

**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  
DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ**

**321.05 — NEUROLOGIE CLINICĂ**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Lisnic Vitalie**

**doctor habilitat în științe medicale  
profesor universitar**

**Autor:**

**Gavriliuc Eugeniu**

**CHIȘINĂU 2018**

**© GAVRILIUC Eugeniu, 2018**

## CUPRINS

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ADNOTARE</b> (limbile română, rusă, engleză).....                                                                                                                            | 5  |
| <b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....                                                                                                                                                 | 8  |
| <b>INTRODUCERE</b> .....                                                                                                                                                        | 10 |
| <b>1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PATOGENEZA, FORMELE CLINICE ȘI TRATAMENTUL POLINEUROPATIILOR DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE</b> .....                                   | 17 |
| 1.1. Date generale despre polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică.....                                                                                               | 17 |
| 1.2. Investigații paraclinice și de laborator necesare pentru stabilirea diagnosticului de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică.....                              | 29 |
| 1.3. Recomandări de bună practică medicală pentru tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice.....                                                          | 40 |
| 1.4. Concluzii la capitolul 1.....                                                                                                                                              | 44 |
| <b>2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE INVESTIGAȚIE</b> .....                                                                                               | 45 |
| 2.1. Materialul și design-ul cercetării.....                                                                                                                                    | 45 |
| 2.2. Metodele de cercetare utilizate în studiu.....                                                                                                                             | 48 |
| 2.3. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.....                                                                                                               | 62 |
| 2.4. Concluzii la capitolul 2.....                                                                                                                                              | 63 |
| <b>3. CARACTERISTICA PACIENȚILOR EXAMINAȚI ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE DE AFECTARE ÎN CADRUL POLINEUROPATIILOR DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE ATIPICE ȘI TIPICE</b> ..... | 65 |
| 3.1. Date generale ale pacienților examinați cu PDIC atipică și PDIC tipică.....                                                                                                | 65 |
| 3.2. Rezultatele evaluării obiective a pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică atipică și tipică.....                                                 | 67 |
| 3.3. Evaluarea funcțională a pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică atipică și tipică ... ..                                                         | 81 |
| 3.4. Cazuri clinice.....                                                                                                                                                        | 86 |
| 3.5. Concluzii la capitolul 3.....                                                                                                                                              | 98 |
| <b>4. PARTICULARITĂȚILE ELECTROFIZIOLOGICE, ANOMALIILE EXAMENELOR COMPLEMENTARE ȘI REZULTATELE BIOPSIILOR DE NERV PERONEU</b>                                                   |    |

|                                                                                                                                                        |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>SUPERFICIAL LA PACIENȚII CU POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ<br/>INFLAMATORIE CRONICĂ ATIPICĂ.....</b>                                                 | <b>99</b>  |
| 4.1. Rezultatele examenul electrofiziologic în polineuropatie demielinizantă inflamatorie<br>cronică tipică și atipică.....                            | 99         |
| 4.2. Rezultatele investigațiilor adiționale și analizelor de laborator în polineuropatie<br>demielinizantă inflamatorie cronică tipică și atipică..... | 104        |
| 4.3. Corelațiile între variabilele funcționale, clinice și paraclinice în polineuropatie<br>demielinizantă inflamatorie cronică tipică și atipică....  | 112        |
| 4.4. Concluzii la capitolul 4.....                                                                                                                     | 125        |
| <b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....</b>                                                                                                              | <b>126</b> |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>                                                                                                 | <b>133</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIE.....</b>                                                                                                                               | <b>134</b> |
| <b>ANEXE.....</b>                                                                                                                                      | <b>144</b> |
| <b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII PERSONALE .....</b>                                                                                         | <b>158</b> |
| <b>CURRICULUM VITAE.....</b>                                                                                                                           | <b>159</b> |



## 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 stimulodetecție, 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 диагностике 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 биоптатов; 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 nervs 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

DADS — Neuropatie distală simetrică demielinizantă, *Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy*

DT — dispersie temporală

EMG — Examen electromiografic

ESD — Examen de stimulodetecție

Ig A, Ig M, Ig G — imunoglobuline A, M, G

Ig IV — Imunoglobuline intravenos

INCAT — Grupul de studiere a cauzei și tratamentul neuropatiilor dizimunitare, *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group*

ITL — Indicele terminal de latență

GMSN — Gamapatie monoclonală de semnificație nedeterminată

LCR — Lichid cefalo-rahidian

LDM — Latența distală motorie

LF — Latența unde F

LIN – Limita inferioară normală

LSN – Limita superioară normală

MAG — glicoproteina asociată mielinei, *Myelin associated glycoprotein*

ME – Microscopie electronică

MI – Membre inferioare

MM – Mielom multiplu

MRC — Scală pentru evaluarea forței musculare, *Medical Research Council*

MS – Membre superioare

NINDS — Scală pentru evaluarea reflexelor osteo-tendinoase, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

ONLS — Scala limitării neuropatice globale, *Overall Neuropathy Limitations Scale*

PAMC — Potențial de acțiune muscular compus

PANS — Potențial de acțiune a nervului senzitiv

PDIC — Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

PESS — Potențialele evocate somatosenzitive

PL — Puncție lombară

RMN — Rezonanță magnetică nucleară

SM — Scleroză multiplă

SNC — Sistemul nervos central

VCM — Viteza de conducere motorie

VCS — Viteza de conducere sensorie

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

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 stimulodetecție [12]. 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 [73]. Studiile epidemiologice arată că PDIC reprezintă circa 5% din totalul tuturor neuropatiilor [4].

### **Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare**

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) este o neuropatie imunomediata periferică tratabilă. Numeroase seturi de criterii electrofiziologice ale PDIC au fost publicate [13, 28, 29, 88, 61, 51]. 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 [48]. Datele epidemiologice recente nu prezintă clar procentajul cazurilor cu PDIC atipică din numărul total de PDIC [7, 8, 53]. 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 [12, 13]. 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 [75, 84]. 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 receptori 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 [84, 43, 50]. 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 [44, 45].

Uneori, la efectuarea imunoelectroforezei și imunofixării proteinelor serice la pacienții cu PDIC identificăm o gamapatie monoclonală în serul sanguin [22, 25]. 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) [24].

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 stimulodectecție.
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 [60, 61, 81] și a celor internaționali [38, 9, 10, 11, 19] 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 stilmulodectecție, 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 deasemenea 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**

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 nervilor. S-a demonstrat că formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC atipică [79]. 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 stimulodectecție, ne-a

permis crearea unui model de prognostic a 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 demelinizantă 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 metodele de colorare a biopstatelor, ulterior cu stabilirea criteriilor de demielinizare și cele mai frecvent întâlnite anomalii la analiza microscopică a biopstatelor. 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 suspecție 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 multifactorială 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, precum:

- Congresele Academiei Europene de Neurologie (Budapesta, 2011; Viena, 2013; Copenhaga, 2016; Congresul Eurodiab, București 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 cu titlul „Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică” a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de Neurologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, care a avut loc la 11 aprilie 2017 (proces verbal Nr.8); ședința Seminarului științific de profil „Neurologie, Neurochirurgie și Medicină Tradițională” 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 încheiează 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.

**Capitolul 1** conține analiza surselor bibliografice în contextul contemporan al clasificării, epidemiologiei, patogeniei, metodelor de diagnostic și tratament al polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice atipice.

**Capitolul 2** expune materialul și metodele de examinare (clinică, electrofiziologică, de laborator, statistică) și design-ul studiului. Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 60 de bolnavi, divizați în 2 grupe de cercetare: lotul I - 30 pacienți cu PDIC atipică, lotul II - 30 pacienți cu PDIC tipică. Au fost evaluate particularitățile clinice ale pacienților, examinarea forței musculare conform scalei MRC, examinarea reflexelor osteo-tendinoase conform scalei NINDS, determinarea scorului ONLS, efectuarea testului celor 9 orificii și testul de parcurgere a distanței de 10 metri, ce permit aprecierea gradului de independență funcțională a pacientului(ei). Pentru examenul electrofiziologic a fost aplicat examenul de stimulodetecție și determinarea potențialelor evocate somatosenzoriale (PESS). Screening-ul biochimic a inclus efectuarea electroimunoforezei proteinelor serice cu scopul depistării unei gamapatii monoclonale, concentrației sanguine ale glucozei, colesterolului, trigliceridelor, fermenților hepatice, acidului folic și vitaminei B12 și astfel a completat metodele de examinare din studiu. Din metode invazive de diagnostic a fost efectuată la fiecare pacient(ă) puncția lombară cu analiza LCR biochimic și microscopic. Biopsia de nerv peroneu superficial a fost efectuată la 9 pacienți cu polineuropatie cu evoluție clinică gravă, pentru confirmarea diagnosticului de PDIC.

Rezultatele investigațiilor au fost evaluate utilizând, componenta Excel al suitei Microsoft Office 2013, rogramul EpiInfo 7.1 și STATISTICA, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

**Capitolul 3** evidențiază rezultatele studiului privind particularitățile manifestărilor clinice la pacienții cu PDIC atipică și PDIC tipică cu scopul determinării diferențelor între ele, din punct de vedere clinic. Au fost analizate diferențele între loturile de studiu I și II, s-au comparat rezultatele examinării forței musculare conform scalei MRC, examinării reflexelor osteo-tendinoase conform scalei NINDS, s-au comparat scorurile funcționale ONLS, testul celor 9 orificii și testul celor 10 metri între cele 2 loturi și pe subtipuri în PDIC atipică.

**Capitolul 4** reflectă evaluarea rezultatelor cercetărilor electrofiziologice (ESD, PESS, rezultatele biopsiei de nerv peroneu superficial și electroforezei proteinelor serice), ce a permis

evidențierea modificărilor patologice ale acestor examinări la pacienții cu PDIC atipică. S-a stabilit gradul de corelație între rezultatele examenelor paraclinice, parametrii clinici și rezultatele testelor funcționale la pacienții cu PDIC tipică și atipică. S-au dedus ecuații de prognostic a gradului de invaliditate la pacienții cu PDIC tipică și PDIC atipică, în urma analizei corelațiilor prin regresie lineară și multifactorială.

**Cuvintele-cheie:** polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică atipică, examen de stimulodetecție, biopsie de nerv.

## **CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE PATOGENEZA, FORMELE CLINICE ȘI TRATAMENTUL POLINEUROPATIILOR DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE**

### **1.1. Date generale despre polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică**

PDIC este considerată de către mulți savanți o variantă cronică de evoluție a sindromului Guillain-Barre [40]. Sindromul Guillain-Barre a fost raportat pentru prima dată în literatura de specialitate în anul 1916 de către Guillain și Barre ca un caz clinic la 2 soldați cu tetrapareză acută flască și areflexie [60]. Evoluția clinică a maladiei a fost favorabilă cu revenirea la normal a forței musculare a pacienților într-un timp relativ scurt – 2 luni. Strohl a mai adăugat la descrierea clinică a maladiei și rezultate a analizelor de laborator – nivelul crescut de proteine din LCR și absența celulelor din LCR [81].

PDIC au fost descrise pentru prim dată în 1958 de către Austin [5]. Prevalența lor în rarele studii epidemiologice este de 3-7 cazuri la 100.000 de locuitori cu o netă predominanță masculină [10]. Această prevalență mică este probabil eronată din cauza că formele atipice de PDIC sunt dificil de diagnosticat. Echipa de cercetători în frunte cu Dyck de la clinica Mayo au propus în 1975 acronimicul de Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) [3]. PDIC are 2 forme clinice de evoluție: lent progresivă (aproximativ în 2/3 cazuri) și în recăderi (1/3 cazuri) [9]. Din momentul primelor descrieri ale cazurilor de PDIC până la acest moment, formele clasice și atipice de PDIC reprezintă obiectul de studiu a numeroaselor cercetări științifice randomizate pentru aprecierea aspectelor clinice, electrofiziologice și paraclinice cât și stabilirea tacticii de tratament în fiecare caz în parte [10, 11] .

**Factori precipitanți.** Istoricul unei maladii, de obicei infecție nespecifică a căilor respiratorii superioare sau infecția tractului gastrointestinal, vaccinarea în precedentele 6 luni au fost determinate în 32% cazuri de către McCombe și colaboratori (1987) [90]. Un risc major pentru

un puseu îl prezintă sarcina. Bouchard et al. (1999) a notat un eveniment infecțios cu 6 săptămâni sau mai puțin înainte de inaugurarea manifestărilor neurologice: la 7 bolnavi PDIC era asociată sau se dezvoltă după hepatitele virale (un pacient a suportat hepatita A cu 6 săptămâni înainte de apariția primelor simptome neuropatice, la ceilalți s-a determinat asocierea dintre neuropatie și hepatita B) [82]. Un sindrom similar gripei a fost notat la alți pacienți, iar 3 pacienți au urmat o intervenție chirurgicală cu puțin timp înainte de debutul neuropatiei.

**Patogenia PDIC.** Mecanismele patogenetice ale PDIC sunt încă insuficient studiate, dar se consideră a fi similare cu alte patologii dizimunitare mult mai detaliat studiate: sindromul Guillain-Barre și scleroza multiplă [92, 75, 85]. Similaritățile PDIC cu sindromul Guillain-Barre sunt evidente: simptomele clinice sunt foarte apropiate cu excepția modului de evoluție a simptomelor, absența tulburărilor vegetative, iar rezoluția simptomelor în urma tratamentului cu corticosteroizi este valabilă doar în cazul PDIC. PDIC și scleroza multiplă au aceleași tipuri de evoluție a simptomelor (progresiv sau în pusee), iar prognosticul pe termen lung este dependent de gradul de degenerescență axonală secundară procesului demielinizant [92, 75]. Cu cât degenerescența axonală este mai avansată, cu atât gradul de invaliditate în PDIC și scleroză multiplă va fi mai mare.

PDIC este o maladie autoimună cu implicarea sinergică a mecanismelor imune celulare și umorale dirijate contra antigenelor proteice sau glicolipidice la nivelul nervilor periferici, încă necunoscute. Se stipulează 3 ipoteze fiziopatologice implicate în etiologia PDIC :

- a. mimetismul molecular
- b. dereglarea producerii de mediatori chimici
- c. auto-anticorpi dirijați contra antigenelor mielinici

**Mimetismul molecular** este ipoteza care explică etiologia PDIC printr-o analogie antigenică între o proteină a stratului de mielină axonal și un agent infecțios extern. Această ipoteză este preferată în fața celorlalte 2 ipoteze. Această ipoteză a fost demonstrată în cazul polineuropatiei acute Guillain-Barre, unde un eveniment antecedent se determină în 60% cazuri, deseori fiind o infecție a căilor respiratorii sau gastroenterită [92]. Cele mai frecvente sunt infecțiile respiratorii, care sunt raportate în circa 40% cazuri cu o lună înaintea debutului SGB. La 20% de pacienți gastroenterita precede manifestările SGB. Cel mai frecvent virus asociat SGB este citomegalovirusul, iar cea mai frecventă bacterie – *Campylobacter jejuni*, cauza gastroenteritei.

În cazul PDIC această ipoteză nu a fost demonstrată, dar aproximativ 30% de cazuri de PDIC sunt precedate de un episod infecțios [93].

Un model de neuropatie alergică experimentală în pusee, pe modele de șoareci, a fost creat prin injectarea șoarecilor unor proteine, componente ale membranei de mielină umane, dar și de antigeni non-neuronali ca ovalbumina, care nu are un efect direct contra membranei de mielină la nivel de nervi periferici, dar contribuie la hiperproducerea de limfocite T [85, 86]. Deci, în concluzie, deficitul de celule T reglatoare ar fi responsabil de evoluția persistentă și recidivantă a neuropatiei ceea ce explică diferențele în evoluția clinică între PDIC și sindromul Guillain-Barre [86].

**Dereglarea producerii de mediatorii chimici** este mecanismul imun comun implicat în patogenia PDIC cât și SM [86, 87]. Această ipoteză științifică stipulează că dereglarea secreției de mediatorii chimici precum citokinele, chemokinele și moleculele de adeziune moleculară ar fi reponsabilă de alterarea barierei hemato-meningiene în SM și barierei nerv-vas în PDIC [86]. Alterarea acestei bariere contribuie la interacțiunea proteinelor și glicolipidelor de pe membrana mielică cu anticorpii din sânge. În domeniul producerii de citokine, numeroase studii științifice au arătat concentrații serice crescute de interleukine -2, receptori de interleukine 2 și de TNF-alpha (factor de necroză tumorală) în perioade de acutizare a PDIC [11, 36, 84]. Touși aceste dereglări de secreție a mediatorilor inflamației nu sunt regăsite în alte studii științifice, iar semnificația lor rămâne contestabilă.

**Auto-anticorpi dirijați contra antigenelor mielici** stau la baza ipotezei umorale implicate în etiologia PDIC. Numeroși auto-anticorpi, considerați responsabili de declanșarea procesului demielinizant în PDIC au fost cercetați în studii clinice randomizate, dar nu s-a demonstrat clar asocierea lor cu procesul demielinizant în PDIC [10, 39, 74]. Au fost cercetate glicolipidele din stratul de mielină la nivelul nervilor periferici : GM1 (glicolipide monosialice), GD1a (glicolipide disialice) și glicolipidele asociate cu proteinele mielice - SGPG (sulfate glucuronyl paragloboside) sau SGLPG (sulfate glucuronyl lactosaminyl paragloboside). Însă nu s-au găsit anticorpi specifici în sânge contra acestor glicolipide. Alte studii au decelat prezența în sângele unor pacienți cu PDIC a anticorpilor contra proteinelor mielice P0 și PMP22, dar rezultatele au fost statistic nesemnificative, iar studiile ulterioare nu au confirmat aceleași rezultate.

Mecanismele fiziopatologice implicate în patogenia PDIC sunt insuficient cunoscute și studiate. Totuși, unele asemănări între PDIC și SM (evoluție progresivă sau în recăderi, distribuirea aleatorie spațială și temporală a leziunilor demielinizante, evoluție clinică a bolii imprevizibilă,

prognosticul condiționat de precocitatea și severitatea degenerescenței axonale) și efectul pozitiv a tratamentelor imunomodulatoare sunt argumente majore pentru a considera PDIC ca o disfuncție autoimună a sistemului nervos periferic, în care sunt implicate mecanisme fiziopatologice atât celulare, cât și umorale.

Evenimentele celulare care se produc în polineuropatia inflamatorie acută sunt prezentate în (fig. 1.1). A) Limfocitele atacă pereții vaselor endonevrile și migrează prin peretele vascular, lărgindu-l și modificându-i structura. La acest stadiu are loc afectarea nervului. B) Mai multe limfocite migrează în țesuturile adiacente. Primul efect asupra nervului este afectarea mielinei cu păstrarea funcției axonului (demielinizare segmentală). Aceste modificări sunt mediate de exsudatul mononuclearelor, dar mecanismul nu este stabilit până la capăt. C) Procesul patologic este și mai intensiv, alături de limfocite sunt prezente și celulele polinucleare. Odată cu afectarea tecii mielinice se poate produce și întreruperea axonului. În rezultat în mușchiul respectiv se inițiază atrofia, determinată de denervare. Celule nervoase prezintă cromatoliză centrală. Dacă lezarea axonală se produce distal, corpul celulei nervoase va supraviețui și atunci sunt posibile regenerarea și recuperarea clinică. Dacă întreruperea axonală se produce proximal (D), datorate unei leziuni radiculare sau a unui segment proximal al nervului, atunci stroma celulei poate deceda și ulterior se produce dizolvarea ei. În aceste cazuri regenerarea nu se mai produce, dar e posibilă reinervarea colaterală a mușchilor datorată fibrelor nervoase ce supraviețuiesc.

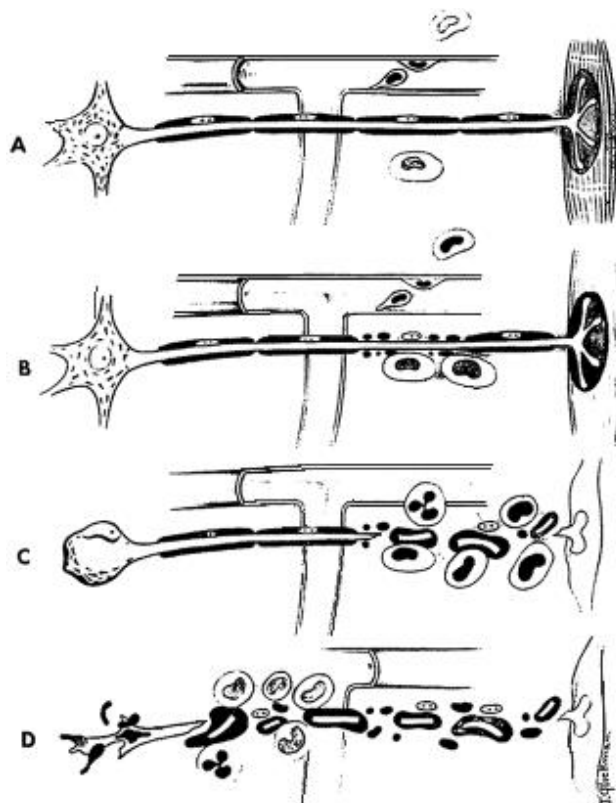




Fig. 1.1. Evenimentele celulare care se produc în PDIC (după Hartung HP [94].

În concluzie, nu putem afirma cu certitudine care sunt mecanismele imuno-patologice implicate în patogenia PDIC, dar argumentele atât de numeroase în favoarea unui proces dizimunitar, explică necesitatea inițierii unui tratament imunomodulator în această neuropatie.

**Formele clinice de PDIC.** Evoluția clinică a PDIC este în mare parte imprevizibilă, dar în general deficitul motor și senzorial se agravează progresiv, în special se afectează capacitatea de a merge desinestătat și efectuarea activităților cotidiene (îmbrăcatul hainelor, toaleta matinală, etc.). Într-un studiu de monitorizare a pacienților cu PDIC efectuat în Marea Britanie, 13% dintre pacienți au necesitat asistență în timpul mersului [54]. Într-un studiu mai recent, procentul de pacienți cu handicap sever (se deplasează cu 1 sau 2 cârje) constituie 24% din totalul pacienților cu PDIC. Tratamentul imunomodulator trebuie administrat pacienților cu handicap moderat sau sever, în special dacă mersul pe jos este afectat [89]. Doar pacienților cu simptome ușoare care nu le afectează activitățile zilnice, li se propune o supraveghere simplă, în eventuala decelării unei agravări ulterioare a simptomelor.

Se disting 2 moduri evolutive ale simptomelor în PDIC :

1. forme clinice cu evoluție progresivă, care sunt cele mai frecvente;
2. forme clinice cu evoluție în pusee și remisii.

În mod obișnuit se diferențiază 2 forme de evoluție a simptomelor :

- cu durata de 2 luni și mai mult în formele cronice de PDIC [39, 78]
- de la 4 la 8 săptămâni în formele subacute de PDIC [40]

Acutizarea în sindromul Guillain-Barre durează mai puțin de 4 săptămâni. Este destul de dificil de diferențiat formele clinice în pusee de PDIC de acutizarile tipice în sindromul Guillain-Barre [40]. Doar revenirea simptomelor la scurt timp după efectuarea tratamentului indică diagnosticul de PDIC.

**Prognosticul formelor clinice de PDIC.** Prevalența mortalității în PDIC este de 3% [7, 73].

Evoluția simptomelor poate fi cu remisie spontană, dar în cazuri extrem de rare. După aplicarea tratamentului imunomodulator, aproximativ 2/3 din pacienții cu PDIC menționează o ameliorare evidentă a stării funcțional și autonomie în efectuarea activităților cotidiene habituale. Factorii asociați cu prognostic nefavorabil sunt :

- vârsta de debut a simptomelor > 60 de ani

- evoluția progresivă și înrăutățirea rapidă a simptomelor
- răspuns inefficient la tratamentul administrat

**Criterii de evaluare a invalidității.** În ultimii 10 ani, au fost realizate progrese substanțiale în îmbunătățirea instrumentelor de evaluare a handicapului în PDIC. Aceste instrumente trebuie să fie simple, validate, reproductibile, și trebuie să reflecte cu fidelitate ameliorarea obiectivă a stării generale a pacientului sau invers o agravare clinică. Scalele de apreciere trebuie să evalueze nu doar deficitul motor sau senzorial (deteriorarea), dar, de asemenea, handicapul funcțional (dizabilitatea) și influența asupra calității vieții pacientului. Este meritul activității echipei de cercetători din Rotterdam, așa numitul INCAT (Grupul de studiere a cauzei și tratamentul neuropatiilor dizimunitare), care a elaborat prima scală funcțională de evaluare a deficitului motor și senzorial în neuropatii dizimunitare- scala INCAT [19]. Această scală ulterior a fost cizelată și actualizată în scala ODSS (Overall Disability Status Scale- Scala de evaluare a statutului global al dizabilității), apoi reactualizată în ONLS (Overall Neurological Limitations Scale- Scala Limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice) [103]. Scala ONLS o utilizăm în studiul realizat de noi. Alți experți preferă scorurile clasice pe cuantificarea deficitului : Scorul total neuropatic pentru persoanele cu handicap sau scala Raikin. Totuși, parametrii electrofiziologici și biologici, sunt practic neutilizați în testele de evaluare a dizabilității funcționale în PDIC. Nu s-au stabilit până acum, corelații puternice între testele funcționale și valorile testelor de laborator, ESD, PESS [39, 48, 52].

**Vârsta pacienților.** Datele epidemiologice recente ne sugerează că prevalența PDIC este de 2.84 la 100,000 de populație în Regatul Unit (R. Hughes 2013) și de 1,9 la 100,000 populație în Japonia (Iijim et al., 2008) [7, 8]. În studiul englez s-a demonstrat că mai frecvent suferă pacienții de genul masculin, prevalența specifică de vârstă atingând maximum de 6,7 la 100,000 populație în grupa cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Incidența maladiei este de 0,15 la 100,000 populație [7]. S-a constatat că vârsta medie de debut al maladiei este de 57,7 ani, iar vârsta medie la data examinării a fost 63,7 ani. Din cei 101 de pacienți depistați cu PDIC, 66 (65.3%) erau bărbați și 35 (34.7%) femei. A fost analizată și evoluția maladiei la 62 de pacienți: 9 pacienți (14.5%) au avut o evoluție progresivă, 44 pacienți (71%) o evoluție în pusee și 9 pacienți (14.5%) au menționat o evoluție staționară a maladiei [7].

PDIC reprezintă un deficit motor simetric la nivelul tuturor membrelor, predominant asupra porțiunilor proximale, asociate cu un deficit senzitiv cu aceeași distribuție, cu o diminuare sau abolire de reflexe osteo-tendinoase, cu o evoluție de cel puțin 2 luni.

Afectarea senzitivă predomină asupra sensibilității proprioceptive (reflectă implicarea fibrelor nervoase tip A cu diametru larg) ceea ce provoacă paretezii și dereglări de echilibru- tip ataxie. Afectiunea nervilor cranieni (predominat nervul facial, mai rar nervul oculomotor) are loc preponderent în formele clinice de PDIC cu evoluție în pusee [42].

**Manifestările neurologice la debut.** Pacienții se adresează cu slăbiciuni musculare care evoluează progresiv sau în pusee [106]. Acuzele senzoriale sunt variabile, durerea fiind necaracteristică. Pacienții descriu dificultăți la mers, la urcarea scărilor, la ridicare din fotoliu, căderi, reducerea dexterităților manuale (încheierea nasturilor, pieptănarea etc). Mulți pacienți descriu disbalanța, care deseori nu se corelează cu gradul pierderii simțului proprioceptiv. La debut manifestările neurologice sunt extrem de variate. În cadrul paternului generalizat amortizarea mâinilor și picioarelor, durerile spontane și slăbiciunea progresează treptat pe parcursul câtorva săptămâni. În unele cazuri ataxia senzorială este unica manifestarea la prima prezentare, în altele se depistează manifestări preponderent motorii sau deficit pur motor. În alte cazuri implicarea focală sau multifocală indică o neuropatie demielinizantă multifocală cu sau fără de bloc de conducere, evidențiat în timpul testării electrofiziologice. În unele loturi de pacienți deficitul motor domină tabloul clinic (Barohn et al., 1989) [95]. Conform datelor obținute din trei loturi vaste incidența deficitului motor variază între 78 și 94% (tabelul 1.1). În lotul lui McCombe (1987) un debut insidios s-a depistat la 84% pacienți, pe când în 16% debutul era acut, cu atingerea unui platou al disabilității timp de 4 săptămâni [90]. În multe cazuri diagnosticul PDIC se face retrospectiv din cauza evoluției progresive sau în pusee sau a implicării noilor teritorii nervoase.

Tabelul 1.1. Manifestările neurologice în procente la debut în 3 loturi vaste de pacienți cu PDIC

|                      | Dyck et al. (1975)<br>53 de pacienți | McCombe (1987)<br>92 de pacienți | Bouchard et al.<br>(1999)<br>100 de pacienți |
|----------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Slăbiciune în membre | 85                                   | 94                               | 78                                           |
| Paretezii            | 79                                   | 64                               | 67                                           |
| Dureri spontane      | 30                                   | 20                               | 35                                           |

În practica medicală, tabloul clinic al PDIC variază mult de la un pacient la altul, leziunile demielinizante apar aleator (dar cu predilecție pentru segmentele proximale și distale ale nervilor periferici), subliniind similitudinea PDIC cu scleroza multiplă (SM) - boală demielinizantă a sistemului nervos central (Fig 1.2).

În funcție de caz, există forme predominant motorii cu deficit senzorial discret [18]; forme predominant senzoriale cu ataxie marcată [16, 49]; forme asimetrice grupate sub eponimul de "sindrom Lewis-Sumner" - polineuropatii multifocale dobândite demielinizante cu afectare senzorială și motorie) [14]; și, în final forme focale, limitate la unul sau două membre, de obicei la nivelul membrelor superioare [11]. Această heterogenitate reflectă dificultatea de a propune criterii de diagnostic (Anexa 5). În principiu, PDIC sunt "idiopatice", adică, nu se încadrează în alte maladii sistemice, dar sunt frecvent asociate cu diabet zaharat sau gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (GMSN) [13, 22].

Patologii care sunt însoțite de polineuropatii demielinizante dar care nu sunt PDIC sunt următoarele:

- Infecție cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme), difterie, expunere la medicamente sau toxine ce pot cauza neuropatia
- Neuropatie demielinizantă ereditară
- Disfuncție sfincteriană importantă
- Diagnosticul de neuropatie motorie multifocală
- Gamapatie monoclonală IgM cu titru mare de anticorpi anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG)
- Alte cauze de neuropatie demielinizantă: sindromul POEMS, mielomul osteosclerotic, radiculopatii și plexopatii lombosacrate diabetice sau nondiabetice. Limfomul sistemului nervos periferic și amiloidoza pot să aibă rar trăsături demielinizante.

Mai rar, PDIC poate fi asociată cu un limfom, o boală sistemică, cum ar fi sindromul Goujerot-Sjogren primar și sarcoidoza, infecția HIV sau cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme) sau în mod excepțional cu scleroză multiplă [73, 75]. Alte maladii ce necesită un diagnostic diferențiat cu PDIC, sunt neuropatia motorie multifocală (NMM), și polineuropatie demielinizantă cronică asociată cu IgM GMSN cu activitate împotriva MAG (glicoproteina asociată cu mielina), care au caracteristici clinice și electrofiziologice unice care le deosebesc de PDIC [20].

NMM este o afecțiune rară, bine definită din punct de vedere clinic în spectrul de neuropatii cronice, mediate imun. Un tablou clinic tipic al unui pacient cu NMM implică instalarea lentă a slăbiciunii musculare și atrofiei musculare progresive, la nivelul membrelor superioare, predominant distal, cu caracter asimetric, cel mai frecvent în brațul dominant [83]. Slăbiciunea și atrofia musculară, de obicei, se dezvoltă pe o perioadă de 1-2 ani. Fiind o afecțiune rară, NMM prezintă o provocare de diagnostic pentru medicii non-specialiști și unii pacienți pot să aștepte ani întregi pentru a fi diagnosticați corect [6]. Diagnosticul corect în timp util este esențial pentru pacienții cu NMM. Spre deosebire de alte polineuropatii motorii, NMM se tratează cu imunoglobulină intravenoasă, iar pacienții netratați dezvoltă slăbiciune musculară progresivă, care poate avea ca rezultat afectarea funcțională gravă și scăderea drastică a calității vieții. Conform criteriilor Federației Europene de Neurologie, EFNS/PNS guideline revised 2010 PDIC poate fi clasificată în 2 forme clinice [13]:

(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

Unul dintre următoarele, dar diferit de PDIC tipică (reflexele osteo-tendinoase pot fi normale la nivelul membrelor neafectate):

1. Predominant distală (distală, achiziționată, demielinizantă, simetrică - DADS).
2. Asimetrică - neuropatie multifocală demielinizantă senzorie și motorie (MADSAM, Lewis-Sumner sindrom) sau focală (de exemplu, implicarea plexului brahial sau lumbosacral sau a unuia sau mai multor nervi periferici la nivelul membrelor superioare sau inferioare)
3. Pur motorie
4. Pur senzitivă

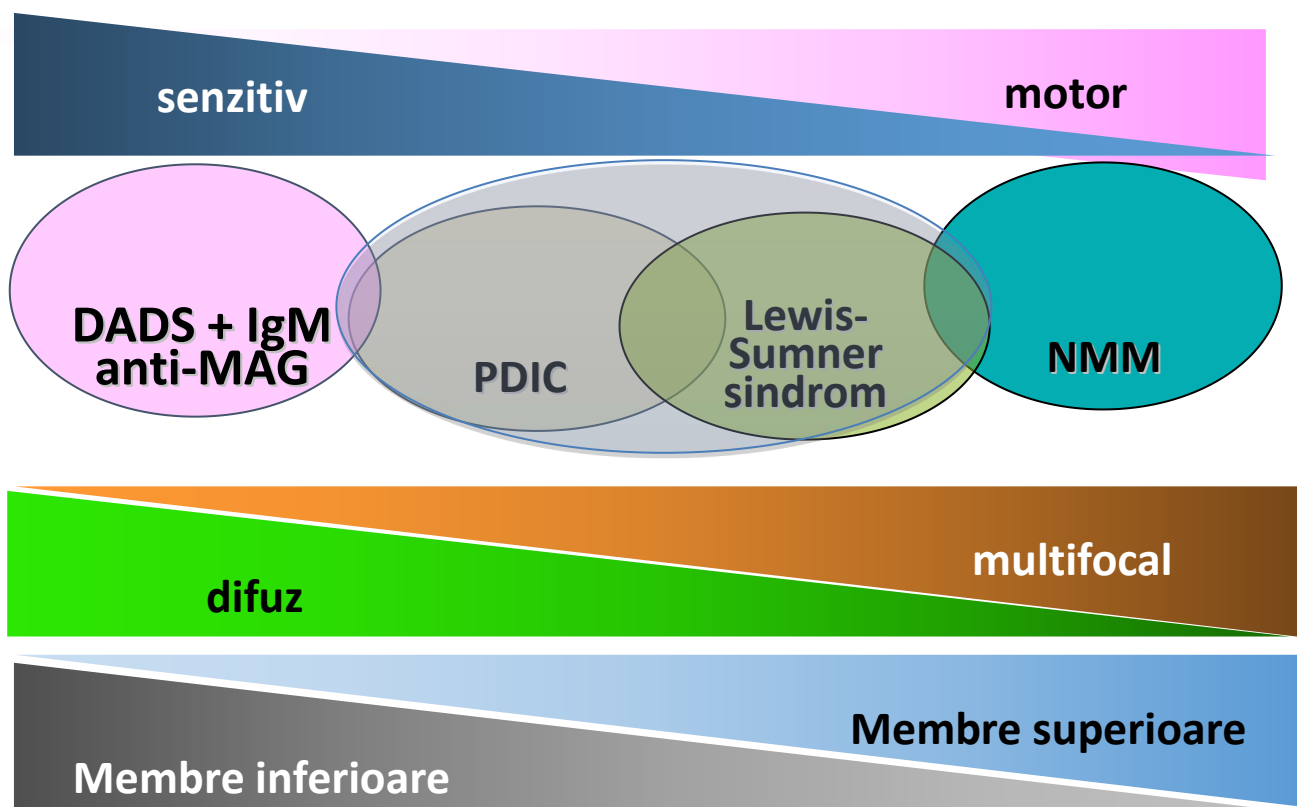


Fig 1.2. Spectrul clinic al neuropatiilor cronice imuno-mediate [32].

**Sindromul Lewis-Sumner (LSS)** – de asemenea, cunoscut sub numele 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 [57]. 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 [14,15]. Diagnosticul diferențial în LSS este prezentat în tabelul 1.2.

Tabelul 1.2. Diagnostic diferențial în LSS [6]

|                       | NMM                                                  | BNM                                            | PDIC tipică                      | LSS                                                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Tabloul clinic        |                                                      |                                                |                                  |                                                      |
| Patternul simptomelor | Asimetrică, localizată distal, pe anumite trunchiuri | Asimetrică preponderent la debutul simptomelor | Simetrică, cu afectare proximală | Asimetrică, localizată distal, pe anumite trunchiuri |

|                             |                                                                     |                                                                    |                                                                          |                                                                          |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                             | nervoase                                                            |                                                                    |                                                                          | nervoase                                                                 |
| Simptome senzitive          | Absente                                                             | Absente                                                            | Prezente, simetrice, distal și proximal                                  | Prezente, asimetrice, uneori însoțite de durere                          |
| Reflexe patologice          | Absente                                                             | Prezente                                                           | Absente                                                                  | Absente                                                                  |
| Reflexe osteo-tendinoase    | Diminuate doar în zona afectată                                     | Înviorate                                                          | Diminuate sau absente                                                    | Diminuate sau absente                                                    |
| Evoluția bolii              | Lent progresivă                                                     | Rapid progresivă                                                   | Progresivă sau în pusee                                                  | Progresivă sau în pusee                                                  |
| Investigații                | Paraclinice                                                         |                                                                    |                                                                          |                                                                          |
| Examenul de stimulodetecție | PANS de amplitudine normală, leziuni demielinizante focale prezente | PANS de amplitudine normală, leziuni demielinizante focale absente | PANS absente sau diminuate difuz, leziuni demielinizante focale prezente | PANS absente sau diminuate focal, leziuni demielinizante focale prezente |
| IgM anticorpi anti GM1      | Pozitiv la 30-80% din pacienți                                      | Negativ                                                            | negativ                                                                  | negativ                                                                  |
| Nivelul proteinei în LCR    | Normal sau puțin mărit ( < 1 gram/litru)                            | normal                                                             | Mărit, rareori normal                                                    | Normal sau puțin mărit ( < 1 gram/litru)                                 |
| Efectul                     | Tratamentului imunomodulator                                        |                                                                    |                                                                          |                                                                          |
| Imunoglobuline intravenoase | Efectiv                                                             | neefectiv                                                          | efectiv                                                                  | efectiv                                                                  |
| Corticosteroizi             | Agravarea simptomelor                                               | neefectiv                                                          | efectiv                                                                  | efectiv                                                                  |

**DADS** – În 2000, Katz et al. [20] au raportat o prelungire disproporționată de latențe motorii distale în 16 din 21 (76%) nervi studiați la patru pacienți cu PDIC asociată cu anticorpi monoclonali IgM anti-MAG și anti-SGPG (sulfatate paragloboside glucuronil).

Katz a introdus termenul de neuropatie distală dobândită demielinizantă simetrică (DADS) să eticheteze acești pacienți, deoarece acestea pot reprezenta un anumit subgrup din cadrul spectrului de PDIC. În DADS procesul demielinizant este preponderent distal cu afectarea tuturor trunchilor nervoase.

Într-un studiu francez realizat în 2013, datele clinice a 146 pacienți cu PDIC au fost analizate, iar 10 pacienți au fost diagnosticați cu DADS [21]. Șase au avut neuropatie senzorială clinic pură, și patru au avut neuropatie senzomotorie. Ataxia a fost prezentă la nouă pacienți, areflexie generalizată în șapte cazuri și tremor postural în 2 cazuri. Cinci dintre cei 10 pacienți au avut potențiale senzoriale diminuate la nivelul membrelor superioare. O condiție asociată a fost găsită la nouă pacienți: doi pacienți cu leucemie limfocitară cronică, patru gamapatii monoclonale IgG (una asociată cu limfom non-Hodgkin) și două gamapatii monoclonale Ig M de semnificație necunoscută. Starea pacienților s-a îmbunătățit în urma tratamentului cu imunoglobuline intravenoase (IVIg), corticosteroizi și plasmafereză, sau o combinație a acestora.

Pentru demonstrarea demielinizării distale este necesar de efectuat ESD și aprecierea indicelui terminal de latență (ITL). ITL este necesar să fie apreciat pe cel puțin 3 nervi (median, ulnar și peronier conform formulei:  $ITL = 60 \text{ mm} / [\text{viteza de conducere (m/s)} \times \text{latența motorie distală (ms)}]$  pentru nervii median și ulnar, și  $90 \text{ mm} / [\text{viteza de conducere (m/s)} \times \text{latența motorie distală (ms)}]$  pentru nervii peronier. Pentru confirmarea diagnosticului de DADS e necesar ca valoarea  $ITL \leq 0.25$  [20].

**PDIC senzitivă** - În 5-10% cazuri de PDIC sunt prezente doar simptomele senzitive, în pofida evidențelor electrofiziologice de demielinizare la nivelul nervilor motorii [17]. Această apreciere epidemiologică este subestimată din cauză că prezentarea lor clinică inițială mimează o polineuropatie axonală idiopatică, iar examenul de stimulodetecție poate fi absolut normal fără semne de demielinizare. Este necesară efectuarea testelor adăugătoare pentru a stabili diagnosticul corect de PDIC: puncție lombară, potențiale evocate somato-senzoriale (PESS), rezonanța magnetică nucleară a porțiunilor proximale ale plexurilor cervico-brahiale și lombo-sacral, la necesitate biopsie de nerv sural sau peroneu superficial [108].

În literatura științifică se descriu 2 forme particulare de PDIC senzitivă [78, 109]:



- a) Tablou clinic cu parestezii distale, simetrice, uneori dureroase, cu debut preponderent la nivelul tălpilei sau miinilor ( senzație de ciorapi strânși pînă la nivelul articulațiilor talocrurale, senzație de nisip între degetele mâinilor și la nivelul tălpilei, senzație de șlapi invizibili sub talpă) care ulterior progresează în ascensiune pînă la nivelul coapselor sau umerilor. Examenul obiectiv neurologic arată o hipoestezie termo-algică în șosete și mănuși, reflexe osteo-tendinoase diminuate sau conservate. Forța musculară după MRC – 5 puncte în toate membrele. Poziția Romberg negativă [37, 54].
- b) Tablou clinic al unei neuropatii ataxiante cronice asociate sau nu cu parestezii distale. Ataxia se manifestă preponderent în timpul mersului cu prezența semnului Romberg pozitiv și hipopalestezie evidentă cu tulburări avansate de propriopercepție. Se observă o areflexie generalizată. ESD arată diminuarea vitezei de conducere nervoasă pe mai multe trunchiuri, creșterea latenței distale motorii și latenței proximale (unda F). Blocuri de conducere sunt mai puțin frecvente, ceea ce explică păstrarea forței musculare practic normale – 5 puncte în toate grupurile de mușchi conform scalei MRC [41, 49].

Evoluția spre un deficit motor la pacienții cu PDIC senzitivă a fost raportată de către G. W. Van Dijk et al. [96]. 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.

## **1.2 . Investigații paraclinice și de laborator necesare pentru stabilirea diagnosticului de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică**

Criteriile electrofiziologice sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului de PDIC. Principalii 4 parametri care ne indică prezența unui proces demielinizant sunt: scăderea vitezei nervoase de conducere motorii (VCM), o mărire a latenței distale motorii (LD), creșterea latenței sau dispariția undelor tardive ( unde F) și prezența blocurilor de conducere (BC) [71]. Acestea din urmă, deși nu sunt specifice pentru PDIC (prezente deasemenea în NMM) sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de PDIC, precum și dispersia temporală (DT) a potențialului motor de acțiune în zona de demielinizare[109]. Un BC / DT reprezintă o reducere a amplitudinii/suprafeței de 30% dintre potențialul de acțiune motor distal și intermediar, cu excepția stimulării până la punctul de Erb unde este necesară o reducere de 50%. Este important de menționat că un BC / DT nu poate fi acceptat în cazul în care amplitudinea potențialului de acțiune motor compus (PAMC) distal este < 1 mV. Marea heterogenitate de anomalii clinice și paraclinice la pacienții cu PDIC a contribuit la crearea unui ghid cu criterii obligatorii și suplimentare de diagnostic cert,

probabil și posibil de PDIC – EFNS/PNS guideline (revised 2010) [13, 71]. Cu toate acestea, lipsa de specificitate și, în special sensibilitatea scăzută a acestor criterii a justificat apariția unor noi criterii de diagnosticare suplimentare a PDIC [12]. În formele atipice, în special în formele de PDIC senzoriale pure, s-a subliniat importanța studiului potențialelor evocate somato-senzoriale, care în lipsa argumentelor de demielinizare la EMG, demonstrează prezența demielinizării la nivelul porțiunilor proximale și intraradiculare ale nervilor periferici [35].

### **Potențialele evocate somato-senzoriale (PESS)**

PESS explorează funcțional calea sensibilității profunde, lemniscale, prin urmare, înregistrarea PESS poate fi privită ca o extensie a măsurării vitezei de conducere nervoase la căile somato-senzoriale centrale. PESS nu evaluează funcționabilitatea fibrelor ce conduc sensibilitatea termoalgezică. PESS se obține prin stimularea electrică bipolară transcutanată a unui nerv periferic cu o intensitate ce determină contracția mușchilor inervați și activarea fibrelor groase, mielinizate, cu conducere rapidă, ale sensibilității proprioceptive [27]. Acestea culeg informații de la nivelul receptorilor cutanați, din mușchi și articulații. Impulsurile nervoase declanșate sunt conduse prin trunchiurile, plexurile și rădăcinile nervilor la măduva spinării și de aici prin trunchiul cerebral până în talamus, de unde se distribuie în cortexul senzorial prin fibrele talamocorticale. Ulterior, informația este prelucrată în câmpurile asociative frontale și parietale. PESS anormale pot rezulta în urma unor disfuncții la nivelul nervilor periferici, plexurilor nervoase, rădăcinilor nervoase, măduvei spinării, trunchiului cerebral, proiecțiilor talamocorticale sau cortexului somato-senzorial primar. Avantajele PESS constau în:

- Capacitatea de a evidenția leziuni infraclinice sau silențioase din punct de vedere clinic ale căilor aferente senzitive;
- Capacitatea de a furniza date privind afectarea de tip demielinizant sau axonal (în leziuni demielinizante se constată: întârzierea conducerii, dispariția potențialului prin bloc de conducere, fragmentarea potențialului, diminuarea amplitudinii; în leziuni axonale apar: diminuarea amplitudinii, fragmentarea potențialului, conducere normală/ ușor întârziată);
- De asemenea pot stabili topografia lezională prin stimulare multisegmentară și/sau înregistrare multiloculară;

Prin urmare, PESS sunt utile în evidențierea și evaluarea afecțiunilor sistemului nervos periferic precum neuropatiile ereditare (boala Charcot-Marie-Tooth, ataxia Friedrich), neuropatia diabetică, poliradiculoneuropatiile inflamatorii (boala Guillain-Barré), neuropatiile demielinizante, neuropatiile de cauză infecțioasă sau toxică, plexopatiile, radiculopatiile [30].

### **Anticorpi anti- ganglioide**

Ganglioizidele sunt componente glicolipidice prezente în membrana externă a celulelor nervoase periferice. Ganglioizidele aparțin grupului de glicolipide acide care conțin lipide (ceramide), oligozaharide și reziduu de acizi sialici (N-acetil-neuramină) [84].

Cele mai complexe sfingolipide rezultă din combinarea ceramidelor (lipide) cu oligozaharide (galactoză, glucoză, etc.) și conțin în molecula lor una sau mai multe molecule de N-acetil neuramină (NANA). Se notează cu litera G, plus un indice - M, D, T sau Q - care specifică numărul de molecule de NANA din structură: una, doua, trei, respectiv patru molecule.

Numerele adiționale, care apar ca indice, desemnează numărul secvențelor de oligozaharide atașate. Compoziția de bază a ganglioizidelor din sistemul nervos constă în: ceramidă-glucoză-NANA (Fig 1.3).

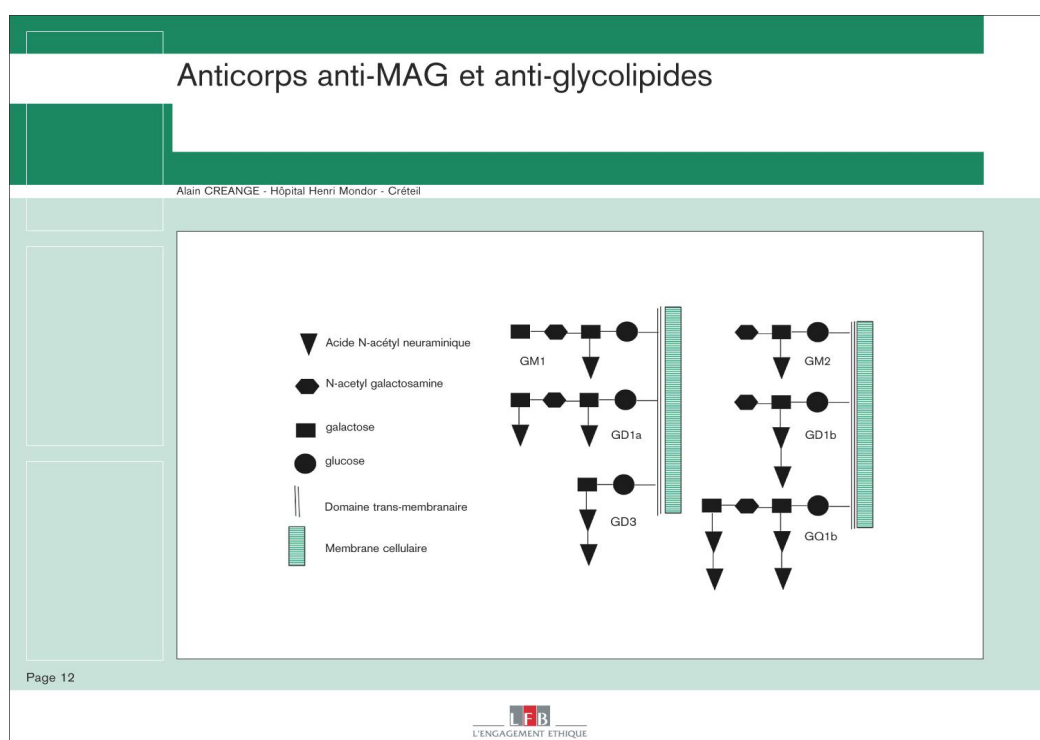


Fig 1.3. Structura ganglioizidelor mielinice [32].

Structuri asemănătoare ganglioizidelor apar de asemenea pe suprafața unor microorganisme. Neuropatiile inflamatorii apar cel mai adesea în urma infecțiilor cu *Campylobacter jejuni*, cu Citomegalovirus, cu virusul Epstein-Barr, cu *Mycoplasma pneumoniae* sau *Haemophilus influenzae* [60, 93]. Anticorpilor îndreptați împotriva ganglioizidelor aflate în structura microorganismelor pot determina reacții încrucișate cu ganglioizidele din structura mielinei și a fibrelor nervoase inducând procese inflamatorii cu demielinizări consecutive. Ca rezultat al acestei reacții încrucișate cu structurile microbiene, anticorpilor anti GM1 de tip IgM pot fi întâlniți și la persoane sănătoase (o singură determinare cu valoare crescută nu este patognomonică pentru neuropatie) [6, 84].

Neuropatii motorii periferice pot să apară la pacienți cu gamapatie monoclonală IgM, a căror paraproteine IgM reacționează cu ganglioizidele GM1 și GD1b [10]. Deși anticorpii anti GM1 și anti GD1b pot fi implicați într-o varietate de sindroame neurologice, prezența lor în titruri crescute este caracteristică mai mult afecțiunilor neuronale motorii, decât altor tipuri de afecțiuni neuronale [107].

Următorii anticorpi antiganglioizide au fost descriși ca fiind specifici pentru diferite neuropatii ale sistemului nervos periferic (tabelul 1.3).

Tabelul 1.3 Asocierile dintre polineuropatii cu tipurile de anticorpi antiganglioizide [6]

|                                                    |                                   |            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| Sindrom Guillain-Barre                             | GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b | Ig G (IgM) |
| Sindrom Miller-Fisher                              | GQ1b, GT1a                        | IgG        |
| Neuropatie motorie multifocală                     | GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b         | IgM        |
| Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică | GM2, GM3, GD1a, GD1b              | IgM        |
| Neuropatie ataxică cronică                         | GM3, GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b   | IgM        |
| Neuropatie senzorială ataxică acută                | GD1b, GD3                         | IgG        |
| Neuropatie axonală motorie acută                   | GM1, GD1a                         | IgG        |
| Neuropatie demielinizantă cu paraproteinemia IgM   | Sulfatide                         | IgM (IgG)  |

**Glicoproteina asociată mielinei (MAG)** este o moleculă transmembranară, exprimată selectiv de celulele formatoare de mielină (figura 1.4). MAG conține cinci domenii imunoglobulinice situate extracelular, un domeniu transmembranar și un domeniu intracelular. MAG poate interacționa cu receptori care mediază diferite efecte asupra citoscheletului neuronal (inclusiv fosforilarea neurofilamentară). Se pare că această glicoproteină are un rol activ atât în formarea mielinei, cât și în menținerea structurii acesteia.

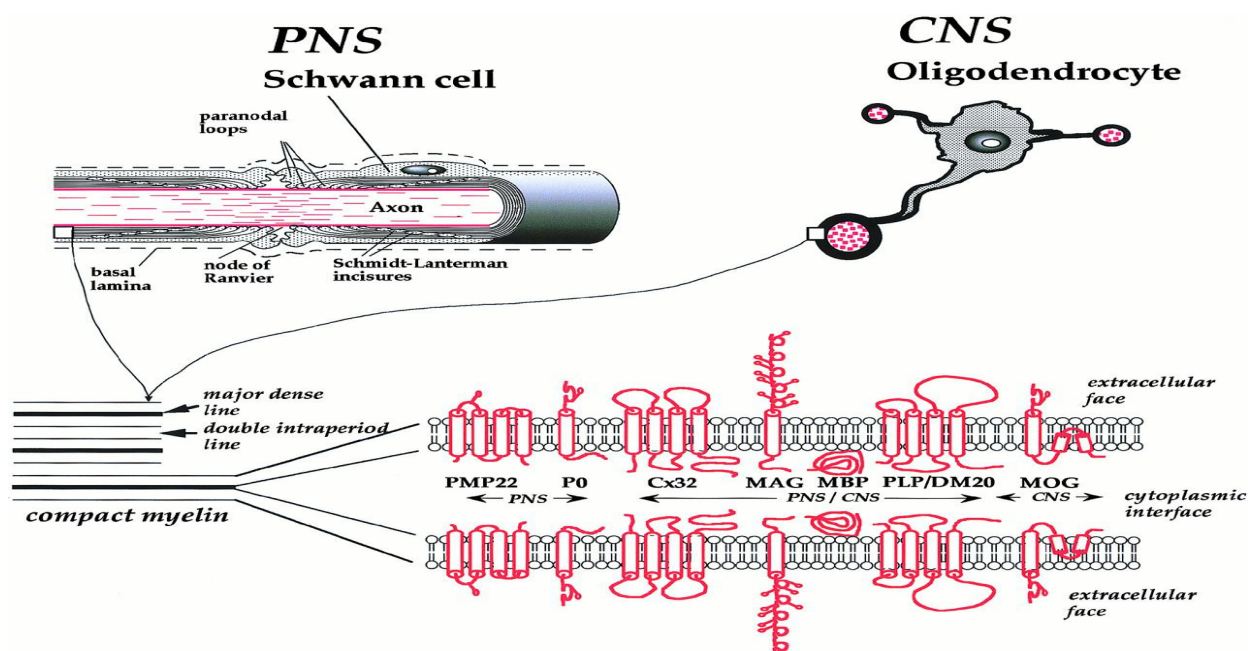


Fig. 1.4. Structura proteică și glicolipidică a tecii de mielină [56].

S-a demonstrat că anticorpii anti-MAG pot produce fenomenele de demielinizare care apar în diferite neuropatii și polineuropatii cronice, de obicei senzitivo-motorii. Polineuropatia este o afecțiune care implică fibrele nervoase periferice, de obicei bilateral. Manifestările senzitive domină stadiile precoce ale polineuropatiilor, iar simptomele motorii apar mai târziu în cursul evoluției afecțiunii.

### Anticorpi specifici asociați cu PDIC și utilitatea biopsiei de nerv peroneu superficial în PDIC

Analiza lichidului cefalo-rahidian (LCR) arată de obicei o hiperproteinoză (nivelul concentrației proteinei e mai mare de 0,4 grame pe litru) în formele tipice de PDIC. În formele atipice de PDIC acest indiciu poate fi absolut normal. Numărul leucocitelor în LCR de regulă trebuie să fie inferior la 10/mm<sup>3</sup>, prezența unui număr mai mare de celule indică o maladie asociată - proces infecțios sau un limfom. Analizele de laborator uzuale (analiza generală a sângelui și a urinei, biochimia sangvină, probele reumatice, anticorpi antineuronali, antinucleari, fracțiunile complementului etc.) sunt în limitele valorilor normale.

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 GMSN tip IgM) [10, 48]. Un studiu a arătat existența unui titru semnificativ de anticorpi IgG orientați contra unei proteine

majore din structura mielinei P0 la 29% din 21 pacienți cu PDIC [44]. Alte lucrări științifice au identificat alți anticorpi posibili implicați în patogeneza PDIC: anticorpi contra PMP 22, Contactina 1, IgG4 NF 155 în subtipurile de PDIC însoțite de tremor neuropatic [45 - 47].

RMN a rădăcinilor cervicale și plexului lombo-sacral arată hipersemnale în regim T2 sau zone de hipertrofie în favoarea demielinizării proximale, dar care nu sunt patognomonice pentru PDIC [13].

Efectuarea biopsiei de nerv peroneu superficial sau sural nu este necesară pentru diagnosticarea formelor tipice de PDIC [34]. În formele tipice de PDIC, datele clinice, rezultatele ESD și prezența concentrației proteice crescute la analiza LCR sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului [33]. 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 [41]. 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 endoneurale [31]. Biopsiile de nerv sunt extrem de utile în diagnosticarea formelor senzitive pure de PDIC [32].

Secțiunile colorate cu hematoxilină-eozină ne oferă informații orientative cu privire la numărul total al fasciculelor nevoase, collagen și schimbări patologice ca: prezența celulelor tumorale, infiltrate inflamatorii, patologie vasculară (îngroșare endotelială, hialinizare, inflamație) sunt ușor de identificat [31]. Alte schimbări patologice necesită o calificare medicală temeinică: pierdere moderată până la severă de fibre mielinizate, ovoide de degenerescență a mielinei și macrofagi endoneurali. Secțiunile de nerv fixate în parafină se colorează de asemenea cu roșu de congo pentru a vizualiza potențiale depozite de amiloidoză [33]. Edemul endoneural desemea poate fi depistat pe secțiunile cu parafină. Fixarea cu hematoxilină eozină reprezintă un test de screening, dar secțiunile semifine și imunofixarea sunt de regulă necesare pentru a stabili diagnosticul corect de PDIC [35, 98].

Secțiunile semifine reprezintă cea mai utilă preparare a fragmentelor de nerv pentru vizualizarea alterărilor demielinizante [38]. Doar secțiunile semifine permit cuantificarea corectă a bulbilor de ceapă, detectarea demielinizării, aprecierea numărului și densității a fibrelor mielinizate mari și mici, aprecierea grosimii tecii de mielină prin raportul g, evidențierea degenerescenței axonale sau atrofia axonilor. Denumirea de semifine provine de la grosimea lor de 1-2 micromilimetri și

se vizualizează la o amplificare x 40 a microscopului optic. Bulbii de ceapă reprezintă practic elementul definitoriu al demielinizării și se definește ca un axon înconjurat de unul sau mai multe celule Schwann orientate concentric în jurul axonului [98].

Secțiunile congelate au avantajul să fie vizualizate imediat după congelare, ceea ce e util pentru stabilirea unui diagnostic rapid în caz de vasculită. De asemenea pot fi folosite pentru cercetări imunohistologice cu fixatori ce conțin anticorpi fluorescenți. Dezavantajele preparării secțiunilor congelate sunt că oferă detalii morfologice inferioare celor preparate în parafină și necesită rezervoare cu nitrogen lichid pentru păstrare îndelungată a specimenelor.

Microscopia electronică a fragmentelor se efectuează cu 2 scopuri: a. studierea fibrelor nemielinizate care nu se vizualizează la microscopia optică; b. vizualizarea trăsăturilor ultrastructurale – de exemplu, stratul de mielină rarefiat, mielina înfășurată focal, distrofie axonală și neuropatii mitocondriale [33].

### **PDIC asociate cu gamapatiile monoclonale**

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 [23]. Structural, imunoglobuline normale (Ig) sunt compuse din unități mai mici numite lanțuri ușoare și lanțuri grele, care formează complexul imunoglobulinei (figura 1.5). Există cinci tipuri de lanțuri grele, fiecare lanț corespunde unei anumite litere. Aceste cinci tipuri sunt abreviate ca IgG, IgA, IgM, IgD, și IgE.

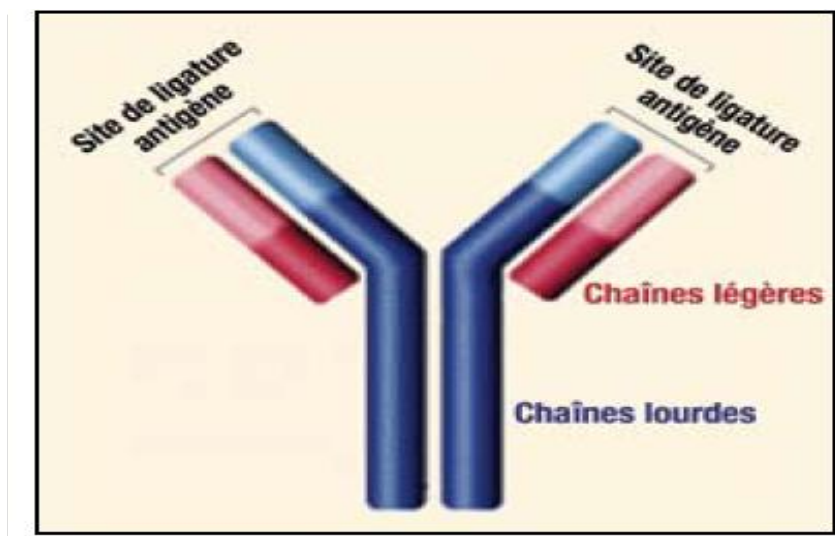


Fig 1.5. Structura imunoglobulinelor [39].



Există două tipuri de lanțuri ușoare, denumite kappa ( $\kappa$ ) și lambda ( $\Lambda$  sau  $L$ ). Fiecare celulă plasmatică produce doar un singur tip de lanț greu și un singur tip de lanț ușor. În total, există 10 subtipuri de imunoglobuline normale.

Lanțurile ușoare și grele sunt produse separat în plasmă și se cuplează împreună pentru a forma o imunoglobulină întreagă ("intactă"). Atunci când lanțurile ușoare sunt atașate la lanțurile grele, sunt denumite lanțuri ușoare legate. Când lanțurile ușoare nu sunt atașate la lanțurile grele, ele sunt numite lanțuri ușoare libere. Din motive necunoscute, plasmocitele produc în general, lanțuri ușoare libere în cantități mai mari decât este necesar pentru a crea imunoglobuline intacte sau proteine monoclonale.

Excesul de lanțuri ușoare se secretă în fluxul sanguin sub forma unor lanțuri ușoare libere.

Cantitatea de lanțuri ușoare este direct proporțională cu activitatea de creștere a mielomului sau plasmocitomului, reflectă gradul de malignizare.

### Cum proteinele monoclonale sunt măsurate și detectate?

Electroforeza proteinelor serice și electroforeza proteinelor urinare sunt două teste în mod obișnuit efectuate pentru a măsura nivelul de proteine serice. Proteina monoclonală este identificat printr-un "vârf" pe traseul electroforetic (figura 1.6).

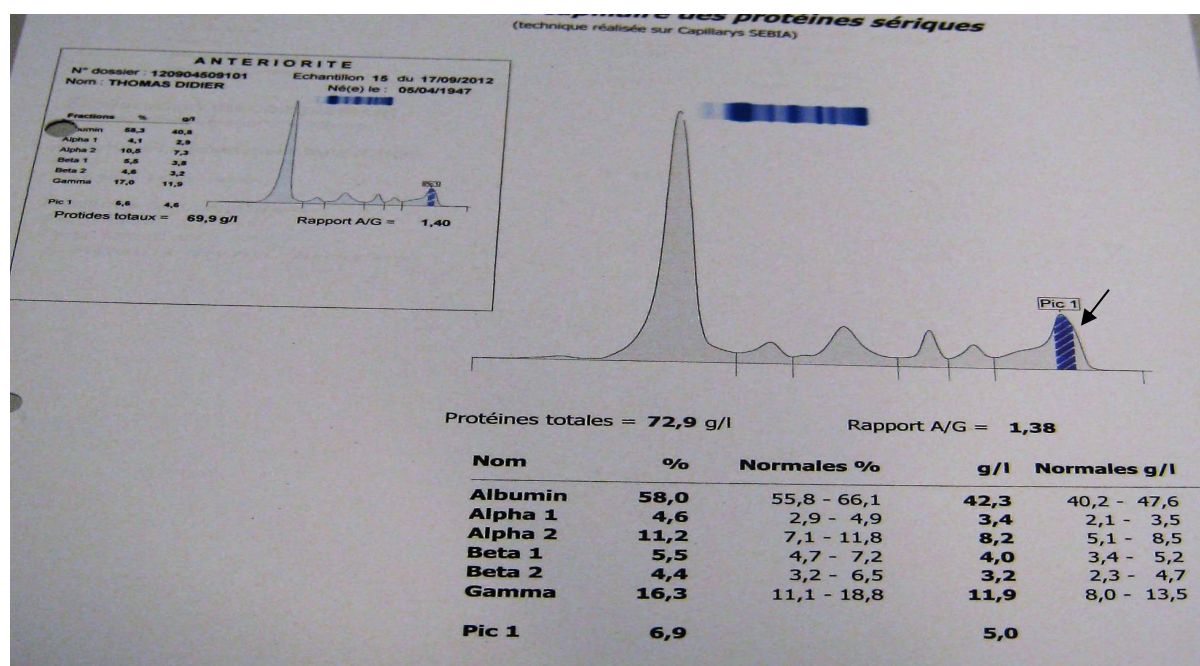


Figura 1.6. Traseul electroforetic la un pacient cu PDIC și gamapatie monoclonală.

Procesul de electroforeză măsoară cantitatea de proteină monoclonală într-o probă, dar nu poate identifica tipul de proteină monoclonală prezent [22]. De fapt, testul nu poate identifica subtipul IgG kappa, sau de exemplu IgA lambda. Un al doilea tip de electroforeză, denumit imunofixarea



proteinelor serice este realizată pentru a identifica subtipul de proteine monoclonale produs de celule B. Subtipul este identificat prin vizualizarea benzilor, dar nu poate determina cantitatea de proteină serică prezentă în bandă. Deci, avem nevoie de ambele investigații – electroforeza și imunofixarea proteinelor serice pentru a determina atât cantitatea, cât și tipul proteinelor serice prezente în ser.

O mare parte din interesul clinic este axat pe regiunea gamma a spectrului de proteine serice, deoarece imunoglobulinele migrează în această regiune. Trebuie de menționat faptul că imunoglobulinele adesea pot fi găsite pe întreg spectrul electroforetic [76].

La interpretarea electroforezei proteinelor serice, cea mai mare atenție se concentrează asupra regiunii gamma, care este compusă în principal din anticorpi de tip IgG. Zona de gamma-globulină este scăzută în hipogamaglobulinemie și agamaglobulinemie. Bolile care produc o creștere a nivelului de gamma-globulină sunt: boala Hodgkin, limfomul malign, leucemia limfocitară cronică, bolile granulomatoase, boli ale țesutului conjunctiv, hepatitele, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom și amiloidoza.

Gamapatia monoclonală rezultă dintr-o supraproducție de o singură clonă anormală a unui plasmocit sau a unui limfocit B. Imunoglobulina monoclonală este recunoscută ca o bandă de migrare restricționată în urma procesului de electroforeză a serului- așa numita M-proteina. Dacă boala este cauzată de o linie monoclonală a celulelor plasmaticice, derivate fie dintr-o clonă malignă sau dintr-o populație de celule nonproliferative, boala se numește discrazie de celule plasmaticice. În unele cazuri, gamapatiile monoclonale pot apărea ca urmare a supraprodurii de celule B anormale, care încă nu s-au dezvoltat în celule plasmaticice. Acest tip de gamapatie este des întâlnit în leucemie sau limfom. Este important de notat că multe gamapatii monoclonale identificate prin electroforeza serului sunt benigne, așa-numitele gamapatii monoclonale de semnificație nedeterminată (GMSN) [24].

Este extrem de important de diferențiat gamapatiile monoclonale de gamapatiile policlonale. Gamapatiile monoclonale sunt asociate cu un proces patologic care este malign sau potențial malign (tabelul 1.4). În contrast, gamapatiile policlonale pot fi cauzate de orice proces reactiv sau inflamator, iar acestea sunt de obicei asociate cu condițiile nemaligne. Cele mai frecvente patologii în diagnosticul diferențial al gamapatiilor policlonale sunt prezentate în Anexa 6.

GMSN este cea mai des întâlnită patologie a unui spectru de boli numite discrazii de celule plasmaticice (tabelul 1.5). GMSN reprezintă două treimi din totalul discraziilor celulelor plasmaticice. Incidența crește odată cu vârsta. GMSN este detectată până la 5,3% din populația în

vârstă de 70 de ani [25]. Termenul GMSN semnifică prezența unei imunoglobuline monoclonale (Ig), numit și M-proteină, în ser sau urină la persoanele fără semne de mielom multiplu (MM), macroglobulinemie Waldenstrom (WM), amiloidoză (AL) sau alte tulburări limfoproliferative.

Tabelul 1.4. Trăsăturile caracteristice gamapatiilor monoclonale [91]

| <b>Boala</b>                   | <b>Caracteristicile distinctive</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mielom multiplu<br>simptomatic | <p>M proteina se prezintă ca un vârf în regiunile gamma, beta sau alpha pe traseul electroforetic.</p> <p>Nivelul M-proteinei este de obicei &gt; 30 g/l.</p> <p>Leziuni ale scheletului (leziuni litice, osteopenia difuză, fracturi compresive vertebrale) prezente în 80% de pacienți.</p> <p>Diagnosticul necesită 10 -15 procente de implicare a celulelor monoclonale plasmatice la biopsia de măduvă osoasă.</p> <p>Anemie, pancitopenie, hipercalcemie și afecțiune renală.</p> |
| Mielom multiplu asimptomatic   | <p>Nivelul M-proteinei este de obicei &gt; 30 g/l.</p> <p>Mai mult de 10 procente ale celulelor monoclonale plasmatice sunt prezente în biopsia de măduvă osoasă. Pacienții nu prezintă , nici leziuni litice osoase, nici anemie, nici hipercalcemie sau afecțiune renală.</p>                                                                                                                                                                                                         |
| Leucemie cu celule plasmatice  | <p>Sângele periferic conține mai mult de 20 de procente de celule monoclonale.</p> <p>Nivelul M-proteinei este &lt; 3g/dl.</p> <p>Pacienții afectați au puține leziuni litice osoase și schimbări hematologice.</p> <p>Gammapatia monoclonală e mai frecventă la pacienții tineri.</p>                                                                                                                                                                                                  |
| Plasmocitom solitar            | <p>Pacienții afectați au o singură tumoră, fără leziuni litice osoase sau schimbări hematologice, urinare</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Macroglobulinemia              | <p>IgM proteina monoclonală este prezentă.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                                                                                                         |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Waldenström's          | Pacienții afectați prezintă hiperviscozitate și infiltrația măduvei osoase cu celule limfoplasmaticice. |
| Boala lanțurilor grele | Proteina monoclonală este formată doar din lanțuri grele fără lanțuri ușoare                            |

Tabelul 1.5. Definiția gammapatiilor de semnificație nedeterminată [24]

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gammapatie monoclonală de semnificație nedeterminată | 1. IgM GMSN este definită de prezența următoarelor 2 condiții:<br>a. nu există infiltrație limfoplasmocitară la biopsia măduvei osoase<br>b. nu există simptome sugestive de infiltrație tumorală (ex. simptome constituționale – cașexie, limfadenopatie periferică, sindrom de hiperviscozitate, organomegalie)                                                                               |
|                                                      | 2. Ig G sau Ig A GMSN este definită de prezența tuturor următoarelor condiții:<br>a. nivelul M-proteinei este < 30 g/l<br>b. mai puțin de 10 procente a celulelor monoclonale plasmaticice sunt prezente în biopsia de măduvă osoasă<br>c. proteinurie Bence-Jones < 1g/24 ore<br>d. nu există anemie, nici hipercalcemie sau insuficiență renală cronică<br>e. nu există leziuni litice osoase |

Tipul imunoglobulinei poate fi IgM, non-IgM (de exemplu, IgA, IgG, sau, mai rar, IgD sau IgE) sau denotă doar implicarea lanțului ușor lambda sau kappa [22]. Toate prezintă un risc, chiar dacă variabil, de progresie într-o tulburare malignă. În mod tipic, IgG și IgA GMSN pot progresa în MM, IgM GMSN se pot transforma în WM sau alte tulburări limfoproliferative (limfom, leucemii), iar GMSN cu lanțuri ușoare kappa pot progresa în MM [23].

Cauza GMSN este necunoscută, deși aceleași teorii care se aplică în patogeneza MM pot fi valabile și în GMSN. MM este aproape întotdeauna precedat de GMSN [3].

Diagnosticul diferențial între MM și GMSN este unul esențial, deoarece pacienții cu GMSN sunt tratați în mod conservator și nu au nevoie de chimioterapie. În contrast, MM este o boală letală, care evoluează de la un stadiu inițial ce nu are nevoie de tratament medicamentos la un stadiu avansat sau agresiv care necesită terapie medicamentoasă.

Un studiu publicat recent sugerează că riscul de a dezvolta GMSN este mai mare în rândul persoanelor care au rude de gradul întâi fie cu MM sau GMSN [26].

Un studiu efectuat în Clinica Mayo a constatat că nivelul inițial de M-proteină în ser a fost cel mai important factor de predicție pentru progresia într-o maladie malignă limfoproliferativă [25]. După zece ani de la stabilirea diagnosticului de GMSN, riscul relativ de

progresie în MM a fost de 6%, 7%, 11%, 20%, 24% și 34% dintre persoanele cu o gamapatie inițială M de 5, 10, 15, 20, 25 și 30 grame/litru, respectiv. Tipul de M-proteină din ser a fost, de asemenea, de importanță predictorie pentru progresia în maladii maligne: pacienții cu gamapatii IgM sau IgA au un risc crescut de progresie, comparativ cu pacienții cu gamapatii IgG care au un risc minor de evoluție malignă [22].

Dimensiunea vârfului de M-proteină poate fi utilizat de asemenea în prognosticul de malignizare a GMSN. Cu toate că acest vârf este de obicei mai mare de 30 grame/litru la pacienții cu mielom multiplu, până la o cincime dintre pacienții cu MM pot avea un vârf de M-proteină mai mic de 10 grame/litru. 10% dintre pacienții cu mielom multiplu nu au un vârf de M-proteină la electroforeza proteinelor serice. Cei mai mulți dintre acești pacienți au o cantitate mare de proteine Bence Jones (lanțuri libere kappa sau lambda) în urină. Astfel, dimensiunea vârfului de M-proteină nu este util în confirmarea sau excluderea diagnosticului de mielom multiplu.

Se recomandă examenul citologic al măduvei osoase, ca o parte a workup-ului de diagnostic pentru toți pacienții cu IgA și IgM M-proteine. La pacienții cu GMSN tip IgG, examinarea măduvei osoase nu este recomandată decât dacă nivelul de M-proteină din ser este mai mare de 15g/l sau afectarea organelor țintă este evidentă [24].

### **1.3. Recomandări de bună practică medicală pentru tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice**

*Pentru inițierea tratamentului:*

1. IgIV (Recomandare de Nivel A) sau corticosteroizii (Recomandare de Nivel C) ar trebui luate în considerare în formele senzitive și motorii de PDIC, în prezența simptomelor dizabilante [59]. Schimbul plasmatic are un efect similar (Recomandare de Nivel A) dar poate fi mai puțin tolerat [62]. Prezența contraindicațiilor relative la oricare din aceste forme de tratament va influența alegerea. Pacientul trebuie implicat în luarea deciziei terapeutice prin explicarea avantajelor și dezavantajelor.
2. IgIV ar trebui luate în considerare ca primă linie de tratament în forma pur motorie a PDIC [6].

*Pentru tratamentul de menținere:*

1. Dacă tratamentul de primă linie este eficient, acesta ar trebui continuat până la atingerea beneficiului maxim iar ulterior dozele ar trebui scăzute până la cea mai mică doză eficientă [63].
2. Dacă răspunsul este inadecvat sau dozele de menținere ale tratamentului inițial (IgIV, corticosteroizi sau schimb plasmatic) produc reacții adverse, ar trebui încercate celelalte

alternative de primă linie, înainte de a încerca tratamentele combinate sau ar putea fi luată în considerare adăugarea unui medicament imunomodulator sau imunosupresor, însă nu există suficiente dovezi pentru a recomanda un anumit medicament [64].

*Corticosteroizii.* Într-un studiu controlat randomizat deschis cu 28 de participanți, prednisolonul a fost superior față de lipsa tratamentului (Clasă II) [64]. Nu s-au remarcat diferențe semnificative între administrarea prednisolonului oral, începând cu o doză de 60 mg/zi, pentru o perioadă de șase săptămâni și administrarea unei singure cure de IgIV 2 g/kg [65] (Clasă II). Nu există dovezi sau un consens în legătură cu ce regim de tratament ar trebui administrat: prednison sau prednisolon, zilnic sau în zile alternative, sau doze intermitente lunare mari, administrate intravenos sau oral. În general, prednisolonul se administrează în doză de inducere de 60 mg/zi (1-1,5 mg/kg la copii) și apoi terapia de menținere se obține prin scăderea lentă a dozelor în decurs de luni sau ani. O alternativă ar fi corticosteroizii administrați în bolus intravenos: dexametazon – 40 mg/zi, timp de 4 zile consecutive/lunar pe o perioada de 6 luni sau metilprednisolon intravenos (0.5 g dizolvat în 250 ml de soluție fiziologică pe parcursul a 4 zile consecutive/lunar) pe parcursul a 6 luni consecutive.

*Plasmafereza.* Două studii mici randomizate controlate cu design dublu-orb, ce au inclus împreună 47 de pacienți, au arătat că schimbul plasmatic produce beneficii pe termen scurt la două treimi din pacienți, însă ulterior poate să apară o deteriorare rapidă [63] (Clasă I). Schimbul plasmatic poate fi luat în considerare ca tratament inițial, întrucât dizabilitatea neurologică se poate ameliora rapid (Recomandare de Nivel A) [13]. Având în vedere că reacțiile adverse legate de dificultatea accesului venos, utilizarea citratului sau modificările hemodinamice nu sunt rare, mai întâi ar trebui luat în considerare fie tratamentul cu corticosteroizi, fie cel cu IgIV.

*Imunoglobulinele administrate intravenos.* Imunoglobulinele concentrate heteroloage administrate intravenos sunt utilizate de peste 25 ani în bolile autoimune. O metaanaliză a 4 studii dublu-orb randomizate, cu un număr total de 235 de participanți, a arătat că IgIV 2 g/kg produc o ameliorare semnificativă, ce durează 2-6 săptămâni [68] (Clasă I, Recomandare de Nivel A). Un studiu internațional recent cu 117 pacienți din 33 de țări, a arătat că eficacitatea IgIV (doză de încărcare: 2 g/kg administrate fracționat în 2-4 zile, urmată de terapie de menținere: 1 g/kg administrate fracționat în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni) s-a menținut timp de 24 de săptămâni și uneori peste 48 de săptămâni, cu o mai bună ameliorare a dizabilității și mai puține recăderi față de placebo [68]. Pentru că efectul IgIV este de scurtă durată, curele trebuie repetate la anumite intervale iar dozele trebuie stabilite individual [16].

*Utilizarea imunosupresoarelor în tratamentul PDIC.* Lipsa eficacității tratamentului de primă intenție pe termen îndelungat impune căutarea unor tratamente alternative imunosupresoare. Cu părere de rău niciun tratament imunosupresor nu și-a dovedit eficacitatea în PDIC. Totuși, în practica clinică, aceste medicamente sunt des folosite de clinicieni în cazurile refractare sau cu scopul de a diminua dependența pacienților de Ig IV [69].

Un studiu retrospectiv realizat în 2011 a inclus 110 pacienți refractari la tratamentul tradițional al PDIC și care ulterior au primit tratament cu imunopresoare sau anticorpi monoclonali (azatioprină, micofenolat mofetil, ciclosporină, ciclofosfamidă, rituximab, interferon beta – 1a [70].

Dozele uzuale ale imunosupresoarelor folosite în studiu:

- Azatioprină 100-200 mg/zi
- Ciclofosfamidă 1 g/m<sup>2</sup> lunar i/v lunar sau 2 mg/kg/zi per os
- Ciclosporină 100-300 mg/zi
- Metotrexat 7.5-15 mg/săptămână
- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/săptămână timp de 4 săptămâni
- Interferon beta – 1a 6 milioane U/săptămână timp de 3 săptămâni

37% din 110 pacienți s-au ameliorat după administrarea unui imunosupresor, rata de succes a fiecărui imunosupresor era de 17-38% cu excepția tratamentului cu interferon beta – 1a care a fost ineficace pentru fiecare pacient tratat. Nu a fost nicio diferență semnificativă în eficiența terapeutică pentru fiecare imunosupresor în parte.

*Interferonii.* Un studiu încrucișat cu interferon beta 1a administrat pe o perioadă de 12 săptămâni, nu a demonstrat un beneficiu semnificativ, însă studiul a inclus doar 10 pacienți [55]. Într-un studiu mai recent, non-randomizat deschis, cu interferon beta 30 μg administrat intramuscular săptămânal, 7 din 20 de pacienți tratați au avut o ameliorare clinică, 10 au rămas stabili, iar 3 s-au agravat. Un studiu deschis cu interferon alfa a arătat un beneficiu la 9 din 14 pacienți rezistenți la alte tratamente și au existat, de asemenea, și alte rapoarte favorabile mai mici referitoare la acest tratament. În absența dovezilor, tratamentul cu interferon poate fi luat în considerare atunci când răspunsul la corticosteroizi, IgIV sau schimb plasmatic este inadecvat [ 61, 62].

Tratamentul cu corticosteroizi sau IgIV ar trebui recomandat pacienților cu dizabilitate moderată sau severă [63]. Schimbul plasmatic este la fel de eficient, dar poate fi mai puțin bine tolerat. Prima opțiune terapeutică este frecvent tratamentul cu IgIV, deoarece poate produce o ameliorare rapidă a simptomatologiei. În mod obișnuit, prima doză de IgIV este de 2 g/kg

(administrare pe parcursul a 2-5 zile consecutive). Existența contraindicațiilor la corticosteroizi va înclina balanța către administrarea de IgIV și vice versa. Pentru forma pur motorie a PDIC, IgIV ar trebui să fie prima opțiune, iar dacă totuși sunt administrați corticosteroizii, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru a sesiza o eventuală deteriorare.

Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu corticosteroizi, este necesară o perioadă de tratament de 12 săptămâni, cu doza de inițiere, înainte de a decide dacă există vreun beneficiu sau nu [69]. Dacă există un răspuns poate fi luată în considerare scăderea lentă a dozelor până la o doză mică de menținere pentru o perioadă de 1-2 ani și ulterior oprirea tratamentului [66].

Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu IgIV, este necesară monitorizarea atentă pentru a obiectiviza răspunsul la prima cură și durata acestuia, înainte de a decide dacă se vor administra cure repetate sau nu. IgIV, administrate în doză de 1 g/kg în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni, s-au dovedit eficiente pentru o perioadă de 24 de săptămâni (și posibil 48), ducând la ameliorarea forței musculare, dizabilității și calității vieții [67, 68], dar doza potrivită trebuie individualizată (de obicei 0.4-1.2 g/kg, la fiecare 2-6 săptămâni). La pacienții ce se stabilizează clinic cu un regim intermitent de IgIV, doza administrată (sau, probabil, frecvența de administrare) ar trebui redusă periodic pentru a putea stabili dacă este necesară continuarea tratamentului, având în vedere că mulți pacienți necesită doze mai mici de IgIV față de cele pe care le primesc sau nu necesită deloc [69].

Deseori, tabloul clinic al unei PDIC atipice mimează o polineuropatie axonală idiopatică, astfel fiind omisă oportunitatea instalării unui tratament imunomodulator cu rezoluția ulterioară a simptomelor. Scopul studiului dat a fost stabilirea criteriilor de diagnostic clinice și paraclinice ale formelor atipice de PDIC pentru instituirea unui tratament imunomodulator precoce. Cele expuse mai sus condiționează actualitatea acestei probleme, constituind un moment declanșator în efectuarea cercetărilor științifice suplimentare și a elaborării unui algoritm de diagnostic pentru pacienții cu PDIC atipică.

În baza analizei surselor bibliografice au fost formulate scopul și obiectivele cercetării.

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

Pentru realizarea scopului cercetării au fost trasate următoarele obiective: (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 funcționale: scala limitării neuropatice globale, testul 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; (4) Evaluarea rezultatelor imunoelectroforezei proteinelor serice pentru analiza relației între prezența gamapatiei monoclonale de semnificație necunoscută 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 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.

#### **1.4. Concluzii la capitolul 1**

1. PDIC necesită o atitudine separată atât din partea pacienților, cât și a colaboratorilor medicali, fiind o maladie întâlnită relativ rar, dar cu evoluție clinică imprevizibilă, cu rezoluția totală a simptomelor sau apariția deficitului muscular sau senzitiv progresiv.
2. Majoritatea pacienților cu PDIC au un statut clinic cu dizabilități severe după mai mulți ani de evoluție a maladiei, de aceea ne-am propus să îmbunătățim identificarea subformelor clinice în ceea ce privește prezentarea clinică (atipică față de tipică), cu instituirea cât mai precoce a unei decizii terapeutice.
3. Biopsia de nerv peroneu superficial se realizează doar în cazul polineuropatiilor în care examenul de stimulodectecție nu prezintă argumente de demielinizare, dar evoluția clinică este progresivă, invalidizantă.
4. Corelațiile între parametrii valorilor examenului clinic, testelor funcționale și rezultatele de laborator urmează a fi studiate în lucrarea de față.



## 2. CARACTERIZAREA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE INVESTIGAȚIE

### 2.1.. Materialul și design-ul cercetări

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. Toți pacienții au efectuat examenul electrofiziologic de stimulodetecție. 10 pacienți cu PDIC senzitivă și 10 pacienți cu PDIC tipică au efectuat examenul PESS. S-au preluat de la pacienți spectrul de analize biochimice (nivelul glicemiei, colesterol, markerii hepatici-ALAT,ASAT, bilirubina totală serică, creatinina , ureea serică), examenul microscopic și macroscopic de lichid cefalo-rahidian (LCR). S-a efectuat electroforeza și imunofixarea proteinelor serice. S-a cercetat prezența anticorpilor antimielinici și antiglicolipidici care ar putea juca un rol important în patogenia maladiei. Biopsiile de nerv fibular superficial au fost obținute la nivelul treimii inferioare a porțiunii laterale a gambei, cu anestezie locală. Biopsiile au fost efectuate la 5 pacienți cu PDIC tipică și la 4 pacienți cu PDIC atipică.

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:

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

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

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

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

$Z\beta$  – valoarea tabelară. Când „ $\beta$ ” – 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, gamapatie 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 (Figura.2.1.).

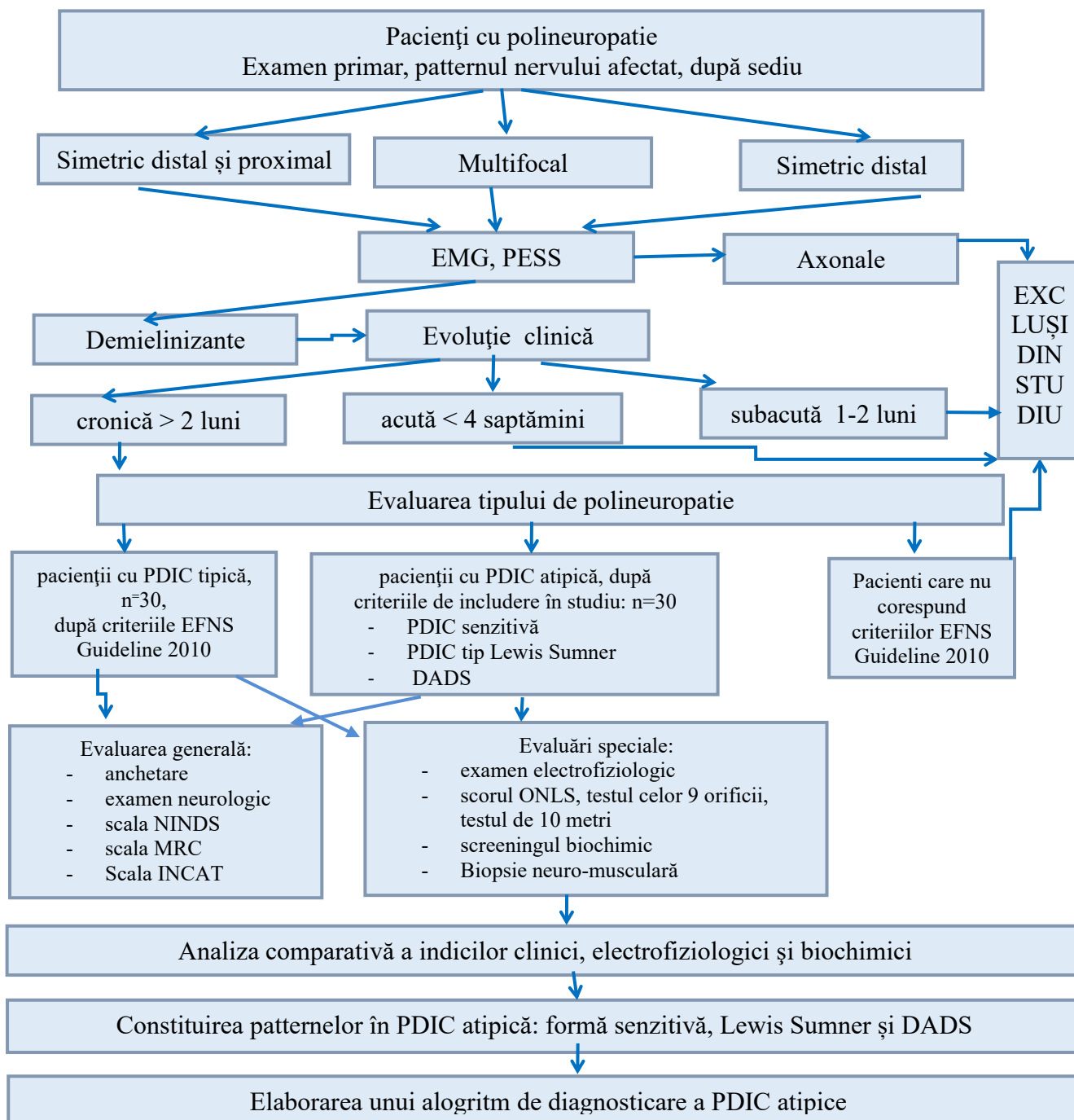


Fig 2.1. Design-ul studiului.

Întru realizarea sarcinilor propuse s-au întocmit fișele medicale ale pacienților. Fișa a inclus datele de pașaport, istoricul maladii, statusul somatic, statusul neurologic. Slăbiciunea

musculară a fost apreciată conform scalei MRC (*Medical Research Council*) [97]. S-a apreciat forța mușchilor pe 6 grupuri de mușchi la nivelul membrelor superioare și 4 grupuri de mușchi la nivelul membrelor inferioare, care sunt importante în neuropatii. Atunci când se depista o discrepanță de cel puțin un grad al scalei MRC în cel puțin doi mușchi diferiți, aceasta a fost considerată ca asimetria slăbiciunii. Gradarea reflexelor osteotendinoase a fost determinată în baza scalei NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*).

## 2.2. Metode de cercetare utilizate în studiu

**Examenul sensibilității.** Sensibilitatea somatică normală este un proces continuu controlat în fiecare clipă de activitate a sistemului nervos. Numai o fracțiune a acestei activități este conștientă și din acest motiv reprezintă obiectul unei cunoașteri precise. Clinicianul trebuie să posede o grilă de evaluare a senzațiilor anormale, care îi dă posibilitatea să evalueze originea cea mai probabilă și să identifice consecințele. Pentru o examinare completă a sensibilității au fost utilizate următoarele tehnici:

- Examinarea sensibilității tactile și la presiune cu monofilamentul Semmes Weinstein;
- Examinarea sensibilității la durere cu neurotips-ul (testul pin-prick);
- Examinarea sensibilității termice cu Tip-Therm-ul;
- Examinarea sensibilității vibratorii cu diapazonul neurologic calibrat Rydel Seiffer, frecvența 128 Hz;
- Examinarea simțului artro-mio-chinetic;
- Examinarea capacității discriminatorii de tip ascuțit-bont cu neurotips-ul.



Figura 2.2. Examinarea sensibilității tactile și la presiune cu monofilamentul Semmes Weinstein.

**Pentru testarea gradului de sensibilitate** la nivelul tegumentului întregului corp s-a utilizat monofilamentul Semmes Weinstein (Fig.2.2.). Mânerul monofilamentului se deschide sub un unghi de 90 grade și se apasă la nivelul tegumentului sub un unghi de 90 grade până acesta se îndoaie și se menține în această poziție circa 2 secunde. Monofilamentul se îndoaie în momentul

în care percepția atinge intensitatea maximă. Pacientul menționează dacă simte sau nu atingerea monofilamentului.



Figura 2.3. Neurotips pentru examinarea sensibilității (testul pin-prick).

**Examinarea sensibilității la durere** s-a efectuat cu neurotips-uri — baghete sterile și de unică folosință prin care se apreciază sensibilitatea la durere față de un stimul ascuțit (Fig.2.3.).

Senzațiile tactile și de durere au fost apreciate în felul următor: 4 — normal; 3 — hipoestezie mai jos de maleole; 2 — hipoestezie mai jos de jumătatea antebrațului/gambei; 1 — hipoestezie mai jos de cot/genunchi; 0 — hipoestezie mai jos de fosa axilară/ligamentul inguinal.



Figura 2.4. Tip-Therm pentru examinarea sensibilității termice.

Pentru examinarea sensibilității termice s-a utilizat Tip-Therm-ul — instrument, asemănător unui creion, realizat din două materiale cu conductibilitate diferită la căldură (metal și plastic), cu geometrie bine definită (Fig.2.4.). La atingerea tegumentului, pacientul simte o diferență subiectivă de temperatură între cald (partea din plastic) și rece (partea metalică). Diferența de temperatură dintre cele două părți ale dispozitivului este de 10°C.

**Examinarea sensibilității vibratorii.** Examinarea sensibilității vibratorii s-a efectuat cu diapazonul neurologic calibrat C128 Rydel Seiffer, ce are capacitate de vibrație cu frecvența de 128 Hz. Sensibilitatea vibratorie și la durere sunt examinate de la nivelul cel mai distal al membrelor spre porțiunea lor proximală. Diapazonul se poziționează la vârful halucelui, nivelul maleolelor,

tuberozității tibiale, crestei iliace, arcului costal, capului metatarsului I, olecranonului. Pacientul anunța momentul când nu mai percepe vibrația [66].

Realizarea măsurătorilor s-a efectuat în poziția orizontală a pacientului cu ochii închiși. Prin ciupirea diapazonului se produce o vibrație intensă care determină vizualizarea ștersă a desenelor în formă de pană de pe amortizatoarele brațului diapazonului 19. Citirea scalei se realizează în momentul în care pacientul va atenționa că nu mai percepe vibrația. Se va înregistra valoarea vizibilă la intersecția celor 2 puncte virtuale în momentul indicat de pacient.

Măsurătorile se repetă de 2 – 3 ori și se utilizează valoarea medie. Valoarea patologică se consideră sub 6/8 la vârsta sub 40 de ani și sub 5/8 la vârsta peste 40 de ani.

Simțul de vibrație a fost determinat utilizând diapazonul, fiind apreciate cantitativ după cum urmează: normal - 4; hipopalestezie mai jos de maleole – 3; hipopalestezie mai jos de cot/genunchi – 2; hipopalestezie mai jos de claviculă, crista iliacă – 1; lipsa percepției – 0.

Examinarea simțului artro-mio-chinetic. Simțul artro-mio-chinetic a fost examinat conform metodelor standard. Pacientul determina direcția deplasării (în sus — în jos) în articulațiile membrelor, începând cu articulațiile falangelor degetelor. Aprecierea cantitativă a simțului artro-mio-chinetic a decurs în felul următor: normal — 2; patologic — 1; absent — 0.

Examinarea capacității discriminatorii de tip ascuțit-bont cu neurotips-ul. Pentru examinarea capacității de discriminare între un stimul ascuțit și unul bont, de asemenea, a fost utilizat neurotips-ul, care prezintă un capăt ascuțit și unul rotunjit din plastic.

Implicarea fibrelor largi în procesul patologic a fost definită prin determinarea simțului de vibrație și artro-mio-chinetic, iar implicarea fibrelor subțiri a fost apreciată după modificarea sensibilității la durere și simțului termic.

**Evaluarea conform scalei NINDS.** În aspectul clinic al tulburărilor neuropatice prezintă importanță examinarea reflexelor osteo-tendinoase. Testarea conform scalei NINDS a permis gradarea răspunsului reflex de la 0 (absent) până la 4 (exacerbat, include clonusurile) (anexa2).

**Touch-Test Two Point Discriminatorul din plastic.** Testează capacitatea de discriminare a senzației tactile la nivelul falangei distale, porțiunea ventrală a indexului, la nivelele mâinii dominante. Este format din două discuri rotative robuste, din material plastic, care sunt îmbinate împreună (Fig 2.5). Vârfurile rotunjite sunt distanțate la intervale standard de testare.



Fig 2.5. Discriminatorul din plastic pentru aprecierea capacității de discriminare.

**Scala INCAT Scorul sumar senzorial (ISS).** ISS (anexa 3) variază de la 0 (senzație normală) la 20 (deficit senzorial cel mai grav) și este compusă din însumarea următoarelor componente ale sensibilității:

- Sensibilitatea la durere membre superioare (valori 0-4)
- Sensibilitatea vibratorie membre superioare (valori 0-4)
- Sensibilitatea la durere membre inferioare (valori 0-4)
- Sensibilitatea vibratorie membre inferioare (valori 0-4)
- Examinarea capacității discriminatorii la nivelul falangei distale a indexului, porțiunea ventrală (valori 0-4)

Evaluarea mai detaliată a funcționalității membrelor superioare și inferioare a fost efectuată cu ajutorul testelor 9-Hole Peg Test (9HPT) / (test celor 9 orificii) și timpul de parcurgere a 10 metri.

Pentru testarea funcționalității mâinilor a fost utilizat testul celor 9 orificii, care se efectuează la mâna dominată și nedominantă (Fig. 2.6). Pacientul plasat la masă, pe care este amplasat containerul, trebuie să introducă 9 piese în 9 orificii, apoi să le scoată, pe rând cu fiecare mână, de câte 2 ori. Aplicarea fiecărui bastonaș în gaură se execută la taimer, consecutiv cu mâna dominant și nedominantă, se înregistrează cel mai bun rezultat din 2 încercări.

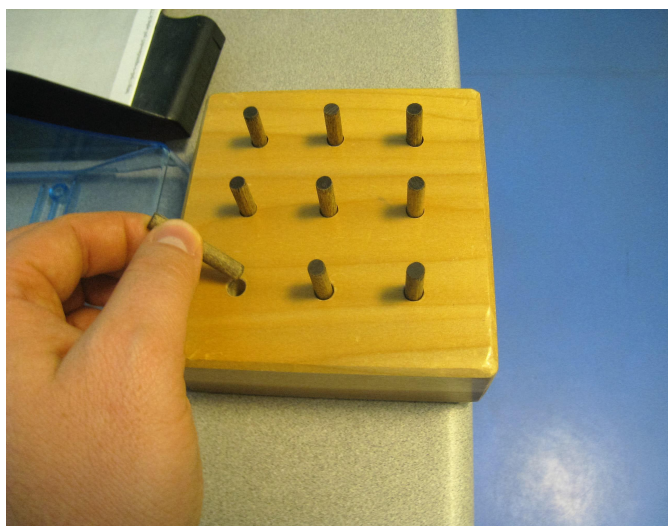


Fig. 2.6. Evaluarea funcționalității conform testului celor 9 orificii

Se solicită pacientului să ia câte un bețișor dintr-un recipient, unul câte unul, și să le pună în găurile de pe placă cât mai repede posibil. Imediat după aceea, pacientul trebuie să scoată bețișoarele din găuri, unul câte unul, și să le pună înapoi în recipient. Marginea cutiei trebuie să fie plasată pe linia mediană a pacientului, cu containerul cu bețișoare orientat spre mâna testată.

Doar mâna evaluată trebuie să efectueze testul. Se permite cu mâna ce nu este evaluată să se țină marginea recipientului, în scopul de a oferi stabilitate.

Scorurile se bazează pe timpul necesar pentru a finaliza activitatea de testare, înregistrate în secunde (tabelul 2.1). Cronometrul ar trebui să fie pornit de la momentul în care participantul atinge primul bețișor până în momentul în care ultimul bețișor este introdus în orificiu. Pentru testare se utilizează o cutie din plastic sau de lemn. Utilajele necesare pentru efectuarea testului celor 9 găuri: o cutie dreptunghiulară ce conține pe una din fețe placă cu găuri. Diametrele găurilor de pe placă trebuie să fie 10 milimetri, adâncimea găurilor- 15 mm, plasate la distanța de 32 milimetri sau 50 milimetri una de alta. Bețișoarele au diametrul de 7 mm și 32 mm lungime.

Tabelul 2.1.Valoarea medie a duratei testului 9 hole peg test în secunde [69]

| 9 hole peg test - testul celor 9 orificii |    |                  |                 |             |            |
|-------------------------------------------|----|------------------|-----------------|-------------|------------|
| Bărbați și femei                          |    |                  |                 |             |            |
| Vârsta                                    | N  | Mediu pe dreapta | Mediu pe stînga | ES -dreapta | ES -stînga |
| 21–25                                     | 41 | 16.41            | 17.5            | 1.65        | 1.73       |
| 26–30                                     | 32 | 16.88            | 17.84           | 1.89        | 2.22       |



|                  |            |              |              |             |             |
|------------------|------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 31–35            | 31         | 17.54        | 18.47        | 2.70        | 2.94        |
| 36–40            | 32         | 17.71        | 18.62        | 2.12        | 2.30        |
| 41–45            | 30         | 18.54        | 18.49        | 2.88        | 2.42        |
| 46–50            | 30         | 18.35        | 19.57        | 2.47        | 2.69        |
| 51–55            | 25         | 18.9         | 19.84        | 2.37        | 3.10        |
| 56–60            | 25         | 20.90        | 21.64        | 4.55        | 3.39        |
| 61–65            | 24         | 20.87        | 21.60        | 3.50        | 2.98        |
| 66–70            | 14         | 21.23        | 22.29        | 3.29        | 3.71        |
| 71+              | 25         | 25.79        | 25.95        | 5.60        | 4.54        |
| <b>Nr. total</b> | <b>314</b> | <b>18.99</b> | <b>19.79</b> | <b>3.91</b> | <b>3.66</b> |

Notă: ES – eroarea standard; n- numărul de voluntari

Funcționalitatea și mobilitatea picioarelor a fost examinată prin metoda *testul celor 10 metri*. Calculul timpului (secunde) s-a efectuat de la inițierea până la sfârșitul distanței. Pacientul este instruit să meargă o distanță de 10 metri (din timp marcată) cel mai rapid posibil. Pacientul poate folosi pentru deplasare un suport (cîrjă, antebrațul cuiva) – aceste detalii trebuie specificate în formularul de examinare. Normativele de parcurgere a testului de 10 metri sunt specificate în tabelul 2.2 ce rezumă rezultatele cercetării lui Bohannon din 1997 –test efectuat pe 279 voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 20-79 ani.

Tabelul 2.2. Valoarea medie a testului de 10 metri în secunde

| Testul de 10 metri |         |       |
|--------------------|---------|-------|
| Vârsta, ani        | Bărbați | Femei |
| 20-30              | 7.1     | 7.09  |
| 30–40              | 6.84    | 7.04  |
| 40–50              | 6.84    | 7.1   |
| 50–60              | 7.1     | 7.1   |

|       |      |      |
|-------|------|------|
| 60–70 | 7.35 | 7.69 |
| 70–80 | 7.51 | 7.89 |

Gradul de dizabilitate este apreciat conform scalei ONLS (Overall Neurological Limitations Scale- Scala Limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice) membre superioare, ONLS membre inferioare și ONLS total (anexa 4).

**Examenul de stimulodetecție.** Cercetările electrofiziologice au fost completate cu examenul de stimulodetecție. S-a utilizat electromiograful „Natus Neurology”, SUA (Fig.2.6.). A fost efectuat examenul de stimulodetecție.



Fig. 2.6. Electromiograful „Natus Neuroloy”, SUA, utilizat pentru cercetările electrofiziologice. Examenul de stimulodetecție a fost efectuat în fibrele motorii ale nervilor median, ulnar, popliteu comun și tibial bilateral și fibrele senzitive ale nervilor median, ulnar și sural conform conduitelor standard (tabelul 2.3).

Examinările au fost efectuate într-o încăpere caldă, temperatura pielii pacientului fiind de cel puțin 35° grade Celsius. Stimularea nervilor motorii sau mixti se efectua cu un electrod de suprafață bipolar, catodul de fiecare dată fiind plasat distal. Răspunsul muscular se înregistrează

cu electrozi standard de suprafață (Medtronic) conform principiului “belly-tendon”, când electrodul activ era plasat pe mușchi, iar electrodul de referință — pe tendonul lui [61]. Pentru fiecare nerv motor au fost studiați următorii indici electrofiziologici: latența distală, amplitudinea potențialului de acțiune muscular compus (PAMC) la stimulare distală și proximală, raportul dintre amplitudinile PAMC proximal și distal, viteza de conducere în fibrele motorii, latența undei-F.

La examinarea nervilor sensori, s-au examinat următorii parametri: latența sensorie, amplitudinea potențialului de acțiune sensoriu, viteza de conducere în fibrele sensorii.

Pentru examinarea conductibilității în fibrele n. median, electrodul activ a fost plasat pe punctul activ al *m. abductor pollicis brevis*, electrodul de referință s-a fixat pe falanga distală a degetului I, pământul este poziționat între electrodul activ și cel de stimulare. Stimularea electrică se aplică în punctul localizat cu 8 cm proximal față de electrodul de înregistrare, între tendoanele mușchilor *flexor carpi radialis* și *palmaris longus*, catodul fiind plasat distal spre electrodul activ. Stimularea proximală se efectuează pe partea medială a spațiului antecubital, lateral față de artera brahială.

Pentru studierea conductibilității în fibrele senzitive s-a aplicat metoda antidromică. Electrozii activi și de referință înelari sunt plasați la nivelul degetelor II-IV pe traiectul n.median, între tendoanele mușchilor *palmaris longus* și *flexor carpi radialis*. Stimulările electrice se efectuează la nivelul palmei sau porțiunii distale ale antebrațului [80, 81].

La examinarea conductibilității în fibrele motorii ale nervului ulnar, electrodul activ este plasat în punctul activ al *m. abductor digiti minimi*. Electrodul de referință este amplasat pe degetul V. Pământul se fixează între locul de stimulare și electrozii de înregistrare. Stimularea se aplică cu 8 cm proximal față de electrodul activ de înregistrare, de asupra tendonului *m. flexor carpi ulnaris*. Apoi nervul este stimulat distal și proximal față de canalul nervului ulnar la nivelul articulației cubitale [61].

Pentru examenul conductibilității în fibrele senzitive ale nervului ulnar, de asemenea, a fost aplicată metoda antidromică. Electrozii activi și de referință înelari plasați în jurul degetelor IV sau V de asupra tendonului *m. flexor carpi ulnaris*. Pământul este fixat între electrozii de stimulare și înregistrare. Stimularea se efectuează cu catodul poziționat la baza degetului.

La examenul n. popliteu comun, electrodul activ a fost plasat de *asupra m. extensor digitorum brevis*. Electrodul de referință este fixat pe degetul V. Stimularea distală se face din punctul

localizat la circa 8 cm proximal pe tendonul *m. tibial anterior*. Proximal nervul este stimulat sub capul fibulei. În cele din urmă stimulare se face și de pe partea laterală a fosei poplitee.

La examenul nervului tibial, înregistrarea se efectuează de pe partea medială a plantei de pe *m. abductor hallucis*. Electrocul de referință se fixează pe degetul mare. Stimularea electrică distală se va face din punctul localizat cu 1 cm după maleola medială pe traiectul n. tibial la distanța de 8 cm de electrocul de înregistrare. Punctul proximal de stimulare este localizat în fosa poplitee la intersecția dintre treimea laterală și două treimi mediale.

Pentru examenul conductibilității în fibrele senzitive ale n.sural, s-a utilizat metoda antidromică de examinare. Electrocul activ se plasează posterior și ceva mai jos de maleola laterală a fibulei. Electrocul de referință se plasează cu 3 cm mai distal. Pământul se fixează între catod și electrocul activ de înregistrare. Stimularea se aplică pe partea posterioară a treimii inferioare a gambei la o distanță de 10 — 14 cm de electrocul activ [60].

Blocul de conducere s-a considerat atunci, când a fost determinată o diferență de cel puțin 50% dintre amplitudinea potențialului de acțiune muscular compus, obținut după stimulare proximală față de amplitudinea potențialului, înregistrat după stimulare distală.

Tabelul 2.3. Valorile normale ale examenului de stimulodetecție [60]

| Parametrul                        | n. median                  | n. ulnar                   | n. peronier                | n. tibial | n. sural                |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|-------------------------|
| Latenta distală                   | < 4,5 ms<br>(dist. 6,5 cm) | < 3,5 ms<br>(dist. 6,5 cm) | < 5,7 ms<br>(dist. 7,5 cm) | < 5,7 ms  | -                       |
| Amplitudinea distală              | > 4,2 mV                   | > 5,6 mV                   | > 2,2 mV                   | > 2,8 mV  | -                       |
| Amplitudinea proximală            | > 4,2 mV                   | > 5,6 mV                   | > 2,2 mV                   | > 2,8 mV  | -                       |
| Viteza de conducere motorie       | > 49 m/s                   | > 49 m/s                   | > 41 m/s                   | > 41 m/s  | -                       |
| Unda – F                          | < 31,0 ms                  | < 31,0 ms                  | < 56,0 ms                  | < 56,0 ms | -                       |
| Timpul central motor de conducere | < 8,5 ms                   | < 8,5 ms                   | < 18,5 ms                  | < 18,5 ms | -                       |
| Latenta senzorială                | < 2,2 ms<br>dist. 8,0 cm   | < 2,2 ms<br>dist. 8,0 cm   | -                          | -         | < 4,2 ms<br>dist. 12 cm |

|                                |          |          |   |   |          |
|--------------------------------|----------|----------|---|---|----------|
| Amplitudinea senzorială        | > 40 mcV | > 20 mcV | - | - | > 5 mcV  |
| Viteza de conducere senzorială | > 55 m/s | > 55 m/s | - | - | > 45 m/s |

Notă: ms- milisecunde; m/s –metri pe secundă; cm- centimetri; mV- milivolți; mcV- microvolți

### **Tehnica efectuării biopsiei de nerv peroneu superficial și prepararea bioptatului**

Biopsiile de nerv peroneu superficial au fost obținute la nivelul treimii inferioare a porțiunii laterale a gambei, cu anestezie locală (Fig. 2.7).

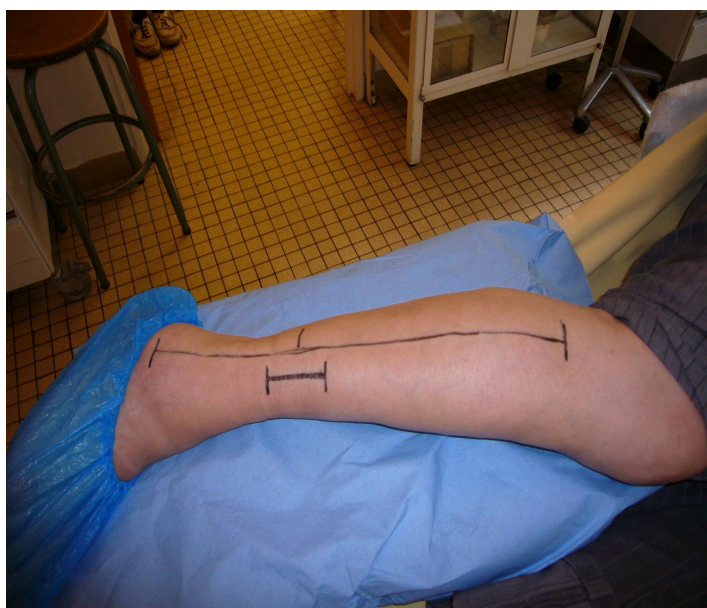


Fig 2.7. Marcarea câmpului operator pentru efectuarea biopsiei

Biopsia de nerv peroneu superficial trebuie efectuată în condiții sterile și anestezie locală de către un chirurg experimentat. Este important să evităm compresia sau supraîntinderea fibrei nervoase în timpul secționării. Fragmentul prelevat trebuie să aibă o lungime de cel puțin 2.5 cm pentru a putea efectua toate cercetările necesare la nivel microscopic (Fig. 2.8).



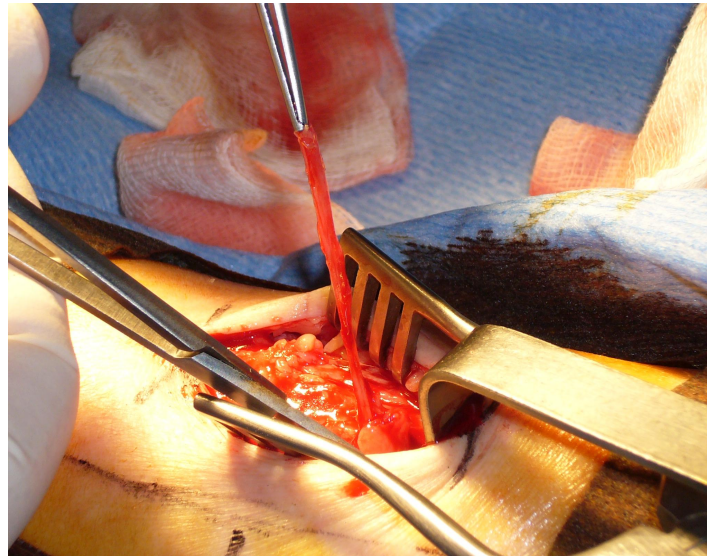


Fig 2.8. Decelarea fragmentului de nerv peroneu superficial.

Segmentul de nerv prelevat se împarte în 3 fragmente: 1. fixare în paraformaldehidă; 2. fixare în glutaraldehidă; 3. înghețare în izopentan cu nitrogen lichid și păstrate la temperatura de -80 de grade Celsius – pentru cercetări imunohistologice (Fig 2.11). Proporțiile fragmentelor prelevate pentru fiecare procedură în parte sunt arătate în desenul de mai jos, de la dreapta la stânga, conform ordinii descrise mai sus (figura 2.9). Osmolaritatea, pH-ul și temperatura fixativelor trebuie optimizate pentru a exclude artefactele.

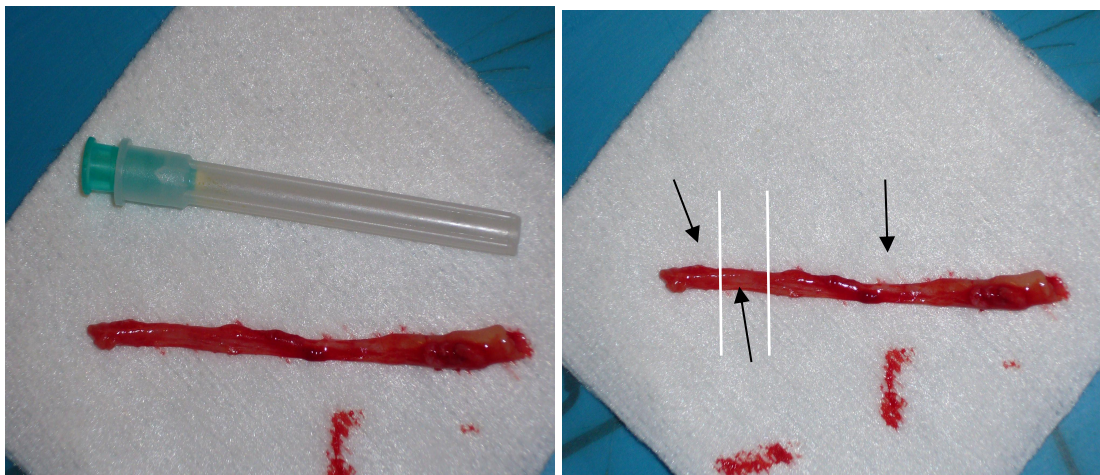


Fig 2.9. Dimensiunile fragmentului de nerv fibular și partajarea pentru investigații ulterioare.

Secțiunile de nerv peroneu superficial cu grosimea de 1 micromilimetru sunt obținute în urma secționării cu criostatul Leica model 3050S (Fig. 2.10).



Fig 2.10. Criostatul Leica 3050S.

Din fragmentele de nerv fixate în glutaraldehidă se prepară secțiunile semifine în modul următor: fragmentul de nerv este fixat în 2%- glutaraldehidă, apoi fixat în 1% tetroxide de osmium și dehidrată cu acetonă. Fragmentul de nerv este apoi impregnat cu Epon și polimerizat la 60 de grade pentru 24 de ore. Secțiunile transversale de nerv peroneu superficial cu grosimea de 1 micromilimetru sunt fixate cu albastru de toluidină – compomentele țesutului sunt albastre, iar teaca de mielină este de un albastru închis.



Fig 2.11. Fixarea fragmentului de nerv în azot lichid.

Din fragmentul fixat în paraformaldehidă se prepară secțiuni longitudinale. Secțiunile fixate în paraformaldehidă sunt colorate cu hematoxilină-eozină, Mason – Tricrome și roșu de congo.

Secțiunile de nerv ne oferă informație relevantă despre multiple patologii: vasculită necrozantă, amiloidoză, sarcoidoză, infecție și inflamație (însoțită sau nu de demielinizare), diferite tipuri de tumori etc. Secțiunile longitudinale și transversale fixate în parafină și colorate cu hematoxilina-eozină se studiază în primul rând după efectuarea biopsiei de nerv.

### **Metode biochimice de laborator**

Sângele venos, în cantitate de 3-5 ml, a fost colectat din antebrațul pacientului, în poziție verticală ori orizontală, fără a lua dejunul. Materialul biologic a fost supus centrifugării și căpătat serul sanguin.

Principiile de efectuare a screeningului biochimic:

1. Concentrația glucozei în serul sanguin a fost determinată prin aplicarea metodei fermentative.
2. Concentrația ALAT, ASAT în serul sanguin a fost examinată cu ajutorul metodei cinetice.
3. Pentru a afla nivelul de colesterol, s-a utilizat metoda cinetică, cu *testul fotometric enzimatic*.
4. Nivelul trigliceridelor în serul sanguin a fost stabilit prin metoda cinetică colorimetrică, enzimatică, cu glicerol — 3 — phosphate — oxidase.
5. Pentru a evalua concentrația hormonilor glandei tiroide s-a efectuat metoda radioimună – RIA cu substanță radioactivă I125.

### **Metoda determinării anticorpi-antiganglioide**

S-au utilizat stripuri speciale, alcătuite dintr-o membrană pe care sunt trasate 13 linii diferite corespunzătoare diverselor autoantigene – o linie servește drept control pozitiv iar celelalte 12 conțin următoarele ganglioide înalt purificate: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b și sulfatide. În cursul primei etape de incubare autoanticorpii din proba pacientului se leagă de antigenele țintă immobilizate la nivelul membranei (faza solidă). După o etapă de spălare, strip-ul este incubat cu 2 soluții de conjugat (anti-IgG și respectiv anti-IgM uman) marcat cu peroxidază. Conjugatul se va atașa la porțiunea IgG și/sau IgM a complexului antigen-anticorp. După îndepărtarea prin spălare a conjugatului nelegat se adaugă substratul – tetrametilbenzidină. Dacă este prezent conjugatul legat, peroxidaza va transforma soluția incoloră a substratului într-o linie de precipitare corespunzătoare autoantigenului țintă de pe strip. După o etapă de uscarea, vor fi vizualizate și interpretate benzile obținute.



Valori de referință – anticorpi anti-gangliozide: GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b și sulfatide – negative.

### **Anticorpi antiglicoproteină asociată mielinei (anti-MAG)**

Anticorpul anti-MAG sunt de obicei asociați cu prezenta gamapatiilor monoclonale IgM (în proporție de 50%).

Metoda de detectare – imunofluorescență indirectă.

Valori de referință - anticorpi anti-MAG – negativi.

### **Electroforeza proteinelor serice cu imunofixare**

În mod clasic, detectarea și identificarea gamapatiilor monoclonale se face prin electroforeza proteinelor cu imunofixare care combină separarea electroforetică în gel de agaroză a proteinelor cu imunoprecipitare, folosind antiseruri monospecifice față de lanțurile grele și ușoare individuale. Astfel, se obțin rezultate rapide, ușor de interpretat. În timp ce apariția componentelor policlonale se datorează activității mai multor tipuri de clone de limfocite B, gamapatiile monoclonale rezultă ca urmare a proliferării unei singure clone celulare B.

### **Principiul metodei**

Electroforeza proteinelor serice/urinare în gel de agaroză cu imunofixare se bazează pe vizualizarea pe gel a benzilor corespunzătoare proteinelor specifice, prin formarea complexului antigen-anticorp, după separarea fracțiilor prin electroforeză.

Stripurile de imunofixare sunt din gel agar și au șase “piciorușe”: primul este alocat proteinelor totale care se separă în urma migrației electroforetice, celelalte sunt tratate cu antiseruri care se leagă specific de imunoglobulinele umane IgG, IgA, IgM – lanțuri grele, și kappa, lambda – lanțuri ușoare.

Valori de referință - probele de ser/ urină normale nu conțin componentă monoclonală.

### **Potențiale evocate somato-senzoriale**

10 pacienți cu PDIC senzitivă și 10 pacienți cu PDIC tipică au efectuat PESS în conformitate cu procedurile standard. Stimularea electrică transcutanată a fost aplicată la nivelul nervului median la încheietura mâinii și a nervului tibial la glezne, iar răspunsul nervilor periferici a fost înregistrat la nivelul cotului (nervul median) și fosa poplitee (nervul tibial). Pentru membrul superior, electrozii de înregistrare au fost plasați la nivelul fosei suprascapulare (punctul Erb / N9), asupra procesului spinos la a șaptea vertebră cervicală (N13), iar la nivelul craniului, în proiecția zonei somato-parietale a cortexului contralateral stimulării periferice. Pentru membrele inferioare, electrozii de înregistrare au fost plasați pe procesul spinos la al vertebrei lombare L4 (N18) și vertebrei toracale T12 (N22), iar la nivelul cortexului, 2 cm posterior de vertex.

Referințele au fost adaptate în mod corespunzător acest scopuri, cu anozii anteriori (porțiunea anterioară a gâtului, ombilic) pentru răspunsurile senzitive a coloanei vertebrale, și anozii rostrali pentru răspunsurile periferice proximale [frontală (Fz) pentru punctul Erb, vertebra toracală D12 pentru L4 [37]. Au fost obținute latențele de conducere distale, proximale și radiculare, precum și diferențele de latențe N5-N9 (timpul de conducere distal) și N9-N13 (timpul de conducere radicular) în membrele superioare și N8-N18 (timpul de conducere distal) și N18-N22 (timpul de conducere radicular) la nivelul membrelor inferioare, care au fost măsurate și ajustate în funcție de înălțimea pacientului pentru a evalua timpul de conducere segmentar. Valorile obținute au fost comparate cu valorile normale, în funcție de limita inferioară a 3 deviații standard. PESS au fost considerate sugestive pentru un proces demielinizant proximal atunci când au relevat: (i) o creștere semnificativă a duratei radiculare de conducere comparativ cu timpul normal de conducere distal în cel puțin un nerv și/ sau (ii) absența N9 /N18 sau N13 /N22 și / sau întârzierea latențelor proximale (N9 sau N18), cu un timp normal de conducere distal în cel puțin 2 nervi [35].

### **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  $\chi^2$  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 coeficientul 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  $\beta$ ) 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  $p \leq 0,05$ .

Corelația este considerată puternică sau slabă în funcție de valorile obținute:  $r = 0,1-0,3$  – corelație slabă;  $r = 0,4-0,7$  – corelație medie;  $r = 0,7-0,9$  – corelație puternică (unde  $r$  –este coeficient de corelație).

Veridicitatea rezultatelor cercetării efectuate a fost asigurată prin:

- acumularea datelor clinice și paraclinice de la pacienții cu PDIC tipică și PDIC atipică (perioada de efectuare: anii 2010 — 2015);
- aplicarea metodelor clinico-epidemiologice, clinico-statistice și matematico-statistice în cercetarea eșantioanelor selectate și evaluarea rezultatelor obținute.

La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice, precum:

- sistematizarea materialului faptic brut, realizat prin procedee de centralizare și grupare statistică, după parametri și niveluri, în urma cărora s-au obținut indicatorii primari și seriile de date statistice;
- calcularea indicatorilor derivați în funcție de forma de repartizare cu exceptarea valorilor excepționale, și anume: indicatorii centrali, dispersiei și variației, indicatorii intensivi și extensivi, coeficientul  $\chi^2$  Pearson;
- măsurarea gradului de intensitate a legăturilor statistice, s-a efectuat folosind coeficientul de corelație;
- în raport cu totalul invalidității din populația monitorizată într-o anumită perioadă și se raportează la 100;
- pentru prezentarea rezultatelor obținute au fost utilizate diferite tipuri de tabele și diagrame.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție și de raport. Etapa prelucrării datelor s-a îmbinat cu analiza acestora.

## **2.4. Concluzii la capitolul 2**

1. Studiul dat este unul retrospectiv-descriptiv, transversal. Criteriile de selectare ale pacienților au fost bine definite, iar loturile de studiu au fost comparabile.
2. A fost creat designul studiului, tactica de examinare clinică și paraclinică a pacienților selectați. A fost elaborată o anchetă specifică pentru colectarea datelor.
3. Studiul clinic și neurofiziologic a fost efectuat pe un lot de 60 persoane, divizat în 2 loturi de cercetare: pacienți cu PDIC atipică -30 și pacienți cu PDIC tipică -30 persoane.

4. Studiul a fost axat pe determinarea particularităților clinice și neurofiziologice ale pacienților cu PDIC atipică comparativ cu pacienții cu PDIC tipică.

5. Întru realizarea obiectivelor propuse în studiu am aplicat metode științifice moderne de cercetare în asociere cu prelucrare statistică adecvată, ce a permis realizarea sarcinilor propuse în cercetare.

6. Pentru indicii cantitativi evaluați au fost calculate media aritmetică și eroarea medie.

Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice a fost apreciată cu ajutorul criteriului  $X^2$  Pearson.

### 3. CARACTERISTICA PACIENȚILOR EXAMINAȚI ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE DE AFECTARE ÎN CADRUL POLINEUROPATIILOR DEMIELINIZANTE INFLAMATORII CRONICE ATIPICE ȘI TIPICE

#### 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).

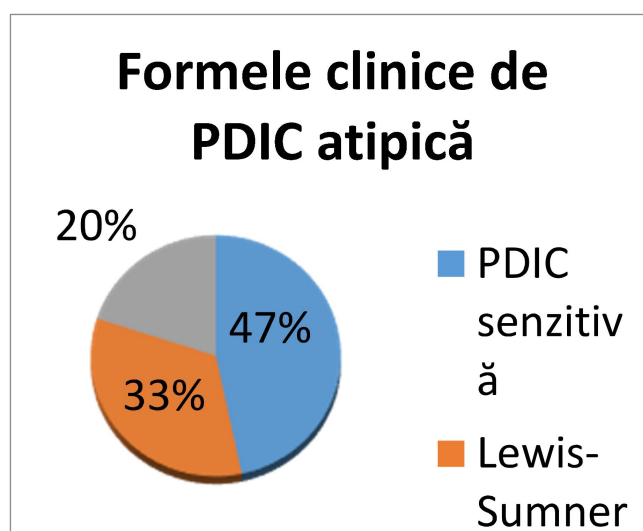


Fig 3.1. Diagrama structurii formelor atipice de PDIC.

Pacienții au fost incluși în studiu în baza criteriilor de includere stipulate mai sus.

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%) ( $p>0.05$ ).

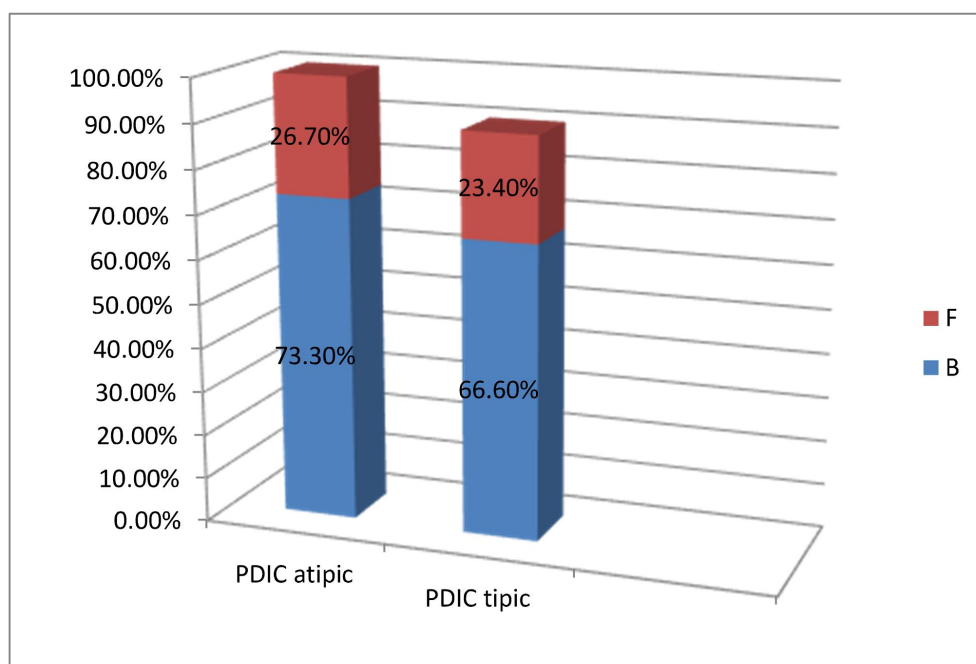


Figura 3.2. Structura pacienților cu PDIC tipică și PDIC atipică în funcție de sex.

Raportul bărbați:femei pentru PDIC atipică a constituit 2,75:1,0, fiind reconfirmat și în cadrul PDIC tipică – 2,0:1.0 (Fig 3.2). Vârsta medie a pacienților cu PDIC atipică incluși în studiu a constituit: vârsta medie 61,83 ani $\pm$ 2,19 ani, cu valori minimum – 35 ani și maximum – 79 ani (criteriul Mann- Whitney –  $p= 0,27$  – statistic nesemnificativ). 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% cu vârsta de peste 70 de ani. Debutul maladiei s-a constatat la vârsta între 25 și 71 ani, în mediu la 53,57 ani $\pm$ 2,36 ani. Durata maladiei a variat de la 12 luni până la 228 luni (19 ani), media constituind 99,2 $\pm$ 10.9 luni - 9 ani (criteriul Mann- Whitney –  $p= 0,12$  – statistic nesemnificativ).

Analiza grupei pacienților cu PDIC tipică, denotă faptul că vârsta medie a acestor pacienți a constituit 58,5 ani  $\pm$ 2,32 ani, extremele fiind cuprinse în limitele de la 31 până la 81 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. Debutul maladiei în grupul cu PDIC tipică în mediu a fost stabilit la 51,23 ani $\pm$ 2,41 cu valori minimum – 20 ani și maximum – 75 ani. Durata maladiei a variat de la 12 luni (1 an) până la 324 luni (27ani), media constituind 122 $\pm$ 13,9 luni (10 ani) (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Distribuirea pacienților cu PDIC atipică și PDIC tipică după vârstă, sex și durata maladiei  $M \pm ES$

| Indicii consemnați         |         | PDIC atipic, n=30 |                    | PDIC tipic, n=30 |                    | P     |
|----------------------------|---------|-------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|
|                            |         | Abs.              | $P_1 \pm ES_1(\%)$ | Abs.             | $P_2 \pm ES_2(\%)$ |       |
| 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 maladiei, luni    |         | 99,2 $\pm$ 10.9   |                    | 122 $\pm$ 13,9   |                    | >0.05 |

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

Pacienții au relatat un factor declanșator în relație cu debutul simptomelor doar în 5 cazuri (1 caz-sarcina, 1 caz- contact cu substanțe chimice, 3 cazuri- stres), restul 55 de pacienți nu relatează un factor posibil declanșator al maladiei.

Evoluția maladiei în cele 2 loturi nu s-a deosebit din punct de vedere statistic. În lotul cu PDIC tipică: a. evoluție progresivă- 13 pacienți (43,3%) în PDIC atipică și 18 pacienți (60%) în PDIC tipică; b. evoluție staționară- 13 (43,3%) pacienți în PDIC atipică (10 pacienți din contul PDIC senzitive) și 6 pacienți (20%) în PDIC tipică; c. evoluție în pusee: 4 (13.4%) pacienți în PDIC atipică și 6 pacienți (20%) în PDIC tipică.

### 3.2 Rezultatele evaluării obiective a pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică atipică și tipică

#### Simptome negative la pacienții cu PDIC tipică și PDIC 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 tabelul de mai jos 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 afectare preponderent a fibrelor senzitive (PDIC senzitivă și DADS formează practic 69% din totalul pacienților cu PDIC atipică), afectarea forței 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.

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.2 și figura 3.3.

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

| Simptome negative    | PDIC tipică, n=30 |                | PDIC atipică, n=30 |        |
|----------------------|-------------------|----------------|--------------------|--------|
|                      | abs               | X <sup>2</sup> | abs                | P      |
| Senzație de amorțire | 26                | 0.741          | 28                 | >0,05  |
| Slăbiciune musculară | 28                | 17.33          | 13                 | <0,001 |
| Dificultate la mers  | 26                | 19.8700        | 9                  | <0,001 |
| Ataxie               | 24                | 4,8            | 16                 | <0,028 |

Notă: n-numărul absolut de pacienți, X<sup>2</sup>-criteriul Pearson, abs.-cifre absolute.

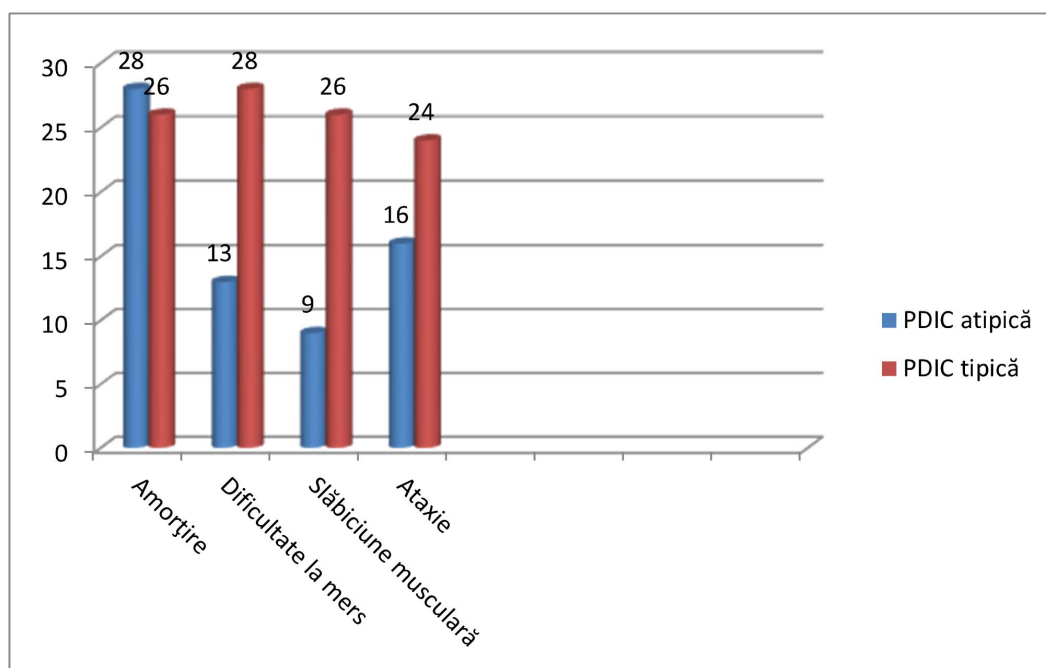




Figura. 3.3. Frecvența simptomelor negative la pacienții cu PDIC atipică și tipică.

### Simptome pozitive la pacienți cu PDIC tipică și PDIC atipică

Simptome pozitive la pacienții cu PDIC tipică au fost înregistrate la 16 pacienți și la 11 pacienți cu PDIC atipică (tabelul 3.3). Simptomele pozitive în lotul cu PDIC tipică au fost structurate în felul următor: durerea a fost confirmată de 7 pacienți, fiind caracterizată ca arsură. Senzații de înțepături au prezentat 3 pacienți, furnicăture – 7 pacienți, constricții – 10 pacienți, crampe - 10 pacienți, fasciculații au fost înregistrate la 5 pacienți.

Tabelul 3.3. Frecvența simptomelor pozitive la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Simptome pozitive | PDIC tipică, n=30 |                | PDIC atipică, n=30 |       |
|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|-------|
|                   | abs               | X <sup>2</sup> | abs                | p     |
| Durere            | 7                 | 1,920          | 3                  | >0,05 |
| Înțepături        | 3                 | 0,218          | 2                  | >0,05 |
| Furnicăture       | 7                 | 0              | 7                  | >0,05 |
| Constricții       | 10                | 3,354          | 4                  | >0,05 |
| Crampe            | 10                | 2,963          | 6                  | >0,05 |
| Fasciculații      | 5                 | 2,364          | 1                  | >0,05 |

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

Au fost înregistrate următoarele simptome pozitive la pacienți cu PDIC, formă atipică. Senzația de durere a fost prezentă la 3 pacienți cu PDIC atipică cu caracter de arsură. În lotul I s-au înregistrat: înțepături - 2 cazuri, furnicăture - 7 cazuri, constricții – 4 cazuri, crampe – 6 cazuri, fasciculații - 1 caz clinic. Se observă că simptome pozitive sunt mult mai rare decât cele negative și predomină constricțiile și crampele - 1/3 din pacienții cu PDIC tipică (Fig 3.4).

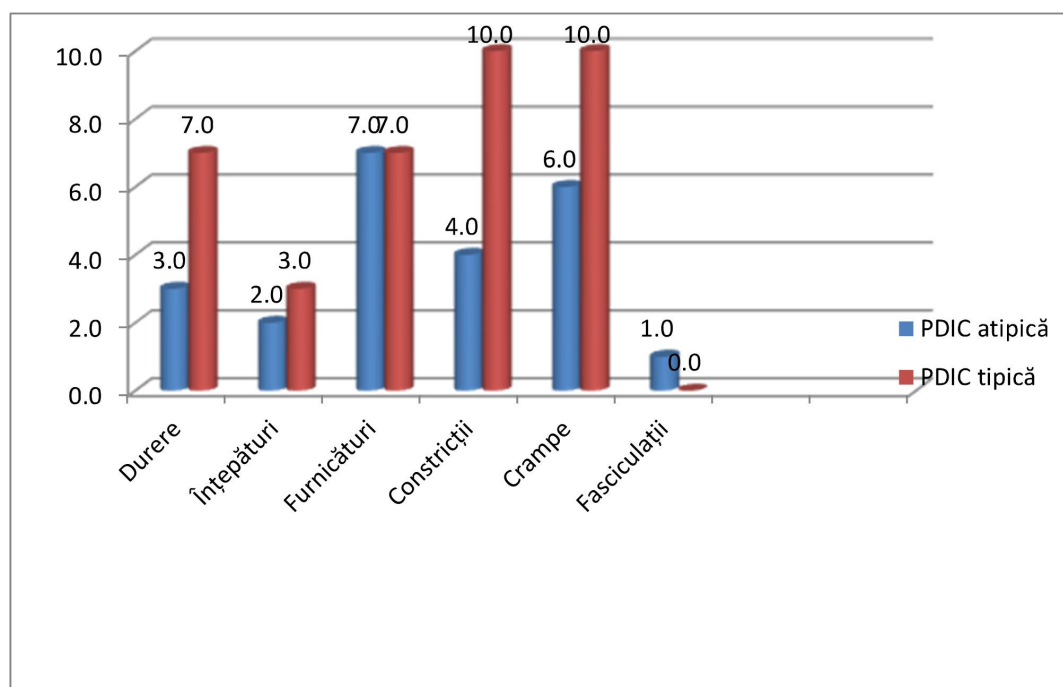


Fig 3.4. Frecvența simptomelor pozitive la pacienții cu PDIC atipică și tipică.

### 3.2. Rezultatele evaluării obiective a pacienților 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).

Pentru evaluarea manifestărilor neuropatice, o deosebită atenție s-a acordat determinării tulburărilor motorii, gradării forței musculare și reflexelor tendinoase. În conformitate cu design-ul studiului, pacienții cu PDIC tipică și PDIC atipică au fost examinați conform scalei MRC pentru testarea musculară manuală și scorul NINDS, pentru testarea reflexelor osteo-tendinoase.

**Evaluarea forței musculare.** A fost apreciată funcția la 10 grupuri de mușchi conform scalei MRC, scorul total maximal posibil fiind de 100 de puncte. Evaluarea forței musculare în diferite grupe de mușchi la pacienții cu PDIC tipică, în comparație cu forța musculară la pacienții cu PDIC atipică este prezentată în tabelul 3.4.

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.

S-au înregistrat și diferențe pentru grupe particulare de mușchi. Forța musculară la pacienții cu PDIC atipică s-a dovedit a fi mai mare în cazul mușchilor distali ai membrelor superioare (mușchii ce execută apucarea) și membrelor inferioare (flexia dorsală a piciorului, inversia piciorului, eversia piciorului, extensorul lung al halucelui). Diferența cea mai clară a fost determinată pentru mușchii ce efectuează extensia pumnului, flexia dorsală a piciorului, inversia piciorului ( $p < 0,001$ ).

Tabelul 3.4. Evaluarea forței musculare la pacienții cu PDIC atipică în comparație cu PDIC tipică

| Grupul muscular                                                                                                  | <i>MRC 0</i> | <i>MRC 1</i> | <i>MRC 2</i> | <i>MRC 3</i> | <i>MRC 4</i> | <i>MRC 5</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>M. interossei dx. PDIC atipic<br/>n=30 (<math>X^2</math> -16,833, <math>p=0,002</math>)</b>                   | 0            | 1            | 0            | 1            | 11           | 17           |
| <b>M. interossei dx. PDIC tipic<br/>n=30</b>                                                                     | 0            | 0            | 2            | 7            | 17           | 4            |
| <b>M. interossei sin. PDIC atipic<br/>n=30 (<math>X^2</math> -16,494, <math>p=0,001</math>)</b>                  | 0            | 0            | 1            | 3            | 8            | 18           |
| <b>M. interossei sin. PDIC tipic<br/>n=30</b>                                                                    | 0            | 0            | 2            | 7            | 18           | 3            |
| <b>Extensia degetelor dx. PDIC<br/>atipic n=30 (<math>X^2</math> -8,632<br/><math>p=0,013</math>)</b>            | 0            | 0            | 0            | 0            | 6            | 24           |
| <b>Extensia degetelor dx. PDIC<br/>tipic n=30.</b>                                                               | 0            | 0            | 0            | 4            | 12           | 14           |
| <b>Extensia degetelor sin. PDIC<br/>atipic n=30 (<math>X^2</math> -10,435,<br/><math>p=0,015</math>)</b>         | 0            | 0            | 0            | 2            | 5            | 23           |
| <b>Extensia degetelor sin. PDIC<br/>tipic n=30.</b>                                                              | 0            | 0            | 1            | 3            | 15           | 11           |
| <b>Extensor comun al pumnului<br/>dx. PDIC atipic n=30 (<math>X^2</math> -<br/>12,606, <math>p=0,002</math>)</b> | 0            | 0            | 0            | 0            | 2            | 28           |
| <b>Extensor comun al pumnului</b>                                                                                | 0            | 0            | 0            | 4            | 10           | 16           |

|                                                                                                    |   |   |   |   |    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|----|----|
| dx. PDIC tipic n=30                                                                                |   |   |   |   |    |    |
| Extensor comun al pumnului<br>sin. PDIC atipic n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -<br/>15,216, p=0,001</b> ) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0  | 28 |
| Extensor comun al pumnului<br>sin. PDIC tipic n=30                                                 | 0 | 0 | 0 | 5 | 10 | 15 |
| Biceps dx. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -7,954, p=0,005</b> )                            | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 28 |
| Biceps dx. PDIC tipic n=30                                                                         | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 19 |
| Biceps sin. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -6,161, p=0,046</b> )                           | 0 | 0 | 0 | 0 | 3  | 27 |
| Biceps sin. PDIC tipic n=30                                                                        | 0 | 0 | 0 | 1 | 10 | 19 |
| Triceps dx. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -4,320, p=0,038</b> )                           | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 28 |
| Triceps dx. PDIC tipic n=30                                                                        | 0 | 0 | 0 | 0 | 8  | 22 |
| Triceps sin. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -2,783, p=0,095</b> )                          | 0 | 0 | 0 | 0 | 3  | 27 |
| Triceps sin. PDIC tipic n=30                                                                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 8  | 22 |
| Deltoid dx. PDIC atipic<br>n=30( <b>X<sup>2</sup> -6,461, p=0,04</b> )                             | 0 | 0 | 0 | 0 | 1  | 29 |
| Deltoid dx. PDIC tipic n=30                                                                        | 0 | 0 | 0 | 1 | 7  | 22 |
| Deltoid sin. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -4,320, p=0,038</b> )                          | 0 | 0 | 0 | 0 | 2  | 28 |
| Deltoid sin. PDIC tipic n=30                                                                       | 0 | 0 | 0 | 0 | 8  | 22 |
| Psoas dx. PDIC atipic n=30 ( <b>X<sup>2</sup><br/>-9,323, p=0,009</b> )                            | 0 | 0 | 0 | 1 | 3  | 26 |
| Psoas dx. PDIC tipic n=30                                                                          | 0 | 0 | 0 | 4 | 11 | 15 |
| Psoas sin. PDIC atipic n=30<br>( <b>X<sup>2</sup> -10,850, p=0,004</b> )                           | 0 | 0 | 0 | 1 | 3  | 26 |
| Psoas sin. PDIC tipic n=30                                                                         | 0 | 0 | 0 | 3 | 13 | 14 |
| Ischio-jambieri dx. PDIC atipic<br>n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -5,991, p=0,050</b> )                   | 0 | 0 | 0 | 1 | 2  | 27 |

|                                                                                       |   |   |   |   |    |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|----|----|
| Ischio-jambieri dx. PDIC tipic<br>n=30                                                | 0 | 0 | 0 | 3 | 8  | 19 |
| Ischio-jambieri sin. PDIC atipic<br>n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -5,154, p=0,161</b> )     | 0 | 0 | 0 | 1 | 2  | 27 |
| Ischio-jambieri sin. PDIC tipic<br>n=30                                               | 0 | 0 | 1 | 2 | 7  | 20 |
| Tibial anterior dx. PDIC atipic<br>n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -37,383, p=0,001</b> )     | 0 | 0 | 2 | 0 | 2  | 26 |
| Tibial anterior dx. PDIC tipic<br>n=30                                                | 1 | 0 | 3 | 8 | 15 | 3  |
| Tibial anterior sin. PDIC tipic<br>n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -35,803, p=0,001</b> )     | 0 | 0 | 0 | 1 | 3  | 26 |
| Tibial anterior sin. PDIC tipic<br>n=30                                               | 1 | 0 | 4 | 8 | 14 | 3  |
| Gastrocnemieni dx. PDIC<br>atipic n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -32,919,<br/>p=0,001</b> )  | 0 | 0 | 0 | 1 | 0  | 29 |
| Gastrocnemieni dx. PDIC<br>tipic n=30                                                 | 1 | 1 | 1 | 1 | 18 | 8  |
| Gastrocnemieni sin. PDIC<br>atipic n=30 ( <b>X<sup>2</sup> -28,667,<br/>p=0,001</b> ) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1  | 28 |
| Gastrocnemieni sin. PDIC<br>tipic n=30                                                | 1 | 1 | 1 | 2 | 17 | 8  |

Notă: m- mușchii, n-numărul absolut de pacienți, devieri statistice concludente  $p < 0.05$ ; X<sup>2</sup>-criteriul Pearson; dx.-dreapta; sin.-stînga.

Am calculat scorul total MRC, MRC total membre stîngi și membre drepte pentru PDIC tipică și atipică, și am obținut următoarele rezultate:

- MRC total PDIC tipică -85.9 comparativ cu MRC total PDIC atipică -96,47
- MRC total membre drepte PDIC tipică -43.07 comparativ cu MRC total PDIC atipică -48,43

- MRC total membre stîngi PDIC tipică -42.83 comparativ cu MRC total PDIC atipică - 48.03

Rezultatele statistice de apreciere a scorului MRC în cele 2 loturi de pacienți:

- MRC total - Criteriul Mann- Whitney –  $p < 0,001$  – statistic semnificativ
- MRC membre drepte - Criteriul Mann- Whitney –  $p < 0,001$  – statistic semnificativ
- MRC membre stîngi - Criteriul Mann- Whitney –  $p < 0,001$  – statistic semnificativ

**Evaluarea pacienților conform scalei NINDS.** În aspectul clinic al tulburărilor neuropatice, importanță prezintă examinarea reflexelor osteo-tendinoase. Testarea conform scalei NINDS, a permis gradarea răspunsului reflex de la 0 (absent) până la 4 (exacerbat, include clonusurile). Valorificăm expresia reflexelor osteotendinoase la pacienții cu PDIC atipică, acestea fiind diminuate: 5 cazuri (17,0%) - reflexul achilian, 9 cazuri (30%) - reflexul rotulian, 6 cazuri (20,0%) - reflexul supinator, 5 cazuri (17%) - reflexul triceps și 11 cazuri (37%) – reflexul biceps. Lipsa reflexului achilian s-a determinat la 22 de pacienți, reflexele rotuliene au fost absente la 14 pacienți, reflexele supinatorii au fost absente la 12 pacienți, triceps – 10 pacienți și bicipital – 8 pacienți. Reflexul bicipital a fost prezent în 15 cazuri, tricipital în 13 cazuri, supinator în 12 cazuri, rotulian 7 cazuri, achilian 3 cazuri. Reflexe înviorate nu au fost obținute în niciun caz. Reflexe patologice nu au fost înregistrate.

Dacă evaluăm reflexele osteo-tendinoase la pacienți cu PDIC tipică, remarcăm: lipsa reflexului achilian s-a determinat la 28 pacienți, ce constituie 93,7%, reflexele rotuliene și supinatorii au fost absente la 22 pacienți (73%), tricipitale la 21 de pacienți (70%) și bicipitale la 14 pacienți (47%). Diminuarea reflexelor achiliene s-a determinat la 2 pacienți, diminuarea reflexelor rotuliene s-a înregistrat la 8 pacienți, diminuarea reflexelor supinatorii la 3 pacienți, diminuarea reflexelor tricipitale la 5 pacienți și bicipitale la 11 pacienți. Reflexul bicipital și supinator a fost prezent în 5 cazuri, tricipital 4 cazuri, rotulian și achilian nu a fost prezent în niciun caz. Reflexe înviorate nu au fost obținute în niciun caz. Reflexe patologice nu au fost înregistrate.

Modificările relatate confirmă faptul atingerii fibrelor de calibru mare, care împreună cu tulburările sensitive cutanate caracterizează polineuropatiile cu fibre groase (Tabelul 3.5). Devieri statistic semnificative ( $p < 0,05$ ) s-au determinat practic în toate compartimentele cu excepția reflexelor achiliene, unde nu s-a determinat o diferență statistic semnificativă. Diferențele statistic semnificative s-au înregistrat la nivelul reflexelor bicipitale, rotuliene și supinatorii. În special vom observa această diferență în cazurile cuantificării reflexului bicipital și rotulian în PDIC atipică versus PDIC tipică. Reflex bicipital PDIC atipică: absente- 8 cazuri,

diminuate -7 cazuri, prezente – 15 cazuri. Pe cînd în PDIC tipică: absente -14 cazuri, diminuate- 11 cazuri, prezente – 5 cazuri ( $p<0,001$ ). Reflexele rotuliene în PDIC atipică: absente- 14 cazuri, diminuate -9 cazuri, prezente – 7 cazuri. Comparativ cu reflexele rotuliene din PDIC tipică: absente- 22 cazuri, diminuate - 8 cazuri, prezente – 0 cazuri ( $p<0,001$ ). Diferența este una statistic semnificativă între cele 2 grupuri, datorită conservării în 30-50 % din cazuri a reflexelor bicipitale și rotuliene în PDIC atipică.

Scorul total NINDS pentru pacienții cu PDIC tipică: NINDS Dx- $1,9 \pm 0,13$ , NINDS Sin- $1,86 \pm 0,13$  și PDIC atipică: NINDS Dx- $4,53 \pm 0,31$ , NINDS Sin- $4,63 \pm 0,31$ . Diferența fiind apreciată statistic semnificativă ( $X^2= 8,97$ ;  $p<0,011$ ). La fel, observăm un punctaj NINDS mult mai mare în PDIC atipice. Dacă apreciem asimetria scalelor NINDS dx. și NINDS sin., observăm 6 cazuri asimetrice în PDIC atipica (5 cazuri de Lewis-Sumner și 1 caz de PDIC senzitivă) și doar 2 cazuri asimetrice în PDIC tipică, ceea ce confirmă caracterul multifocal al afecțiunii nervilor periferici în PDIC forma Lewis-Sumner.

Tabelul 3.5. Modificarea reflexelor osteotendinoase la pacienții cu polineuropatie cu PDIC tipică și PDIC atipică,  $M \pm ES$

| Reflexul                      | NINDS 0<br>(absent) | NINDS 1<br>(diminuat) | NINDS 2 (prezent) |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>PDIC tipic n=30</b>        |                     |                       |                   |
| Biceps dx                     | 14                  | 11                    | 5                 |
| Biceps sin.                   | 14                  | 12                    | 4                 |
| Triceps dx.                   | 21                  | 5                     | 4                 |
| Triceps sin.                  | 21                  | 5                     | 4                 |
| Supinator dx.                 | 22                  | 3                     | 5                 |
| Supinator sin.                | 22                  | 3                     | 5                 |
| Rotulian dx                   | 22                  | 8                     | 0                 |
| Rotulian sin                  | 22                  | 8                     | 0                 |
| Achilian dx                   | 28                  | 2                     | 0                 |
| Achilian sin.                 | 28                  | 2                     | 0                 |
| <b>PDIC atipic n=30</b>       |                     |                       | 0                 |
| Bicipital dx ( $X^2 -7,525$ , | 8                   | 7                     | 15                |

|                                                            |    |   |    |
|------------------------------------------------------------|----|---|----|
| <b>p=0,023)**</b>                                          |    |   |    |
| Bicipital sin.(X <sup>2</sup> -9,455,<br><b>p=0,009)**</b> | 9  | 6 | 15 |
| Triceps dx.(X <sup>2</sup> -9,001,<br><b>p=0,011)</b>      | 10 | 7 | 13 |
| Triceps sin.(X <sup>2</sup> -8,681,<br><b>p=0,013)**</b>   | 11 | 5 | 14 |
| Supinator dx.(X <sup>2</sup> -6,824,<br><b>p=0,033)**</b>  | 12 | 6 | 12 |
| Supinator sin.(X <sup>2</sup> -6,824,<br><b>p=0,033)**</b> | 12 | 6 | 12 |
| Rotulian dx.(X <sup>2</sup> -8,837,<br><b>p=0,012)**</b>   | 14 | 9 | 7  |
| Rotulian sin.(X <sup>2</sup> -9,778,<br><b>p=0,008)**</b>  | 14 | 8 | 8  |
| Achilian dx.(X <sup>2</sup> -5,006,<br><b>p=0,082)</b>     | 22 | 5 | 3  |
| Achilian sin..(X <sup>2</sup> -6,667,<br><b>p=0,036)**</b> | 21 | 4 | 5  |

Notă: n-numărul absolut de pacienți, devieri statistice concludente \*\*p<0.05; X<sup>2</sup>- criteriul Pearson; dex.-dreapta; sin.-stînga.

**Evaluarea sensibilității pacienților conform scalei INCAT.** Analiza rezultatelor (tabelul 3.6) examinării sensibilității dureroase -pin-prick la nivelul membrelor inferioare, specifice afectării fibrelor aferente de calibru mic, denotă faptul, că în cadrul PDIC atipică – 9 pacienți nu au demonstrat modificări patologice, 15 pacienți au manifestat hipoestezie la nivelul articulațiilor interfalangiene ale membrelor superioare, 6 pacienți cu hipoestezie la nivelul articulațiilor radiocarpene, modificări patologice din partea membrelor superioare practic au fost înregistrate în aceleași proporții. În cazul pacienților cu PDIC tipică – 5 pacienți nu au manifestat modificări patologice în cadrul examinării, 17 pacienți cu hipoestezie la nivelul articulațiilor interfalangiene, 8 pacienți cu hipoestezie la nivelul articulațiilor radiocarpene. Analiza efectuată relevă faptul, că în cadrul celor 2 loturi, nu sunt diferențe statistic semnificative în cadrul afectării sensibilității dureroase (p>0,05).



Prin aprecierea simțului de vibrațiune ne-am propus să determinăm gradul afectării sensitive specifice afectării fibrelor groase. Rezultatele obținute (tabelul 3.6) nu sunt statistic semnificative în cazul aprecierii vibrației la nivelul membrelor superioare. Rezultatele obținute la nivelul membrelor inferioare sunt următoarele în cadrul lotului cu PDIC atipică: neafectați- 7 pacienți, afectați la nivelul articulațiilor interfalangiene- 13 pacienți, afectați la nivelul malelolelor- 9 pacienți, hipopalesteziei la nivelul genunchilor – 1 pacient. Se evidențiază o diferență statistică evidentă pentru pacienții cu PDIC tipică comparativ cu pacienții din lotul I în privința prezenței hipopalesteziei la nivelul genunchilor - 6 pacienți, simțul de vibrațiune neafectat la nivelul mebrelor inferioare fiind înregistrat doar la 1 singur pacient cu PDIC tipică ( $p=0,044$ ). Toate cele 7 cazuri cu simțul de vibrațiune intact s-au înregistrat la pacienții cu PDIC senzitivă.

Valoarea medie INCAT scor total PDIC tipică este de  $6.27 \pm 0,561$  versus INCAT PDIC atipică scor total  $4,43 \pm 0,481$ . Valoarea criteriului Mann- Whitney –  $p < 0,024$  este statistic semnificativă. Observăm că scorul total INCAT al afectării sensibilității profunde și dureroase este mai mic în cadrul lotului I de pacienți, ceea ce corespunde tabloului clinic mai lejer și nivelului mediu de dizabilitate funcțională mai joasă în lotul I de pacienți.

Tabelul 3.6. Rezultatele examenului sensibilității la pacienții cu PDIC atipică și PDIC tipică

| Tipul sensibilității             | PDIC atipic<br>n=30         |    | X <sup>2</sup><br>pearson | PDIC<br>tipic<br>n=30 | P     |
|----------------------------------|-----------------------------|----|---------------------------|-----------------------|-------|
|                                  | Abs.                        |    |                           | Abs.                  |       |
| Simțul durere, pin-prick — m/sup | Neafectat                   | 9  | 1,554                     | 5                     | 0,460 |
|                                  | afectat art. interfalangian | 15 | -                         | 17                    | -     |
|                                  | afectat art. Radiocarpene   | 6  | -                         | 8                     | -     |
|                                  | afectat art. Cotului        | 0  |                           | 0                     |       |
| Simțul durere, pin-prick — m/inf | Neafectat                   | 7  | 6,071                     | 1                     | 0,108 |
|                                  | afectat art. Interfalangian | 12 |                           | 16                    |       |

|                                          |                                |    |       |    |       |
|------------------------------------------|--------------------------------|----|-------|----|-------|
|                                          | afectat art.<br>Maleole        | 10 |       | 10 |       |
|                                          | afectat art.<br>genunchiului   | 1  |       | 3  |       |
| Simțul de vibrație<br>m/sup,             | Neafectat                      | 8  | 4,873 | 3  | 0,087 |
|                                          | afectat art.<br>interfalangian | 18 |       | 17 |       |
|                                          | afectat art.<br>radiocarpene   | 4  |       | 10 |       |
|                                          | afectat art.<br>Cotului        | 0  |       | 0  |       |
| Simțul de vibrație<br>m/inf, sec         | Neafectat                      | 7  | 8,108 | 1  | 0,044 |
|                                          | afectat art.<br>interfalangian | 13 |       | 14 |       |
|                                          | afectat art.<br>Maleole        | 9  |       | 9  |       |
|                                          | afectat art.<br>genunchiului   | 1  |       | 6  |       |
| Examinare capacității<br>discriminatorii | normal: < 4 mm                 | 19 | 3,271 | 12 | 0,195 |
|                                          | anormal: 5-9<br>mm             | 8  |       | 13 |       |
|                                          | anormal: 10-14<br>mm           | 3  |       | 5  |       |
|                                          | anormal: 15-19<br>mm           | 0  |       | 0  |       |

Notă: n - numărul absolut de pacienți, m/sup-membrele superioare, m/inf – membrele inferioare, art. – articulație, p – devierea statistică.

Tabelul 3.7. Alte simptome clinice comparate la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Simptome clinice                   |          | PDIC<br>atipică<br>n=30 | X <sup>2</sup><br>pearson | PDIC<br>tipică<br>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 membre superioare | Normal   | 30                      | 10,558                    | 21                     | 0,001 |
|                                    | diminuat | 0                       |                           | 9                      |       |
| Tonusul muscular membre 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  $p < 0.05$ ; X<sup>2</sup>- criteriul Pearson.

Testul Romberg desemenarea arată diferența statistică între loturile de pacienți cu PDIC tipică și PDIC atipică: este negativ în 20 cazuri cu PDIC atipică și în 7 cazuri cu PDIC tipică. Este pozitiv în 10 cazuri cu PDIC atipică și în 23 cazuri cu PDIC tipică ( $p = 0,001$ ).

Tonusul muscular la nivelul membrelor superioare este diminuat în 9 cazuri cu PDIC tipică și absolut normal în toate cazurile cu PDIC atipică ( $p = 0,001$ ).

Tonusul muscular la nivelul membrelor inferioare este diminuat în 7 cazuri cu PDIC tipică și absolut normal în toate cazurile cu PDIC atipică ( $p=0,005$ ).

Hipotrofiile membrelor superioare și inferioare în cele 2 loturi de pacienți au fost repartizate în modul următor: membre superioare - 5 pacienți cu PDIC atipică versus 8 pacienți cu PDIC tipică; membre inferioare – 7 pacienți cu PDIC atipică versus 9 pacienți cu PDIC tipică. Observăm o ușoară predilecție pentru afectarea preponderent a membrelor inferioare în PDIC atipică, pe când în lotul cu PDIC tipică afectarea e preponderent simetrică.

La bolnavii cu PDIC tipică și atipică, estimarea funcției nervilor cranieni au evidențiat:

- percepția mirosului la pacienții examinați s-a dovedit a fi nemodificată la toți pacienții din ambele loturi;
- sindromul bulbar cu manifestări de disfagie, disfonie, disartrie, limitarea mișcărilor vălului palatin, diminuarea reflexului faringian - nu a fost înregistrat.

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 a nervilor oculomotori: 2 cazuri în PDIC atipică și 9 cazuri cu 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 [39, 42]. În studiul nostru observăm că în 30 la sută cazuri de PDIC tipică sunt afectați nervii cranieni și în 10 la sută cazuri de PDIC atipică sunt afectați nervii cranieni.

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 [47]. 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, 72]. Chiar dacă câteva publicații despre caracteristicile și tratamentul tremorului observat în polineuropatii asociate cu anticorpi anti-glicoproteină asociată cu mielina (MAG) sunt disponibile în literatura de specialitate, doar 3 studii au fost publicate despre tremorul asociat cu PDIC. Anterior, am publicat un raport în care 3 pacienți PDIC prezentau tremor [72]. Toți pacienții au avut un deficit senzorial proprioceptiv sever atât la nivelul membrelor superioare cât și inferioare. Înregistrări de suprafață polimiografice cuplate cu accelerometru s-au efectuat la toți cei 3 pacienți. Primul pacient a avut un tremor postural distal bilateral în membrele superioare (cu frecvența 3,5 Hz în

mușchii interossei și 5 Hz în extensori carpi radialis) tipic pentru polineuropatii periferice. Pacientul 2 a avut un tremor de acțiune și postural la nivelul membrelor superioare, distal și proximal (cu frecvența 4,5 Hz înregistrată în toate grupurile de mușchi simultan- frecvență specifică pentru tremorul esențial). Pacientul 3 a avut mioclonus postural și ortostatic (contracții aritmice periodice cu durata de 40 milisecunde) doar la nivelul membrelor inferioare. La pacienții 1 și 2, tratamentul cu imunoglobuline intravenos (IgIV) cu doza 2 grame/kilogram corp, și respectiv cu azatioprină per os 150 miligrame/zi, a fost urmată de o ameliorare a tremorului, împreună cu îmbunătățirea clinică a simptomelor motorii și senzoriale. Un mecanism potențial de producere a tremorului a fost sugerat de ipoteza următoare: stimularea senzorială periferică distorsionată perturbă rețeaua centrală intactă de control a tonusului extrapiramidal provocând tremorul în neuropatii periferice, în special în cele asociate cu anticorpi anti-MAG. În concluzie, tremorul asociat cu PDIC este un fenomen rar, și poate include diferite prezentări clinice și electrofiziologice (tremor esențial, tremor neuropatic, etc.), iar relația dintre neuropatie și tremor urmează să fie clarificată [47, 72].

### **3.3 Evaluarea funcțională a pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică atipică și 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.

Procentajul pacienților cu un grad avansat de dizabilitate predomină net în lotul pacienților cu PDIC tipică: 33% (10 pacienți) comparativ cu 1 pacient (3%) în lotul cu PDIC atipică.

18% din totalul pacienților cu PDIC se deplasează 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 de S. Kwabara et al. în 2006 – 13% din pacienți se deplasează cu dificultate înaltă sau sunt limitați la scaunul cu roțile [74].

Aprecierea valorilor medii ONLS în cele 2 loturi de pacienți:

ONLS membre inferioare: PDIC atipică  $1,17 \pm 0,198$  versus PDIC tipică  $2,23 \pm 0,124$  ( $p < 0.001$ );

ONLS membre superioare: PDIC atipică  $1,27 \pm 0,185$  versus PDIC tipică  $1,93 \pm 0,172$  ( $p < 0.11$ );

ONLS total: PDIC atipică  $2,43 \pm 0,286$  versus PDIC tipică  $4,17 \pm 0,240$  ( $p < 0.001$ );

Observăm că PDIC atipice sunt mult mai puțin invalidizante și permit un mod de viață autonom, pe când în cazul pacienților cu PDIC tipice practic 33,3% din pacienți (10 din 30) se deplasează doar cu ajutorul cîrjei.

Aprecierea ONLS total conform punctajului acumulat în cele 2 loturi de pacienți ne oferă următoarele rezultate:

a. PDIC tipică: ONLS 0-2 puncte – 4 pacienți; ONLS 3-4 puncte – 14 pacienți; ONLS 5-6 puncte – 12 pacienți.

b. PDIC atipică: ONLS 0-2 puncte – 17 pacienți; ONLS 3-4 puncte – 9 pacienți; ONLS 5-6 puncte – 4 pacienți.

Aprecierea ONLS membre inferioare conform punctajului acumulat în cele 2 loturi de pacienți ne oferă rezultatele:

a. PDIC tipică: ONLS 0 puncte – 1 pacient; ONLS 1-2 puncte – 14 pacienți; ONLS 3 puncte – 10 pacienți.

b. PDIC atipică: ONLS 0 puncte – 11 pacienți; ONLS 1-2 puncte – 15 pacienți; ONLS 3 puncte – 4 pacienți.

Observăm că dizabilitatea de caracter mediu (3-4 puncte pentru ONLS total și 1-2 puncte pentru ONLS membre inferioare) practic este în aceeași proporție în ambele loturi de pacienți fără o deosebire statistic semnificativă. Diferența statistică se înregistrează în cazul lipsei dizabilității sau nivelului maxim de dizabilitate ( $p < 0.001$ ). Astfel din cei 11 pacienți cu PDIC atipică, cu ONLS membre inferioare egal cu 0 puncte, 5 sunt cu diagnosticul de Lewis-Sumner, 5 cu PDIC senzitivă și 1 pacient cu DADS.

Un amănunt interesant îl prezintă predilecția pentru afecțiunea membrelor superioare în cazul pacienților cu Lewis-Sumner. La toți pacienții cu Lewis Sumner din lotul I ONLS membre superioare este întotdeauna mai mare ca ONLS membre inferioare, iar în lotul cu PDIC tipică această observație este valabilă pentru un singur pacient - ONLS membre superioare este egal cu ONLS membre inferioare în 15 cazuri, iar ONLS membre inferioare este mai mare ca ONLS membre superioare în 14 cazuri.

Acestea sunt valorile medii ale testului celor 9 orificii în ambele loturi conform testului Mann-Whitney:

PDIC atipică mîna dreaptă –  $36,63 \pm 4,69$  secunde, iar PDIC tipică mîna dreaptă –  $46,33 \pm 4,74$  secunde ( $p = 0,029$ );

PDIC atipică mîna stîngă – 35,47+3,02 secunde, iar PDIC tipică mîna stîngă – 48,5+4,87 secunde ( $p=0,006$ ).

9 pacienți cu PDIC tipică cu ONLS egal cu 3 puncte efectuează testul celor 9 orificii, cu mîna dominantă, în mai mult de 60 secunde comparativ cu 4 pacienți cu PDIC atipică cu ONLS egal cu 3 puncte ( $p<0,001$ ). În cazul acestor 4 pacienți cu PDIC atipică, repartizarea pe maladii e următoarea: 2 pacienți cu sindromul Lewis- Sumner, 1 pacient cu DADS și 1 pacient cu PDIC senzitiv.

În cazul pacienților cu PDIC atipică, 18 pacienți efectuează testul cu 9 orificii în mai puțin de 30 de secunde, pe cînd în cazul PDIC tipică 11 pacienții efectuează testul celor 9 orificii în mai puțin de 30 de secunde ( $p= 0,009$ ).

### **Grupul pacienților cu PDIC senzitive**

Din cei 14 pacienți cu PDIC senzitive – 4 corespund criteriilor EFNS/PNS Guideline revised 2010, iar 10 pacienți corespund criteriilor formulate de Grupul Francez de Experți PDIC în 2013. În cazul acestor pacienți, la examenul de stimulodectecție nu se evidențiază criterii de demielinizare, dar examenul clinic a acestor pacienți evidențiază anomalii care nu sunt caracteristice polineuropatiilor cronice axonale: ataxie, areflexie generalizată, hipoestezie distală ce progresează spre porțiunile proximale ale membrilor. Deasemenea se efectuează teste suplimentare paraclinice pentru confirmarea diagnosticului de PDIC: puncție lombară, potențiale evocate somato-senzoriale, RMN a porțiunilor proximale ale plexurilor cervico-brahiale și lombo-sacrale, la necesitate biopsie de nerv sural sau superficial peroneal.

Vârsta medie de debut a maladii în lotul pacienților cu PDIC senzitiv constituie 57,71 ani. Evoluția maladii este mult mai ușoară decît în cazurile cu PDIC tipice, din cei 14 pacienți diagnosticați cu PDIC senzitivă – 10 au o evoluție staționară a bolii, 2 au evoluție în pusee și doar 2 o evoluție progresivă. În PDIC tipică avem: 6 cazuri cu evoluție staționară, 6 cu evoluție în pusee și 18 cu evoluție progresivă. Instabilitatea la mers și amorțirea sunt simptomele principale ale pacienților cu PDIC senzitivă: toți pacienții prezintă amorțeli la nivelul membrilor inferioare și 7 pacienți au instabilitate posturală. Slăbiciune musculară ușoară are un singur pacient cu PDIC senzitivă. Dacă comparăm cu grupul pacienților cu PDIC tipică – toți pacienții prezintă o slăbiciune musculară preponderent la nivelul membrilor inferioare, instabilitate posturală au 24 de pacienți cu PDIC tipică. Poziția Romberg e negativă la 11 pacienți din 14 cu PDIC senzitivă versus 7 pacienți din 30 cu PDIC tipică ( $p<0,001$ ). Din simptomele pozitive predomină senzația de constricție la nivelul membrilor inferioare: 5 din 14 pacienți cu PDIC senzitivă versus 4 din 30 pacienți cu PDIC tipică ( $p<0,05$ ).

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 ( $p < 0,001$ ).

### **Grupul pacienților cu Lewis-Sumner**

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: 5 pacienți din 10 (50%) 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%). Pe cînd în PDIC tipic 3 din 30 pacienți (10%) prezintă slăbiciune musculară de la 0-3 puncte după MRC în membrele superioare și 10 pacienți din 30 (33,3%) prezintă slăbiciune musculară de la 0-3 puncte la nivelul membrelor inferioare.

Primele simptome apar doar la nivelul membrelor superioare în cazul pacienților cu Lewis-Sumner: 7 pacienți din 10 (70%) prezintă primele simptome la nivelul membrelor superioare – amorțeală sau slăbiciune musculară – dintre care 4 cazuri sunt asimetrice- cu afectarea unui singur membru. Comparăm cu lotul de pacienți cu PDIC tipică – 5 cazuri din 30 (17%) prezintă apariția primelor simptome doar la nivelul membrelor superioare ( $p < 0,001$ ).

Timpul mediu de parcurgere a distanței de 10 metri în cazul pacienților cu Lewis-Sumner este de  $7,9 \pm 0,45$  secunde, comparativ cu  $12,83 \pm 0,35$  în cazul pacienților cu PDIC tipică. Timpul mediu necesar pentru efectuarea testului cu 9 orificii cu mîna dominantă de către pacienții cu PDIC tipică este de  $46,33 \pm 1,23$  comparativ cu  $47,53 \pm 0,89$  la pacienții cu Lewis-Sumner. ONLS total la pacienții cu Lewis-Sumner este egal cu  $2,5 \pm 0,15$  puncte comparativ cu ONLS total egal cu  $4,17 \pm 0,240$  puncte la pacienții cu PDIC tipică ( $p < 0,009$ ).

### **Grupul pacienților DADS**

Toți pacienții DADS prezintă ataxie – semnul Romberg este pozitiv în toate cele 6 cazuri de DADS. Tremorul postural la nivelul membrelor superioare este prezent în 3 cazuri din 6 forme clinice DADS (50%), comparativ cu pacienții cu PDIC tipică – 5 pacienți cu tremor postural din 30 (17%). Diferența este una statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Simptomele de debut ale maladiei la toți pacienții DADS au fost amorțeală în membrele superioare și inferioare, fără slăbiciune



musculară, pe când în PDIC tipică slăbiciunea musculară și amorțeala au reprezentat simptomul de debut la 25 de pacienți din 30, o deosebire statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Media aritmetică a forței musculare totale conform scalei MRC constituie în cazul pacienților DADS  $93,5 \pm 0,33$  comparativ cu PDIC tipic  $83,9 \pm 0,621$  ( $p < 0,05$ ) – o diferență ce demonstrează afecțiunea predominant a nervilor senzitivi și nu motori în cazul pacienților cu DADS.

În privința evaluării funcționale a polineuropatiilor vom compara timpul necesar efectuării testului celor 9 orificii, timpul cronometrat pe distanța de 10 metri și ONLS total în grupul pacienților DADS și cu PDIC tipică.

Timpul mediu de parcurgere a distanței de 10 metri în cazul pacienților DADS este de  $10,616 \pm 0,54$  secunde, comparativ cu  $12,83 \pm 0,35$  secunde în cazul pacienților cu PDIC tipică. Timpul mediu necesar pentru efectuarea testului cu 9 orificii cu mâna dominantă de către pacienții cu PDIC tipică este de  $46,33 \pm 1,23$  secunde comparativ cu  $37,31 \pm 1,12$  secunde la pacienții cu DADS. ONLS total la pacienții cu DADS este egal cu  $3,66 \pm 0,140$  puncte comparativ cu ONLS total egal cu  $4,17 \pm 0,24$  puncte la pacienții cu PDIC tipică ( $p < 0,013$ ).

Datele prezentate mai sus au fost sumarizate în figura 3.4.

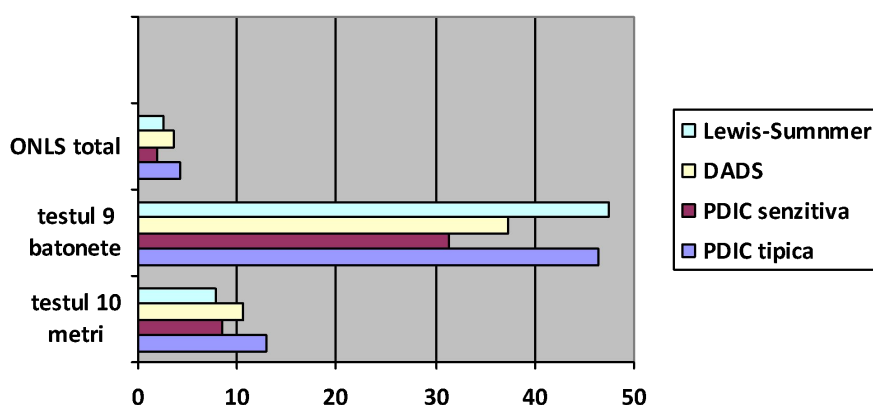


Figura 3.4. Valorile medii ale testelor funcționale în subtipurile de PDIC atipică comparativ cu valorile medii în PDIC tipică.

### 3.4. Cazuri clinice

#### Prezentare de caz clinic PDIC tipică

Femeie cu vârsta de 72 de ani, pensionară. Antecedente patologice: hipertensiune esențială, tratată cu indapamid 5 mg timp de 10 ani; fibrilație atrială tratată cu digoxină și warfarină de 5 ani; ulcer gastric tratat cu omeprazol timp de 9 luni.

**Istoricul maladiei.** Pacienta se adresează la neurolog din cauza slăbiciunii musculare în picioare în timpul deplasării cu agravare rapidă. Slăbicunea musculară din regiunile distale ale membrelor inferioare progresează și în regiunile proximale. În decurs de 4 luni distanța parcursă desinestător a pacientei se limitează de la 1000 de metri la maximum 10 metri. Pacienta trebuie să se sprijine de mânerul ușii pentru a se ridica de pe scaun. Pacienta se deplasează doar cu sprijin, cu ajutorul unei cârje. În ultimele 2 luni pacienta descrie ascensiunea slăbiciunii musculare și în membrele superioare: nu poate ține corect pixul în mână, scrie cu dificultate și lent, nu poate tăia carnea cu cuțitul. Deasemenea s-au instalat parestezii cu caracter de arsură și furnicături în mâini și tălpile picioarelor.

Examenul obiectiv:

- Se constată deficit motor în grupele de mușchi la nivelul membrelor superioare: 4/5 în mușchii proximali și 3/5 în mușchii distali conform scalei MRC.
- Deficit motor simetric în membrele inferioare: 3/5 proximal și 2/5 în mușchii distali.
- Nu sunt semne de hipotrofie musculară.
- Reflexele osteo-tendinoase sunt toate abolite, reflexe patologice – absente.

Vom nota deasemenea o hipoestezie sub formă de mănuși și ciorapi, abolirea percepției poziției halucelui cu ochii închiși, palestezia este alterată la nivelul maleolelor și porțiunii distale a degetelor, poziția pacientei este foarte instabilă în poziția Romberg. Examenul perechilor de nervi cranieni este normal. Examenul general este fără particularități.

Deci, în concluzie, examenul clinic este evocator pentru PDIC.

Tablou clinic tipic pentru PDIC

- Deficit senzitiv și motor simetric în toate membrele
- Deficit motor distal cât și proximal
- Afecțiunea fibrelor senzitive de calibru mare: ataxie propioceptivă, alterarea palesteziei și artrokinziei

- Paretezii sau hipoesestezii cu debut la nivelul membrelor superioare
- Areflexie difuză
- Afecțiunea perechilor de nervi cranieni
- Simptome cu evoluție rapidă mai mult de 2 luni sau evoluție în pusee

Examenul paraclinic de primă intenție sunt examenul electrofiziologic al conductibilității nervoase și electromiografia. Examenul de stimulodetecție arată semne evidente de demielinizare. Se recomandă efectuarea examenului pe 8 nervi diferiți în caz de suspexie de PDIC (ulnari, mediani, tibiali și peronei). Latențele distale motorii sunt prelungite pe nervul median și ulnar stâng. Vitezele de conducere nervoasă sunt net diminuate pe mai multe trunchiuri nervoase (tabelul 3.8). Constatăm și un bloc de conducere la nivelul antebrăului pe nervul ulnar drept și median pe stânga, deasemenea observăm o dispersie temporală a potențialului de acțiune motor la aceste nivele. Latențele undelor F sunt alungite pe ambii nervi ulnari și median pe stânga.

Tabelul 3.8. Examenul de stimulodetecție pe nervii motori

| Segmentul de nerv     | Latența motorie distală (ms) | Amplitudinea potențialului de acțiune motor (mV)             | Viteza de conducere motorie (m/s) | Latența undei F (ms) |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>Median dreapta</b> |                              |                                                              |                                   |                      |
| Pumn                  | <b>12,2</b>                  | 1,4                                                          |                                   | 34                   |
| Cot                   |                              | 1,3                                                          | <b>30</b>                         |                      |
| <b>Median stînga</b>  |                              |                                                              |                                   |                      |
| Pumn                  | <b>13,8</b>                  | <b>2,4</b>                                                   |                                   | <b>41</b>            |
| Cot                   |                              | <b>1,4 (amplitudinea -39%, suprafața – 7%, durata + 43%)</b> | <b>31</b>                         |                      |
| <b>Ulnar dreapta</b>  |                              |                                                              |                                   |                      |
| Pumn                  | 3,4                          | 5,6                                                          |                                   | <b>45</b>            |

|                             |            |                                                                       |             |           |
|-----------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
| Subcondilar                 |            | <b>2,8 (amplitudinea -50%,<br/>suprafața – 41%, durata +<br/>23%)</b> | <b>33,9</b> |           |
| Supracondlar                |            | 3                                                                     | <b>35</b>   |           |
| Axilă                       |            | 2,2                                                                   | <b>29,5</b> |           |
| Erb                         |            | 1,9                                                                   | 58,3        |           |
| <b>Ulnar stînga</b>         |            |                                                                       |             |           |
| Pumn                        | <b>4,5</b> | 6                                                                     |             | <b>49</b> |
| Subcondilar                 |            | 4,1                                                                   | <b>35</b>   |           |
| Supracondlar                |            | 3,1                                                                   | 41          |           |
| Axilă                       |            | 2,3                                                                   | 53,6        |           |
| Erb                         |            | 1,6                                                                   | 51,8        |           |
| <b>Tibial dreapta</b>       |            |                                                                       |             |           |
| Maleole                     | 14         | <b>0,7</b>                                                            |             | 0         |
| <b>Tibial stînga</b>        |            |                                                                       |             |           |
| Maleole                     |            | <b>0</b>                                                              |             | 0         |
| <b>Peronier<br/>dreapta</b> |            | <b>0</b>                                                              |             | 0         |
| <b>Peronier stînga</b>      |            | <b>0</b>                                                              |             | 0         |

Notă: Cifrele Bold sunt patologice; ms - milisecunde; mV - milivolți; m/s - metri/secundă.

Alte teste de laborator: analiza generală a sîngelui, ionograma, bilanțul hepatic și renal, glicemia pe nemîncate, viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă, imunofixarea proteinelor serice - valori normale; anticorpi antinucleari –negativi, antigeni hepatita B și C –negativi, anticorpi antineuronali –negativi, toată gama de anticorpi antimielinici și antiglicolipidici –negativi, crioglobuline –negative, serologia HIV, Lyme – negativă. A fost efectuată și puncția lombară ce arată o disociere albumino- citologică: 2 limfocite/mm<sup>3</sup> și nivelul proteinei 1 gram/litru (valori normale <0,45 gram/litru).

Această descriere de caz clinic ilustrează un caz tipic de PDIC atât din punct vedere clinic cât și electrofiziologic. Acest caz corespunde situației A de diagnostic din recomandările grupului francez de specialiști PDIC publicate în 2008 și revizuite în 2013 [35]. Pacienta a urmat un tratament imunomodulator cu prednisolon 60mg/zi timp de 1 lună apoi cu diminuarea treptată a dozei timp de 2 luni cu remisie ulterioară a simptomelor clinice.

### Prezentare de caz clinic de PDIC senzitivă

Pacient cu vârsta de 65 de ani. Debutul simptomelor insidios de 2 ani de zile: amorțeli, senzație de constricție și senzație de arsură la nivelul tălpilor. Pacientul suferă deasemenea de instabilitate posturală, testul Romberg pozitiv. Peste 3 luni de la debutul simptomelor, apare senzația de amorțeală în membrele superioare. Deficitul motor este absent, nu sunt schimbări trofice la nivelul tegumentelor, fără hiperhidroză sau anhidroză.

**Examenul clinic.** Reflexele osteo-tendinoase sunt absente în membrele inferioare, prezente în membrele superioare. Vom nota deasemenea o hipoestezie sub formă de mănuși și ciorapi, poate percepe poziția halucelui cu ochii închiși, palestezia este diminuată la nivelul porțiunii distale a degetelor. Forța musculară este 5 puncte în toate membrele conform scalei MRC. Amiotrofie musculară nu se decelează. Pacientul nu a fost în contact cu o substanță toxică.

Rezultatele analizelor de laborator : analiza generală a sângelui, ionograma, bilanțul hepatic și renal, glicemia pe nemîncate, viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă, imunofixarea proteinelor serice - valori normale; anticorpi antinucleari –negativi, antigeni hepatita B și C – negativi, anticorpi antineuronali –negativi, toată gama de anticorpi antimelinici și antiglicolipidici – negativi, crioglobuline – negative, serologia HIV, Lyme – negativă.

A fost efectuat examenul de stimulodetecție.

Tabelul 3.9. Examenul de stimulodetecție pe nervii motori. Cifrele Bold sunt patologice

ms: milisecunde; mV: milivolți; m/s: metri/secundă

| Segmentul de nerv | Latența motorie distală (ms) | Amplitudinea potențialului de acțiune motor distal (mV) | Viteza de conducere motorie (m/s) | Latența undei F (ms) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                   |                              |                                                         |                                   |                      |

|                     |     |     |     |           |
|---------------------|-----|-----|-----|-----------|
| Median<br>stînga    | 4.9 | 48  | 5.8 | 30.1      |
| Median<br>dreapta   | 5.1 | 51  | 6.3 | 31.8      |
| Ulnar<br>stînga     | 3.1 | 54  | 7.2 | 32        |
| Ulnar<br>dreapta    | 3.3 | 50  | 6.6 | 32.1      |
| Peroneal<br>stînga  | 6.5 | 49  | 2.9 | 35        |
| Peroneal<br>dreaptă | 5.9 | 46  | 3.1 | 33        |
| Tibial<br>stînga    | 5.5 | 40  | 2.7 | <b>61</b> |
| Tibial<br>dreapta   | 6.2 | 39- | 3.2 | <b>59</b> |

Tabel 3.10. Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi

| Segmentul de nerv          | Latența senzorie distală<br>(milisecunde) | Amplitudinea<br>(microvolți) |
|----------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|
| Median stînga, degetul II  | 3.2                                       | <b>8</b>                     |
| Median dreapta, degetul II | 3.3                                       | <b>7</b>                     |
| Ulnar stînga               | 2.7                                       | <b>3</b>                     |

|                 |     |           |
|-----------------|-----|-----------|
| Ulnar dreapta   | 2.5 | <b>5</b>  |
| Radial stînga   | 2.2 | <b>9</b>  |
| Radial dreapta  | 2.6 | <b>12</b> |
| Fibular stînga  | 3.3 | <b>8</b>  |
| Fibular dreapta | 3.1 | <b>7</b>  |
| Sural stînga    | 3.5 | <b>9</b>  |
| Sural dreapta   | 3.5 | <b>6</b>  |

Tabloul clinic este practic tipic pentru o polineuropatie axonală senzitivă.

Dar sunt unele excepții, care ridică niște semne de întrebare:

- Ataxia moderată care nu este caracteristică în polineuropatii axonale
- Reflexele osteo-tendinoase sunt abolite la nivelul membrelor inferioare, în cazul polineuropatiilor axonale doar reflexele axonale sunt uneori abolite

La examenul de stimulodectecție nu sunt semne de demielinizare conform criteriilor EFNS/PNS revised criteria 2010 [13].

Totuși sunt unele excepții:

- Latența undelor F este crescută în membrele inferioare
- Amplitudinile potențialelor senzorii compuse de acțiune sunt diminuate în aceeași măsură la nivelul membrelor inferioare și superioare, ceea nu este tipic pentru polineuropatii axonale. În polineuropatiile axonale de obicei sunt afectate fibrele nervoase mai lungi, de la nivelul membrelor inferioare, cele de la nivelul mebrelor superioare nu sunt afectate.

Algoritmul ulterior de diagnosticare a acestei polineuropatii:

- efectuarea puncției lombare cu examenul lichidului cefalo-rahidian
- efectuarea potențialelor evocate somato-senzoriale
- imagistica prin rezonanță magnetică a rădăcinilor spinale, plexurilor brahiale și lombare cu administrare de gadolinium

- biopsia de nerv fibular superficial

Rezultatele biopsiei de nerv peroneu superficial:

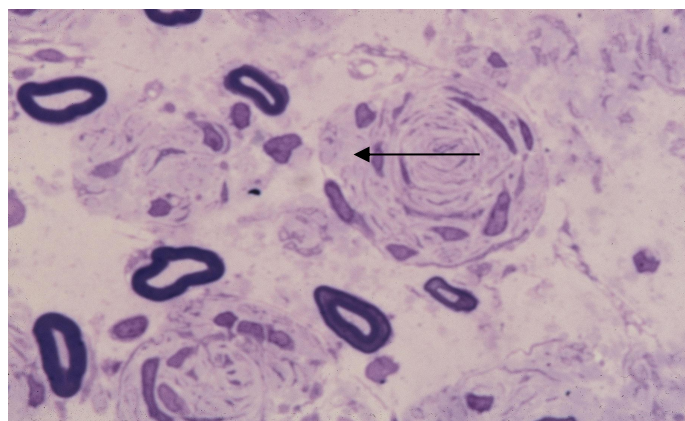


Fig 3.5. Secțiune semifină de nerv peroneus superficial ce prezintă formațiune în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC formă senzitivă. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spital Pitie-Salpetriere, Paris.

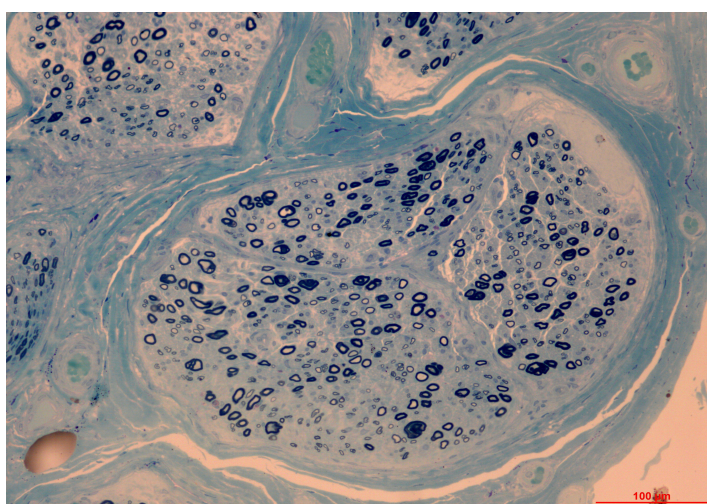


Fig 3.6. Secțiune semifină transversală de fascicul neural ce prezintă predominarea fibrelor demielinizate în comparație cu cele mielinizate normal la un pacient cu PDIC. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spital Pitie-Sapetriere, Paris.

Rezultatele examenului microscopic de LCR:

Nivelul proteinei -0,98g/l (valori normale 0,2-0,4g/l).

Celule într-un mm<sup>3</sup> - 5 elemente (3 limfocite și 2 eritrocite).

Potențiale evocate somato-senzoriale: mărirea latenței segmentate și intraradiculare atât la nivelul membrelor superioare cât și inferioare.



În urma analizei rezultatelor paraclinice s-a stabilit diagnosticul de PDIC senzitivă pură. S-a inițiat tratamentul imuno-modulator cu imunoglobuline intravenos cu frecvența 1 cură la 8 săptămâni cu rezoluția completă a simptomelor.

### Prezentare de caz clinic de PDIC tip Lewis- Sumner

Pacient cu vârsta de 46 de ani. Debutul simptomelor cu 3 ani în urmă cu lipsa sensibilității tactile la nivelul vîrfurilor degetelor mîinii stîngi, după 6 luni simptomele au apărut la nivelul degetelor mîinii drepte. Pe parcursul a 3 ani simptomele nu au progresat, au rămas la același nivel. Cu 10 zile în urmă – o agravare bruscă a simptomelor cu apariția amorțelii la nivelul membrelor inferioare pînă la maleole cu slăbiciune distală cu imposibilitatea mersului și poziționării în vârful degetelor. Slăbiciunea musculară s-a instalat și la nivelul mușchilor pumnului stîng, pacientul nu poate ține obiecte în mîna stîngă.

Examenul clinic. Nu se vizualizează amiotrofii musculare, fără tulburări trofice vegetative, sensibilitatea tactilă și dureroasă este diminuată sub formă de mănuși și ciorapi. Nervii cranieni nu sunt afectați. Reflexe ptologice sunt negative. Probele cerebeloase le îndeplinește corect. Semnul Romberg: negativ. Sensibilitatea profundă este păstrată, practic intactă.

Tabel 3.11. Examenul forței musculare conform scalei MRC la nivelul membrelor inferioare

| Mușchii                        | MRC test |        |
|--------------------------------|----------|--------|
|                                | Dreapta  | Stînga |
| Iliopsoas                      | 5/5      | 5/5    |
| Aductori ai mușchilor coapsei  | 5/5      | 5/5    |
| Abductori ai mușchilor coapsei | 5/5      | 5/5    |
| Quadriceps                     | 5/5      | 5/5    |
| Gastrocnemieni                 | 5/5      | 5/5    |
| Tibialis anterior              | 4+/5     | 4/5    |
| Tibialis posterior             | 5/5      | 5/5    |
| Peroneus longus                | 4+/5     | 4/5    |
| Ext dig longus                 | 5/5      | 5/5    |

|                  |     |     |
|------------------|-----|-----|
| Ext halux longus | 5/5 | 5/5 |
|------------------|-----|-----|

Tabel 3.12. Examenul forței musculare conform scalei MRC la nivelul membrelor superioare

| <b>Mușchii</b>       | <b>MRC test</b> |               |
|----------------------|-----------------|---------------|
|                      | <b>Dreapta</b>  | <b>Stînga</b> |
| Deltoid              | 5/5             | 5/5           |
| Biceps               | 5/5             | 5/5           |
| Triceps              | 5/5             | 5/5           |
| Ext. ai pumnului     | 5/5             | 5/5           |
| Flex. ai pumnului    | 5/5             | 5/5           |
| Interosseux          | <b>4+/5</b>     | <b>4+/5</b>   |
| Ext. Degete          | 5/5             | 5/5           |
| Flex. Degete         | <b>4+/5</b>     | <b>4/5</b>    |
| Abd Pollicis         | 5/5             | 5/5           |
| Opozant al policelui | <b>4/5</b>      | <b>3+/5</b>   |

Tabel 3.13. Reflexe osteo-tendinoase

| <b>ROT</b>   | <b>Dreapta</b> | <b>Stînga</b> |
|--------------|----------------|---------------|
| Bicipital    | 1              | 1             |
| Tricipital   | 0              | 0             |
| Stilo-radial | 0              | 0             |

|         |            |            |
|---------|------------|------------|
| Patelar | 0          | 0          |
| Ahilian | 0          | 0          |
| Plantar | Indiferent | Indiferent |

S-a efectuat testul celor 9 orificii: cu mâna dreaptă – 25,1 secunde (valori normale- 16,5 secunde), cu mâna stângă- 25,3 secunde (valori normale 17,4 secunde). A fost efectuat testul de 10 metri, pacientul l-a parcurs în 10 secunde (valori normale < 6,3 secunde). A fost evaluat gradul de independență funcțională conform scalei ONLS cu obținerea următoarelor rezultate: ONLS membre superioare- 2 puncte, ONLS membre inferioare – 2 puncte, respectiv ONLS total – 4 puncte.

Rezultatele testelor de laborator sunt următoarele: analiza generală a sângelui, ionograma, bilanțul hepatic și renal, glicemia pe nemâncate, viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă, imunofixarea proteinelor serice - valori normale; anticorpi antinucleari –negativi, antigeni hepatita B și C – negativi, anticorpi antineuronali –negativi, toată gama de anticorpi antimielinici și antiglicolipidici – negativi, crioglobuline –negative, serologia HIV, Lyme – negativă.

A fost efectuată puncția lombară: nivelul proteinei în LCR este de 0,4 grame /litru- valori normale, ceilalți parametri ai LCR sunt în limitele normei.

Se recomandă efectuarea examenului de stimulodetecție pe 8 nervi diferiți (ulnari, mediani, tibiali și peronei). Rezultatele obținute sunt următoarele: latențele distale motorii sunt alungite pe nervul median și ulnar stâng; vitezele de conducere nervoasă motorie practic normale pe toate trunchiurile nervoase cu excepția nervului median stâng (tabelul 3.14). Constatăm și 2 blocuri de conducere la nivelul antebrățului pe nervul median și ulnar pe stînga, deasemenea observăm o dispersie temporală a potențialului de acțiune motor la aceste nivele. Latențele undelor F sunt alungite pe nervii peroniali și ulnar pe stînga, pe nervul median pe stînga unda F nu se determină. Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi (ulnar, median, radial, sural și fibular) nu decelează majorarea latenței distale senzitive sau diminuarea vitezei de conducere senzitive (tabelul 3.15). Dar se determină o diminuare asimetrică a PANS pe nervii examinați pe stînga, iar PANS-urile pe dreapta sunt normale.

Tabelul 3.14. Examenul de stimulodetecție pe nervii motori. Cifrele Bold sunt patologice

| Segmentul de nerv | Latența motorie distală (ms) | Amplitudinea potențialului de acțiune motor distal (mV) | Viteza de conducere motorie (m/s) | Bloc de conducere | Latența unde F (ms) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------|
| Peroneal stînga   | 4,2                          | 7,29                                                    | 44                                |                   | <b>70</b>           |
| Peroneal dreapta  | 3,7                          | 10,17                                                   | 45                                |                   | 51                  |
| Tibial stînga     | <b>6,0</b>                   | 12,97                                                   | 40                                |                   | 52                  |
| Tibial dreapta    | 5,8                          | 13,18                                                   | 42                                |                   | 59                  |
| Median stînga     | 4,0                          | 15,96<br><b>0,45</b>                                    | <b>15</b>                         | ++++              | <b>Neobținut</b>    |
| Median dreapta    | 3,4                          | 15,86<br>13,41                                          | 56                                |                   | 39                  |
| Ulnar stînga      | <b>3,4</b>                   | 11.72<br>7.66                                           | 53<br>62                          | ++                | <b>45</b>           |
| Ulnar dreapta     | 2,8                          | 10,86<br>10,22                                          | 58<br>68                          |                   | 40                  |

Notă: ms - milisecunde; mV - milivolți; m/s - metri/secundă.

Tabel 3.15. Examenul de stimulodetecție pe nervii senzitivi. Cifrele Bold sunt patologice

| Segmentul de nerv          | Latența senzorie distală<br>(milisecunde) | Amplitudinea PANS<br>(microvolți) |
|----------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| Median stînga, degetul II  | 3.2                                       | <b>4,7</b>                        |
| Median dreapta, degetul II | 3.3                                       | 23,8                              |
| Ulnar stînga               | 2.0                                       | <b>2,7</b>                        |
| Ulnar dreapta              | 1,7                                       | 10                                |
| Radial stînga              | 1,8                                       | <b>4,6</b>                        |
| Radial dreapta             | 1,4                                       | 44,5                              |
| Fibular stînga             | 2,1                                       | <b>4,5</b>                        |
| Fibular dreapta            | 1,6                                       | 16,9                              |
| Sural stînga               | 2,7                                       | <b>6,7</b>                        |
| Sural dreapta              | 1,6                                       | 13,6                              |

Observăm că la pacienții cu Lewis- Sumner primele simptome senzitive și motorii apar la nivelul membrelor superioare, de regulă asimetric. Simptomele progresează ulterior și la nivelul membrelor inferioare în timpul puseelor. În formele clinice de PDIC tipică, simptomele senzitive și motorii apar în primul rând la nivelul membrelor inferioare, ulterior progresează la nivelul membrelor superioare. Evoluția simptomelor este de tip acutizări și remisii. După efectuarea examenelor paraclinice observăm că analizele de laborator sunt normale, iar examenul LCR nu arată un nivel de proteină crescut ca în PDIC tipică. Examenul de stimulodetecție contribuie foarte mult la stabilirea diagnosticului de Lewis-Sumner, prin evidențierea caracterului multifocal și asimetric al procesului demielinizant, nervii neafecțați avînd parametri electrofiziologici absolut normali. În comparație, în cazul PDIC tipică procesul demielinizant la examenul de stimulodetecție este difuz și simetric. Ca și în PDIC tipică, în sindromul Lewis-

Sumner nu se decelează în serul sangvin anticorpi specifici contra proteinelor și glicolipidelor cunoscute mielinice.

Pacientul în cauză, diagnosticat cu sindromul Lewis-Sumner, a primit tratament cu imunoglobuline intravenos, cu doza totală de 2 g/kg/corp (160 grame în total) divizată timp de 4 zile câte 40 de grame pe zi. Pacientul a primit 4 sesiuni de tratament cu imunoglobuline la fiecare 30 zile, după care forța musculară a revenit la 5 puncte conform scalei MRC în toate grupele de mușchi. Mersul pe distanța de 10 metri l-a efectuat în 6 secunde. Testul celor 9 orificii l-a efectuat timp de 15 secunde cu ambele mâini, iar scorul ONLS total peste 4 luni a fost apreciat la 0 puncte. În concluzie, eficacitatea tratamentului imunomodulator este aceeași în PDIC tipică și în sindromul Lewis-Sumner.

### **3.5 Concluzii la capitolul 3**

1. În lotul pacienților cu PDIC atipică predomină cazurile cu PDIC senzitivă: 14 pacienți cu PDIC senzitivă – 47% - majoritatea pacienților din lotul I. Respectiv s-au înregistrat: 10 pacienți cu sindromul Lewis-Sumner ce constituie 33% din pacienții lotului I și 6 pacienți cu DADS – 20% din lotul I.
2. 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%) ( $p>0.05$ ).
3. Vârsta medie a pacienților cu PDIC atipică incluși în studiu a constituit  $61.83 \pm 2.19$  ani. Debutul maladiei în grupul cu PDIC tipică s-a constatat în mediu la  $51.23 \pm 2.41$  ani (95% CI: 20.33–75.55).
4. Observăm că senzația de amorțire este practic reprezentată în aceeași proporție în ambele loturi și constituie simptomul negativ predominant în ambele loturi de studiu (26 pacienți cu PDIC tipică și 28 pacienți cu PDIC atipică). Slăbiciunea musculară și dificultatea la mers prezintă o diferență statistică semnificativă ( $p<0,001$ ) cu predominare în lotul pacienților cu PDIC tipică.
5. Valoarea medie ONLS în PDIC atipice este  $2.43 \pm 0.29$  puncte, mai mică în comparație cu PDIC tipice egală cu  $4.17 \pm 0.24$  puncte. Observăm că PDIC atipice sunt mult mai puțin invalidizante și permit un mod de viață autonom, pe când în cazul pacienților cu PDIC tipic practic 33,3% din pacienți (10 din 30) se deplasează doar cu autorul cărjei.

#### 4. PARTICULARITĂȚILE ELECTROFIZIOLOGICE, ANOMALIILE EXAMENELOR COMPLEMENTARE ȘI REZULTATELE BIOPSIILOR DE NERV PERONEU SUPERFICIAL LA PACIENȚII CU POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ ATIPICĂ

##### 4.1. Rezultatele examenului electrofiziologic în polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică 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. În anexa 8 sunt prezentate rezultatele examenului de stimulodetecție la loturile de studiu examinate.

Tabelul 4.1. Valori demielinizante ale examenului de stimulodetecție pe nervii motori

| Nervii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Latența distală motorie | Viteza de conducere motorie | Latența sau viteza undei F | Durata distală a Potențialului de acțiune motor compus |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5,6 ms                  | 33 m/s                      | 39ms sau 34m/s             | 6,6 ms                                                 |
| Ulnar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4,6 ms                  | 33 m/s                      | 39ms sau 34m/s             | 6,7 ms                                                 |
| Peroneu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7,6 ms                  | 29 m/s                      | 66ms sau 34m/s             | 7,6 ms                                                 |
| Tibial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8,3 ms                  | 29 m/s                      | 66ms sau 34m/s             | 8,8 ms                                                 |
| <p>Dacă amplitudinea PAMC &lt; 80% de limita inferioară normală atunci latența sau viteza undei F se schimbă: 75ms sau 24m/s pentru membrele inferioare; 45ms sau 24 m/s pentru membrele superioare</p> <p>Notă: LDM – latența distală motorie; VCM- viteza de conducere motorie; PAMC - potențial de acțiune muscular compus; ms- milisecunde; m/s –metri pe secundă.</p> |                         |                             |                            |                                                        |

Tabelul 4.2. Valori demielinizante ale examenului de stimulodetecție în PDIC tipică

| Nervii | Latența distală | Viteza de | Latența sau viteza undei F |
|--------|-----------------|-----------|----------------------------|
|--------|-----------------|-----------|----------------------------|

|          | motorie   | conducere<br>motorie |            |
|----------|-----------|----------------------|------------|
| Median   | 5,94±0,52 | 31,84±1,83           | 44,11±2,45 |
| Ulnar    | 4,55±0,25 | 31,37±1,88           | 42,31±2,04 |
| Peronier | 6,8±0,46  | 27,72±1,58           | 62,71±2,86 |
| Tibial   | 7,73±0,45 | 27,82±1,68           | 67,40±2,11 |

Tabelul 4.3. Valori demielinizante ale examenului de stimulodeteecție în PDIC atipică

| Nervii   | Latența distală<br>motorie | Viteza de<br>conducere<br>motorie | Latența sau viteza undei F |
|----------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Median   | 4,91±0,49                  | 40,40±2,13                        | 35,27±1,73                 |
| Ulnar    | 3,61±0,27                  | 45,29±2,31                        | 34,72±1,14                 |
| Peronier | 5,11±0,25                  | 36,89±1,64                        | 50,06±2,20                 |
| Tibial   | 5,97±0,35                  | 39,11±1,26                        | 51,85±2,52                 |

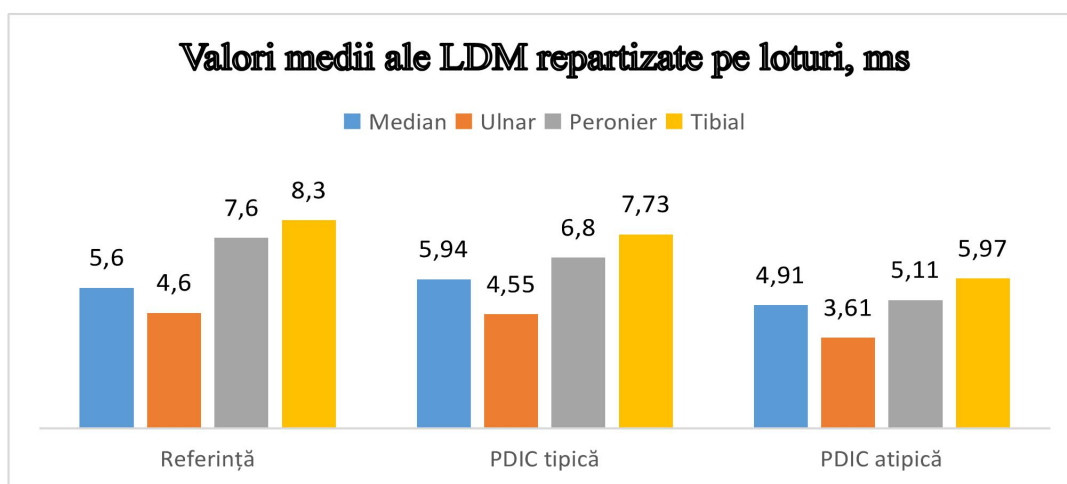




Fig 4.1. Valorile medii ale LDM din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante.

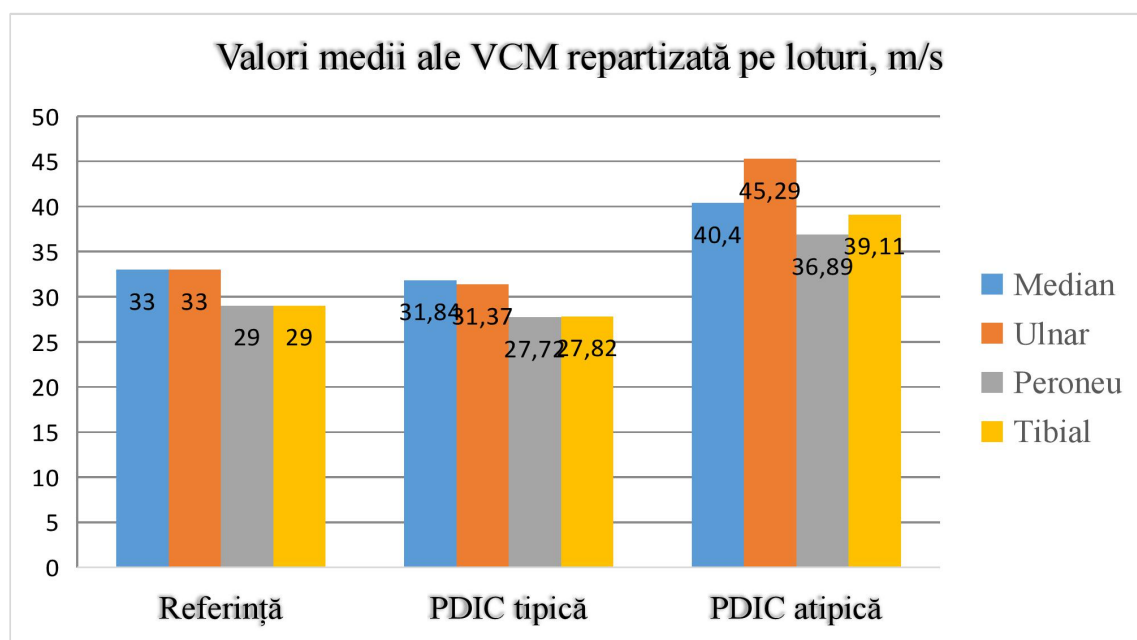


Fig 4.2. Valorile medii ale VCM din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante de referință.

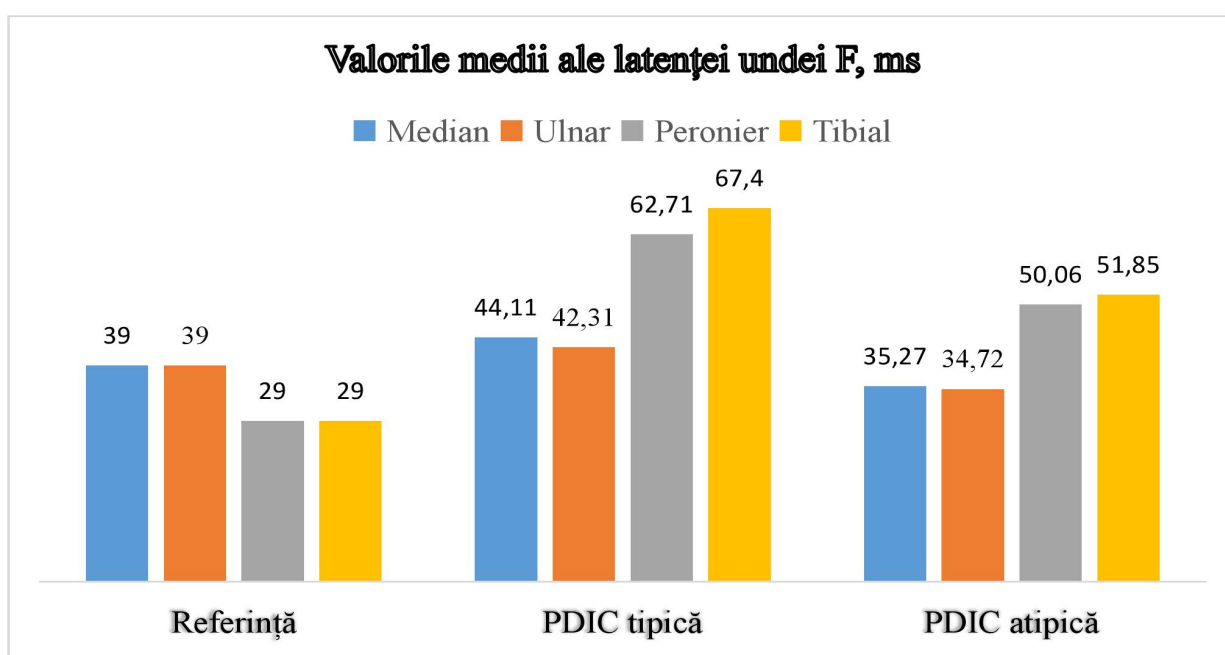


Fig 4.3. Valorile medii ale latenței undei F din ambele loturi comparate cu valorile demielinizante de referință.

Valorile medii ale latențelor distale motorii în PDIC tipică sunt: nervul median -  $5,94 \pm 0,52$  ms; nervul ulnar -  $4,55 \pm 0,25$  ms; nervul peroneu -  $6,8 \pm 0,46$  ms. Valorile medii ale latențelor distale motorii în PDIC senzitive sunt: nervul median -  $4,22 \pm 0,25$  ms; nervul ulnar -  $2,90 \pm 0,34$  ms; nervul peroneus -  $5,06 \pm 0,45$  ms. Valorile medii ale latențelor distale motorii în sindromul Lewis-Sumner sunt: nerv median -  $3,84 \pm 0,44$  ms; nervul ulnaris -  $3,52 \pm 0,26$  ms; nervul peroneu -  $4,22 \pm 0,35$  ms. Latențele distale medii la examenul de stimulodetecție la 6 pacienți cu DADS: nerv median -  $8,32 \pm 0,63$  ms ( $p < 0,001$ ); nervul ulnar -  $5,45 \pm 0,35$  ms ( $p < 0,05$ ); nervul peroneu -  $7,36 \pm 0,45$  ms ( $p < 0,05$ ).

Se observă o majorare semnificativă uniformă a latenței distale motorii la pacienții cu DADS pe toți nervii studiați, în special pe nervul median, ceea ce este o caracteristică patognomonică electrofiziologică pentru diagnosticul de DADS (Fig 4.4).

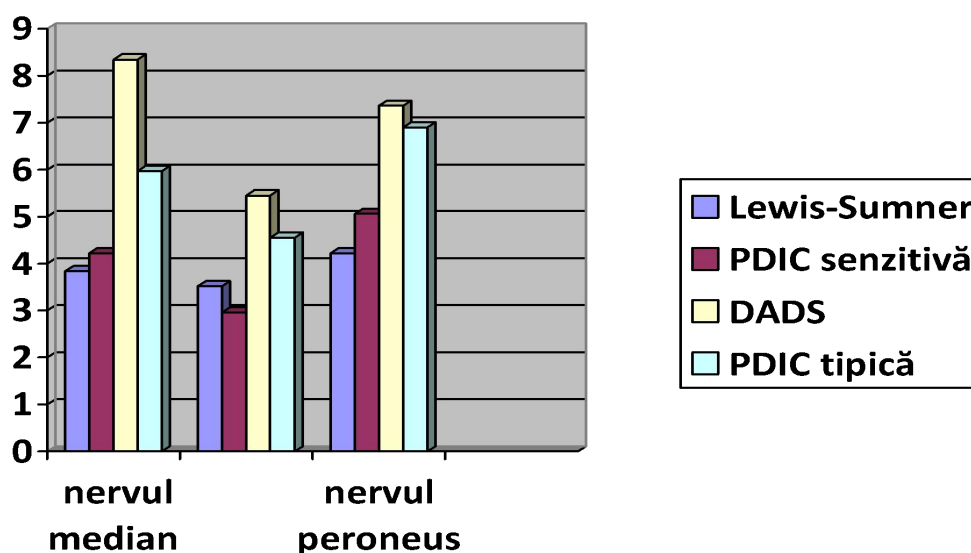


Fig 4.4. Repartizarea latenței distale motorii pe 3 nervi în subgrupurile de pacienți cu PDIC.

Conform rezultatelor examenului de stimulodetecție prezentate în anexa 8, vitezele de conducere și amplitudinile distale motorii pe nervii median, ulnar și peroneu sunt cu mult mai mari decât în PDIC tipică ( $p < 0.001$ ), ceea ce denotă un proces demielinizant și degenerativ mai puțin intens decât în PDIC tipice.

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. 4.5), ceea ce reprezintă un criteriu suportiv important pentru diagnosticul de PDIC [Anexa 6].

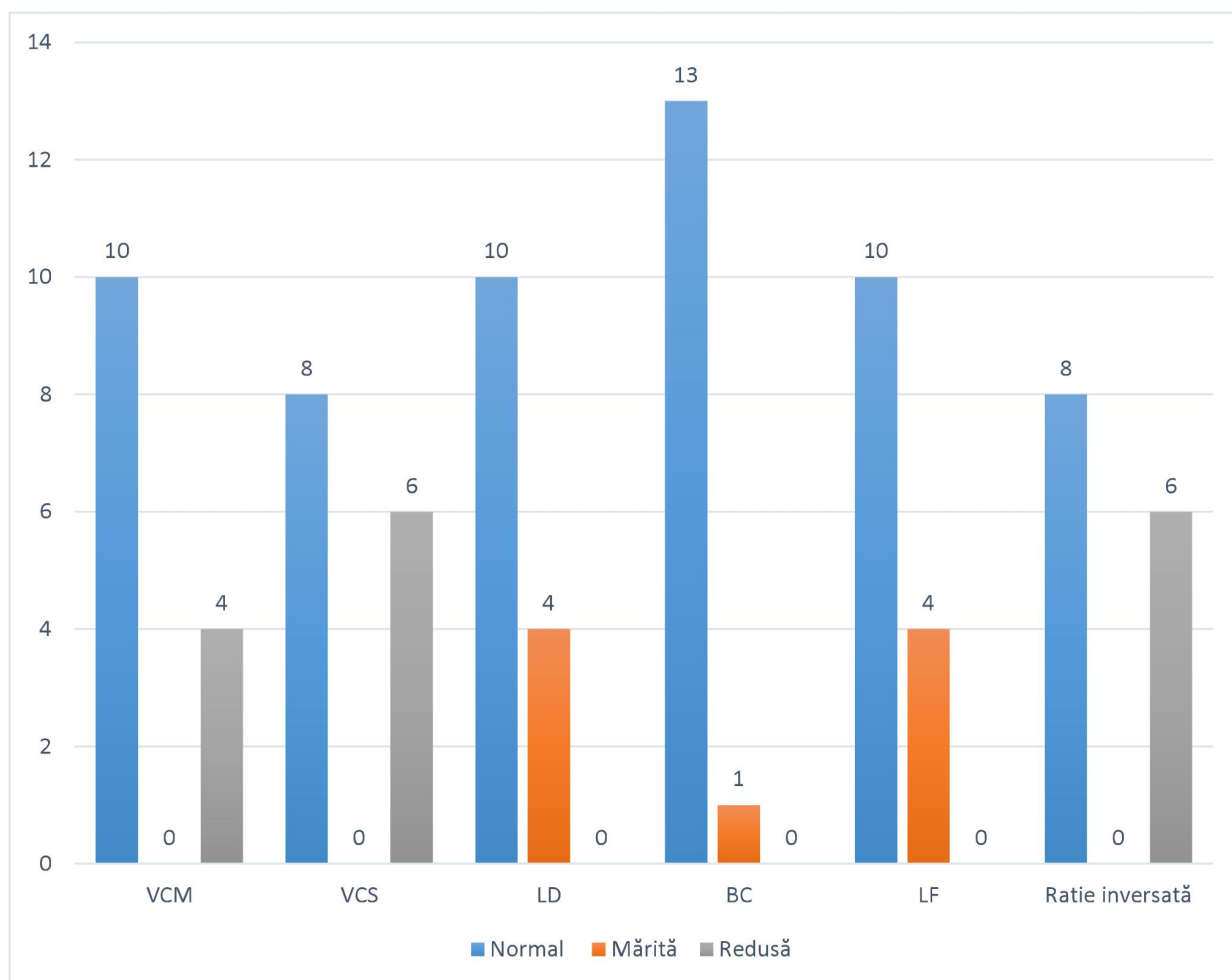


Fig 4.5. Particularitățile electrofiziologice la pacienții cu PDIC senzitivă.

Amplitudinea potențialului motor compus este ușor diminuată sau strict normală în lotul pacienților cu PDIC senzitivă. Doar 4 pacienți cu PDIC senzitivă întrunesc condiții electrofiziologice de demielinizare, restul au fost diagnosticați cu PDIC datorită tabloului clinic, PESS și rezultatelor puncției lombare (criteriu suportiv de diagnostic a PDIC). Dintre acești 4 pacienți doar un pacient avea bloc de conducere la nivelul antebrațului pe nervul median, ceilalți 3 nu prezentau blocuri de conducere ci doar viteză de conducere redusă pe 2 nervi diferiți și latența undelor F prelungită (Fig 4.5).

S-au comparat rezultatele PESS la 10 pacienți cu PDIC senzitivă cu rezultatele PESS a 10 pacienți cu PDIC tipică. S-a observat că din pacienții cu PDIC senzitivă 6 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 au prezentat dovezi de demielinizare proximală la efectuarea PESS, fără o diferență statistic semnificativă între lotul pacienților cu PDIC senzitiv și cei cu PDIC tipică. Aceste rezultate demonstrează faptul că cele 10 cazuri de PDIC senzitivă ce nu întrunesc criteriile electrofiziologice de demielinizare conform EFNS/PNS guideline revised în 2010 [13], pot fi considerate cu siguranță PDIC și tratate cu medicamente imunomodulatoare.

#### **4.2. Rezultatele investigațiilor adiționale și analizelor de laborator în polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică tipică și atipică**

**Rezultatele analizelor de laborator.** Anticorpii anti-GM1 și anti-GM2 au fost depistați pozitiv doar într-un caz de sindrom Lewis-Sumner în lotul I de pacienți. La un pacient cu PDIC senzitivă s-au decelat anticorpi IgM anti-SGPG. 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.

**Clasificarea proteinorahiei ( N -0.2- 0,4 g/l).** 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). Compararea între loturi este următoarea: lotul I –  $0,868 \pm 0,124$  g/l, iar lotul II  $1,203 \pm 0,232$  g/l ( $p=0,015$  statistic semnificativ). Datele din cadrul studiului nostru au fost comparate cu rezultatele studiului francez și am găsit multe similitudini: nivelul proteinei în LCR era majorat la 16 din 22 pacienți cu PDIC senzitivă (73% din pacienții studiați) comparativ cu 71% din studiul nostru [37].

**Gamapatiile monoclonale.** La interpretarea electroforezei proteinelor serice, cea mai mare atenție se concentrează asupra regiunii gamma, care este compusă în principal din anticorpi de tip IgG. Zona de gamma-globulină este scăzută în hipogamaglobulinemie și agamaglobulinemie. Bolile care produc o creștere a nivelului de gamma-globulină sunt: boala Hodgkin, limfomul

malign, leucemia limfocitară cronică, bolile granulomatoase, boli ale tesutului conjunctiv, hepatitele, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom și amiloidoza.

Din numărul total de 60 de pacienți, gamapatii monoclonale au fost decelate la 13 pacienți, ceea ce prezintă 22% din bolnavii cu PDIC. În lotul I cu PDIC atipică s-au identificat 5 cazuri cu gamapatii monoclonale, iar în lotul II – 8 pacienți ( $p > 0.05$ ).

Tipul gamapatiilor decelate: Ig M – 9 cazuri (70% din gamapatii) și IgG – 4 cazuri (30% din gamapatii). Rezultatele obținute în studiu corespund cu datele obținute de La rue e all. în 2010-32 din 146 de pacienți cu PDIC (22%) aveau gamapatie monoclonală decelată la imunoelectroforeză, dintre care predominau IgM gamapatii: 19 cu IgM gamapatii și 13 cu IgG gamapatii [21].

Din numărul total de GMSN IgM- 6 cazuri sunt IgM kappa și 3 cazuri sunt IgM lambda. Din numărul total de GMSN IgG – 3 cazuri sunt de IgG kappa și 1 caz de Ig G lambda.

În ceea ce privește repartizarea subtipurilor de GMSN IgM în loturile de pacienți am obținut următoarele rezultate: PDIC tipică – GMSN cu IgM kappa sunt 3 pacienți, GMSN cu IgM lambda sunt 2 pacienți; PDIC atipică - GMSN cu IgM kappa sunt 3 pacienți, GMSN cu IgM lambda este 1 pacient.

Analizând repartizarea subtipurilor de GMSN IgG în loturile de pacienți am obținut următoarele rezultate: PDIC tipică – GMSN cu IgG kappa sunt 2 pacienți, GMSN cu IgG lambda este 1 pacient; PDIC atipică - GMSN cu IgG kappa este 1 pacient [104].

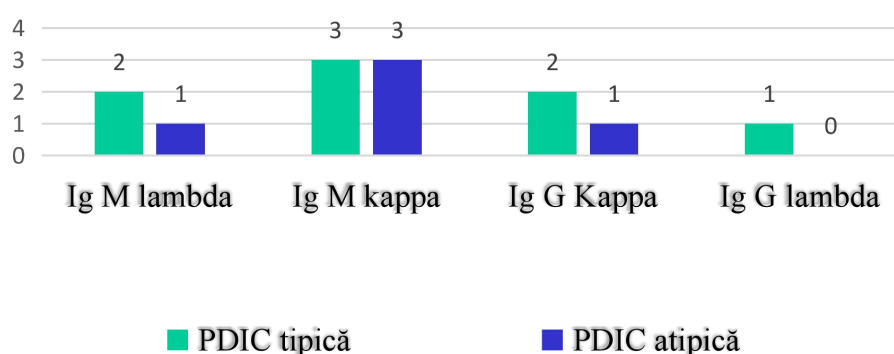


Fig 4.6. Repartizarea gamapatiilor în loturile cu PDIC tipică și atipică.

Numărul pacienților cu GMSN cu valoarea pînă la 1 gram pe litru este următorul: 3 pacienți cu PDIC atipică și 4 pacienți cu PDIC tipică, practic 55 la sută din pacienții cu GMSN în PDIC.

Gamapatiile policlonale:

Numărul pacienților cu PDIC tipică la care s-au înregistrat un titru ridicat de gamapatii policlonale: IgG policlonal – 9 pacienți, Ig A policlonal – 8 pacienți, IgM policlonal – 9 pacienți

Numărul pacienților cu PDIC atipică la care s-au înregistrat un titru ridicat de gamapatii policlonale: IgG policlonal – 13 pacienți, Ig A policlonal – 2 pacienți, IgM policlonal – 6 pacienți. Gamapatiile policlonale nu sunt la fel de importante ca cele monoclonale, deoarece se întâlnesc în diverse patologii ce nu au nicio legătură cu un proces autoimun [Anexa 7].

În studiul francez 4 pacienți cu PDIC senzitivă au prezentat o gamapatie monoclonală fără o reactivitate specifică antimielinică sau antiglicolipidică [37]. În studiul nostru am identificat 2 pacienți cu PDIC senzitivă și gamapatie monoclonală fără o reactivitate specifică antimielinică sau antiglicolipidică.

Tabelul 4.4. Relația dintre ONLS total în PDIC tipică, PDIC atipică și gamapatiile monoclonale

| Pacient | Diagnostic    | IgM kappa<br>g/l | IgM<br>lambda g/l | IgG kappa<br>g/l | IgG<br>lambda g/l | ONLS total<br>(MS+MI)<br>puncte |
|---------|---------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------------------|
| 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.

Rezultatele din tabelul 4.4 demonstrează asocierea dintre prezența unei gamapatii monoclonale Ig M 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 [105].

La pacienții diagnosticați recent cu GMSN, electroforeza serică trebuie repetată după 3 luni, pentru a exclude mielomul precoc. 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 biopsiei de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC. În studiul nostru am obținut următoarele rezultate la analiza biopsiilor de nerv superficial peroneu: infiltrate endoneurale cu celule mononucleare (44%), formațiunile în “bulb de ceapă”(55%), reducerea în densitatea fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea difuză cu valoarea g crescută la cel puțin 12% din 50 de fibre nervoase analizate (90%). În normă valoarea g (diametru axonal/diametru total al fibrei nervoase)  $\leq 0.7$  pentru fibrele mici și  $\leq 0.5$  pentru fibrele mari [32].

Kulkani et al. în 2010 au analizat biopsiile de nerv peroneu superficial la 46 de pacienți cu PDIC [38]. Ei au prezentat următoarele proporții a rezultatelor: reducerere în densitatea fibrelor mielinizate (93,5%), demielinizarea cu valoarea g crescută (82.8%), infiltrate inflamatorii endoneurale sau epineurale (58.7%) și formațiunile în “bulb de ceapă”(28.3%). Putem concluda că reducerea densității fibrelor mielinizate și valoarea g crescută sunt cel mai des întâlniți markeri de demielinizare în cadrul biopsiilor de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC tipică și atipică.

Tabelul 4.5. Rezultatele biopsiei de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC tipică

| Pacienți | Infiltrație limfocitară perivasculară | Prezența bulbilor de ceapă | G ratio $> 0.5$ pentru fibrele groase sau $> 0.7$ pentru fibrele subțiri | Micșorarea numărului de fibre mielinizate groase |
|----------|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | +                                     | +                          | +                                                                        | +                                                |
| 2        | -                                     | +                          | +                                                                        | +                                                |
| 3        | -                                     | -                          | +                                                                        | +                                                |
| 4        | -                                     | +                          | +                                                                        | +                                                |

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 5 | + | - | - | + |
|---|---|---|---|---|

Tabelul 4.6. Rezultatele biopsiei de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC atipică

| Pacienți | Infiltrație limfocitară perivasculară | Prezența bulbilor de ceapă | G ratio > 0.5 pentru fibrele groase sau > 0.7 pentru fibrele subțiri | Micșorarea numărului de fibre mielinizate groase |
|----------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | -                                     | +                          | +                                                                    | +                                                |
| 2        | +                                     | +                          | +                                                                    | +                                                |
| 3        | -                                     | -                          | +                                                                    | +                                                |
| 4        | +                                     | -                          | +                                                                    | +                                                |

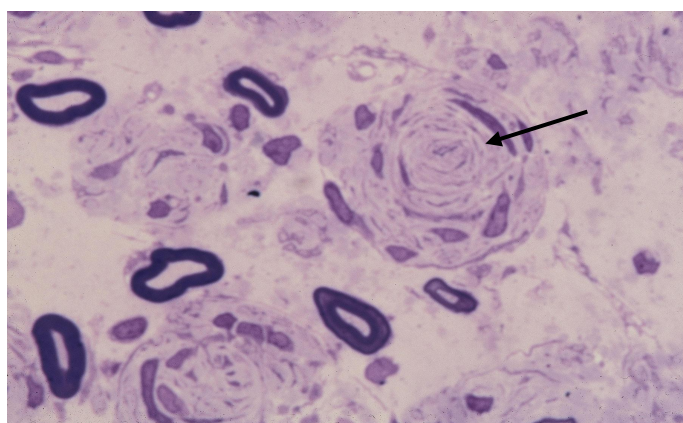


Fig 4.7. Secțiune semifină de nerv fibular superficial ce prezintă formațiune în „bulb de ceapă” la un pacient cu PDIC formă senzitivă. Laboratorul de biopsie neuro-musculară, spital Pitie-Salpetriere, Paris.





Fig 4.8. Secțiune fixată în parafină, colorată cu hematoxină-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 tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Algoritm de diagnostic al PDIC tipice și atipice

**SITUAȚIA A:**

**PDIC tipică**

**I Deficit senzitivo-motor simetric la 4 membre;**

Deficit motor, la nivelul membrelor, predominant suferă porțiunea proximală a membrelor;

Deficit senzitiv predominant proprioceptiv;

Hipo sau areflexie difuză;

Implicarea uneori a perechilor de nervi cranieni ( predominant III, VI, VII);

Evoluție clinică a simptomelor în pusee sau progresivă;

Evoluția simptomelor > 2 luni;

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

Prezența unui bloc de conducere sau dispersiei temporale în afara regiunilor de compresie anatomică a nervilor

Mărirea latenței undei F

Diminuarea vitezei de conducere motorii

Alungirea latențelor motorii distale

#### SITUAȚIA B

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

Afectarea doar distală a membrilor superioare și inferioare

Forme motorii pure

Forme senzitive pure

Polineuropatii distale cu paretezii la nivelul membrilor de tip amorțire, hipoestezie, senzație de nisip sub picioare, senzație de compresie

Formele asimetrice, multitrunculare, monomelice, plexice

Forme subacute (4-8 săptămâni)

Forme cu afectare a sistemului nervos central

Este necesară efectuarea unei puncții lombare pentru evidențierea unei concentrații proteice crescute la nivel de LCR

Criteriile electrofiziologice rămân aceleași ca în situația A

#### SITUAȚIA C

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

- Semne generale (alterarea stării generale a organismului, pierderea greutății corporale, adenopatii, etc.)
- Anomalii biologice sau imunologice (prezența unei concentrații crescute de imunoglobine monoclonare M, G).
- Pierdere axonală severă precoce la examenul electrofiziologic
- Rezistența la tratamentul imunomodulator

Sunt necesare efectuarea unor investigații suplimentare pentru a exclude alte diagnostice:

a. Hemopatii: limfoame (e necesară efectuarea unei biopsii osteomelare), sindrom POEMS (polineuropatie periferică, organomegalie, endocrinopatie, gamapatie monoclonală (Ig G lambda), ulcere trofice cutanate;

b. Sarcoidoză;

c. Neoplasm;

Este necesară efectuarea unei biopsii neuro-musculare la nivel de nerv peroneu superficial cu scopul eliminării unui diagnostic de limfom, sarcoidoză, amiloidoză.

#### SITUAȚIA D

Tabloul clinic este evocator sau compatibil cu PDIC tipică, dar studiul electrofiziologic nu permite confirmarea diagnosticului de PDIC - nu corespunde criteriilor EFNS/PNS guideline 2010.

Diagnosticul de PDIC trebuie confirmat, de preferință, prin 2 din următoarele examene de laborator:

- Creșterea concentrației proteice în LCR
- Anomalie specifică la examenul electrofiziologic (tabelul 4.8)
- Prezența anomaliilor proximale senzitive la PESS cu condiția că la examenul electrofiziologic sunt păstrate amplitudinile senzitive distale, în pofida simptomelor senzitive importante (paretezii, hiposensibilitate, ataxie etc.)
- Prezența hipertrofiilor sau acumularea de gadolinium la examenul RMN al plexurilor sau rădăcinilor nervoase

#### SITUAȚIA E

Situația E este cea mai dificilă de diagnosticat și prezintă un tablou clinic predominant distal care nu este evocator pentru PDIC iar rezultatele examenului electrofiziologic nu corespund criteriilor EFNS/PNS guideline 2010.

Efectuăm în acest caz tot bilanțul de analize de laborator pentru evidențierea cauzelor unei

polineuropatii axonale cronice. Dacă este negativ atunci trebuie să vedem dacă există cel puțin o atipie la examenul de stimulodectecție (tabelul 4.8) și o atipie clinică (tabelul 4.9) La fel ca în situația D, se efectuează următoarele investigații (LCR, PESS, RMN plexurilor brahiale și lombo-sacrale) dar biopsia nervoasă este obligatorie cu studierea ulterioară a secțiunilor de nerv la microscopul optic în secțiuni semifine, sau cel puțin aplicarea unei din tehnicile următoare: teasing sau microscopie electronică.

Tabelul 4.8. Elementele examenului electrofiziologic de stimulodectecție evocatoare pentru PDIC atipică

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

Tabelul 4.9. Elementele examenului clinic evocatoare pentru o PDIC atipică

- Afectarea senzitivă și motorie a membrelor superioare (MS) simultan sau într-o perioadă scurtă de timp (<6luni) după afectarea membrelor inferioare (MI)
- Afectarea proximală a MS sau MI într-o perioadă scurtă de timp (<6luni) după afectarea porțiunii distale a MS sau MI
- Debutul simptomelor senzitive sau motorii la nivelul MS
- Afectarea nervilor cranieni asociați
- Lipsa reflexelor osteo-tendinoase generalizată
- Ataxie proprioceptivă

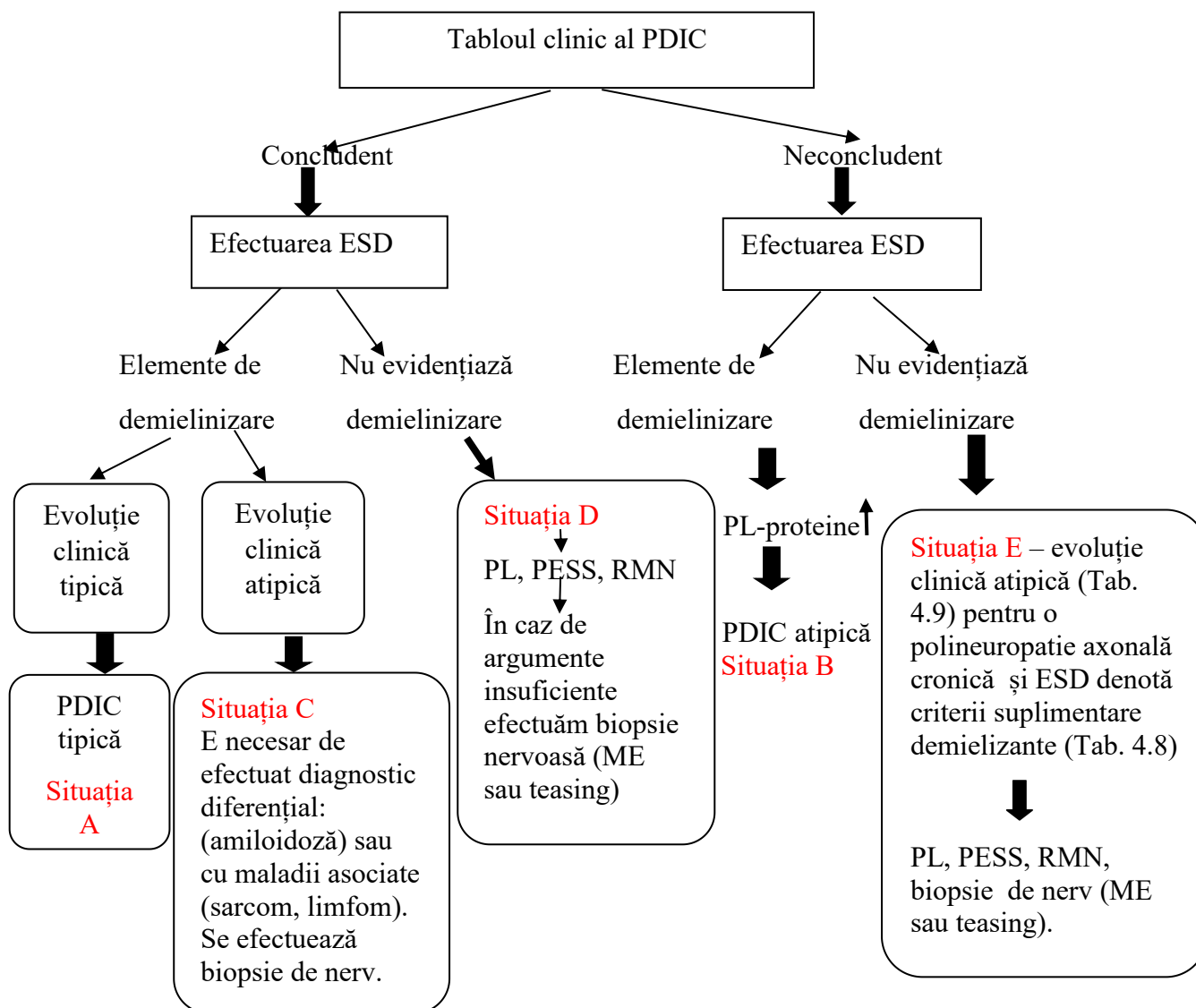


Fig 4.9. Reprezentarea schematică a algoritmului de diagnostic a PDIC.

#### 4.3. Corelațiile între variabilele funcționale, clinice și paraclinice în polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică tipică și atipică

Analiza corelațională între testele funcționale de apreciere a dizabilității (ONLS, testul de 10 metri și testul celor 9 orificii) și rezultatele examenului clinic și paraclinic în studiile efectuate pînă acum nu a stabilit o corelație puternică între valorile testelor funcționale și rezultatele examenului clinic și paraclinic [99-102].

În general, o corelație între rezultatele electrofiziologice și rezultatele examenului clinic (slăbiciunea musculară, gradul de dizabilitate, etc.) este dificilă. În primul rând, conducerea nervoasă este de obicei investigată la nivelul mușchilor distali, iar forța musculară este măsurată

în mușchii proximali [99]. În al doilea rând, excitabilitatea fibrelor nerovase demielinizante poate fi redusă, eventual rezultă un potențial motor cu amplitudine redusă la stimularea proximală a nervului [100]. 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 – unicele elemente de demielinizare care sunt prezente la ESD la debutul maladiei [101, 102]. Luând în considerație aceste argumente, diminuarea forței musculare este cel mai probabil asociată cu amplitudini scăzute distal sau bloc de conducere definit.

În acest studiu au fost analizate o serie de asocieri pentru fiecare lot în parte: valorile MRC mușchii interossei dreapta și stînga cu amplitudinea distală motorie, proximală și viteza de conducere motorie pe nervul ulnar dreapta și stînga; 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; valorile MRC mușchii tibial anterior cu amplitudinea distală, proximală și viteza de conducere motorie pe nervii tibial dreapta și stînga; valoarea MRC mușchii gastrocnemieni dreapta și stînga cu amplitudinea distală, proximală și viteza de conducere pe nervii peroneus dreapta și stînga; testul cu 9 orificii pe dreapta și stînga cu valorile MRC mușchii interosseux, extensor comun al degetelor și extensor comun al pumnului. Au fost demonstrate corelații liniare semnificative dintre ONLS și mediile generale ale parametrilor ESD (tabelul 4.10) 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.

Tabelul 4.10. Analiza corelațională între ONLS membre superioare și inferioare, și mediile rezultatelor ESD pe membrele superioare și inferioare la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Variabile    | Amplitudine<br>a distală<br>medie pe<br>nervii motori<br>mV | Latența<br>distală<br>medie pe<br>nervii<br>motori ms | Amplitudinea<br>proximală<br>medie pe<br>nervii motori<br>mV | Viteza de<br>conducere<br>motorie<br>medie pe<br>nervii motori<br>m/s | Latența unde F<br>medie pe nervii<br>motori ms |
|--------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| PDIC atipică |                                                             |                                                       |                                                              |                                                                       |                                                |
| ONLS         | $r = -0,517$                                                | $r = 0,2882$                                          | $r = -0,6506$                                                | $r = -0,5224$                                                         | $r = 0,3206$                                   |

|                              |             |            |             |             |            |
|------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|
| membre<br>superioare         |             |            |             |             |            |
| Semnificația<br>Statistică   | p = 0,001   | p = 0,123  | p = 0,0001  | p = 0,003   | p = 0,084  |
| ONLS<br>membre<br>inferioare | r = -0,4274 | r = 0,5219 | r = -0,4167 | r = -0,4002 | r = 0,0426 |
| Semnificația<br>Statistică   | p = 0,018   | p = 0,003  | p = 0,022   | p = 0,028   | p = 0,823  |
| PDIC tipică                  |             |            |             |             |            |
| ONLS<br>membre<br>superioare | r = -0,1025 | r = 0,013  | r = -0,1421 | r = -0,0348 | r = 0,2152 |
| Semnificația<br>statistică   | p = 0,590   | p = 0,943  | p = 0,454   | p = 0,855   | p = 0,253  |
| ONLS<br>membre<br>inferioare | r = -0,1792 | r = 0,0009 | r = -0,1535 | r = -0,1359 | r = 0,3163 |
| Semnificația<br>statistică   | p = 0,343   | p = 0,996  | p = 0,418   | p = 0,474   | p = 0,089  |

Observăm din tabelul prezentat mai sus corelația între gradul de dizabilitate ONLS membre inferioare și superioare și media parametrilor examenului ESD la nivel de nervi motori. O corelație medie de 0,3-0,6, cu semnificație statistică validă se stabilește între aceste 2 variabile doar în cazul pacienților cu PDIC atipică. În cazurile cu PDIC tipică, această corelație nu este semnificativă. Dacă examinăm aceeași corelație, dar pe grupuri aparte de nervi motori (median, ulnar, peroneu și tibial), rezultatele sunt practic aceleași (tabelul 4.12).

O explicație a acestei corelații ar fi că în PDIC tipice amplitudinile PAMC distală și proximală sunt diminuate din cauza procesului demielinizant cronic. În urma tratamentului imunomodulator cu imunoglobuline administrate intravenos, 2 grame/kilogram/corp forța musculară se restabilește practic complet și nu corepunde cu parametrii decelați la examenul de stimulodetecție, care deja nu se restabilesc din cauza degenerescenței axonale. Pe când în PDIC atipice, procesul demielinizant fiind mai recent, atunci gradul de dizabilitate ONLS crește odată

cu apariția blocurilor de conducere noi ce semnifică implicit micșorarea amplitudinii motorii proximale și diminuarea vitezei de conducere motorii la aceste nivele.

Corelația testului celor 9 orificii cu valoarea medie a forței musculare la nivelul membrelor superioare este de  $r = -0,4154$  cu semnificația statistică  $p = 0,022$  în cazurile cu PDIC atipică.

Corelația testului celor 9 orificii cu valoarea medie a forței musculare la nivelul membrelor superioare este de  $r = -0,4440$  cu semnificația statistică  $p = 0,014$  în cazurile cu PDIC tipică.

Testul celor 9 orificii reflectă capacitatea pacienților să efectueze mișcări complexe cu ajutorul membrelor superioare în ambele loturi de pacienți și depinde de forța musculară distală și dexteritatea membrelor superioare. Observăm o corelație identică, de valoare medie între durata testului celor 9 orificii și diminuarea forței musculare la nivelul membrelor superioare în ambele loturi de pacienți, ceea ce demonstrează relația directă între slăbiciunea musculară și gradul de dizabilitate în cele 2 loturi de studiu.

Tabelul 4.11. Corelația între ONLS membre superioare, ONLS membre inferioare și ONLS total cu durata maladiei în luni la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Variabile               | ONLS membre superioare | ONLS membre inferioare | ONLS total    |
|-------------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| PDIC atipică            |                        |                        |               |
| Durata bolii, luni      | $r = 0,040$            | $r = -0,1804$          | $r = -0,0990$ |
| Semnificația statistică | $p = 0,834$            | $p = 0,340$            | $p = 0,603$   |
| PDIC tipică             |                        |                        |               |
| Durata bolii, luni      | $r = 0,4028$           | $r = 0,4561$           | $r = 0,5247$  |
| Semnificația statistică | $p = 0,027$            | $p = 0,011$            | $p = 0,003$   |

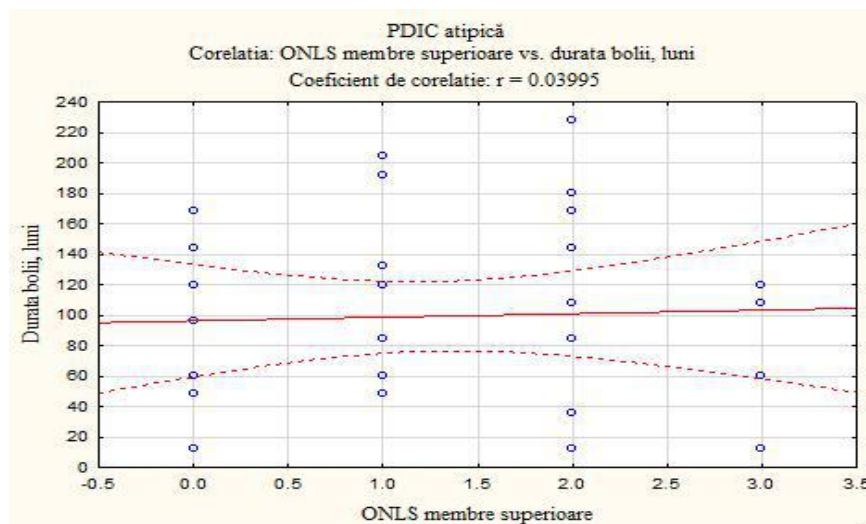


Figura 4.10. Graficul de corelație între ONLS membre superioare și durata maladiei în luni în PDIC atipică.

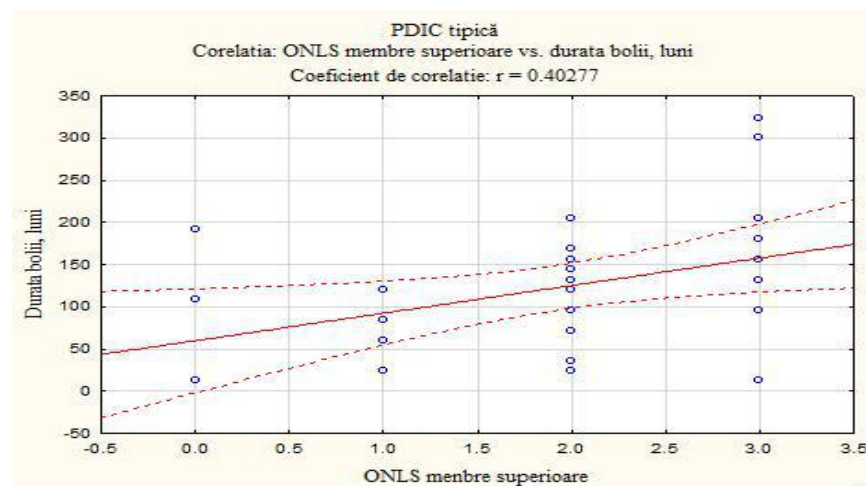


Figura 4.11. Graficul de corelație între ONLS membre superioare și durata maladiei în luni în PDIC tipică.

Durata maladiei agravează gradul de dizabilitate doar în grupul pacienților cu PDIC tipică (tabelul 4.11). 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.

Tabelul 4.12. Analiza corelațională între ONLS membre superioare și mediile rezultatelor ESD pe nervii median și ulnar la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Variabile | Amplitudinea distală | Amplitudinea distală | Amplitudinea | Amplitudinea | Viteza de conducere | Viteza de conducere |
|-----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|
|-----------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|



|                                |                    |                      |                                 |                                   |                                |                                       |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
|                                | medie<br>dextra mV | medie<br>sinistra mV | proximală<br>medie<br>dextra mV | proximală<br>medie<br>sinistra mV | motorie<br>medie<br>dextra m/s | e motorie<br>medie<br>sinistra<br>m/s |
|                                | Nervul             | ulnar                | PDIC                            | atipică                           |                                |                                       |
| ONLS<br>membre<br>superioare   | r = -<br>0,4955    | r = -0,4048          | r = -0,516                      | r = -0,4372                       | r = -0,3955                    | r = -<br>0,3770                       |
| Semnifica<br>ția<br>Statistică | p = 0,005          | p = 0,026            | p = 0,004                       | p = 0,016                         | p = 0,031                      | p = 0,041                             |
|                                | Nervul             | ulnar                | PDIC tipică                     |                                   |                                |                                       |
| ONLS<br>membre<br>superioare   | r = -<br>0,0489    | r = -0,1662          | r = -0,0127                     | r = -0,1238                       | r = 0,0964                     | r =<br>0,2047                         |
| Semnifica<br>ția<br>Statistică | p = 0,798          | p = 0,380            | p = 0,947                       | p = 0,515                         | p = 0,612                      | p = 0,278                             |
|                                | Nervul             | median               | PDIC                            | atipică                           |                                |                                       |
| ONLS<br>membre<br>superioare   | r = -<br>0,4507    | r = -0,5136          | r = -0,5331                     | r = -0,5107                       | r = -0,4868                    | r =<br>0,3109                         |
| Semnifica<br>ția<br>statistică | p = 0,012          | p = 0,004            | p = 0,002                       | p = 0,004                         | p = 0,006                      | p = 0,094                             |
|                                | Nervul             | median               | PDIC tipică                     |                                   |                                |                                       |
| ONLS<br>membre<br>superioare   | r = -<br>0,0983    | r = -0,0423          | r = -0,2187                     | r = -0,0721                       | r = -0,2160                    | r = -<br>0,2049                       |
| Semnifica<br>ția<br>statistică | p = 0,605          | p = 0,824            | p = 0,246                       | p = 0,705                         | p = 0,252                      | p = 0,277                             |

Tabelul 4.13. Analiza corelațională între ONLS membre inferioare și mediile rezultatelor ESD pe nervii tibial și peroneal la pacienții cu PDIC tipică și atipică

| Variabile                    | Amplitudinea distală medie dextra mV | Amplitudinea distală medie sinistra mV | Amplitudinea proximală medie dextra mV | Amplitudinea proximală medie sinistra mV | Viteza de conducere motorie medie dextra m/s | Viteza de conducere motorie medie sinistra m/s |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Nervul tibial PDIC atipică   |                                      |                                        |                                        |                                          |                                              |                                                |
| ONLS membre inferioare       | r = -0,5203                          | r = -0,5724                            | r = -0,5068                            | r = -0,5711                              | r = -0,3708                                  | r = -0,4019                                    |
| Semnificația Statistică      | p = 0,0001                           | p = 0,0001                             | p = 0,0001                             | p = 0,0001                               | p = 0,004                                    | p = 0,001                                      |
| Nervul tibial PDIC tipică    |                                      |                                        |                                        |                                          |                                              |                                                |
| ONLS membre inferioare       | r = -0,0974                          | r = -0,1108                            | r = -0,066                             | r = -0,0651                              | r = -0,120                                   | r = -0,1143                                    |
| Semnificația statistică      | p = 0,608                            | p = 0,560                              | p = 0,729                              | p = 0,733                                | p = 0,528                                    | p = 0,548                                      |
| Nervul peroneal PDIC atipică |                                      |                                        |                                        |                                          |                                              |                                                |
| ONLS membre inferioare       | r = -0,3572                          | r = -0,3461                            | r = -0,3452                            | r = -0,3579                              | r = -0,3562                                  | r = -0,4921                                    |
| Semnificația statistică      | p = 0,005                            | p = 0,007                              | p = 0,007                              | p = 0,005                                | p = 0,005                                    | p = 0,0001                                     |
| Nervul peroneal PDIC tipică  |                                      |                                        |                                        |                                          |                                              |                                                |
| ONLS membre                  | r = -0,1749                          | r = -0,2391                            | r = -0,2007                            | r = -0,2075                              | r = -0,116                                   | r = -0,1421                                    |

|                                |           |           |           |           |           |           |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| inferioare                     |           |           |           |           |           |           |
| Semnifica<br>ția<br>Statistică | p = 0,355 | p = 0,203 | p = 0,288 | p = 0,271 | p = 0,540 | p = 0,454 |

Tabelul 4.14. Analiza corelațională între parametrii funcționali în PDIC tipică și atipică

| Variabile                 | Testul 10 metri            | Testul 9 orificii<br>mîna dreaptă | Testul 9 orificii<br>mîna stîngă | Hiperproteino-<br>rahia<br>LCR (>0,4 g/l) |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| PDIC tipică               |                            |                                   |                                  |                                           |
| INCAT scor<br>total       | r = 0,5533 (p =<br>0,002)  | r = 0,4735 (p =<br>0,008)         | r = 0,4487 (p =<br>0,013)        | r = -0,0934<br>(p = 0,624)                |
| ONLS membre<br>superioare |                            | r = 0,4823 (p =<br>0,007)         | r = 0,4378 (p =<br>0,016)        | r = 0,2079 (p =<br>0,270)                 |
| ONLS membre<br>inferioare | r = 0,5853 (p =<br>0,001)  |                                   |                                  | r = -0,0666 (p =<br>0,727)                |
| ONLS total                | r = 0,5765 (p =<br>0,001)  | r = 0,4629 (p =<br>0,010)         | r = 0,4229 (p =<br>0,020)        | r = 0,1449 (p =<br>0,545)                 |
| PDIC atipică              |                            |                                   |                                  |                                           |
| INCAT scor<br>total       | r = 0,6653 (p =<br>0,0001) | r = 0,061 (p =<br>0,749)          | r = 0,3166 (p =<br>0,088)        | r = 0,4510 (p =<br>0,012)                 |
| ONLS membre<br>superioare |                            | r = 0,2354 (p =<br>0,211)         | r = 0,1174 (p =<br>0,537)        | r = 0,1643 (p =<br>0,386)                 |
| ONLS membre<br>inferioare | r = -0,0162 (p =<br>0,748) |                                   |                                  | r = 0,4055 (p =<br>0,026)                 |
| ONLS total                | r = -0,1992 (p =<br>0,309) | r = 0,4054 (p =<br>0,026)         | r = 0,2307 (p =<br>0,220)        | r = 0,4510 (p =<br>0,012)                 |

Corelația între valoarea medie MRC total și nivelul proteinorahiei 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. În cazul pacienților cu PDIC atipică această corelație nu are nicio valoare, dar există o altă corelație cu nivelul proteinelor din LCR: corelația INCAT și proteinorahia în LCR este de  $r = -0,0934$  cu  $p = 0,624$  în PDIC tipică, comparativ cu  $r = 0,4510$

și  $p = 0,012$  în PDIC atipică (tabelul 4.14). Aceste corelații sugerează că slăbiciunea musculară și caracterul hiperproteic al examenului LCR sunt specifice pentru pacienții cu PDIC tipică. Iar în lotul cu PDIC atipică, deoarece afectarea forței musculare este mai puțin frecventă, atunci gradul de afectare a sensibilității profunde și propriorecepției este direct proporțional cu creșterea nivelului de proteine în LCR.

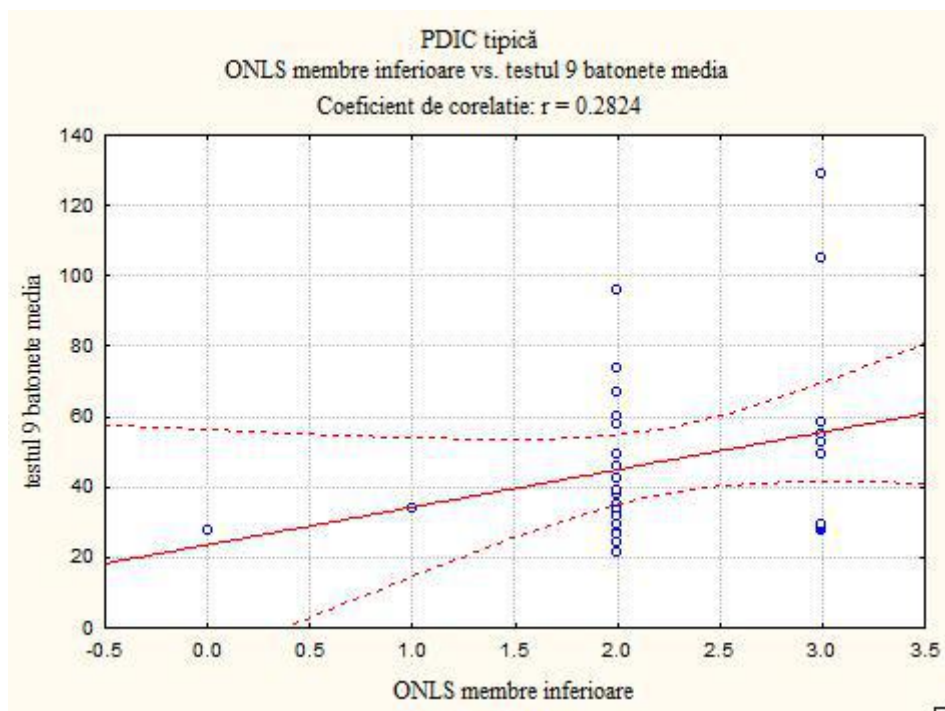


Figura 4.12. Graficul de corelație între ONLS membre inferioare și valorile medii ale testului cu 9 orificii.

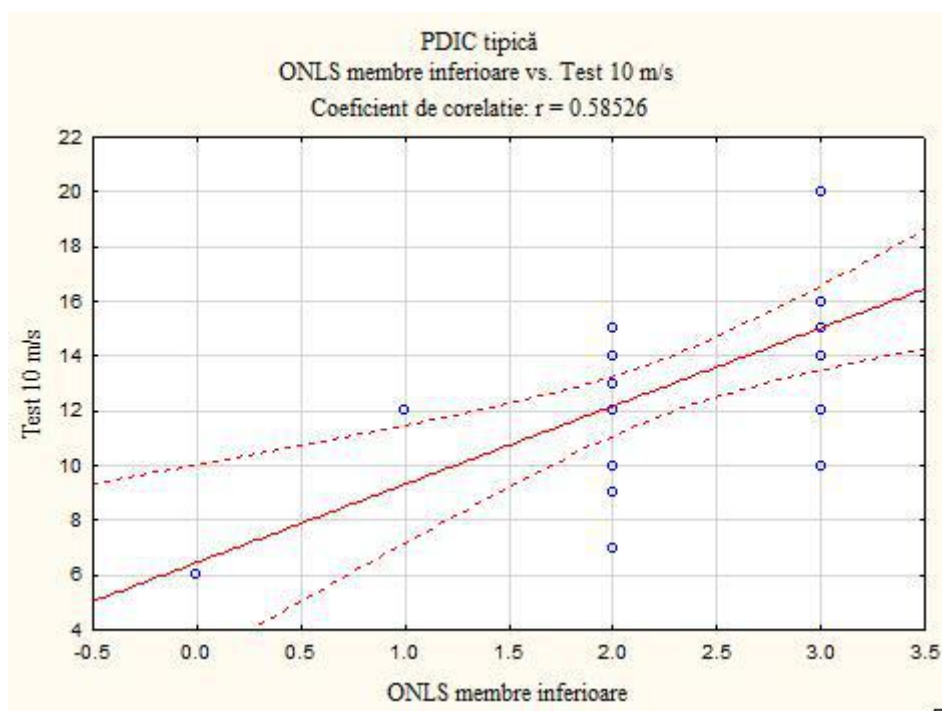


Figura 4.13. Graficul de corelație între ONLS membre inferioare și valorile medii ale testului de 10 metri.

Corelația între scorul INCAT total și testul de 10 metri este de  $r = 0,5533$  ( $p = 0,002$ ) în grupul pacienților cu PDIC tipică comparativ cu  $r = 0,6653$  ( $p = 0,0001$ ) în grupul bolnavilor cu PDIC atipică. Prin urmare, o corelație medie cu semnificație statistică între scorul INCAT total și testul de 10 metri este valabilă în ambele grupuri de pacienți, din cauza afectării în primul rând a sensibilității proprioceptive la nivelul fibrelor lungi ale membrelor inferioare în ambele grupuri de pacienți.

Rezultatele corelațiilor în lotul PDIC tipică sunt următoarele: scorul total INCAT și testul celor 9 orificii ( $r = 0,4735$  cu  $p = 0,008$ ); ONLS membre superioare și testul celor 9 orificii ( $r = 0,4823$  cu  $p = 0,007$ ). Rezultatele corelațiilor din lotul cu PDIC atipică sunt următoarele: scorul total INCAT și testul celor 9 orificii ( $r = 0,061$  cu  $p = 0,749$ ); ONLS membre superioare și testul celor 9 orificii ( $r = 0,2354$  cu  $p = 0,211$ ) (tabelul 4.14). Observăm o corelație medie cu valoare statistică între scorul total INCAT, scorul ONLS membre superioare și valoare medie a rezultatelor testului celor 9 orificii doar în grupul pacienților cu PDIC tipică. Pacienții cu PDIC atipică prezintă o afectare preponderentă a fibrelor nervoase lungi ale membrelor inferioare cu crușarea fibrelor mai scurte la nivelul membrelor superioare.

Corelația între valorile INCAT scor total și ONLS total la pacienții cu PDIC atipică are o semnificație medie (valoarea corelației este  $r = 0,5858$  și  $p = 0,001$ ). Aceleași valori INCAT scor total și ONLS total nu prezintă o corelație cu semnificație statistică în lotul pacienților cu PDIC tipică (valoarea corelației este  $r = -0,0053$  și  $p = 0,978$ ). Se poate de afirmat că în PDIC tipică gradul de dizabilitate funcțională este reflectată de către afecțiuni motorii și senzorii, în PDIC atipică predomină doar afectarea sensibilității proprioceptive și profunde. Argumente în favoarea veridicității acestei ipoteze ne oferă rezultatele corelației ONLS membre superioare și forța musculară pe 5 grupuri de mușchi la nivelul membrelor superioare (tabelul 4.15). Evident că corelații cu valori medii statistic semnificative sunt prezente doar în lotul pacienților cu PDIC tipică unde este o slăbiciune similară a forței musculare atât proximal, cât și distal. În lotul pacienților cu PDIC atipică, unde sunt afectare preponderent fibrele sensibilității profunde, iar forța musculară deloc afectată sau doar distal, la nivelul membrelor superioare - această corelație nu este valabilă.

La nivelul membrelor inferioare, corelația între ONLS membre inferioare și gradul de slăbiciune musculară la nivelul membrelor inferioare nu are valoare statistică în ambele loturi, probabil din cauză că este mai greu de apreciat obiectiv slăbiciunea musculară la nivelul

membrelor inferioare. Totuși din figura 4.13 observăm o corelație direct proporțională între timpul de efectuare a testului de 10 metri și ONLS membre inferioare în cazul pacienților cu PDIC tipică:  $r = 0,5853$ ;  $p = 0,001$ , comparativ cu  $r = -0,0162$  și  $p = 0,748$  pentru PDIC atipică.

Tabelul 4.15. Corelația între ONLS membre superioare și forța musculară după scala MRC la nivelul grupurilor de mușchi membre superioare în PDIC tipică și atipică

| Variabila               | Mușchiul interosseus dorsalis dextra MRC | Mușchiul interosseus dorsalis sinistra MRC | Mușchiul extensor comun al degetelor dextra MRC | Mușchiul extensor comun al degetelor sinistra MRC | Mușchiul extensor comun al pumnului dextra MRC | Mușchiul extensor comun al pumnului sinistra MRC |
|-------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| PDIC tipică             |                                          |                                            |                                                 |                                                   |                                                |                                                  |
| ONLS membre superioare  | $r = -0,5203$                            | $r = -0,572$                               | $r = -0,5068$                                   | $r = -0,5711$                                     | $r = -0,3708$                                  | $r = -0,4019$                                    |
| Semnificația statistică | $p = 0,0001$                             | $p = 0,0001$                               | $p = 0,0001$                                    | $p = 0,0001$                                      | $p = 0,004$                                    | $p = 0,001$                                      |
| PDIC atipică            |                                          |                                            |                                                 |                                                   |                                                |                                                  |
| ONLS membre superioare  | $r = -0,2164$                            | $r = -0,2273$                              | $r = -0,0334$                                   | $r = -0,1482$                                     | $r = -0,1964$                                  | $r = -0,0914$                                    |
| Semnificația statistică | $p = 0,251$                              | $p = 0,227$                                | $p = 0,861$                                     | $p = 0,434$                                       | $p = 0,298$                                    | $p = 0,298$                                      |

### Determinarea Odds ratio la pacienții cu PDIC atipică

Consecutiv analizei comparative prezentate mai sus am evaluat asocierea independentă dintre parametrii clinici și funcționali cu diagnosticul de PDIC atipică. Pentru aceasta, variabilele care au demonstrat diferențe statistice semnificative în cadrul analizei comparative au fost evaluate prin intermediul unui model de regresie logistică.

În urma regresiei logistice am apreciat Odds ratio (OR) și intervalul de încredere (CI) pentru PDIC atipică. Am obținut 3 variabile care au o asociere independentă cu diagnosticul de PDIC

atipică: media generală a valorilor pentru amplitudinea distală, media generală pentru amplitudinea proximală și durata în secunde a testului de 10 metri. Coeficienții și Odds ratio sunt prezentați în tabelul de mai jos:

Tabelul 4.16. Odds Ratio la pacienții cu PDIC atipică

| Variabile                              | coeficient | coeficient | Odds ratio | 95% CI               |
|----------------------------------------|------------|------------|------------|----------------------|
| Amplitudinea distală –media generală   | -2,23752   | 0,0447     | 0,1067     | 0.0120 -0.9482       |
| Amplitudinea proximală- media generală | 4,06123    | 0,0117     | 58,0454    | 2,4716 -<br>1363,985 |
| Testul de 10 metri                     | -0,88074   | 0,0045     | 0,4145     | 0,2258 – 0,7609      |

Dintre factorii identificați asociere predictivă pozitivă o are doar amplitudinea proximală (OR - 58.04, CI - 2,47-1363.19). În același timp, factorii amplitudinea distală motorie și testul de 10 metri au un rol predictiv negativ (OR - 0.1, CI – 0.01- 0.94; respectiv OR - 0.41, CI- 0.22-0.76). Variația atât de mare a CI se datorează lotului restrâns de pacienți din cauza prevalenței extrem de reduse cazurilor clinice de PDIC în populația generală. Interpretarea rezultatelor ne oferă raportul de șanse ce pot prezice apariția unei PDIC atipice la un pacient cu simptome clinice de polineuropatie demielinizantă. Deci cifrele care sunt mai mici de 1 ne arată că valorile acestor variabile sunt asociate cu o probabilitate mai mică de dezvoltare a unei PDIC atipice. În mod contrar, cu cât valorile acestor variabile sunt mai mari decât 1, cu atât este mai mare riscul de apariție a unei PDIC atipice.

#### **Modele de regresie multiplă în PDIC atipică și tipică**

Variabilele examenului de stimulodetecție (amplitudinea distală motorie, amplitudinea proximală motorie, latența distală motorie, latența undei F, viteza de conducere motorie), rezultatele testului funcțional de 10 metri și valoarea medie a forței musculare conform scalei MRC, pentru care a 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 atipică. În rezultat a fost stabilită asocierea dintre gradul ONLS și amplitudinea proximală motorie pe oricare din nervii studiați (median, ulnar, peroneu -  $R^2= 0,33$ ;  $\beta=0,432$ ;  $p= 0,008$ ). Matematic asocierea poate fi exprimată prin :

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

APM - amplitudinea proximală motorie pe oricare din nervii median, ulnar, peroneu

Astfel, odată cu micșorarea amplitudinii APM cu 0,43 mV 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 a PAMC este mai mare. Blocurile de conducere, în urma cărora amplitudinile proximale sunt diminuate în jumătate sau mai mult comparativ cu amplitudinile motorii distale, sunt asociate cu un grad de invaliditate mai mare în grupul pacienților cu PDIC atipice. Deci, există o corelație obiectivă dintre gradul de invaliditate și prezența blocurilor de conducere pe mai multe trunchiuri nervoase.

Cu cât amplitudinea distală a PAMC este mai redusă și timpul de pacurgere a testului de 10 metri este mai mare, cu atât mai mică este probabilitatea ca pacientul să fie diagnosticat cu PDIC atipică. De obicei, în PDIC atipică este păstrată forța musculară și ONLS total este mai mic comparativ cu PDIC tipică, respectiv gradul de degenerescență axonală este mai redus comparativ cu o PDIC tipică sau polineuropatie axonală. De aceea și șansele diagnosticării unei PDIC atipice cresc odată cu păstrarea amplitudinii proximale pe nervii motori.

Variabilele examenului de stimulodetecție (amplitudinea distală motorie, amplitudinea proximală motorie, latența distală motorie, latența undei F, viteza de conducere motorie), rezultatele testului funcțional de 10 metri, valoarea medie a forței musculare conform scalei MRC, INCAT scor total, durata evoluției maladiei, 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 maladiei ( $R^2= 0,43$ ;  $\beta_1=0,01$ ;  $\beta_2=0,07$ ;  $p= 0,0001$ ).

Matematic asocierea poate fi exprimată prin:

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

DM - durata maladiei

Din ecuația prezentată, putem concluziona că gradul de dizabilitate ONLS total la pacienții cu PDIC tipică este direct proporțional cu durata maladiei 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.



#### 4.4. Concluzii la capitolul 4

1. ITL este un indice patognomonic pentru stabilirea diagnosticului de polineuropatie demielinizantă tip DADS. ITL trebuie să fie mai mic sau egal cu 0,25. În DADS toate LDM pe nervii motori sunt uniform crescute fără diminuarea semnificativă a amplitudinii PAMC distale.
2. Reducerea densității fibrelor mielinizate și demielinizarea cu valoarea g crescută sunt cei mai frecvenți markeri de demielinizare în cadrul biopsiilor de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC.
3. Efectuarea biopsiei de nerv peroneu superficial sau sural nu este necesară pentru diagnosticarea formelor tipice de PDIC. În formele tipice de PDIC, datele clinice, rezultatele ESD și prezența concentrației proteice crescute la analiza LCR sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului.
4. 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.
5. Gamapatiile 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 gamapatiile monoclonale, iar în lotul II cu PDIC tipică -8 pacienți au avut gamapatiile monoclonale ( $p > 0,05$ ).
6. Au fost identificate 5 situații clinice de PDIC și stabilite investigațiile de laborator necesare de efectuat pentru fiecare situație în parte.
7. Corelația între gradul de dizabilitate ONLS membre inferioare și superioare și media valorilor parametrilor examenului de stimulodectecție la nivel de nervi motori este de nivel mediu, cu semnificație statistică validă doar în cazul pacienților cu PDIC atipică. În cazurile cu PDIC tipică, această corelație nu este semnificativă.
8. Conform corelațiilor liniare, gradul de dizabilitate funcțională este direct proporțional cu severitatea afecțiunilor motorii în grupul pacienților cu PDIC tipică, pe când în grupul pacienților cu PDIC atipică gradul de dizabilitate corelează doar cu afectarea sensibilității proprioceptive și profunde.

## **SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE**

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. Formele atipice de PDIC reprezintă un procentaj important, aproximativ 50% din totalul cazurilor clinice de PDIC. Identificarea unui număr atât de mare de forme atipice a fost posibilă datorită aplicării metodelor suplimentare de diagnostic.

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. Datele epidemiologice recente nu prezintă clar procentajul cazurilor cu PDIC atipică din numărul total de PDIC. Este necesară 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.

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

Așadar, diagnosticul și tratamentul PDIC reprezintă un capitol important și dificil al neurologiei moderne. Necesitatea acestei cercetări este condiționată de prezența multitudinii de abordări diagnostice nestandardizate a PDIC și absența unanimității în ceea ce privește criteriile clinice și paraclinice ale formelor atipice de PDIC.

În ghidul revizuit EFNS 2010 sunt descrise formele atipice de PDIC, care sunt dificil de identificat din cauza lipsei de criterii de diagnostic unificate. Spre deosebire de polineuropatiile demielinizante, majoritatea polineuropatiilor axonale nu sunt tratabile. Deseori, tabloul clinic al unei PDIC atipice mimează o polineuropatie axonală idiopatică, astfel fiind omisă oportunitatea instalării unui tratament imunomodulator cu rezoluția ulterioară a simptomelor. Scopul studiului

dat a fost stabilirea criteriilor de diagnostic clinice și paraclinice ale formelor atipice de PDIC pentru instituirea unui tratament imunomodulator precoce.

În cadrul realizării prezentului studiu au fost stabilite următoarele sarcini:

Evidențierea particularităților clinice, electrofiziologice și morfologice ale PDIC atipice.

Analiza comparativă a parametrilor (latență, amplitudine, viteză de conducere etc.) examenului de stimulodectecție în PDIC atipică și tipică.

Studierea conductibilității nervoase în porțiunile proximale ale sistemului nervos periferic în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice (însoțite de ataxie, areflexie) pentru demonstrarea demielinizării proximale (la nivel pre sau postganglionar), nivele care nu sunt accesibile pentru examenul de stimulodectecție.

Evaluarea rezultatelor imunoelectroforezei proteinelor serice pentru analiza relației între GMSN și tipul evoluției clinice a PDIC.

Rolul testelor de laborator: anticorpi antimielinici și antiglicolipidici, rolul biopsiei de nerv peroneu superficial în determinarea factorului etiologic al PDIC.

Elaborarea unui algoritm de evaluare a pacienților cu PDIC tipică și atipică și stabilirea gradului de corelație între rezultatele examenelor paraclinice și rezultatelor testelor funcționale la pacienții cu PDIC.

Studiul s-a desfășurat în perioada anilor 2010-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Moldova și Departamentul de Neuropatii periferice dizimunitare, spitalul Pitie- Salpetriere, Paris. 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.

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 nostru: 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.

În studiul nostru, evoluția maladiei 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), în studiul nostru evoluția predominantă a PDIC este cea lent progresivă – 31 pacienți cu PDIC din 60 (51%). Afectiunea nervilor oculomotori diferă între cele 2 loturi: 1 caz cu PDIC atipică și 4 cazuri cu PDIC tipică. Afectarea nervului facial este mai frecventă decât a nervilor oculomotori: 2 cazuri cu PDIC atipic și 9 cazuri cu PDIC tipic, 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, 42]. În studiul nostru observăm că în 40 la sută cazuri de PDIC tipică sunt afectați nervii cranieni și în 10 la sută cazuri de PDIC atipică sunt afectați nervii cranieni.

Poziția Romberg e negativă la 11 pacienți din 14 cu PDIC senzitivă versus 7 pacienți din 30 cu PDIC tipică ( $p<0,001$ ). Din simptomele pozitive predomină senzația de constricție la nivelul membrelor inferioare: 5 din 14 pacienți cu PDIC senzitivă versus 4 din 30 pacienți cu PDIC tipică ( $p<0,05$ ).

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%). Pe cind în PDIC tipică 3 din 30 pacienți (10%) prezintă slăbiciune musculară de la 0-3 puncte după MRC în membrele superioare și 10 pacienți din 30 (33,3%) prezintă slăbiciune musculară de la 0-3 puncte la nivelul membrelor inferioare.

Toți pacienții DADS prezintă ataxie – semnul Romberg este pozitiv în toate cele 6 cazuri de DADS. Tremorul postural la nivelul membrelor superioare este prezent în 3 cazuri din 6 forme clinice DADS (50%), comparativ cu pacienții cu PDIC tipică – 5 pacienți cu tremor postural din 30 (17%). Diferența este una statistic semnificativă ( $p<0,05$ ).

În privința 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 și cu PDIC tipică. Analiza rezultatelor mediilor testelor funcționale în cele 4 tipuri de PDIC examinate în această cercetare ne aduc următoarele concluzii: cea mai invalidizantă formă este PDIC tipică, cea mai puțin invalidizantă este PDIC senzitivă. Dexteritatea membrelor superioare este cel mai mult afectată la pacienții cu Lewis-Sumner și PDIC tipică, pe când pacienții cu DADS și PDIC senzitivă sunt mai puțin afectați. 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 neafectați. Valoarea medie ONLS în PDIC atipice este  $2.43 \pm 0.29$  puncte, mai mică în comparație cu PDIC tipice, în care aceasta este egală cu  $4.17 \pm 0.24$  puncte. 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 cârjei), pe când în cazul pacienților cu PDIC tipică practic 33,3% din pacienți (10 din 30) se deplasează doar cu ajutorul cârjei. Aproximativ 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 de S. Kwabara et al. în 2011 [101] – 13% din pacienți se deplasează cu dificultate înaltă sau sunt limitați la scaunul cu roțile. 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.

Din cei 14 pacienți cu PDIC senzitive, la 10 dintre ei- examenul de stimulodectecție 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 membrelor. 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 stimulodectecție 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.

Latențele distale motorii medii în PDIC tipic sunt următoarele: nerv median –  $5,94 \pm 0,52$  milisecunde; nervul ulnaris –  $4,55 \pm 0,25$  milisecunde; nervul peroneus –  $6,8 \pm 0,46$  milisecunde. Latențele distale motorii medii la examenul de stimulodetecție la 6 pacienți cu DADS: nerv median –  $8,32 \pm 0,63$  ms ( $p < 0,001$ ); nervul ulnaris –  $5,45 \pm 0,35$  ms ( $p < 0,05$ ); nervul peroneus –  $7,36 \pm 0,45$  ms ( $p < 0,05$ ). Se observă o majorare semnificativă uniformă a latenței distale motorii la pacienții cu DADS pe toți nervii studiați, în special pe nervul median, ceea ce este o caracteristică patognomonică electrofiziologică pentru diagnosticul de DADS [25] .

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 [37]. 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 ( $p > 0,05$ ).

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 imunoelectroforeză, dintre care predominau IgM gamapatii: 19 cu IgM gamapatii și 13 cu IgG gamapatii.

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.

La pacienții diagnosticați recent cu GMSN, electroforeza serică trebuie repetată după 3 luni, pentru a exclude mielomul precoc [91]. 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.

Rezultatele studiilor efectuate pînă în prezent nu au demonstrat clar patogenia PDIC [84]. 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, 83]. 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 [33]. În formele tipice de PDIC, datele clinice, rezultatele ESD și prezența concentrației proteice crescute la analiza LCR sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului. 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 [32]. 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 endoneurale. Biopsiile de nerv sunt extrem de utile în diagnosticarea formelor senzitive pure de PDIC.

Secțiunile semifine reprezintă cea mai utilă preparare a fragmentelor de nerv pentru vizualizarea alterărilor demielinizante [98]. Doar secțiunile semifine permit cuantificarea corectă a bulbilor de ceapă, detectarea demielinizării, aprecierea numărului și densității ale fibrelor mielinizate mari și mici, aprecierea grosimii tecii de mielină prin raportul g, evidențierea degenerescenței axonale sau atrofia axonilor.

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 [38]. Ei au prezentat următoarele proporții ale rezultatelor: reducerere 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 (44%), formațiunile în “bulb de ceapă”(55%), reducerea în densitatea fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea difuză cu valoarea g crescută la cel puțin 12% din 50 de fibre nervoase analizate (90%).

În acest studiu au fost analizate o serie de corelații pentru fiecare lot în parte: valorile MRC mușchii interossei dreapta și stînga cu amplitudinea distală motorie, proximală și viteza de conducere motorie pe nervul ulnar dreapta și stînga; 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; testul cu 9 orificii pe dreapta și stînga cu valorile MRC mușchii interosseux, extensor comun al degetelor și extensor comun al pumnului. Au fost demonstrate corelații liniare semnificative dintre ONLS și mediile generale ale 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 maladiei agravează gradul de dizabilitate doar în grupul pacienților cu PDIC tipică. 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.

Corelația între valoarea medie MRC total și nivelul proteinorahiei 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 PAMC este mai mare. Astfel, prezența blocurilor de conducere și diminuarea amplitudinilor proximale aproximativ cu jumătate sau mai mult din valoarea amplitudinilor 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.

## **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 membrelor superioare - 70% din pacienții cu Lewis-Sumner prezintă slăbiciune musculară doar la nivelul membrelor 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 stimulodetecție, 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 stimulodetecție 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 membrelor superioare sau inferioare mărește gradul de invaliditate la pacienții cu PDIC tipică. În

schimb, în lotul cu PDIC atipică, gradul de dizabilitate este mai mare atunci când sunt prezente blocuri de conducere la examenul de stimulodetecție pe oricare din nervii motori studiați.

## **RECOMANDĂRI PRACTICE**

1. Biopsia de nerv peroneu superficial se realizează doar în cazul polineuropatiilor în care examenul de stimulodetecție 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 nostru, la 22% din totalul de pacienți cu PDIC s-a depistat gamapati 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 stimulodetecție este primordial pentru stabilirea diagnosticului de Lewis-Sumner, prin evidențierea caracterului multifocal și asimetric al procesului demielinizant, nervii neafecțați având parametri electrofiziologici absolut normali. În comparație, în cazurile pacienților cu PDIC tipică procesul demielinizant la examenul de stimulodetecție 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 stimulodetecție convențional.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R. ș.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, Maisonobe 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, Maisonobe 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., ş.a. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000;54:615-620.
21. Larue S, Bombelli F, Viala K, Neil J, Maisonobe T, Bouche P., ş.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, Maisonobe 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. ş.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.
25. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Plevak MF, Larson DR. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17.398 patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(8):685-693.
26. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV. ş.a. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl Med*. 2002;346(8):564-569.
27. Rajabally YA, Jacob S. Proximal nerve conduction studies in of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:2079-84.
28. Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electro-physiology in of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:1999-2004.
29. Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. *Muscle Nerve*. 2008;38:1599-603.

30. Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;38:1447-1454.
31. Bosboom M, Van den Berg H, Franssen H, Giesbergen PC, Flach H.Z.. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2001;124:2427-2438.
32. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, Couratier P. Importance of the nerve biopsy for the diagnosis of atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis: 8 cases. *Bull Acad Natl Med*. 2003;187(2): 387-399.
33. Sommer CI, Bandner S, Harati Y, Lacroix C, Magy L. ş.a. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15:164–175.
34. Bosboom WM, van den Berg LH, Franssen H, ş.a. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124:2427–38.
35. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. The French CIDP Study Group. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79:115–118.
36. Eftimov F, Van Schaik I. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: update on clinical features, phenotypes and treatment options. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(5):496-502.
37. Ayrignac X, Viala K, Morizot KouITLdis R, Taieb G, Stojkovic T., Musset L., ş.a. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve*. 2013;48:727–732.
38. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Nalini A, Shankar SK. Sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: are supportive pathologic criteria useful in diagnosis? *Neurol. India*. 2010;58(4):542-548.
39. Viala K, Maissonobe T, Stojkovic T, KouITLdis R, Ayrignac X, Musset L. ş.a. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:50–56.
40. Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre syndrome with treatment-related fluctuations. *Neurology*. 2005;65:138-140.

41. Ohkoshi N, Harada K. ş.a. Ataxic form of chronic demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical features and pathological study of the sural nerves. *Eur Neurol.* 2001;45:241–248.
42. Pieh C, Rossillion B, Heritier-Barras AC. ş.a. Isolated unilateral adduction deficit and ptosis as the presenting features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2002;22:92–94.
43. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S. ş.a. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol.* 2000;47:765–775.
44. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP. ş.a. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001;50:286–292.
45. Gabriel CM, Gregson N, Hughes RAC. Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy. *J Neuroimmunol.* 2000;104:139-146.
46. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez- Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet A. ş.a. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2013;73(3):370-80.
47. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 2014; Mar 11;82(10):879-86.
48. Maisonobe T, Chassande B, Verin M, Jouni M, Leger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:36-42.
49. Yato M, Ohkoshi N, Sato A. ş.a. Ataxic form of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2000;7:227–230.
50. Brannagan T. H. The current diagnosis of CIDP: the need for biomarkers. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16:3-13.
51. Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for CIDP. *Muscle Nerve.* 2011;43:780-794.
52. Chin RL. ş.a. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9(3):132-7.
53. Chit A. ş.a. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78:1349-1353.

54. 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.
55. Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:279–283.
56. Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders. 1993:1275-1287.
57. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ. ş.a. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982;32:958–964.
58. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P. ş.a. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908.
59. Hughes RA, Donofrio P, Bril V. ş.a. ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:136-44.
60. Lisnic V. Evaluarea și tratamentul neuropatiilor demielinizante. Monografie. Chișinău, 2004. 160p.
61. Lisnic V., Gavriluc M. Explorări electrofiziologice ale sistemului nervos. Chișinău, 1999. 40p.
62. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM. ş.a. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36:838-855.
63. Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology*. 1995;45:1628-9.
64. Dyck PI, O'Brien PC, Oviatt KF. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*. 1982;11:136-41.
65. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002062.
66. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ. ş.a. The Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral

- prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001;50:195-201.
67. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database System Rev*. 2009;CD001797.
  68. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P. ş.a. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):493-502.
  69. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P. ş.a. Frequency and time after therapy discontinuation in CIDP patients treated for 6-month with IVIg or IV Methylprednisolone (IMC study follow-up). *Jour Periph Nerve Society*. 2013;vol18:supp 2,S80.
  70. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol*. 2011; Dec;18(12):1417-21.
  71. Jugurt O, Gavriluc E, Lisnic V, Pleşca S, Sangheli M. Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. Chişinău, 2015;2(47):16-21.
  72. Tran-Thanh H, Gavriluc E, Viala K, Maisonobe T, Vidailhet M, Apartis E, Léger JM. Tremor in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: 3 cases. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(S):135-6.
  73. Léger JM, Bombelli F, Tran-Thanh H. ş.a. Polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques: hétérogénéité clinique et difficultés thérapeutiques. *Bull Acad Natle Méd*. 2010;194:753-765.
  74. Kuitwaard K, Van Doorn PA. Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs*. 2009;69:987-1001.
  75. Crani T, Odainic O, Gherman D, Misic O, Nemtan V, Munteanu L, Gavriluc E, Lisnic V. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis - clinical and electrophysiological aspects. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):494.



76. Gavriluc E, Nemtan V, Misic O, Gherman D, Lacusta V, Munteanu L, Odainic O, Lisnic V. Small fiber neuropathy: a clinical-electrophysiological study. *European Journal of Neurology*. 2011;18(2):325.
77. Gavriluc E, Leger JM, Lisnic V, Nemtan V, Munteanu L. The clinical, electrophysiological and morphological peculiarities of sensory CIDP. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333:396-397.
78. Gavriluc E. Particularitățile clinice, electrofiziologice și morfologice ale formelor atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (revista literaturii). *Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013;3:559-564.
79. Gavriluc E. The clinical, electro physiological and morphological characteristics of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies: a cross sectional study. *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chisinau, 2016;9(3):65-77.
80. Gavriluc M. Examenul neurologic. Monografie. Chișinău, 2012;64-66.
81. Gherman D., Moldovanu I., Zapuhlii G. *Curs de neurologie și neurochirurgie*. Chișinău, 2003. 320 p.
82. Bouchard C, Lacroix C, Planté V. ș.a. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1999;52:498-503.
83. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2003;27:117–121.
84. Hughes RA, Allen D, Makowska A, Gregson NA. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2006;11:30–46.
85. Zehntner SP, Brisebois M, Tran E, Owens T, Fournier E. Constitutive expression of a costimulatory ligand on antigen presenting cells in the nervous system drives demyelinating disease. *FASEB J*. 2003;17:1910–1912.
86. Zhu Y, Bao L, Zhu S, Chen Z, Van der Meide P, Nennesmo I. ș.a. CD4 and CD8 T cells, but not B cells, are critical to the control of murine experimental autoimmune neuritis. *Exp Neurol*. 2002;177:314–320.
87. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinico-pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:98-106.

88. Hahn AF, Hartung HP, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Peripheral Neuropathy*, 4th Edn. Elsevier Saunders. 2005: 2221–2253.
89. Hattori N, Misu K, Koike H, Ichimura M, Nagamatsu M, Hirayama M, Sobue G. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2001;184:57–63.
90. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain*. 1987;110:1617–1630.
91. George ED, Sadosky R. Multiple myeloma: recognition and management. *Am Fam Physician*. 1999;59:1889.
92. Hahn AF. Polyradiculonévrites aigües: syndrome de Guillain-Barré et affections voisines. *Polyneuropathies et mononeuropathies multiples*. 2004;2:197-229.
93. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Presse Med.*, 2013;42:193-201.
94. Hartung HP, Willison H, Jung S. ş.a. Auto-immune responses in peripheral nerve. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;18:97–123.
95. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR. ş.a Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol*. 1989;46:878–884.
96. 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.
97. Kleyweg RP, van der Mechè FGA, Schmitz PIM. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14:1103-1109.
98. Gabriel CM, Hughes RAC, Howard R. ş.a. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2000;68:442–6.
99. Panaite PA, Renaud S, Kraftsik R, Steck AJ, Kuntzer T. Impairment and disability in 20 CIDP patients according to disease activity status. *J Peripher Nerv Syst*. 2013;18(3):241-246.

100. Di Pasquale A1, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*. 2015;84(8):803-9.
101. Kuwabara S, Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Clinical subtypes and their correlation with electrophysiology. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2011;2:41–48.
102. Bril M, Banach M, Dalakas MC, Deng C. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle Nerve*. 2010;42(4):492-7.
103. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:973–976.
104. Гаврилиук Е. New insights into atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Український неврологічний журнал, Kiev*. 2016;4:53-61.
105. 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. *European Journal Of Neurology*. 2016;23(1):736-737.
106. Lisnic V, Robu V, Golubev O, Ciurac E, Felioglo A, Gavriliuc E. The corellation between the Guillain-Bare syndrome and impaired glucose control. 26th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of thr Europan Association for the Study of Diabeters. Abstract Book. Bucharest. 2016:p.57.
107. Lisnic V, Gavriliuc E. Atypical forms of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. 8th National Conference of the Romanian Society of Electrodiagnostic Neurophysiology. Abstract Book. Bucharest. 2016:p.6.
108. Gavriliuc E. Clinical and paraclinical peculiarities of sensory CIDP and DADS polyneuropathies. 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Abstract book. Chisinau. 2016:p.63.
109. Gavriliuc E, Lisnic V, Nemțan V, Misic O. Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul polineuropatiilor demielinizante inflamatorii cronice. *Protocol clinic național. Chișinău*. 2014:32 p.

## ANEXE

### Anexa 1. Scala pentru testarea musculară manual — Medical Research Council (MRC)

| Gradare | <i>Evaluarea puterii</i>                      |
|---------|-----------------------------------------------|
| 5       | Putere normală                                |
| 5-      | Slăbiciune abea sesizabilă                    |
| 4+      | Mișcare împotriva rezistenței puternice       |
| 4       | Mișcare activă împotriva rezistenței moderate |
| 4-      | Mișcare împotriva rezistenței ușoare          |
| 3       | Mișcare activă contra gravitației             |
| 2       | Mișcare activă când gravitația este eliminată |
| 1       | Tremur sau schiță de contracție               |
| 0       | Nici o contracție                             |

### Anexa 2. Scala de gradare a reflexelor osteotendinoase — National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

| Gradare | Răspuns reflex                               |
|---------|----------------------------------------------|
| 0       | Absent                                       |
| 1       | Diminuat, mai mic comparativ cu cel obișnuit |
| 2       | Reflex mai mic decât cel obișnuit            |
| 3       | Reflex înviorat                              |
| 4       | Reflex exacerbat, include clonusurile        |

### Anexa 3. Scala INCAT sensorie

| Sensibilitatea la durere<br>(locurile de examinare și valorile corespunzătoare) |                   | Sensibilitatea vibratorie<br>(locurile de examinare și valorile corespunzătoare) |                   | Examinarea capacității discriminatorii (locurile de examinare și valorile corespunzătoare) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Membre superioare                                                               | Membre Inferioare | Membre superioare                                                                | Membre inferioare | Degetul arătător <sup>K</sup>                                                              |

|                                                           |                                                 |                                                           |                                                 |                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| Sensibilitate normală<br>0, degetul arătător <sup>A</sup> | Sensibilitate normală<br>0, haluce <sup>F</sup> | Sensibilitate normală<br>0, degetul arătător <sup>A</sup> | Sensibilitate normală<br>0, haluce <sup>F</sup> | Valori normale<br>0, < 4 mm |
| Valori patologice                                         | Valori patologice                               | Valori patologice                                         | Valori patologice                               | Valori patologice           |
| 1, degetul arătător <sup>B</sup>                          | 1, haluce <sup>G</sup>                          | 1, degetul arătător <sup>B</sup>                          | 1, haluce <sup>G</sup>                          | 1, 5-9 mm                   |
| 2, încheietura mînii <sup>C</sup>                         | 2, gleznă <sup>H</sup>                          | 2, încheietura mînii <sup>C</sup>                         | 2, gleznă <sup>H</sup>                          | 2, 10-14 mm                 |
| 3, cot <sup>D</sup>                                       | 3, genunchi <sup>I</sup>                        | 3, cot <sup>D</sup>                                       | 3, genunchi <sup>I</sup>                        | 3, 15-19 mm                 |
| 4, umăr <sup>E</sup>                                      | 4, bazin <sup>J</sup>                           | 4, umăr <sup>E</sup>                                      | 4, bazin <sup>J</sup>                           | 4, > 20 mm                  |

Notă: A,B: degetul arătător (articulația interfalangiană distală, partea dorsală); C: procesul stilod ulnar; D: epicondilul medial al humerusului; E: articulația acromioclaviculară; F,G: haluce (articulația interfalangiană, partea dorsală); H: maleola medială; I: patela; J: spina iliacă anterioară superioară; K: degetul arătător (partea ventrală: falanga distală)

#### Anexa 4 O.N.L.S: Overall Neuropathy Limitations Scale (Graham&Hughes 2006)

| ONLS membrelor superioare (MS)                                | Fără dificultate | Afectate, dar posibile | Imposibil |
|---------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|-----------|
| Îmbracatul hainelor (fără închiderea nasturilor, fermoarelor) |                  |                        |           |
| Spălatul și pieptănatul capului                               |                  |                        |           |
| Rotirea cheii în lăcată                                       |                  |                        |           |
| Utilizarea unui cuțit sau unei furculițe                      |                  |                        |           |
| Încheierea/deschiderea nasturilor și fermoarelor              |                  |                        |           |

Gradarea scorului la nivelul MS:

0 = Normal

1 = Simptome minore sau semne în unul sau 2 brațe, dar care nu împiedică niciuna din funcțiile listate mai sus

2= Simptome moderate sau semne în unul sau 2 brațe, dar care nu împiedică niciuna din funcțiile listate mai sus

3= Simptome severe sau semne în unul sau 2 brațe, dar care împiedică cel puțin 1 din funcțiile listate mai sus

4= Simptome severe sau semne în unul sau 2 brațe care împiedică toate funcțiile listate mai sus, dar unele mișcări utile sunt posibile

5= Simptome severe sau semne în unul sau 2 brațe care împiedică toate funcțiile listate mai sus și mișcările în brațe nu sunt posibile

| ONLS membrelor inferioare (MI)                                                                           | Nu | Da | Imposibil |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-----------|
| Aveți dificultăți pentru a fugi sau a urca scările?                                                      |    |    |           |
| Aveți dificultăți în timpul mersului?                                                                    |    |    |           |
| Utilizați o cârjă în timpul mersului?                                                                    |    |    |           |
| Cum parcurgeți de obicei 10 metri                                                                        |    |    |           |
| - Fără ajutor                                                                                            |    |    |           |
| - Cu o cârjă sau cu sprijinul unilaterala a cuiva                                                        |    |    |           |
| - Cu 2 cârje bilateral sau cu 1 cârjă deoparte și cu brațul cuiva de cealaltă parte                      |    |    |           |
| - În fotoliu rulant                                                                                      |    |    |           |
| Dacă vă deplasați în fotoliu rulant, puteți să vă ridicați și să mergeți câțiva pași cu sprijinul cuiva? |    |    |           |
| Dacă sunteți ținut la pat, puteți face câteva mișcări din picioare?                                      |    |    |           |

Gradarea scorului la nivelul MI:

0= Mersul/urcatul scărilor/fuga nu sunt afectate

1= Mersul/urcatul scărilor/fuga sunt afectate, dar patternul mișcărilor este cvasinormal

2= merge fără ajutor, dar patternul mișcărilor este afectat

3= utilizează de obicei o cârjă pentru a parcurge 10 m

4= utilizează de obicei 2 cârje bilateral sau ajutorul bilateral a 2 persoane pentru a parcurge 10 m

5= parcurge de obicei 10m în fotoliu rulant, dar e capabil să parcurgă 1 metru în picioare cu ajutor

6= este ținut în fotoliu, neapabil să stea în poziție ortostatică, dar mișcă picioarele

7= este ținut în fotoliu sau la pat, nu poate mișca picioarele

ONLS total = ONLS membrelor superioare (0-5) + ONLS membrelor inferioare (0-7)

## **Anexa 5. Criterii electrofiziologice diagnostice pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică**

### **I PDIC definită, cel puțin 1 din următoarele:**

- A. Prelungirea latenței motorii distale cu cel puțin 50% peste LSN la nivelul a 2 nervi (excluzând neuropatia de median la nivelul cotului secundară sindromului de tunel carpian ), sau
- B. Reducerea vitezei de conducere motorie cu cel puțin 30% sub LIN la nivelul a 2 nervi, sau
- C. Prelungirea latenței undei F cu cel puțin 30% peste LSN la nivelul a 2 nervi (cel puțin 50% dacă amplitudinea vârfului negativ distal al CMAP este  $< 80\%$  din LIN ), sau
- D. Absența undelor F la nivelul a 2 nervi dacă acești nervi au amplitudini ale vârfurilor negative distale ale CMAP cu cel puțin 20% peste LIN + cel puțin un alt parametru de demielinizare\* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau
- E. Bloc parțial de conducere motorie: o reducere cu cel puțin 50% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel puțin un alt parametru de demielinizare\* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau
- F. Dispersie temporală anormală (creștere cu  $>30\%$  a duratei între vârful negativ proximal al CMAP și cel distal) la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau
- G. Durata CMAP distal (intervalul între începutul primului vârf negativ și revenirea la linia de bază a ultimului vârf negativ) crescută la nivelul a cel puțin un nerv ( median  $\geq 6.6$  ms, ulnar  $\geq 6.7$  ms, peronier  $\geq 7.6$  ms, tibial  $\geq 8.8$  ms) \*\* + cel puțin un alt parametru de demielinizare\* la nivelul a cel puțin un alt nerv

### **II PDIC probabilă**

Reducerea cu cel puțin 30% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, excluzând nervul tibial posterior, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel puțin un alt parametru de demielinizare\* la nivelul a cel puțin unui alt nerv

### **III PDIC posibilă**

Ca la I dar la nivelul unui singur nerv

### Notă

Pentru a aplica aceste criterii se testează nervii median, ulnar (stimulat sub cot), peronier (stimulat sub capul fibulei) și tibial, de aceeași parte. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile, aceeași nervi se testează și de cealaltă parte și/sau nervii ulnar și median sunt stimulați bilateral în axilă și în punctul Erb. Nu se consideră bloc de conducere motorie la nivelul nervului ulnar în regiunea cotului și este necesară o reducere de cel puțin 50% a amplitudinii între punctul Erb și pumn pentru a defini un bloc de conducere probabil. Temperatura ar trebui menținută la cel puțin 33°C la nivelul palmei și 30°C la nivelul maleolei externe (*RBP*).

\*Orice nerv care îndeplinește oricare dintre criteriile (A – G)

### Anexa 6. Criterii suportive pentru PDIC

1. Proteinorahie crescută cu un număr de leucocite  $< 10/\text{mm}^3$  (Recomandare de Nivel A)
2. Priză de gadolinium și/sau hipertrofie a cozii de cal, rădăcinilor nervoase lombosacrate sau cervicale sau a plexurilor brahiale sau lombosacrate la examenul RMN (Recomandare de Nivel C)
3. Modificări electrofiziologice senzitive la nivelul a cel puțin un nerv (*RBP*):
  - a. Sural normal cu median anormal (excluzând neuropatia de nerv median la nivelul pumnului, secundară sindromului de tunel carpian) sau amplitudini anormale ale PANS-ului la nivelul nervului radial, sau
  - b. Viteza de conducere  $< 80\%$  din limita inferioară a normalului ( $< 70\%$  dacă amplitudinea PANS este  $< 80\%$  din limita inferioară a normalului), sau
  - c. Potențiale evocate somatosenzitive întârziate, fără o afecțiune a sistemului nervos central
4. Ameliorare clinică obiectivă după tratamentul imunomodulator (Recomandare de Nivel A)
5. Biopsie de nerv cu dovezi clare de demielinizare și/sau remielinizare la microscopia electronică sau la examinarea “teased fibre analysis” (*RBP*)

### Anexa 7. Cauze posibile ale gamapatiei policlonale

|          |                 |
|----------|-----------------|
| INFECȚII | TUMORI ASOCIATE |
|----------|-----------------|



| INFECȚII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TUMORI ASOCIATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Infecții virale, în mod special hepatite, HIV, mononucleoză, și varicela zoster.</p> <p>Infecții bacteriene focale sau sistemice: endocardita, osteomielita, și bacteremia cu Mycobacterium Tuberculosis.</p> <p>Afecțiuni ale sistemului conjunctiv: lupus eritematos sistemic, arterită temporală, artrită reumatoidă, sarcoidoză.</p> <p>Afecțiuni hepatice: ciroza hepatică în urma abuzului de alcool, hepatită autoimună, hepatita virală, ciroză biliară primară, colangită sclerozantă primară</p> | <p>Tumori solide: tumori ovariene, cancer pulmonar, hepatocelular, renal, gastric.</p> <p>Tumori hematologice: limfoame, leucemii, talasemia.</p> <p>Alte patologii inflamatorii: colita ulcerativă și boala Crohn.</p> <p>Patologii pulmonare: bronșiectazii, fibroză cistică, bronșită cronică și pneumonită.</p> <p>Boli endocrine: boala Graves și tiroidită Hashimoto</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Anexa 8. Examenul stimulodectecției în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici la pacienții cu PDIC tipică în comparație cu PDIC atipică**

| Parametrul                  | Pacienți PDIC tipic (M±ES) Nr=30 | Pacienți PDIC atipic (M±ES) Nr=30 | Pacienți PDIC tipic (M±ES) Nr=30 | Pacienți PDIC atipic (M±ES) Nr=30 |
|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                             | n.median dex                     |                                   | n. median sin.                   |                                   |
| Latența distală, ms         | 5,94±0,52                        | 4,91±0,49 (p=0,09)                | 5,77±0,37 ( p<0,03)              | 4,94±0,44                         |
| Amplitudinea distală, mV    | 4,71±0,46                        | 7,25±0,59 (p<0,001)               | 4,76±0,45 ( p<0,01)              | 6,79±0,58                         |
| Amplitudinea proximală, mV  | 2,99±0,40                        | 6,27±0,61 (p<0,001)               | 3,33±0,36 (p<0,007)              | 5,34±0,57                         |
| Viteza de conducere motorie | 31,84±1,83                       | 40,40±2,13 (p<0,002)              | 32,84±2,08 (p<0,004)             | 40,89±2,14                        |

|                                             |                 |                          |                           |             |
|---------------------------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| (antebraț), m/s                             |                 |                          |                           |             |
| Unda — F, ms                                | 44,11±2,45      | 35,27±1,73<br>(p<0,003)  | 42,34±2,58<br>( p= 0,143) | 48,87±2,30  |
| Latența senzorială, ms                      | 2,58±0,16       | 3,63±0,90<br>( p>0,05)   | 2,68±0,20<br>(p>0,05)     | 4,53±1,58   |
| Amplitudinea senzorie, mcV                  | 16,8±3,33       | 16, 22±3,85<br>(p>0,05)  | 19,10±3,99<br>( p>0,05)   | 17,19± 3,75 |
| Viteza de conducere senzorie, m/s           | 39,52±2,52      | 40,17±2,03<br>( p>0,05)  | 38,56±2,56<br>( p>0,05)   | 40,25± 1,73 |
|                                             | n. ulnaris dex. |                          | n. ulnaris sin.           |             |
| Latența distală, ms                         | 4,55±0,25       | 3,61±0,27<br>(p<0,004)   | 4,43±0,23<br>( p<0,24)    | 3,78± 0,25  |
| Amplitudinea distală, mV                    | 4,95±0,56       | 8,18±0,43<br>( p<0,001)  | 4,54±0,41<br>( p<0,001)   | 7,79 ±0,38  |
| Amplitudinea proximală, mV                  | 3,04±0,38       | 6,73±0,47<br>( p<0,001)  | 3,05±0,34<br>( p<0,001)   | 6,12 ±0,48  |
| Viteza de conducere motorie (antebraț), m/s | 31,37±1,88      | 45,29±2,31<br>( p<0,001) | 33,89±2,04<br>(p<0,001)   | 44,05± 2,18 |
| Unda — F, ms                                | 42,31±2,04      | 34,72±1,14<br>(p>0,05)   | 42,18±2,37<br>( p>0,05)   | 36,37± 1,76 |
| Latența senzorială, ms                      | 2,68±0,25       | 3,11±0,27<br>( p>0,05)   | 2,95±0,30<br>( p>0,05)    | 3,26± 0,28  |
| Amplitudinea senzorie, mcV                  | 9,54±1,78       | 5,51±0,65<br>( p>0,05)   | 10,42±1,30<br>( p>0,05)   | 6,18±1,07   |
| Viteza de conducere senzorie, m/s           | 47,27±2,62      | 38,22±3,12<br>( p>0,05)  | 46,78±2,13<br>( p>0,05)   | 38,09± 3,10 |
|                                             | n. peroneu      |                          | n. peroneu sin.           |             |

|                                          |                |                          |                                 |             |
|------------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------------|-------------|
|                                          | dex.           |                          |                                 |             |
| Latența distală, ms                      | 6,8±0,46       | 5,11±0,25<br>(p<0,008)   | 6,84±0,48<br>(p<0,014)          | 5,31± 0,29  |
| Amplitudinea distală, mV                 | 2,21±0,43      | 4,09±0,67<br>(p<0,017)   | 2,27±0,43<br>(p<0,018)          | 4,01 ±0,60  |
| Amplitudinea proximală, mV               | 1,66±0,41      | 3,25±0,58<br>( p<0,022)  | 1,72±0,43<br>(p<0,005)          | 3,57± 0,52  |
| Viteza de conducere motorie (gambă), m/s | 28,55±1,70     | 36,89±1,64<br>( p<0,001) | 27,72±1,58<br>(t=7,58, p<0,001) | 39,07± 1,59 |
| Unda — F, ms                             | 62,84±2,76     | 50,06±2,20<br>( p<0,001) | 62,71±2,86<br>(p<0,005)         | 53,32±2,14  |
|                                          | n. tibial dex. |                          | n. tibial sin.                  |             |
| Latența distală, ms                      | 7,64±0,36      | 5,97±0,35<br>( p<0,001)  | 7,73±0,45<br>( p<0,001)         | 5,99±0,26   |
| Amplitudinea distală, mV                 | 1,65±0,41      | 5,73±0,79<br>( p<0,001)  | 1,61±0,35<br>(p<0,001)          | 6,15±0,86   |
| Amplitudinea proximală, mV               | 1,52±0,43      | 5,41±0,76<br>(p<0,001)   | 1,51±0,36<br>(p<0,001)          | 5,75±0,80   |
| Viteza de conducere motorie (gambă), m/s | 29,00±1,52     | 39,11±1,26<br>( p<0,001) | 27,82±1,68<br>(p<0,001)         | 39,67±1,33  |
| Unda — F, ms                             | 65,96±2,07     | 51,85±2,52<br>( p<0,001) | 67,40±2,11<br>(p<0,001)         | 51,81±2,65  |
|                                          | n. sural dex.  |                          | n. sural sin.                   |             |

|                                   |            |                        |                        |            |
|-----------------------------------|------------|------------------------|------------------------|------------|
| Latența senzorie, ms              | 3,58±0,26  | 3,65±0,30<br>(p>0,05)  | 3,56±0,27<br>(p>0,05)  | 3,59 ±0,27 |
| Amplitudinea senzorie, mcV        | 7,16±1,28  | 9,73±1,70<br>(p>0,05)  | 7,70±2,38<br>(p>0,05)  | 7,97 ±1,31 |
| Viteza de conducere senzorie, m/s | 38,77±1,46 | 39,10±1,77<br>(p>0,05) | 37,47±1,20<br>(p>0,05) | 37,57±1,24 |

Notă: nr.-numărul absolut de pacienți, M-media, m-eroare standard, p–semnificația statistică (p<0,05), ms-milisecunde, mV-milivolți, mcV-microvolți, m/s-metri pe secundă, dex-dreapta, sin-sinistra.

#### **Anexa 9. Acte de implementare**

“APROB”



Prorector pentru activitatea științifică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,  
Gh.ROJNOVEANU

2017 a.

ACTUL nr. 38

## DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

( în procesul științifico-practic)

### 1. Denumirea ofertei pentru implementare: “UTILIZAREA METODEI POTENȚIALE EVOCATE SOMATO SENZORIALE PENTRU DIAGNOSTICUL FORMELOR SENZITIVE DE POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ”

2. *Autorii:* GAVRILIUC Eugeniu, doctorand, LISNIC Vitalie, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. *Numarul inovației 5578 din 20 mai 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* 2015-2016 aa. IP USMF “Nicolae Testemițanu” Catedra Neurologie numărul 1.

5. *Eficacitatea implementării:* Examenul de stimulodetecție este cel mai important test utilizat în diagnosticarea caracterului demielinizant al polineuropatiilor. Totuși în cazul PDIC atipice, în special formele senzitive, are o valoare informativă și o sensibilitate redusă. Potențiale evocate somato-senzoriale (PESS) trebuie efectuate în toate cazurile de polineuropatii senzitive atipice (însoțite de ataxie, areflexie) pentru demonstrarea demielinizării proximale (la nivel pre sau postganglionar), nivele care nu sunt accesibile pentru examenul convențional de stimulodetecție.

PESS au fost considerate sugestive pentru un proces demielinizant proximal atunci când au relevat: (i) o creștere semnificativă a duratei radiculare de conducere comparativ cu timpul normal de conducere distal în cel puțin un nerv și / sau (ii) absența N9 /N18 sau N13 /N22 și / sau întârzierea latențelor proximale (N9 sau N18), cu un timp normal de conducere distal în cel puțin 2 nervi. S-a observat că 6 pacienți din 10 cu PDIC senzitivă au avut timp prelungit de conducere radicular, iar 7 pacienți cu PDIC senzitivă au avut întârziate potențialele spinale N9 / N18 în cel puțin 2 nervi.

6. *Obiecții/ propuneri:* Metoda este utilizată pentru stabilirea diagnosticului de PDIC atipică, senzitivă când examenul de stimulodetecție nu arată semne de demielinizare.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Șef catedră Neurologie numărul 1,  
Prof.univ., dr.hab.în șt.med.

 Mihail GAVRILIUC

Șef Departament Știință,  
Prof. univ., dr. hab.în șt. financiară med.

 Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”



Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“ ” 2017 a.

ACTUL nr. 41

## DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

( în procesul științifico-practic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* “MODELE DE PROGNOSTIC REGRESIONAL AL EVOLUȚIEI GRADULUI DE DIZABILITATE ÎN POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ”.

2. *Autorii:* GAVRILIUC Eugeniu, doctorand, LISNIC Vitalie, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. *Numarul inovației 5581 din 20 mai 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* 2015-2016 aa. IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie

5. *Eficacitatea implementării:* Analiza corelațională între testele funcționale de apreciere a dizabilității și rezultatele examenului clinic și paraclinic la pacienții cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) în studiile efectuate până acum nu a stabilit o corelație puternică între valorile testelor funcționale și rezultatele examenului clinic și paraclinic.

În studiul nostru am demonstrat că analiza corelațională prin regresie multifuncțională poate prognoștica evoluția gradului de dizabilitate în PDIC. S-a depistat că durata maladiei și deteriorarea forței musculare la nivelul membrelor superioare sau inferioare mărește gradul de invaliditate la pacienții cu PDIC tipică. În schimb, în cazul PDIC atipică, ecuația regresională arată că gradul de invaliditate este mai mic atunci când nu sunt prezente blocuri de conducere la examenul de stimulodectecție pe oricare din nervii median, ulnar sau peroneu, iar valoarea amplitudinii proximale motorii este mai mare cu 50% din valoarea amplitudinii distale motorii pe nervii menționați.

6. *Obiecții/Propuneri:* Includerea modelelor de ecuații regresionale în fișele de evaluare a pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie,  
prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Grigore ZAPUHLÎH

Șef Departament Știință,  
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN



“APROB”



Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“ ” 2017 a.

ACTUL nr. 39

## DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

( în procesul științifico-practic)

1. **1. Denumirea ofertei pentru implementare:** “ BIOPSIA DE NERV PERONEU SUPERFICIAL PENTRU DEMONSTRAREA CARACTERULUI DEMIELINIZANT AL POLINEUROPATIEI”

2. **Autorii:** GAVRILIUC Eugeniu, doctorand, LISNIC Vitalie, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. **Numarul inovației 5579 din 20 mai 2017 a.**

4. **Unde și când a fost implementată:** 2015-2016 aa. IP USMF “Nicolae Testemițanu” Catedra Neurologie numărul 1

5. **Eficacitatea implementării:** În formele atipice de polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) senzitive sau motorii, cu evoluție invalidizantă și cu puține argumente electrofiziologice de demielinizare, biopsia de nerv peroneu superficial ne oferă informații esențiale pentru stabilirea corectă a diagnosticului și inițierea cât mai rapidă a tratamentului imunomodulator.

Secțiunile semifine reprezintă cea mai utilă colorare a fragmentelor de nerv prelevat pentru vizualizarea alterărilor demielinizante. Doar secțiunile semifine permit cuantificarea corectă a leziunilor demielinizante segmentare și în curs de remielinizare – așa numiții bulbi de ceapă, aprecierea numărului și densității a fibrelor mielinizate mari și mici, aprecierea grosimii tecii de mielină prin g-ratio și vizualizarea infiltratelor de macrofagi dispuse în jurul vaselor mici endoneurale. În studiul nostru am obținut următoarele rezultate la analiza biopsiilor de nerv superficial fibular: infiltrate endoneurale cu celule mononucleare (44%), formațiunile în “bulb de ceapă”(55%), reducerea în densitatea fibrelor mielinizate (100%) și demielinizarea cu valoarea g crescută (90%). Reducerea densității fibrelor mielinizate și demielinizarea cu valoarea g crescută sunt cel mai des întâlniți markeri de demielinizare în cadrul biopsiilor de nerv peroneu superficial la pacienții cu PDIC.

6. **Obiecții/ propuneri:** Rezultatele cercetării sunt utile pentru a argumenta necesitatea efectuării biopsiei de nerv peroneu superficial în cazul polineuropatiilor cu evoluție clinică progresivă, invalidizantă, fără indicii de demielinizare la examenul de stimulodectecție.

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere**

Director IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie,

Prof. univ., dr.hab. în șt.med.

Grigore ZAPUHLÎH

Șef Departament Știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. financiară med.

Ghenadie CUROCICHIN

"APROB"

"APROB"



Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

" " 2017 a.

ACTUL nr. 37

## DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

( în procesul științifico-practic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* "APLICAREA TESTELOR FUNCȚIONALE: ONLS, TESTUL CELOR 9 ORIFICII ȘI TESTUL DE PARCUGERE A DISTANȚEI DE 10 METRI ÎN APRECIEREA GRADULUI DE DIZABILITATE LA PACIENȚII CU POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ".

2. *Autorii:* GAVRILIUC Eugeniu, doctorand, LISNIC Vitalie, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. *Numarul inovației* 5577 din 20 mai 2017 a.

4. *Unde și când a fost implementată:* 2015-2016 aa. IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie

5. *Eficacitatea implementării:* Chestionarul ONLS (Overall Neurological Limitations Scale- Scala Limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice) include 5 întrebări pentru aprecierea gradului de afectare a membrelor superioare și 6 întrebări pentru aprecierea gradului de afectare a membrelor inferioare la pacienții cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC). Gradul de dizabilitate este cuantificat pe o scală de la 0 la 5 pentru membrele superioare și de la 0 la 7 pentru membrele inferioare.

Funcționalitatea și mobilitatea picioarelor a fost examinată prin metoda testului de parcurgere a 10 metri. Calculul timpului (secunde) s-a efectuat de la inițierea până la sfârșitul distanței. Pacientul este instruit să meargă o distanță de 10 metri ( din timp marcată) cel mai rapid posibil.

Pentru testarea funcționalității mâinilor a fost utilizat testul celor 9 orificii. Pacientul plasat la masă, pe care este amplasată o cutie de lemn cu 9 orificii și 9 bețișoare, trebuie să introducă 9 bețișoare în 9 orificii, apoi să le scoată, pe rând cu fiecare mână. Timpul sumar, necesar pentru introducerea și scoaterea din găuri a tuturor bețișoarelor, se cronometrează separat pentru mâna dominantă și cea nedominantă.

Aceste teste s-au elaborat cu scopul aprecierii obiective a gradului de dizabilitate la pacienții cu PDIC atipică comparativ cu pacienții cu PDIC tipică. Conform rezultatelor obținute observăm că formele atipice de PDIC sunt mai puțin invalidizante decât formele tipice – practic 70% din pacienții cu PDIC atipică se pot deplasa fără dificultate, pe când în lotul pacienților cu PDIC tipică doar 10% se pot deplasa normal. Valoarea medie ONLS total în PDIC atipice este  $2.43 \pm 0.29$  puncte, practic în jumătate comparativ cu valoarea medie ONLS total în PDIC tipică -  $4.17 \pm 0.24$  puncte.

6. *Obiecții/Propuneri:* Aceste 3 teste funcționale vor fi utilizate în chestionarul elaborat pentru examinarea pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Grigore ZAPUHLÎH

Șef Departament Știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN



“APROB”

“APROB”



Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“ ” 2017 a.

ACTUL nr. 37

## DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

( în procesul științifico-practic)

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* “APLICAREA TESTELOR FUNCȚIONALE: ONLS, TESTUL CELOR 9 ORIFICII ȘI TESTUL DE PARCUGERE A DISTANȚEI DE 10 METRI ÎN APRECIEREA GRADULUI DE DIZABILITATE LA PACIENȚII CU POLINEUROPATIE DEMIELINIZANTĂ INFLAMATORIE CRONICĂ”.

2. *Autorii:* GAVRILIUC Eugeniu, doctorand, LISNIC Vitalie, prof. univ., dr. hab. în șt. med.

3. *Numarul inovației 5577 din 20 mai 2017 a.*

4. *Unde și când a fost implementată:* 2015-2016 aa. IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie

5. *Eficacitatea implementării:* Chestionarul ONLS (Overall Neurological Limitations Scale- Scala Limitării neurologice globale în neuropatii dizimunitare cronice) include 5 întrebări pentru aprecierea gradului de afectare a membrelor superioare și 6 întrebări pentru aprecierea gradului de afectare a membrelor inferioare la pacienții cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC). Gradul de dizabilitate este cuantificat pe o scală de la 0 la 5 pentru membrele superioare și de la 0 la 7 pentru membrele inferioare.

Funcționalitatea și mobilitatea picioarelor a fost examinată prin metoda testului de parcurgere a 10 metri. Calculul timpului (secunde) s-a efectuat de la inițierea până la sfârșitul distanței. Pacientul este instruit să meargă o distanță de 10 metri ( din timp marcată) cel mai rapid posibil.

Pentru testarea funcționalității mâinilor a fost utilizat testul celor 9 orificii. Pacientul plasat la masă, pe care este amplasată o cutie de lemn cu 9 orificii și 9 bețișoare, trebuie să introducă 9 bețișoare în 9 orificii, apoi să le scoată, pe rând cu fiecare mână. Timpul sumar, necesar pentru introducerea și scoaterea din găuri a tuturor bețișoarelor, se cronometrează separat pentru mâna dominantă și cea nedominantă.

Aceste teste s-au elaborat cu scopul aprecierii obiective a gradului de dizabilitate la pacienții cu PDIC atipică comparativ cu pacienții cu PDIC tipică. Conform rezultatelor obținute observăm că formele atipice de PDIC sunt mai puțin invalidizante decât formele tipice – practic 70% din pacienții cu PDIC atipică se pot deplasa fără dificultate, pe când în lotul pacienților cu PDIC tipică doar 10% se pot deplasa normal. Valoarea medie ONLS total în PDIC atipice este  $2.43 \pm 0.29$  puncte, practic în jumătate comparativ cu valoarea medie ONLS total în PDIC tipică -  $4.17 \pm 0.24$  puncte.

6. *Obiecții/Propuneri:* Aceste 3 teste funcționale vor fi utilizate în chestionarul elaborat pentru examinarea pacienților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Director IMSP Institut de Neurologie și Neurochirurgie,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Grigore ZAPUHLÎH

Șef Departament Știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN

## **DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

**Gavriliuc Eugeniu**

Semnătura

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

## CURRICULUM VITAE

**Numele:** Gavriliuc

**Prenumele:** Eugeniu

**Data nașterii:** 06.04.1983

**Locul nașterii:** or. Chișinău, Republica Moldova

**Cetățenia:** Republica Moldova, România

### Studii:

- **medii:** 1989-2001 Liceul "Ion Creangă" din orașul Chișinău, Republica Moldova;
- **Superioare:** 2001-2007 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu», facultatea medicină generală;
- **Postuniversitare:**
  - 2007-2011 – **Rezidențiat**, specialitatea neurologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie nr.1
  - 2012-2016 – **Doctorat cu frecvență redusă**, specialitatea „Neurologie clinică”, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Stagieri:

13.05.2010- 16.05.2010 – EFNS Summer Academy of young neurologists, Stare Splanzy, Czech Republic  
27.05.2010 – 29.05.2010 – participant in regional EFNS seminars, Chisinau, Moldova  
07.10.2010 -07.10.2011 fellowship at Reference Center of Peripheral Neuropathies at Pitie-Salpetriere hospital, Paris  
20.06.2011-28.06.2011 – participant at SUMMER SCHOOL OF MIOLOGY, Institute of Myology, PARIS  
10.02.2013-16.02.2013 – Weill Cornell Seminars in Neurology, Salzburg, Austria  
29.09.2014–07.11.2014 – European Academy of Neurology, Department to Department Programme, Reference Center of Rare Neuromuscular Diseases, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris  
07/12/2015 - 22/12.2015 - Ciclul de perfecționare “Epileptologie clinică”, facultatea Educație continuă în medicină și farmacie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Activitatea profesională:

- 2011 – prezent: Medic neurolog, spitalul internațional MEDPARK, Chișinău, Republica Moldova

### Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):



- 16.10.2009 - 19.10. 2009 - Certificate of participation within the XI-th Symposium Chişinău- Iaşi of the Neurologists and Neurosurgeons, Chişinău.
- 10.10.2011 - 13.10.2011 – EFNS congress, poster report, Budapest
- 08.06.2013 - 11.06.2013 – ENS congress, Barcelona
- 21.09.2013 – 26.09.2013 – WCN congress, poster report, Vienna
- 27.06.2014 – 28.06.2014 - Advances in clinical neuroimmunology, Cracow
- 01.06.2015 – 04.06.2015 – RoNeuro Brain Days, Cluj-Napoca
- 28.05.2016 – 31.05.2016 – 2<sup>nd</sup> EAN Congress, poster report, Copenhagen
- 12.09.2016 - 15.09.2016 - 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetics
- 28.10.2016- 30.10.2016 - 8<sup>th</sup> National Conference of the Romanian Society of Electrodiagnostic Neurophysiology.
- 02.10.2017 - 05.10.2017 - Congresul al VI-lea al Neurologilor şi Neurochirurgilor din Republica Moldova

#### **Lucrări științifice publicate:**

Autor şi coautor la 30 de lucrări științifice în domeniul neurologiei. În baza tezei au fost publicate 14 lucrări științifice, inclusiv 5 articole (3 articole fără coautori), 8 teze (3 teze fără coautori) internaționale peste hotare, 1 protocol clinic instituțional, 5 inovații.

#### **Apartinență la societăți medicale:**

- Membru al Societății Neurologilor din R.Moldova din 2012
- Membru al Academiei Europene de Neurologie din 2015

**Cunoaștere limbi străine:** română– maternă, rusă –fluent, engleză–fluent, franceză– satisfăcător.

**Date de contact:** Republica Moldova, 2075, mun. Chişinău, str. Irişilor 5,

tel. mobil: 079796187; e-mail: gavriliuc83@yahoo.com; gavriliuc83@gmail.com