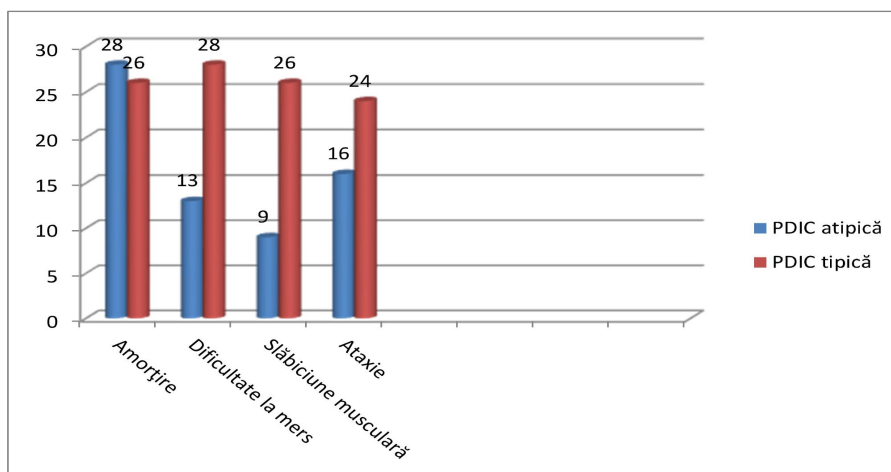


Fig. 3.2. Frecvența simptomelor negative la pacienții cu PDIC atipică și tipică.

Datele evaluării obiective au fost analizate prin prisma examenului neurologic complex precum și în conformitatea scalelor clinice specifice: MRC (Medical Research Council), NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), ONLS (Overall Neurological Limitation Scale)

Rezultatele studiului au relevat, că scorul muscular total la pacienții cu PDIC atipică este mai mare comparativ cu scorul total muscular în cazurile de PDIC tipică, diferențele dintre grupe fiind statistic semnificative ($p < 0,05$), cu excepția mușchilor ischio-jambieri și triceps – la aceste 2 grupuri musculare nu s-au depistat diferențe statistice semnificative între cele 2 loturi de studiu. Afectarea preponderent a membrelor superioare la pacienții cu Lewis-Sumner a fost demonstrată prin analiza frecvenței slăbiciunii musculare conform scalei MRC cu valoarea 0-3 (valori invalidizante) la nivelul membrelor superioare comparativ cu membrele inferioare. Rezultatele sunt concludente: 7 pacienți din 10 (70%) cu Lewis-Sumner prezintă slăbiciune musculară de la 0-3 puncte la nivelul membrelor superioare, în cel puțin 1 grup de mușchi și doar 1 pacient prezintă scorul 2 după MRC la nivelul membrelor inferioare (10%)

Implicarea nervilor cranieni, tonusului muscular, poziția Romberg, prezența tremorului sunt reflectate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Simptome clinice comparate la pacienții cu PDIC tipică și atipică

Simptome clinice		PDIC atipică n=30	X ² pearson	PDIC tipică n=30	P
		Abs.		Abs.	
Simțul artro-mio-kinetic	normal	16	2,443	10	0,192
	Afectat	14	-	20	-
Afecțiunea nervilor faciali	Normal	28	5,455	21	0,020
	afectat	2		9	
Afețiunea nervilor oculomotori	Normal	29	1,964	26	0,161
	afectat	1		4	
Tremor postural	Absent	22	0,884	25	0,347
	Prezent	8		5	
Testul Romberg	Negativ	20	10,881	7	0,001
	Pozitiv	10		23	
Tonusul muscular membe superioare	Normal	30	10,558	21	0,001
	diminuat	0		9	
Tonusul muscular membe inferioare	Normal	30	7,925	23	0,005
	diminuat	0		7	
Hipotrofii membre superioare	Absent	25	0,884	22	0,347
	Prezent	5		8	
Hipotrofii membre inferioare	absent	23	0.341	21	0,559
	Prezent	7		9	

Notă: n-numărul absolut de pacienți, devieri statistice concludente $p < 0.05$; X²- criteriul Pearson.

Afecțiunea nervilor oculomotori diferă între cele 2 loturi: 1 caz în PDIC atipică și 4 cazuri în PDIC tipică. Afectarea nervului facial este mai frecventă decât afectarea nervului oculomotor: 2 cazuri în PDIC atipică și 9 cazuri în PDIC tipică, cu semnificație statistică evidentă $p = 0,020$. Deci, se observă o frecvență mai mare de afectare a nervilor cranieni în lotul de referință cu PDIC tipică. În literatura de specialitate se specifică că în aproximativ 15 la sută din cazuri de PDIC sunt însoțite de afectarea nervilor cranieni, preponderent nervii facial și oculomotor [10, 24]. Tremorul postural al membrelor superioare este prezent la 8 pacienți cu PDIC atipică și la 5 pacienți cu PDIC tipică ($p = 0,347$), nu s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă între loturile I și II de pacienți. Prezența tremorului postural denotă un tablou clinic moderat sau sever și o eficacitate mai mică a tratamentului imunomodulator [4]. În literatura de specialitate, tremorul neuropatic este definit ca tremorul care se dezvoltă în asociere cu neuropatia periferică, atunci când nici o altă patologie neurologică nu poate fi cauza tremorului [6].

3.3 Evaluarea funcțională a PDIC atipică și tipică

Cu scopul evaluării funcționale a polineuropatiilor am comparat timpul necesar efectuării testului celor 9 orificii, timpul cronometrat pe distanța de 10 metri și ONLS total în grupul pacienților DADS, PDIC senzitivă, Lewis-Sumner și cu PDIC tipică. Rezultatele testului de 10 metri în secunde: 6-8 secunde – 21 pacienți cu PDIC atipică și 3 pacienți cu PDIC tipică; 9-14 secunde – 8 pacienți cu PDIC atipică și 17 pacienți cu PDIC tipică; 15-20 secunde – 1 pacient cu PDIC atipică și 10 pacienți cu PDIC tipică (semnificația statistică după X^2 Pearson – 31, 288 cu $p=0,002$).

Conform rezultatelor obținute observăm că formele atipice de PDIC sunt mai puțin invalidizante decât formele tipice – practic 70% (21 de pacienți) cu PDIC atipică se pot deplasa fără dificultate, pe când în lotul pacienților cu PDIC tipică doar 10% (3 pacienți) se pot deplasa normal.

Pacienții cu un grad ușor - mediu de dizabilitate sunt în proporție de 26% (8 pacienți) în lotul cu PDIC atipică și 56% (17 pacienți) în lotul cu PDIC tipică.

Mersul, deplasarea este afectată cel mai mult la pacienții cu PDIC tipică și PDIC senzitivă. Pacienții cu Lewis-Sumner se deplasează mai rapid, iar cei cu DADS sunt practic neafecțați.

Valoarea medie ONLS în PDIC atipice este 2.43 ± 0.29 puncte, mai mică în comparație cu PDIC tipice egală cu 4.17 ± 0.24 puncte (Fig. 3.3). Analizând rezultatele ONLS în cele 2 loturi de pacienți, observăm că PDIC atipice sunt mult mai puțin invalidizante și permit un mod de viață autonom (1 pacient se deplasează doar cu ajutorul cîrjei), pe când în cazul pacienților cu PDIC tipic practic 33,3% din pacienți (10 din 30) se deplasează doar cu ajutorul cîrjei. 18% din totalul pacienților cu PDIC se depasează cu 1 sau 2 suporturi, ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate. Într-un studiu de follow-up pe o perioadă de 5 ani a 38 de pacienți cu PDIC efectuat în 2011 [20] – 13% din pacienți se deplasează cu dificultate înaltă sau sunt limitați la scaunul cu roțile.

Timpul mediu de parcurgere a distanței de 10 metri în cazul pacienților cu PDIC senzitivă este de $8,57 \pm 0,66$ secunde, comparativ cu $12,83 \pm 0,35$ în cazul pacienților cu PDIC tipică. Timpul mediu necesar pentru efectuarea testului cu 9 batonete cu mîna dominantă de către pacienții cu PDIC tipică este de $46,33 \pm 1,23$ comparativ cu $31,32 \pm 1,05$ la pacienții cu PDIC senzitivă. ONLS total la pacienții cu PDIC senzitivă este egal cu $1,85 \pm 0,21$ puncte comparativ cu ONLS total egal cu $4,17 \pm 0,240$ puncte la pacienții cu PDIC tipică ($p < 0,001$).

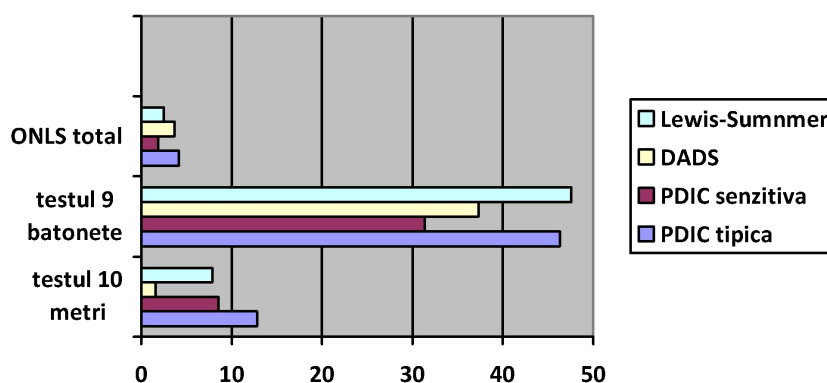


Fig. 3.3. Valorile medii ale testelor funcționale în subtipurile de PDIC atipică comparativ cu valorile medii în PDIC tipică.

4. PARTICULARITĂȚILE ELECTROFIZIOLOGICE, ANOMALIILE EXAMENELOR COMPLEMENTARE ȘI REZULTATELE BIOPSIILOR DE NERV PERONEU SUPERFICIAL LA PACIENȚII CU PDIC ATIPICĂ

4.1 Rezultatele examenul electrofiziologic în PDIC tipică și atipică

Indicii electroneuromiografici au fost examinați pe fibrele motorii ale nervilor median, ulnar, peroneu, tibial și în fibrele senzorii ale nervilor median, ulnar și sural. Pentru nervii motori, s-au studiat latența distală, amplitudinea răspunsului muscular compus, obținut după stimulare distală și proximală a nervului periferic, viteza de conducere motorie, latența undei F. Vitezele de conducere și amplitudinile distale motorii pe nervii median, ulnar și peroneal la pacienții cu PDIC atipice sunt cu mult mai mari decât în PDIC tipice ($p < 0.001$), ceea ce denotă un proces demielinizant și degenerativ mai puțin intens decât în PDIC tipice (Fig. 4.1, Fig. 4.2, Fig. 4.3).

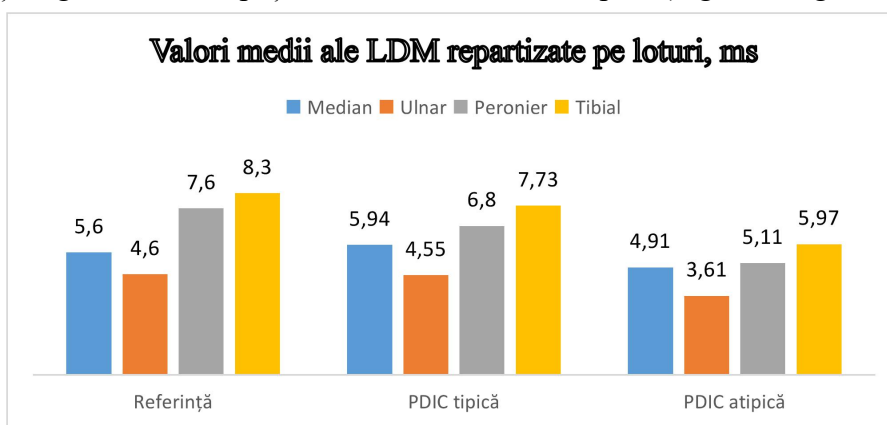


Fig 4.1. Valorile medii ale LDM din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante

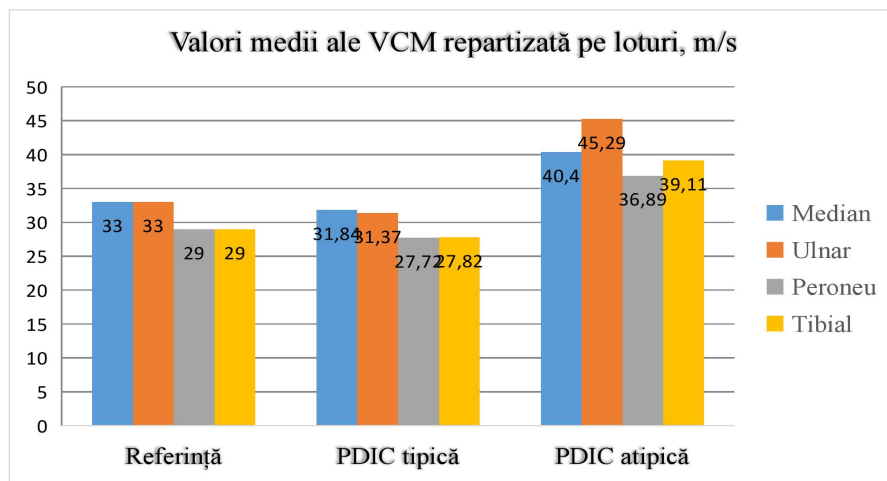


Fig 4.2. Valorile medii ale VCM din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante de referință

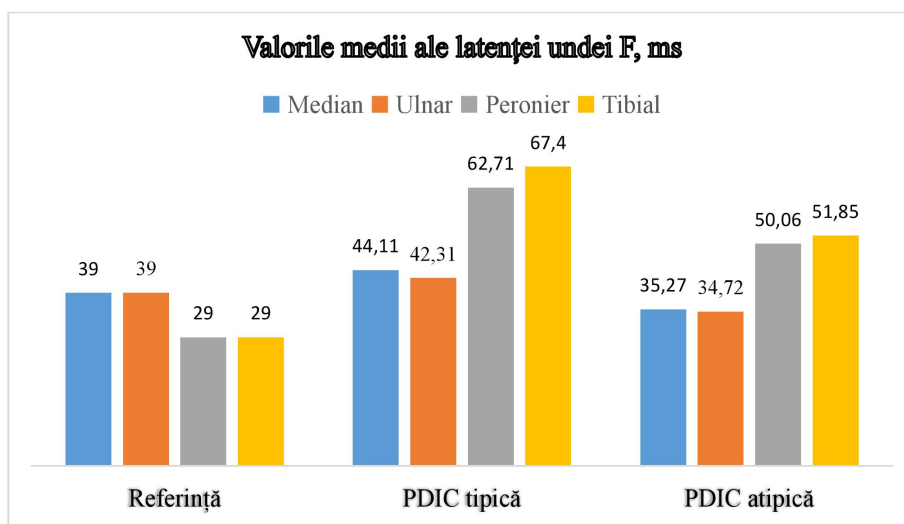


Fig 4.3. Valorile medii ale latenței undei F din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante de referință

În PDIC senzitive observăm lipsa amplitudinii potențialului de acțiune senzitiv la nivel de nerv sural la 5 pacienți. Viteza de conducere senzorie la nivel de nerv sural mai mare de 45 metri/secundă s-a înregistrat doar la un singur pacient, în rest diminuată. Amplitudinea potențialului de acțiune senzitiv la nivel de nerv sural este absolut normală la 7 pacienți din 14 cu PDIC senzitivă (50% din pacienți cu PDIC senzitivă). Dintre acești 7 pacienți la 6 dintre ei (43%) se observă așa numita rație inversă: amplitudinea senzorie a nervului sural este mai mare ca amplitudinea senzorie a nervului median (Fig. 4.4), ceea ce reprezintă un criteriu suportiv important pentru diagnosticul de PDIC.

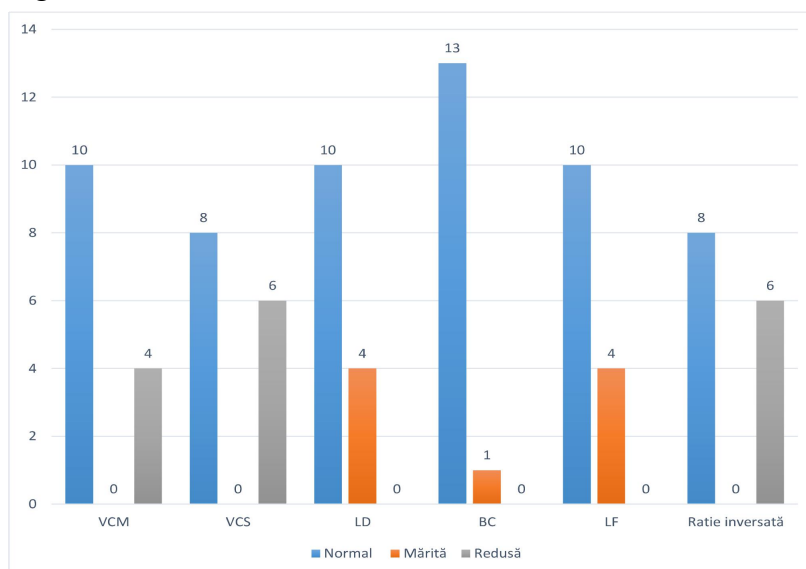


Fig 4.4. Particularitățile electrofiziologice la pacienții cu PDIC senzitivă.

Din cei 14 pacienți cu PDIC senzitive, la 10 dintre ei, examenul de stimulodetecție nu a evidențiat criterii de demielinizare, dar examenul clinic a acestor pacienți prezenta anomalii care nu sunt caracteristice polineuropatiilor cronice axonale: ataxie, areflexie generalizată, hipoestezie distală ce progresează spre porțiunile proximale ale membrilor. Prin urmare, s-a efectuat investigația PESS pentru a demonstra demielinizarea proximală, la nivelele pre sau postganglionare, nivele ce nu sunt accesibile pentru examenul de stimulodetecție convențional.

S-au comparat rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC senzitivă, ESD a căroră nu corespunde criteriilor de demielinizare conform EFNS/PNS guideline 2010, cu rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC tipică. S-a observat că 6 pacienți cu PDIC senzitivă au avut timp prelungit de conducere radicular comparativ cu 7 pacienți din lotul cu PDIC tipică ($p>0,05$) 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 ($p>0,05$). În concluzie, toți pacienții cu PDIC senzitivă pură au prezentat dovezi de demielinizare proximală în cadrul PESS, fără diferență statistică de cei 10 pacienți cu PDIC tipică.

4.2 Rezultatele investigațiilor adiționale și analizelor de laborator în PDIC tipică și atipică

Media aritmetică a nivelului de proteine din LCR repartizată pe subgrupurile PDIC atipice: PDIC senzitivă – 0,63 g/l (4 pacienți proteinorahie normală din 14 – 71% din numărul total de pacienți cu PDIC senzitivă au nivelul proteinei crescute în LCR), Lewis-Sumner – 0,904 g/l (2 pacienți cu proteinorahie normală – 20% din pacienții cu Lewis-Sumner), DADS – 1,25 g/l (toți pacienții cu proteinorahie anormală).

Nivelul crescut al proteinelor în LCR a fost depistat practic majoritar în toate formele clinice de PDIC. Excepție nu face nici forma senzitivă de PDIC. Nivelul proteinelor din LCR în PDIC senzitive din cadrul studiului nostru au fost comparate cu rezultatele analizei LCR la pacienții cu PDIC senzitive efectuate de grupul francez [7]. Nivelul proteinei în LCR era majorat la 16 din 22 pacienți cu PDIC senzitivă (73% din pacienții studiați) comparativ cu 71% din studiul nostru.

Imunofixarea și electroforeza proteinelor serice pot prezenta anumite anomalii în PDIC. De regulă, în PDIC, imunofixarea proteinelor serice nu decelează un pic monoclonal. Totuși, prezența unei gamapatii monoclonale de semnificație necunoscută (GMSN) tip Ig G, mai rar Ig A sau Ig M (fără activitate anti MAG) poate fi întâlnită în unele cazuri PDIC [22]. Gamapatii monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce reprezintă 22% din numărul total de pacienți cu PDIC. În lotul I cu PDIC atipică am identificat 5 cazuri cu gamapatii monoclonale, iar în lotul II cu PDIC tipică - 8 pacienți au avut gamapatii monoclonale (Fig. 4.5).

Tipul gamapatiilor decelate în studiul nostru sunt 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 e all. în 2010 [21]. 32 din 146 de pacienți cu PDIC (22%) aveau gamapatie monoclonală decelată la imuno-electroforeză, dintre care predominau IgM gamapatii: 19 cu IgM gamapatii și 13 cu IgG gamapatii.

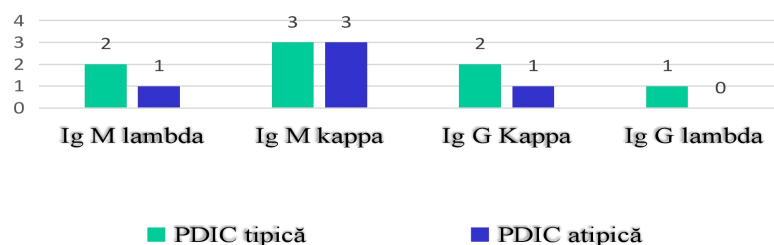


Fig 4.5. Repartizarea gamapatiilor în loturile cu PDIC tipică și atipică.

S-a determinat asocierea dintre prezența unei gamapatii monoclonale IgM și o dizabilitate mai pronunțată la pacienții din lotul II cu PDIC tipică: valoarea medie ONLS totală la pacienții cu GMSN este $5,0 \pm 0,16$ puncte, comparativ cu valoarea medie ONLS totală la pacienții fără GMSN egală cu $4,1 \pm 0,24$ puncte ($p < 0,05$). Valoarea medie a ONLS totală la pacienții cu

PDIC atipică plus GMSN nu diferă de valoarea medie ONLS totală la pacienții PDIC atipică fără GMSN (Ttabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Relația dintre ONLS în PDIC tipică și PDIC atipică și gamapatiile monoclonale

Paci ent	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				(2+0)=2
4	PDIC senzitiv	1				(0+2)=2
5	PDIC senzitiv			5		(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		(2+2)=4

Notă: g/l- gram pe litru; MS- membre superioare; MI- membre inferioare.

La pacienții diagnosticați recent cu GMSN, electroforeza serică trebuie repetată după 3 luni, pentru a exclude mielomul precoce. În cazul în care rezultatele sunt stabile, testul trebuie repetat la fiecare 6 luni. Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că evoluția GMSN în mielom multiplu poate fi bruscă. Prin urmare, aceștia ar trebui să fie din nou examinați fără întârziere în cazul în care starea lor clinică se deteriorează, prin biopsie osteo-medulară.

Rezultatele studiilor efectuate pînă în prezent nu au demonstrat clar patogenia PDIC [8]. Nu există auto-anticorpi serici specifici asociați cu PDIC, comparativ cu alte neuropatii dizimunitare cronice (anticorpi anti GM1 tipul IgM în neuropatii multifocale motorii (NMM), anticorpi anti MAG în polineuropatii demielinizante cronice asociate cu gamapatii monoclonale tip IgM) [6, 8] . În cadrul studiului nostru, 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 sunt următoarele: la același pacient s-au decelat anticorpi IgM anti GM1 și anti GD1B, la alt pacient anticorpi IgM anti GM2 și anti GD1B – pozitivi. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru stabilirea etiologiei și patogeniei PDIC.

Efectuarea biopsiei de nerv peroneu superficial sau sural nu este necesară pentru diagnosticarea formelor tipice de PDIC [23]. Totuși în formele atipice de PDIC senzitive sau motorii, cu evoluție invalidizantă și cu puține argumente electrofiziologice de demielinizare, biopsia neuro-musculară ne oferă informații esențiale pentru stabilirea corectă a diagnosticului și inițierea cât mai rapidă a tratamentului imunomodulator. 12-50 % din biopsiile de nerv sural care au confirmat diagnosticul de PDIC, nu au avut niciun argument de demielinizare la ESD [22]. Argumentele în favoarea demielinizării la biopsia neuro-musculară sunt următoarele: leziuni demielinizante segmentare și în curs de remielinizare – așa numiții bulbi de ceapă și infiltratele de macrofagi dispuse în jurul vaselor mici enod neurale. Biopsiile de nerv sunt extrem de utile în diagnosticarea formelor senzitive pure de PDIC.

În studiul dat s-au efectuat 9 biopsii de nerv peroneu superficial: 5 biopsii în grupul pacienților cu PDIC tipică și 4 biopsii în grupul pacienților cu PDIC atipică. Kulkani et al. în 2010 au analizat biopsiile de nerv superficial peroneu la 46 de pacienți cu PDIC [8]. Ei au prezentat următoarele proporții a rezultatelor: reducere în densitatea fibrelor mielinizate (93,5%), demielinizarea difuză cu valoarea g crescută (82.8%), infiltrate inflamatorii endoneurale sau epineurale (58.7%) și formațiunile în “bulb de ceapă”(28.3%). În studiul nostru am obținut următoarele rezultate la analiza biopsiilor de nerv superficial peroneu: infiltrate endoneurale cu celule mononucleare (Fig. 4.7 - 44%), formațiunile în “bulb de ceapă”(Fig. 4.6 - 55%), reducerea în densitatea fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea difuză cu valoarea g crescută (90%).

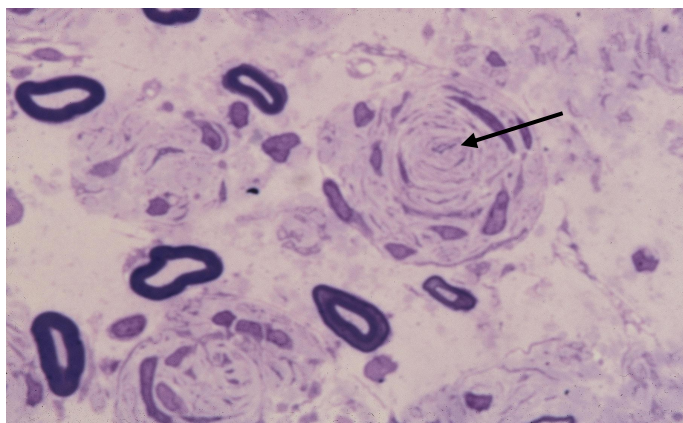


Fig 4.6. Secțiune semifină de nerv fibular superficial ce prezintă formațiune în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC formă senzitivă. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spital Pitie-Salpetriere, Paris.



Fig 4.7. Secțiune fixată în parafină, colorată cu hematoxilină-eozină de nerv fibular superficial ce prezintă infiltrație cu celule mononucleare. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spital Pitie-Salpetriere, Paris.

Analizând rezultatele obținute în studiul dat am elaborat un algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC, prezentate în Fig. 4.8.

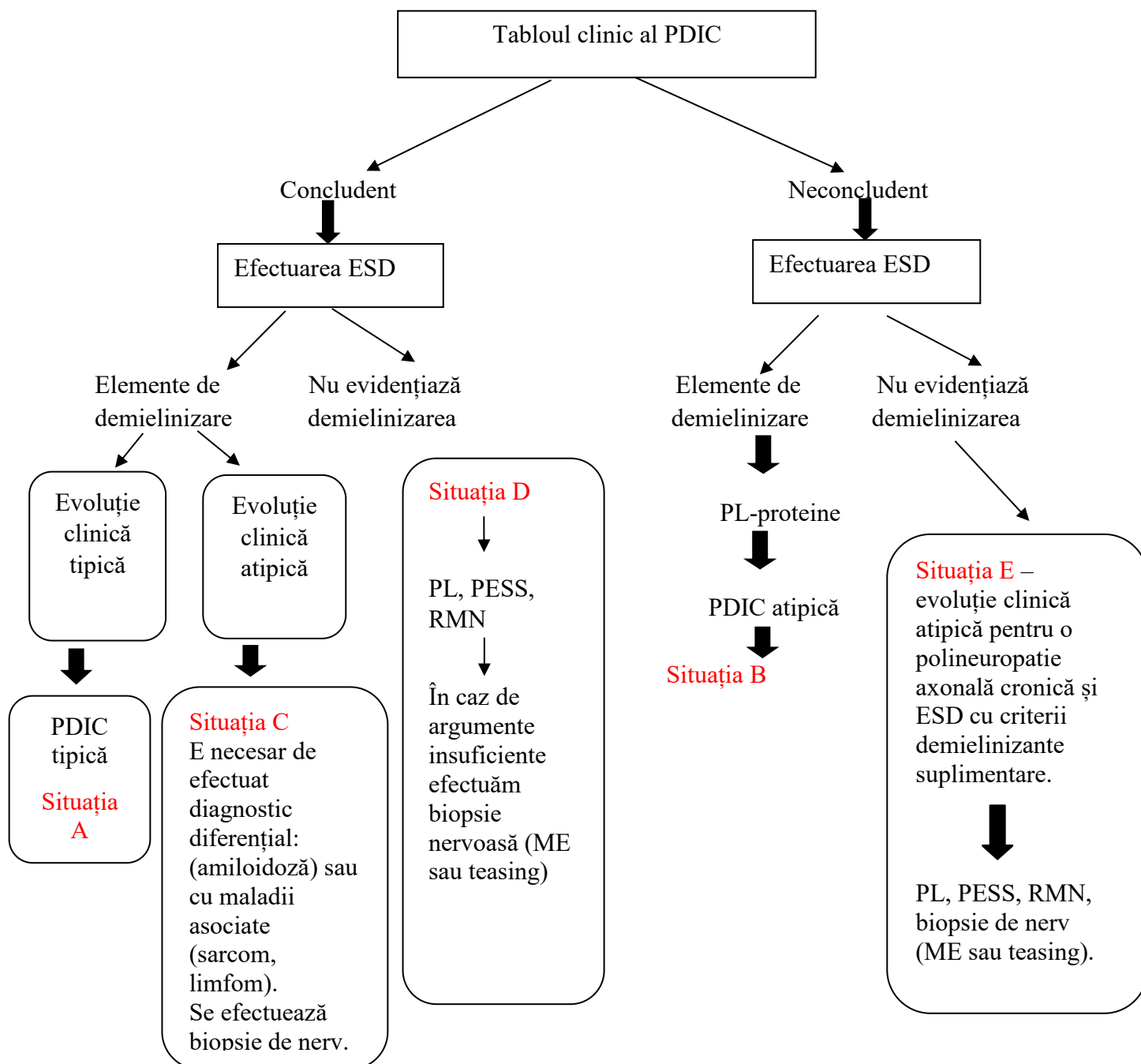


Fig 4.8. Reprezentarea schematică a algoritmului de diagnostic a PDIC.

4.3 Corelațiile între variabilele funcționale, clinice și paraclinice în PDIC tipică și atipică

În acest studiu au fost analizate o serie de corelații pentru fiecare lot în parte: scorul ONLS membre superioare cu amplitudinea distală, proximală și viteza de conducere motorie pe nervii median și ulnar; scorul INCAT total cu amplitudinea senzorială, viteza de conducere senzorie pe nervii ulnar, median și sural; scorul ONLS membre inferioare cu amplitudinea distală, proximală și viteza de conducere pe nervii tibial și peroneus, etc. Au fost demonstrate corelații liniare semnificative dintre ONLS și mediile generale a parametrilor ESD pe nervii motori doar la pacienții cu PDIC atipică. Valoarea corelației este una medie (r se situează de regulă între 0,4-0,7) și este valabilă doar în cazurile de PDIC atipică.

Durata bolii agravează gradul de dizabilitate doar în grupul pacienților cu PDIC tipică (Fig. 4.9). În PDIC atipică această corelație nu se decelează din cauza evoluției mult mai lente a tabloului clinic, iar gradul de dizabilitate nu crește odată cu trecerea timpului.

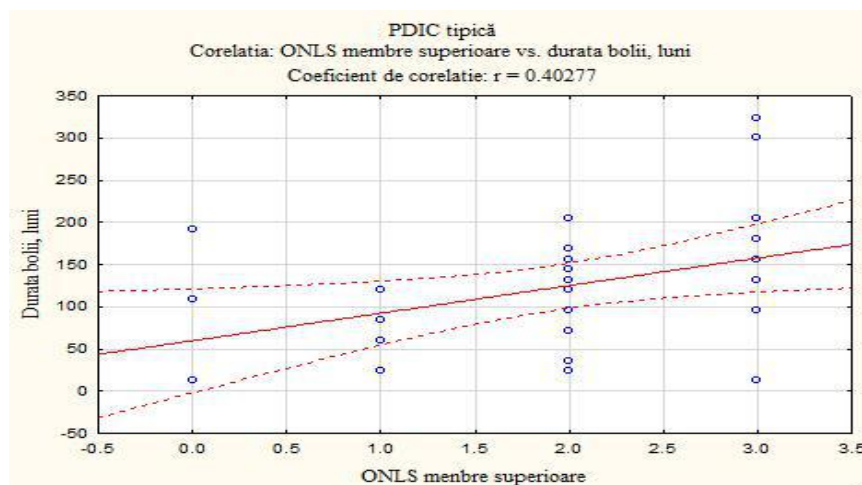


Fig. 4.9. Graficul de corelație între ONLS membre superioare și durata maladii în luni în PDIC tipică.

Corelația între valoarea medie MRC total și nivelul proteinoză în LCR în PDIC tipică este $r = -0.4956$ cu $p = 0.005$, comparativ cu $r = 0.0716$ și $p = 0.707$ în PDIC atipică. Deci cu cât este mai mare slăbiciunea musculară, cu atât este mai mare concentrația de proteine în LCR la pacienții cu PDIC tipică.

Cu scopul identificării factorilor ce se asociază independent cu gradul de invaliditate (ONLS) în PDIC atipică s-a efectuat analiza statistică prin regresie multiplă și s-a obținut următoarea ecuație:

$$\text{ONLS total} = 4,6 - 0,43 \times \text{APM}$$

APM - amplitudinea proximală motorie pe oricare din nervii studiați

Astfel, o dată cu micșorarea amplitudinii APM, scorul ONLS la bolnavii cu PDIC atipică se înrăutățește cu o unitate. Rezultă că gradul de dizabilitate ONLS total este cu atât mai mic cu cât valoarea amplitudinii proximale CMAP este mai mare. Astfel blocurile de conducere, în urma cărora amplitudinile proximale sunt diminuate în jumătate sau mai mult comparativ cu amplitudinile distale, sunt asociate cu un grad de invaliditate mai mare în cazurile PDIC atipice. Deci există o corelație obiectivă dintre gradul de invaliditate și prezența blocurilor de conducere pe mai multe trunchiuri nervoase.

Variabilele ESD, rezultatele testului funcțional de 10 metri, valoarea medie a forței musculare conform scalei MRC, INCAT scor total, durata evoluției maladii, pentru care au fost identificată anterior o corelație liniară cu ONLS, au fost testate în cadrul unui model de regresie multiplă cu scopul identificării factorilor ce se asociază independent cu gradul de invaliditate (ONLS) în PDIC tipică. În rezultat a fost stabilită asocierea dintre gradul ONLS și următoarele variabile: media generală MRC total și media generală a duratei maladii ($R^2 = 0,43$; $\beta_1 = 0,01$; $\beta_2 = -0,07$; $p = 0,0001$). Matematic asocierea poate fi exprimată prin:

$$\text{ONLS} = 8,9 + 0,01 \times \text{DM} - 0,07 \times \text{MRC total},$$

DM - durata maladii

Din ecuația prezentată, putem concluziona că gradul de dizabilitate ONLS total la pacienții cu PDIC tipică este direct proporțional cu durata maladii și invers proporțional cu scorul MRC total mediu al forței musculare în toate grupurile de mușchi. Putem presupune că odată cu creșterea duratei evoluției PDIC tipice, crește și numărul de axoni care nu mai pot fi restabiliți prin procesul de remielinizare și sunt supuși degenerescenței axonale. Respectiv scade și forța musculară în teritoriile musculare inervate de ramurile nervoase deteriorate.

CONCLUZII GENERALE

1. PDIC senzitivă este forma clinică majoritară din totalul pacienților cu PDIC atipică: 47% din totalul formelor atipice reprezintă PDIC senzitive.

2. Pacienții ce suferă de forma clinică Lewis –Sumner prezintă o afectare predilectă a membrilor superioare - 70% din pacienții cu Lewis-Sumner prezintă slăbiciune musculară doar la nivelul membrilor superioare, comparativ cu 10% din pacienții cu PDIC tipică.

3. Creșterea semnificativă uniformă a latențelor distale motorii pe toți nervii motori la efectuarea examenului de stimulodectecție, este elementul cheie de diagnostic paraclinic al DADS.

4. În cadrul celor 2 loturi de pacienți cu PDIC tipică și atipică, practic, nu se decelează în serul sangvin anticorpi specifici contra proteinelor și glicolipidelor cunoscute mielinice. Este necesară identificarea unor markeri noi biologici implicați în patogenia formelor tipice și atipice de PDIC.

5. Se recomandă efectuarea electroforezei și imunofixarea proteinelor serice la toți pacienții cu PDIC. Gamapatiile monoclonale sunt asociate cu un grad de invaliditate mai mare comparativ cu restul lotului de pacienți doar în grupul pacienților cu PDIC tipică.

6. S-a elaborat un algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC. Examenul de stimulodectecție rămâne investigația principală de diagnostic în PDIC, dar sunt necesare următoarele teste de laborator suplimentare pentru stabilirea diagnosticului de PDIC atipică: aprecierea nivelului de proteine din LCR, PESS și biopsia de nerv peroneu superficial.

7. ONLS, testul celor 9 orificii și timpul de parcurgere a distanței de 10 metri sunt teste funcționale eficiente pentru evaluarea nivelului de handicap în PDIC. Formele atipice de PDIC sunt mai puțin invalidizante decât formele tipice de PDIC.

8. Analiza corelațională prin regresie multifactorială poate prognoștica evoluția gradului de dizabilitate în PDIC. S-a depistat că durata maladiei și diminuarea forței musculare la nivelul membrilor superioare sau inferioare mărește gradul de invaliditate la pacienții cu PDIC tipică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Biopsia de nerv peroneu superficial se realizează doar în cazul polineuropatiilor în care examenul de stimulodectecție nu prezintă argumente de demielinizare, dar cu evoluție clinică progresivă, invalidizantă. Cele mai frecvente anomalii demielinizante la nivelul biopsatului sunt: reducerea semnificativă în densitatea fibrelor mielinizate și demielinizarea difuză cu valoarea g crescută.

2. În studiul dat, la 22% din totalul de pacienți cu PDIC s-a depistat gamapatie monoclonală de semnificație necunoscută. Acești pacienți necesită în continuare monitorizare a nivelului proteinelor serice pentru excluderea asocierii acestei gamapatii monoclonale cu un mielom sau limfom și, implicit, a schimbării tacticii de tratament.

3. Examenul de stimulodectecție este primordial pentru stabilirea diagnosticului de Lewis-Sumner, prin evidențierea caracterului multifocal și asimetric al procesului demielinizant, nervii neafecți având parametri electrofiziologici absolut normali. În comparație, în cazurile pacienților cu PDIC tipică procesul demielinizant la examenul de stimulodectecție este difuz și simetric.

4. În toate cazurile de polineuropatii atipice senzoriale (însoțite de ataxie, areflexie) este necesar de efectuat investigația prin potențiale evocate somato-senzoriale pentru a demonstra demielinizarea proximală, la nivelurile pre sau postganglionare, nivele ce nu sunt accesibile pentru examenul de stimulodectecție convențional.

BIBLIOGRAFIE

1. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R. ş.a. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:1591–1597.
2. Hughes RA, Umapathi T, Gray IA. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127:1723–1730.
3. Dyck Pj, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann neurology*. 1981;10:222-226.
4. Latov N. Diagnosis of CIDP. *Neurology*. 2002;59:S2-S6.
5. Austin J.H. Recurrent polineuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain*. 1958;81-92.
6. Leger JM, Gavriluc E. Clinical Differential Diagnosis of Multifocal Motor Neuropathy. *European Neurological Review*. 2012;Vol 9:124-127.
7. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014;21(1):28-33.
8. Iijima M. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79: 1040-1043.
9. Van den Bergh PY, Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Presse Med*. 2013;42(6 Pt 2):203-215.
10. Léger JM, Bombelli F, Tran-Thanh H, Chassande B, Maissonobe T, Viala K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical heterogeneity and therapeutic perspectives. *Bull Acad Nat Med*. 2010;194(4-5):764-765.
11. 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.
12. De Sousa E, Chin RL, Sander H. Demyelinating findings in typical and atypical CIDP: sensitivity and specificity. *J Clin Neuromusc Dis*. 2009;10:163-169.
13. 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.
14. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve*. 2009;39:206-207.
15. Viala K, Renié L, Maissonobe T, Behin A, Neil J, Léger JM, Bouche P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain*. 2004;27:2010-1.
16. Jean-Philippe C, Guillemette J, Karine F, Christophe V. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case–control study. *Brain*. 2009;132:1723–1733.
17. Sinnreich M, Klein CJ, Daub JR, ş.a. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology*. 2004;63:1662–1669.
18. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2001;248:772-7.
19. 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.

20. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G., ș.a. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000;54:615-620.
21. Larue S, Bombelli F, Viala K, Neil J, Maissonobe T, Bouche P., ș.a. 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.
22. Leger JM, Bombelli F, Chassande B, Maissonobe T, Viala K, Musset P. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. *Bull Acad: Natle Med*. 2009;193:099-1111.
23. Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. 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;15:185-195.
24. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F. ș.a. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: Recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-996.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate ISI și SCOPUS:**

1. Leger JM., **Gavriliuc E.** Clinical Differential Diagnosis of Multifocal Motor Neuropathy. In: *European Neurological Review*, 2012, Vol 9, p.124-127. ISSN: 1758-3845. **Impact factor 0.24.**

- **Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

2. **Гаврилюк Е.** New insights into atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. В: *Український неврологічний журнал*, Kiev, Ukraine, 2016, N°4, c.18-25. ISSN: 1998-4235.

- **Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei):**

Categoria B:

3. Jugurt O., **Gavriliuc E.**, Lisnic V., Pleșca S., Sangheli M. Actualități în diagnosticul și tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, nr.2 (47), p.16-21. ISSN: 1857-0011.

Categoria C:

4. **Gavriliuc E.** Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (revista literaturii). În: *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția a XIV-a. Chișinău, 2013, vol. 3, p.559 - 564.
5. **Gavriliuc E.** The clinical, electrophysiological and morphological characteristics of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: a cross sectional study. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chisinau, 2016, vol. 9, nr. 3, p.65-77. ISSN: 2345-1467.

- **Teze la forumurile științifice internaționale (peste hotare):**

6. Tran-Thanh H., **Gavriliuc E.**, Viala K., Maissonobe T., Vidailhet M., Apartis E., Léger JM. Tremor in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: 3 cases. In: *J. Peripher. Nerv. Syst., supplement of J. Peripher. Nerv. Syst.*, vol.16, p.135-136.

7. **Gavriliuc E.**, Nemtan V., Misic O., Gherman D., Lacusta V., Munteanu L., Odainic O., Lisnic V. Small fiber neuropathy: a clinical-electrophysiological study. Abstracts of the 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. In: European Journal of Neurology. Budapest, Hungary, 2011, vol. 18, suppl. 2, p.325.

8. **Gavriliuc E.**, Leger JM., Lisnic V., Nemtan V., Munteanu L. The clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of sensory CIDP. Abstracts of the World Congress of Neurology. In: Journal of the Neurological Sciences 333. Vienna, Austria, 2013, p.396-397.

9. Lisnic V., **Gavriliuc E.**, Nemtan V., Misic O., Odainic O., Gavriliuc P. Impairment of the central nervous system in demyelinating polyneuropathies: neurophysiological, clinical and neuroimaging aspects. In: 14th Congress of European Society for Clinical Neuropharmacology. Abstract Book. Cluj Napoca, Romania, 2015, p.44.

10. **Gavriliuc E.** The clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. Abstracts of the 2nd Congress of the European Academy of Neurology. In: European Journal Of Neurology. Copenhagen, Denmark, 2016, vol. 23, suppl. 1, p.736-737.

11. Lisnic V., Robu V., Golubev O., Ciumac E., Felioglo A., **Gavriliuc E.** The corellation between the Guillain-Bare syndrome and impaired glucose control. In: 26th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of thr European Association for the Study of Diabeters. Abstract Book. Bucharest, Romania, 2016, p.57.

12. Lisnic V., **Gavriliuc E.** Atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In: 8th National Conference of the Romanian Society of Electrodiagnostic Neurophysiology. Abstract Book. Bucharest, Romania, 2016, p.6.

- **Teze la forumurile științifice internaționale în republică:**

13. **Gavriliuc E.** Clinical and paraclinical peculiarities of sensory CIDP and DADS polyneuropathies. In: 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Abstract book. Chisinau, 2016, p.63.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Protocoale clinice:**

14. **Gavriliuc E.**, Lisnic V., Nemțan V., Misic O. În: Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul polineuropatiilor demielinizante inflamatorii cronice. Protocol clinic național. Chișinău, 2014.

ADNOTARE

Gavriliuc Eugeniu, „**Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică**”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018.

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 109 de titluri, 9 anexe, 135 pagini de text de bază, 33 figuri, 30 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: polineuropatie demielinizantă cronică atipică, biopsie de nerv, gamapatie monoclonală.

Domeniul de studiu al tezei: neurologie, neurofiziologie.

Scopul: elucidarea particularităților clinice, electrofiziologice, morfologice la pacienții cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) atipică.

Obiectivele cercetării: evidențierea particularităților clinice și electrofiziologice ale formelor atipice de PDIC; analiza comparativă a gradului de dizabilitate la pacienții cu PDIC atipică și tipică evaluat prin testele funcționale: scala limitării neuropatice globale, testul celor 9 orificii și testul de parcurgere a distanței de 10 metri; studierea conductibilității nervoase în porțiunile proximale ale sistemului nervos periferic în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice pentru demonstrarea demielinizării la nivel pre sau postganglionar; evaluarea rezultatelor imunoelectroforezei proteinelor serice pentru analiza relației între prezența gamapatiilor monoclonale de semnificație necunoscută și evoluția clinică a PDIC; rolul testelor de laborator: anticorpi antimielinici și antiglicolipidici, rolul biopsiei de nerv peroneu superficial în definitivarea diagnosticului de PDIC; elaborarea unui algoritm de diagnostic al pacienților cu PDIC tipică și atipică și stabilirea gradului de corelație între rezultatele examenelor paraclinice și rezultatele testelor funcționale la pacienții cu PDIC.

Noutatea și originalitatea științifică: formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ 50 la sută din totalul cazurilor clinice de PDIC. Identificarea unui număr atât de mare de forme atipice a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic.

Problema științifică soluționată: constă în elaborarea unui algoritm de diagnostic al formelor tipice și atipice de PDIC și la identificarea testelor paraclinice adiționale (puncție lombară, potențiale evocate somatosenzitive și biopsie de nerv peroneu superficial), ceea ce a permis optimizarea procesului de diagnostic al formelor atipice de PDIC.

Semnificația teoretică: analiza statistică a corelațiilor între testele funcționale de apreciere a dizabilității în PDIC și rezultatele examenelor paraclinice, în special rezultatele examenului de stimulodectecție, ne-a permis crearea unui model de prognostic al evoluției gradului de dizabilitate atât în lotul pacienților cu PDIC tipică, cât și în lotul pacienților cu PDIC atipică.

Valoarea aplicativă: au fost evidențiate particularitățile manifestărilor clinice, electrofiziologice și rezultatelor examenului de laborator ale PDIC atipice; s-a elaborat tehnica de prelevare a segmentului de nerv peroneu superficial și metodele de colorare a biopsatelor; s-a subliniat necesitatea efectuării electroforezei și imunofixării proteinelor serice în toate cazurile de PDIC cu scopul monitorizării asocierii unei posibile gamapatii monoclonale cu un mielom sau limfom și, implicit, a schimbării tacticii de tratament.

Implementarea rezultatelor: principiile celor demonstrate în studiu au fost valorificate în practica cotidiană în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie și Spitalului Internațional MEDPARK.

АННОТАЦИЯ

Евгений Гаврилюк, «Клинические, электрофизиологические и морфологические особенности атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии», диссертация на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев, 2018.

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиография из 109 источников, 9 приложений, 135 страниц основного текста, 33 рисунка, 30 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 14 научных работах.

Ключевые слова: атипичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), биопсия нерва, моноклональная гаммапатия.

Область исследования: неврология, нейрофизиология.

Цель исследования: изучение клинических, электрофизиологических и морфологических особенностей у больных с атипичной ХВДП.

Задачи исследования: выявление клинических и электрофизиологических особенностей атипичных форм ХВДП; сравнительный анализ степени инвалидности у пациентов с атипичной и типичной формами ХВДП, проведенный при помощи оценки функциональных тестов: шкала глобальных невропатических ограничений, 9-ти луночный тест и тест ходьбы на 10-ти метровой дистанции; изучение проводимости нервов в проксимальных отделах периферической нервной системы во всех случаях атипичных сенсорных ХВДП для демонстрации демиелинизации на пре- или постганглионарном уровне спинномозговых ганглиев; оценка результатов иммуноэлектрофореза сывороточного белка для анализа отношений между наличием моноклональной гаммапатии неизвестного значения и клиническим течением ХВДП; роль лабораторных тестов: антимиелиновые и антигликолипидные антитела, роль биопсии малоберцового поверхностного нерва в окончательной диагностики ХВДП; разработка алгоритма диагностики пациентов с типичной и атипичной формами ХВДП и установление степени корреляции между результатами параклинических исследований и результатами функциональных тестов у пациентов с ХВДП.

Новизна и оригинальность исследований: Атипичные формы ХВДП представляют значительную часть, примерно 50% из всех клинических случаев ХВДП. Выявление такого большого количества атипичных форм стало возможным благодаря применению дополнительных диагностических методов.

Решенная научная задача: состоит в разработке диагностического алгоритма для типичных и атипичных форм ХВДП и дополнительных параклинических тестов (люмбальная пункция, вызванные соматосенсорные потенциалы и биопсия малоберцового поверхностного нерва), что позволило оптимизировать диагностику атипичных форм ХВДП.

Теоретическое значение: статистический анализ корреляций между функциональными измерениями при ХВДП и результатами параклинических исследований, в частности результаты электромиографий, позволили создать прогностическую модель эволюции инвалидности в обеих группах пациентов с ХВДП.

Практическое значение: были выделены клинические, электрофизиологические и лабораторные особенности проявлений атипичной формы ХВДП; разработаны техника изъятия сегмента малоберцового поверхностного нерва и методика окрашивания изъятых биоптата; подчеркнута необходимость в проведении во всех случаях ХВДП электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки.

Внедрение результатов: принципы результатов данной работы использованы и успешно внедрены в повседневной практике Института Неврологии и Нейрохирургии и Международной больницы MEDPARK.

SUMMARY

Gavriliuc Eugeniu, „**The clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies**”, thesis for the scientific degree of PhD, Chisinau, 2018.

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 109 sources, 9 anexes, 135 pages as basic text, 33 figures, 30 tabels. The scientific results were published in 14 scientific papers.

Key words: atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, nerve biopsy, monoclonal gammopathy.

The research domain: neurology, neurophysiology.

Study aim: highlighting the clinical, electrophysiological and morphological peculiarities in patients with atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

Objectives of the research: highlighting the clinical and electrophysiological particularities of atypical forms of CIDP; comparative analysis of the degree of disability in patients with atypical and typical CIDP evaluated by functional tests: the overall neuropathy limitations scale, the 9-holes peg test and the 10-meters distance test; studying nerve conduction in the proximal parts of the peripheral nervous system in all cases of atypical sensory CIDP to demonstrate pre-ganglionic or post-ganglionic demyelination; evaluation of serum protein immunoelectrophoresis results for the analysis of the relationship between the presence of monoclonal gammopathies of unknown significance and the clinical evolution of CIDP; the role of laboratory tests: antimyelin and antiglycolipid antibodies, the role of superficial peroneal nerve biopsy in completing the diagnosis of CIDP; developing a diagnostic algorithm for patients with typical and atypical CIDP and establishing the degree of correlations between the results of the paraclinical examinations and the results of the functional tests in CIDP patients.

The novelty: 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.

The scientific problem addressed in the study: consists in developing a diagnostic algorithm for typical and atypical forms of CIDP, which contributed to the identification of additional laboratory tests (lumbar puncture, evoked somatosensitive potentials and superficial peroneal nerve biopsy), which allowed the optimization of the diagnosis of the atypical clinical forms of CIDP.

Theoretical significance: the statistical analysis of the correlations between the functional assessments of disability in the CIDP patients and the results of the laboratory examinations, especially the results of the nerve conduction test, allowed us to create a prognostic model of the evolution of disability in both the group of patients with typical and atypical CIDP.

Practical value: the peculiarities of the clinical, electrophysiological and laboratory test results of atypical CIDP were highlighted; the technique of extracting the superficial peroneal nerve segment and biopsy staining methods have been developed; the need for electrophoresis and immunofixation of serum proteins was highlighted in all cases of CIDP in order to monitor the association of a possible monoclonal gammopathy with a myeloma or lymphoma and to change the treatment tactics.

Implementation of the results: the principles of those demonstrated in the study were implemented in the daily practice of the Institute of Neurology and Neurosurgery and International Hospital MEDPARK from Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

BC — Bloc de conducere	ME — Microscopie electronică
DADS — Neuropatie distală simetrică demielinizantă, <i>Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy</i>	MM — Mielom multiplu
DT — dispersie temporală	MRC — Scală pentru evaluarea forței musculare, <i>Medical Research Council</i>
EMG — Examen electromiografic	NINDS — Scală pentru evaluarea reflexelor osteo-tendinoase, <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
ESD — Examen de stimulodetecție	ONLS — Scala limitării neuropatice globale, <i>Overall Neuropathy Limitations Scale</i>
Ig A, Ig M, Ig G — imunoglobuline A, M, G	PAMC — Potențial de acțiune muscular compus
Ig IV — Imunoglobuline intravenos	PANS — Potențial de acțiune a nervului senzitiv
INCAT — Grupul de studiere a cauzei și tratamentul neuropatiilor dizimunitare, <i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group</i>	PDIC — Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică
ITL — Indicele terminal de latență	PESS — Potențialele evocate somatosenzitive
GMSN — Gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată	PL — Puncție lombară
LCR — Lichid cefalo-rahidian	RMN — Rezonanță magnetică nucleară
LDM — Latența distală motorie	SM — Scleroză multiplă
LF — Latența undei F	SNC — Sistemul nervos central
LIN — Limita inferioară normală	VCM — Viteza de conducere motorie
LSN — Limita superioară normală	
MAG — glicoproteina asociată mielinei, <i>Myelin associated glycoprotein</i>	

GAVRILIUC EUGENIU

**PARTICULARITĂȚILE CLINICE,
ELECTROFIZIOLOGICE ȘI MORFOLOGICE ALE
FORMELOR ATIPICE DE POLINEUROPATIE
DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ**

321.05 — NEUROLOGIE CLINICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 27.06.2018
Formatul hârtiei 60 x 84 1/16
Hârtie offset. Tipar offset. digital
Coli de tipar: 2.0
Comanda Nr. 270
Tirajul: 25 ex.

Tipografie FOXTROT SRL
Str. Florilor 1, Tel: 022 49-39-36