

*Prikaz slučaja /
Case report*

LEWIS-SUMNER SINDROM SA
ZNAČAJNIM POBOLJŠANJEM POMOĆU
TERAPIJE IMUNOGLOBULINIMA

LEWIS-SUMNER SYNDROME HAVE
SIGNIFICANT IMPROVEMENT WITH
IMMUNOGLOBULINS THERAPY

**Correspondence to:
Dr Snežana Knežević**

Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija
Ul. Jug Bogdanova 110
tel: +38136301723
mail: lesta59@yahoo.com

Snežana B. Knežević¹, Bratislav R. Đorđević²,
Ivan Z. Gajović³

¹ Dom zdravlja Kraljevo, Srbija

² Opšta bolnica „Studnica“ Kraljevo, odeljenje Neurologije, Srbija

³ Specijalna hirurška bolnica „Sveti Nikola“ Ratina, Kraljevo, Srbija

Ključne reči

Hronična inflamatorna demijelinizaciona poliradiculoneuropatija, trnjenje, demijelinizacione bolesti, imunoglobulini

Key words

chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, paresthesia, demyelinating diseases, immunoglobulins.

Sažetak

Uvod. Lewis-Sumner sindrom karakteriše asimetrična multifokalna zahvaćenost distalnog senzornog i motornog neurona, predominantno na gornjim ekstremitetima. Najpre vidimo zahvaćenost jednog nerva, koja progredira i simetrično se razvija. Obično je rame prvo zahvaćeno sa kasnijim širenjem duž ruke.

Prikaz bolesnika. Pacijentkinja, stara 53 godine, javila se na pregled zbog slabosti u potkolenicama, hipestezije i parestezija podlaktica i mišićnom slabošću. Na gornjim ekstremitetima motorna snaga snižena, miotatički refleksi ugašeni, mišićna hipertrofična, postoje senzorni deficiti. Na donjim ekstremitetima motorna snaga snižena. Detaljnim anamnestičkim, kliničkim, laboratorijskim, ehosonografskim i radiološkim pretragama isključeni su paraneoplastični sindrom, paraproteinemične, imunološke, metaboličke, toksične, nasledne i infektivne polineuropatije. Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca glave i vrata nisu ukazali na postojanje demijelinizacionih lezija, tumora ili vaskularnih poremećaja. U likvoru je bila prisutna hipeproteinorahija (0,4 g/L). Elektromiografski pregled ukazao na usporenje brzine provođenja, produžene distalne latence, odsustvo F talasa i blokove provođenja. Biopsija suralisa je potvrdila multifokalnu demijelinizaciju. Idiopatska multifokalna stečena demijelinizaciona senzorna i motorna neuropatija je na terapiju kortikosteroidima bila bez odgovora pa su primenjeni intravenski imunoglobulini, što je dovelo do poboljšanja. Povoljan terapijski odgovor je u skladu sa činjenicom da imunoglobulini predstavljaju lek izbora za ovaj sindrom.

UVOD

Lewis-Sumner sindrom (LSS) je multipla demijelinizaciona neuropatija sa perzistirajućim blokom u provođenju koji zahvata senzorna i motorna vlakna i najčešće počinje na rukama⁽¹⁾. Sinonimi su multifokalna inflamatorna demijelinizaciona neuropatija, predominantna multifokalna hronična inflamatorna demijelinizaciona neuropatija gornjih udova, multifokalna motorna i senzorna demijelinizaciona neuropatija, multifokalna stečena demijelinizaciona senzorna i motorna neuropatija⁽²⁾. Hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije (CIDP) su autoimune neuropatije hroničnog toka, širokog spektra kliničkih fenotipova, varijabilnog toka i različitog odgovora na terapiju^(3,4). Lewis-Sumner sindrom je podtip CIDP, karakteriše ga

asimetrična multifokalna zahvaćenost distalnog i uglavnom motornog neurona⁽⁵⁾. Lewis et al⁽¹⁾ su prvi opisali pacijente sa hroničnom stečenom multifokalnom demijelinizacionom senzomotornom neuropatijom i konstantnim elektrofiziološkim blokovima u provođenju. Prevalenca bolesti je 1-1,9/100000, raste sa godinama starosti i ima pik u 40-60, češće kod muškaraca. Relapsi su uobičajeni u 20-30 godina starosti, dok bolest bez relapsa češće vidimo u 50-60 godina^(6,7,8).

Pacijenti sa LSS imaju hroničnu senzomotornu mononeuropatiju sa sporom progresijom. Obično je rame prvo zahvaćeno sa kasnijim širenjem duž ruke. Najpre vidimo zahvaćenost jednog nerva, bolest progredira i može se simetrično razvijati⁽¹⁾.

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijentkinja stara 53. godine, 2013. godine osetila je slabost u potkolenicama, otežan hod, utrnulost, žarenje, trnjenje u podlakticama i mišićnu slabost. Nije imala snage da drži čašu u ruci, bez osećaja u jagodicama, otežano obavljala svakodnevne aktivnosti, nije mogla da se popne uz stepenice, gubila na težini. Tegobe su se vremenom pojačavale duže od mesec dana. Psihički neupadljiva, afebrilna, malaksala. Objektivnim pregledom nalaz nad srcem i plućima uredan, nema znakova respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, limfadenopatije, eflorescence po koži. Krvni pritisak 120/80 mmHg, EKG normalan. U neurološkom statusu nalaz na kranijalnim nervima uredan, meningealni znaci negativni. Romberg pozitivan, nestabilna pri tandem hodu, proba tonjenja negativna. Na gornjim ekstremitetima miotatički refleksi ugašeni, mišićna hipotrofija, hipestezija više levo, motorna snaga snižena više desno. Na donjim ekstremitetima motorna snaga snižena obostrano, dominantno distalnih grupa mišića, Mingazzini negativan, miotatički refleksi ugašeni, laka hipotrofija mišića podkolenica i donjeg dela musculus quadricepsa, Lazarevićev test obostrano negativan, plantarni odgovor fleksioni, Ahilovi refleksi sniženi. Hod lako paraparetičan. Sfinktere kontroliše.

Elektromiografskim (EMG) pregledom dobijeni su uredni parametri motornog i senzitivnog provođenja za desni n. medianus. Desni n. ulnaris niže amplitude u svim segmentima uz značajan pad amplitude u predelu lakta, sa znacima fazne disperzije. Levi n. medianus sa nešto širim neurogramom pri njegovom proksimalnom evociranju, urednom latencom i senzitivnom provodljivosti. Levi n. ulnaris niže amplitude sa znacima fazne disperzije, počev od kubitalnog kanala, za motornu i senzitivnu provodljivost. Nervus peroneus i tibialis desno kondukcijski blokovi (25-50%), F odgovori uredni. Motorne brzine uredne. N. suralis snižene amplitude i brzine provodljivosti.

Analiza cerebrospinalnog likvora pokazala je blagu proteinorahiju (0,4 g/L) sa normalnom celularnošću.

Isključeni su alkoholizam, intoksikacija, virusne i bakterijske infekcije i jatrogene neuropatije, kao mogući etiološki uzročnici bolesti. Detaljnim anamnestičkim, kliničkim, laboratorijskim, ehosonografskim i radiološkim pretragama isključen je paraneoplastični sindrom. Proteini seruma imunoelektroforezom bili su u normalnom opsegu, da isključimo paraproteinemične polineuropatije. Laboratorijske analize, uključujući jetrenu i bubrežnu funkciju, glukozu, vitamine B grupe i folate, tireoidne hormone, imunološke anali-

Tabela 1. Poređenje hroničnih inflamatornih demijelinizacionih polineuropatija.
Table 1. Comparison of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.
 (Dimachkie MM, et al. Curr Treat Options Neurol. 2013;15(3):350-366.)

	CIDP	DADS	LSS	MMN
Kliničke osobine				
Slabost	simetrična; proksimalna i distalna	blaga; simetrična; distalna	asimetrična; distalno>proksimalno gornji>donji udovi	asimetrična; distalno>proksimalno gornji>donji
Senzorni defeciti	da; simetrični	da; simetrični	da; multifokalno	ne
Refleksi	sniženi ili odsutni; obostrano	sniženi ili odsutni; obostrano	sniženi ili odsutni; multifokalno	sniženi ili odsutni; multifokalno
Elektromiogram				
Demijelinizacija	simetrična	simetrična	multifokalna	multifokalna
Kondukcijski blok	čest	ne	čest	čest
Abnormalni akcioni potencijal	simetričan	simetričan; povremen	multifokalan	normalan
Laboratorija				
Proteini u likvoru	povišeni	povišeni	povišeni	normalni
Monoklonska antitela	da; IgA ili IgG	da; IgM	retko	retko
Anti GM1 antitela	retko	ne	retko	često
Demijelinizacija u bioptatu	često	često	često	povremeno
Odgovor na terapiju				
Prednizon	da	slab	da	ne
Zamena plazme	da	slab	možda (nedostaju studije)	ne
Imunoglobulini	da	slab	da	da
Ciklofosamid	da	slab	možda (nedostaju studije)	da

ze, anti-GM1 antitela, angiotenzin konvertazu, koagulacioni status, genetske analize na nasledne neuropatije, serologiju na Boreliju Burgdorferi, Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, HIV, hepatitis B i C, sifilis i tumor markere bile su u fiziološkim granicama. Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca glave i vrata nisu ukazali na postojanje demijelinizacionih lezija, tumora ili vaskularnih poremećaja. Biopsija suralisa je potvrdila EMG nalaz i ukazala na multifokalnu demijelinizaciju, polja inflamacije, aksonske prekide i segmentnu remijelinizaciju (formacije lukovica).

Nakon etiološke evaluacije i postavljanja dijagnoze započeta je terapija kortikosteroidima, bez očekivanog odgovora, pa su primenjeni intravenski imunoglobulini (IVIg), 0,4 mg/kg TT/dan, pet dana. Nakon 4 nedelje pacijentkinja je u poboljšanju i prima terapiju održavanja na osam nedelja, uz gabapeptin i anksiolitike, do danas. Na redovnim je neurološkim kontrolnim pregledima.

DISKUSIJA

Ekspertska grupa *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNC) predstavila je 2010. god vodič sa podelom CIDP na tipičan i atipičan oblik. Atipičan oblik uključuje LSS, multifokalnu motornu neuropatiju (MMN) i distalnu stečenu demijelinizacionu simetričnu neuropatiju (DADS)⁽⁹⁾. Tabela 1.

Klinički dijagnostički kriterijumi za LSS su hronično progresivna, rekurentna, asimetrična, proksimalna i distalna mišićna slabost i senzorna disfunkcija (bol, parestezije, dizestezije, alodinija, hipestezija, termhipestezija i anestezija)^(9,10). Neurološkim pregledom postoji globalna hipo/arefleksija, hipotrofija mišića, gubitak vibracionog senzibiliteta, ataksija, pozitivan Romberg znak, proksimalno-distalna lokalizacija i relativno simetrična distribucija⁽¹¹⁾.

Uzročnici CIDP mogu biti Lajmska bolest, difterija, izloženost određenim lekovima i toksinima, nasledne neuropatije, monoklonske gamapatije, Diabetes mellitus, HIV, hepatitis, SLE, sarkoidoza, bolesti tireoidne žlezde, inflamatorne bolesti creva, membranozni glomerulonefritis, transplantacija organa ili koštane srži itd. Etiološka dijagnostika predstavlja ponekad pravi izazov.

Elektrofiziološke karakteristike uključuju usporeenje brzine provođenja, produžene distalne latence, odsustvo F talasa i blokove provođenja⁽¹¹⁾. EMG određuje mesto lezije; proksimalnu, distalnu ili difuznu; senzorna, motorna ili senzomotorna vlakna; akutan ili hroničan tok kao i stepen težine⁽¹¹⁾. LSS možemo elektromiografijom diferencirati od CIDP i drugih atipičnih neuropatija: senzitivne brzine provođenja su izmenjene, parametri su izraženiji na gornjim ekstremitetima, asimetrično, produžene latence, blokovi provođenja su perzistentni, na najmanje dva periferna nerva, asimetrično^(9,11).

Pošto smo kod naše pacijentkinje na osnovu kliničkog i elektromiografskog nalaza (inkluzionih kriterijuma), pretpostavili da se radi o stečenoj polineuropatiji, obavljena su detaljna dijagnostička ispitivanja radi utvrđivanja etiologije. Nismo našli uzrok pa je njena bolest proglašena idio-patskom.

Dopunski kriterijumi prema vodiču⁽⁹⁾ su povišen nivo proteina u cerebrospinalnom likvoru sa leukocitima do <10/μl, što smo potvrdili. Proteini u likvoru su povišeni kod 82% pacijenata sa LSS i retko nalazimo monoklonska IgM

anti-GM1 antitela. Ovi parametri se preklapaju sa naslednim neuropatijama⁽¹²⁾. Nije bilo uvećanja, hipertrofije korenova i grana brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa na radiološkim pretragama, što je kriterijum koji podržava dijagnozu. Olakšavaju postavljanje dijagnoze i usporeni evocirani potencijali bez patologije centralnog nervnog sistema, taj podatak nemamo u dokumentaciji. Prema vodiču, biopsija suralnog nerva pokazuje polja demijelinizacije ili remijelinizacije pod elektronskim mikroskopom, opisana pacijentkinja ima takav nalaz, sa mnogobrojnim tankim mijelin-skim vlaknima velikog prečnika, rasutim i raspoređenim poput lukovice.

Oh i kolege⁽¹³⁾ su ukazali na razlike među pacijentima sa atipičnim neuropatija tipa MMN i LSS. Asimetrična distalna slabost bez senzitivnih poremećaja upućuje na MMN dok gubitak i senzibiliteta ide u prilog LSS i obe se razlikuju od CIDP^(14,15). Polovina LSS pacijenata može da razvije generalizovanu CIDP⁽¹⁵⁾. Kranijalne neuropatije su takođe prijavljene, neuritis optičkog nerva, okulomotorijusa, trigeminusa i grana facijalisa^(11,14). Tok može biti progresivan, stepeničast ili remitentno-relapsan⁽¹¹⁾.

Slučaj koji smo prikazali je interesantan jer prikazuje efikasnost dijagnostičkog i terapijskog postupka, ukoliko se prate inkluzioni i ekskluzioni parametri prema najnovijem vodiču EFNC⁽⁹⁾.

Standardna terapija za LSS su imunoglobulini, kortikosteroidi i zamena plazme⁽¹⁴⁾. Imunoglobulini su prva terapijska opcija (0,4 mg/kg/5 dana), menjaju tok bolesti i adaptiraju imuni sistem. Prednizon (1 mg/kg/dan), oralno ili intravenski, kontinuirano ili intermitentno (mesečne visoke intravenske doze) se takođe preporučuje⁽⁹⁾. Kada se mišićna snaga vrati, obično nakon 3-6 meseci smanjujemo dozu kortikosteroida, po 5 mg na 2-3 nedelje⁽¹⁶⁾. Pre početka terapije potrebna je intradermalna Mantoux-ova, jednom godišnje osteodenzitometrija i oftalmološki pregledi. Ukoliko otkrijemo osteopeniju, osteoporozu ili patološku frakturu daju se kalcijum, 400-800 IU vitamina D i bisfosfonati⁽¹⁶⁾. Zamena plazme je rezervisana za pacijente koji su u relapsu, ne reaguju na terapiju ili su jako slabi⁽¹⁶⁾. Bolji odgovor na terapiju imunoglobulinima, poput naše pacijentkinje, nalazimo i u studiji Viala et al, gde je 54% lečenih imunoglobulinima odgovorilo na terapiju, u poređenju sa 33% respondenata na kortikosteroide⁽¹⁵⁾.

U zaključku, LSS je senzorna i motorna asimetrična neuropatija predominantno gornjih ekstremiteta kod koje senzorne i motorne manifestacije imaju podjednaku važnost. Senzorni simptomi su prisutni na početku bolesti. Dobra klinička praksa podrazumeva poštovanje kliničkih i elektromiografskih kriterijuma uz istovremeno utvrđivanje uzročnika bolesti, što omogućava izbegavanje lutanja do dijagnoze. Preporuke za lečenje su IVIg (A nivo preporuka), kortikosteroidi (C nivo preporuka), terapijska zamena plazme ukoliko prethodna dva modaliteta ne pokažu efikasnost (A nivo preporuka). U slučaju neadekvatnog odgovora ili visokih terapijskih doza, razmotriti kombinovanu terapiju ili imunomodulatore. Multidisciplinarni pristup i simptomatska terapija se preporučuju⁽⁹⁾.

*Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.*

Abstract

Introduction. Lewis-Sumner syndrome is characterized by an asymmetric multifocal coverage of the distal sensory and motor neuron, predominantly on the upper extremities. Primarily we see the coverage of one nerve, which progresses and develops symmetrically. Usually the shoulder is affected at first, with later spreading along the arm.

Case report. The patient, 53 years of age, arrived at the clinic due to weakness of the shins, numbness and anealing, as well as numbness and muscle weakness in the forearms. Motor strength on the upper extremities reduced, myotatic reflexes are off, musculature hypotrophic. On the lower extremities, motor strength is reduced.

Detailed anamnestic, clinical, laboratory, echosonographic and radiological investigations exclude paraneoplastic syndrome, paraproteinemic, immunological, metabolic, toxic, hereditary and infectious polyneuropathies. Computerized tomography and magnetic resonance of the head and neck did not indicate the presence of demyelinating lesions, tumors or vascular disorders. Lumbar puncture shows increased levels of protein (0,4 g/L). Electromyographic examination shows lower speed, extended distal latence, absence of F waves and conduction blocks. Biopsy of the Suralis nerve shows a multifocal demyelination. Idiopathic multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy on corticosteroid therapy had no response, so intravenous immunoglobulins were enforced, which led to improvement.

LITERATURA

- Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982;32:958-64.
- Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Vermeulen M, Witkamp TD, Jansen GH, et al. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? *Neurology* 2000;54(1):26-32.
- Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010;9:402-412.
- Hughes R. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol* 2010;30:70-73.
- Kedra J, Foltz V, Viala K, Tan S, Fautrel B. Lewis-Sumner syndrome in a patient with rheumatoid arthritis: Link between rheumatoid arthritis and demyelinating polyradiculoneuropathies. *Joint Bone Spine* 2017;84(4):485-487.
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73(1):39-45.
- McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617-30.
- Holzbauer SM, DeVries AS, Sejvar JJ, et al. Epidemiologic investigation of immune-mediated polyradiculoneuropathy among abattoir workers exposed to porcine brain. *PLoS One* 2010;5(3):e9782.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. 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. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356-63.
- Kostić V. Neurologija. Beograd:Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID; 2016.
- Damjan I, Cvijanović M, Erak M. Značaj elektromiografskog pregleda u dijagnostikovanju i praćenju hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije *Med Pregl* 2010;63(7-8):559-564.
- Park Y, Yook J, Kim D. Case of Lewis-Sumner Syndrome Showing Dramatic Improvement after Plasma Exchange. *J Korean Med Sci* 2010;25:1101-1104.
- Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *J Peripher Nerv Syst* 1997;2(4):362-9.
- Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:560-566.
- Viala K, Renié L, Maisonobe T, Béhin A, Neil J, Léger JM, et al. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 2004;127:2010-2017.
- Dimachkie MM, Barohn RJ, Katz J. Multifocal Motor Neuropathy, Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy, and Other Chronic Acquired Demyelinating Polyneuropathy Variants. *Neurol Clin* 2013;31:533-555.