

Polineuropatia inflamatorie acută demielinizantă la copii

Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children

Svetlana Hadjiu, N. Revenco, Cornelia Calcii, N. Lupușor

Rezumat

Introducere. Poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) constituie cea mai frecventă cauză a paraliziei flasce în lume și este una din urgențele majore neurologice. Incidența acestei maladii în diferite țări variază de la 0,89-1,89 cazuri/100.000 persoane pe an. În cele mai multe cazuri PIAD este declanșată de un proces infecțios viral sau bacterian.

Encefalomielite acută diseminată (EMAD) este o patologie demielinizantă inflamatorie nonvasculară a sistemului nervos central caracterizată prin semne și simptome neurologice difuze. Incidența anuală este de 1,5-3/100.000 persoane. EMAD debutează de obicei după o maladie febrilă sau după imunizare.

Scopul: particularitățile de diagnostic și de diagnostic diferențial dintre PIAD și EMAD pornind de la 2 cazuri clinice.

Material și metode: au fost studiate 2 cazuri clinice: 1 copil (de 3,5 ani) cu PIAD și 1 copil (cu vârsta de 5 ani) cu EMAD. Examenul clinic și neurologic a fost completat cu investigații paraclinice ce au inclus: examenul LCR, examen imunologic, ENMG, RMN cerebrală și medulară.

Rezultate. În primul caz pacientul a fost internat în clinica de neurologie pentru deficit motor, dureri și dereglări de sensibilitate în membrele superioare și cele inferioare, asimetrie facială, tulburări de echilibru și de convergență, iritabilitate. Manifestările clinice au debutat în urmă cu câteva zile la nivelul membrelor inferioare. Simptomele s-au agravat progresiv până la deficit motor și implicarea membrelor superioare. Examenul neurologic a relevat tulburări de convergență, semne de afectare a nervului facial tip periferic, tetrapareză, imposibilitatea de a merge și menține ortostatismul, hipotonie axială și ROT abolite. La investigațiile paraclinice s-au remarcat: puncție lombară (LCR: disociație albumino-citologică), ENMG (dereglări de viteză și conductibilitate a transmișiei impulsului nervos: prelungirea timpului de conducție al stimulului, semne de afectare motorie multiplă), RMN cerebrală (fără modificări patologice), teste serologice pentru Borrelia (negative). Diagnosticul stabilit a fost poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă, forma Miller-Fisher. Tratamentul: cure repetate de plamaferază. Evoluția a fost favorabilă cu deficit motor de grad ușor.

În al II-lea caz este vorba de o fetiță, care s-a prezentat cu cefalee, febră, sindrom algic la nivelul mușchilor membrelor inferioare și membrul superior drept, incapacitate de a se deplasa și a sta în șezut, apatie. Examenul neurologic a relevat stare de somnolență, lentoare în vorbire, hipotonie axială și în mușchii membrelor D<S, ROT diminuate D<S. Investigațiile paraclinice: ENMG (fără particularități), RMN cerebral și medular a prezentat modificări difuze intramedulare cu caracter tumefactiv cu implicarea subtotală a cornului medular (în plan cranio-caudal, mai accentuat la nivelul C3-Th2), cu multiple focare difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale. Diagnosticul confirmat: Encefalomielite diseminată, evoluție acută (faza de șoc medular), forma cerebro-spinală. S-a administrat corticoterapie, tratament simptomatic. Evoluție favorabilă cu restabilire parțială a funcțiilor motorii peste 3-4 săptămâni de la debutul bolii.

Concluzii. Paralizile acute flasce îmbracă mai multe patologii, diagnosticul cărora este unul dificil, grație manifestărilor clinice apropiate. În studiul prezent am precizat că PIAD se caracterizează prin paralizie flască simetrică și ascendentă, iar în ADEM – paralizie asimetrică. Confirmarea diagnosticului necesită efectuarea investigațiilor suplimentare imunologice, neurofiziologice, neuroimaging etc. Abordarea terapeutică corectă a permis recuperarea pacienților.

Cuvinte cheie: polineuropatia inflamatorie acută demielinizantă, encefalomielite acută diseminată

Summary

Background. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) is the most common cause of flaccid paralysis in the world and is one of the major neurological emergencies. The incidence of this disease in different countries varies from 0.89 to 1.89 per year cases/100.000. Usually, AIDP is triggered by a viral or bacterial infectious process.

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a nonvascular inflammatory demyelinating pathology of the central nervous system characterized by diffuse neurologic signs and symptoms. The annual incidence is 1.5-3 / 100.000. ADEM usually starts after a febrile illness or after immunization.

Aim: to describe the diagnostic features and the differential diagnosis of AIDP and ADEM based on two clinical cases.

Departamentul de Pediatrie, Clinica de Neurologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Department of Pediatrics, Clinic of Child Neurology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova

Material and methods: two clinical cases were studied: a child (3.5 years) with AIDP and a child (age 5 years) with ADEM. Clinical and neurological examination was supplemented by laboratory investigations that included: CSF examination, immunological assessment, ENMG, brain and spinal MRI.

Results. In the first case the patient was admitted to the clinic of neurology with motor deficit, pain and sensitivity disorders in the upper and lower limbs, facial asymmetry, convergence disturbance, balance disorder, irritability. Clinical manifestations have started in the upper limbs a few days before. The symptoms progressively worsened until the motor deficit of upper limb was installed. The neurological examination revealed convergence disturbance, signs of peripheral facial palsy, tetraparesis, impossibility of walking and maintaining orthostatic position, axial hypotonia and absence of deep tendon reflexes. The laboratory investigations noted: lumbar puncture (CSF: albuminocytologic dissociation), ENMG (disorders of conduction velocity and nerve transmission: prolongation of conduction of the stimulus, multiple motor signs of damage), brain MRI (without pathological changes), serological tests for *Borrelia* (negative). It was established the diagnosis: acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy syndrome, Miller-Fisher form. Treatment: plasmapheresis. The evolution was favorable with mild motor deficit.

The next case is a young girl who presented headache, fever, severe pain in muscles of the lower limbs and right upper limb, inability to walk and sit, apathy. The neurological examination revealed drowsiness, speech slowness, axial and limb muscles hypotonia $D < S$, decrease of deep tendon reflexes $D < S$. The laboratory investigations: ENMG (without modifications), brain and spinal MRI showed diffuse medullar changes with local swelling of spinal horn (more pronounced in the C3 - Th2) and multiple diffuse demyelinating supra and infratentorial intracerebral foci. The established diagnosis: acute disseminated encephalomyelitis, cerebrospinal form (spinal shock phase). It was administered corticosteroids, symptomatic treatment. The patient had a favorable outcome with partial recovery of motor function during 3-4 weeks after onset.

Conclusions. Several pathologies take acute flaccid paralysis, which is difficult to diagnosis, because of clinical manifestations. In the present study we noted that AIDP is characterized by symmetrical and ascending flaccid paralysis, and ADEM - asymmetric paralysis. The confirmation of the diagnosis requires more investigations (neurophysiological, neuroimaging, etc.). A correct therapeutically approach supported the patient to recover.

Keywords: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, acute disseminated encephalomyelitis

*
* *
* *

Introducere

Introducere. Poliradiculoneuropatia inflamatorie acută demielinizantă (PIAD) sau sindromul Guillain Barre (SGB) constituie cea mai frecventă cauză a paraliziei flasce în lume și este una dintre urgențele majore neurologice. Incidența acestei maladii, în diferite țări, variază de la 1-3 cazuri/100.000 persoane pe an. De cele mai multe ori este declanșată de un proces infecțios viral sau bacterian. Anticorpilor îndreptați împotriva gangliozidelor aflate în structura microorganismelor pot determina reacții încrucișate cu gangliozidele din structura mielinei și a fibrelor nervoase, formând autoanticorpi. Aceștia vor duce la distrugerea autoimună a mielinei cu blocarea conducerii impulsului nervos, care va dezvolta paralizii și areflexii osteotendinoase.

Scopul studiului: studierea aspectelor clinice, electrofiziologice, neuroimagingice și imunologice de afectare a sistemului nervos la copiii cu PIAD prin prisma cazurilor clinice întâlnite în clinica de neurologie a Institutului Mamei și Copilului, Chișinău.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea particularităților clinice ale PIAD în baza examenului clinic.
2. Evaluarea particularităților electrofiziologice și

neuroimagingice în baza cercetărilor instrumentale.

3. Studiarea influenței tratamentului imunomodulator asupra evoluției PIAD.

Material și metode: pe parcursul anilor 2010 – 2014 au fost investigați 23 de copii (băieți - 13, fete - 10), cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani, care au prezentat pareze periferice. Copiii au fost repartizați în 2 loturi: 13 copii (băieți - 7, fete - 6) cu PIAD (lot I), 10 copii (băieți - 6, fete - 4) cu alte tipuri de pareze (lot II). Toți pacienții au beneficiat de examen clinic general și neurologic, teste biochimice, bacteriologice, virusologice și imunologice, puncție lombară cu examenul LCR, examenul neurofiziologic (EMG) și neuroimagingic (RMN cerebrală sau medulară).

Pentru realizarea scopului propus și obiectivelor studiului a fost elaborat un chestionar de examinare a pacientului cu polineuropatie pentru a facilita studiul statistic. Fișa a inclus datele generale (date de pașaport, antecedente personale și de boală), evaluarea simptomelor neuropatice pozitive și negative prezentate de copil sau aparținători, istoricul maladii, statusul somatic, statusul neurologic, examenul forței musculare conform scalei Medical Research Council (MRC), examenul de laborator efectuate, rezultatele cercetărilor electrofiziologice și imagingice.

S-au studiat simptomele negative neuropatice, care au inclus următoarele semne: slăbiciuni în membre, dificultăți la mers, instabilitate statică și la mers. La fel, s-au studiat și simptomele pozitive, care au inclus următoarele simptome: dureri neuropate, senzații de amorțire, furnicături sau înțepare, crampe musculare, fasciculații etc. Am cercetat cu prudență primele manifestări ale maladiei: vârsta de debut a bolii, primul simptom instalat, interrelația cu un eventual factor declanșator (prezența infecțiilor virale acute și a celor intestinale, prezența infecțiilor bacteriene).

Examenul statusului neurologic a fost axat pe studiul aprofundat al sistemului motor și senzitiv. Am gradat slăbiciunea musculară conform scalei extinse MRC (tab. 1). Am apreciat forța diverselor grupe musculare, cum sunt: mușchii mimici, flexorii și extensorii gâtului, membrilor superioare și celor inferioare. Am considerat patologică slăbiciunea la depistarea asimetriei în cel puțin doi mușchi diferiți, când discrepanța era de cel puțin un grad al scalei MRC. Prezența slăbiciunii în mușchii antebrățelor, gambelor, mâinilor și picioarelor a fost considerată distală, iar prezența slăbiciunii proximale a fost considerată la instalarea ei mai sus de cot și genunchi.

Tabelul 1. Scala MRC extinsă pentru testarea musculară manuală

Gradare	Evaluarea puterii
5	Putere normală
5-	Slăbiciune abia 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

Reflexele osteotendinoase (ROT) au fost gradate conform scalei National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (tab. 2).

Tabelul 2. Scala NINDS de gradare a reflexelor osteotendinoase

Gradare	Răspunsul reflex
0	Absent
1	Diminuat, mai mic comparativ cu cel obișnuit, apare de obicei numai după sustragerea atenției
2	Reflex mai mic decât cel obișnuit
3	Reflex înviorat
4	Reflex exacerbat, include clonusurile

La fel, a fost examinată sensibilitatea superficială și profundă, conform tehnicilor tradiționale existente în neurologie.

Cercetările electrofiziologice au fost efectuate la Institutul de Neurologie. S-a efectuat examenul de stimulodectecție, completat cu potențiale evocate motorii și examenul electromiografic.

La 19 pacienți luați în studiu a fost realizat examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară. A fost studiată prezența, localizarea, numărul și dimensiunile focarelor de afectare ale substanței albe sau prezența altor focare patologice.

Am analizat particularitățile de evoluție a maladiei, eficiența tratamentului imunomodulator administrat.

Rezultate. Din lotul de 23 copii la 13 a fost confirmat diagnosticul de polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (PIAD) (în baza studiului clinic și electrofiziologic), următoarele forme clinice: 10 pacienți - neuropatie acută motorie axonală; 2 pacienți - neuropatie acută motorie-sensorie axonală; 1 pacient - sindromul Miller-Fisher, exprimat prin triada clinică ataxie, areflexie și oftalmoplegie. 10 copii au fost diagnosticați cu următoarele maladii: 1 - poliomielită postvaccinală; 2 - encefalită; 2 - tumori medulare; 2 - encefalomielită acută infecțioasă (EMAD); 1 - neuropatie medicamentoasă; 1 - ocluzia arterei bazilare; 1 - intoxicație acută cu substanțe toxice.

În urma analizei istoricului maladiei s-au remarcat antecedente la majoritatea pacienților. La 10 pacienți a fost menționată o infecție acută a căilor respiratorii, suportată cu 2-3 săptămâni înainte de instalarea manifestărilor neurologice propriu zise. 3 pacienți au suferit de o stare febrilă asociată cu manifestări gastrointestinale, inclusiv diaree. În urma evaluării clinice a copiilor din lotul I s-au constatat următoarele: 13 copii au avut debut post-infecțios, precedat de simptome ale căilor respiratorii (10) sau gastroenterită (3).

Instalarea neuropatiei a fost precedată de următoarele infecții: 3 - CMV, 2 - Epstein-Barr, 3 - virus herpetic, 2 - varicelo-zosterian, 2 - Campilobacter jejuni, 1 - Mycoplasma pneumoniae. Manifestările clinice întâlnite la acești copii au fost: slăbiciune proximală în membre - 92,3%; dificultăți la mers - 100%, parestezii - 74%, instabilitate - 56%, crampe - 15,2%, slăbiciunea mușchilor mimici - 7,6%, dereglări sfincteriene - 7,6%, pareză facială - 7,6%; diplopie - 7,6%, simptome senzorii - 81%; dureri musculare - 93%; disfuncție autonomă - 68%, tre-

mor – 7,6%, diminuarea tonusului muscular – 96%, abolirea ROT – 100%, sindrom bulbar – 7,6%, oftalmoplegie – 7,6%, afectarea nervului facial – 7,6%.

Diagnosticul PIAD a fost stabilit în baza criteriilor elaborate de Asbury A.K. et al. în 1978, modificate în 1990 [1] (tab. 3).

Tabelul 3. Criteriile de diagnostic ale sindromului Guillain-Barré

Nr. d/o	Manifestări clinice
	Manifestări necesare pentru stabilirea diagnosticului
1	Slăbiciune progresivă în ambele mâini și ambele picioare
2	Areflexie
	Manifestări care elocvent suportă diagnosticul
1	Progresie rapidă a simptomelor până la 4 săptămâni
2	Simetrie relativă a simptomelor și semnelor
3	Simptome și semne sensorii moderat exprimate
4	Implicarea nervilor cranieni, cu predilecție slăbiciune bifacială
5	Recuperare care începe la 2-4 săptămâni după apogeul maladiei
6	Disfuncție vegetativă
7	Absența febrei în debutul maladiei
8	Majorarea concentrației proteinelor LCR
9	Numărul celulelor mononucleare în LCR mai jos de 10 într-un mm ³
	Manifestări care induc dubii diagnosticului
1	Asimetrie evidentă, persistentă în membre
2	Disfuncție sfincteriană persistentă
3	Prezența tulburărilor sfincteriene la debut
4	Nivel de tulburare a sensibilității
5	Numărul celulelor mononucleare în LCR mai mare de 50 într-un mm ³
6	Prezența leucocitelor polimorfonucleare în LCR
	Manifestări care exclud diagnosticul
1	Diagnosticul unei neuropatii toxice, porfiriei, poliomielitei sau paraliziei isterice
2	Diferențe recente
3	Sindrom pur sensor

(după Asbury A.K., 1978, 1990)

Diagnosticul de PIAD a fost stabilit în 4 cazuri la debut, în 5 cazuri la 2-3 zile de la debutul bolii, în 4 cazuri – peste 7-10 zile de la debut. Maladia a evoluat la 5 copii cu dereglări motorii grad ușor, 4 – grad moderat, 2 – grad sever și în 2 cazuri a survenit decesul.

La majoritatea pacienților examinați au fost diagnosticate simptome negative. Toți pacienții au menționat dificultăți la mers, în 12 cazuri (92,3 %) mersul era imposibil. 12 pacienți (92,3%) au prezen-

tat slăbiciuni în mâini și picioare, 1 pacient (7,8 %) – slăbiciuni doar în mușchii membrelor inferioare, 2 pacienți (15,6%) – slăbiciuni în mușchii mimici. 2 pacienți (15,6%) întâmpinau dificultăți la mers nu numai datorită slăbiciunii, dar și instabilității. Dificultăți la respirație a prezentat 1 copil (7,8%). 1 copil a prezentat disfonie, dizartrie, disfagie. În 7,8% cazuri (1 pacient) s-au constatat dereglări sfincteriene. 7,8% cazuri (1 pacient) a prezentat tulburări oculomotorii și ptoză palpebrală.

Simptomele pozitive au fost prezente în 10 cazuri (77 %). Sindromul algic a fost relatat de 2 pacienți (15,6%) sub formă de dureri de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în mâini și picioare. O senzație de amortire, furnicături, prezența unor înțepături în membre au înregistrat-o 5 copii (38,5 % cazuri), în majoritatea cazurilor inițial în picioare (46,5%), apoi și în mâini (23,5%). Prezența crampelelor a fost înregistrată la 2 copii (15,6%), 2 copii (15,6%) au relatat fasciculații în mușchii membrelor. Diplopia a fost prezentă la 1 copil (7,8%). La 1 copil (7,8% cazuri) au fost prezente mișcări involuntare în mușchii mâinilor – atetozice. La 1 copil (7,8 %) s-a constatat tremurul în membre. Simptomele înregistrate la copiii studiați sunt expuse în tabelul 4.

Tabelul 4. Simptomele prezentate de pacienții cu PIAD

Simptome negative	Pacienți nr., (%)	Simptome pozitive	Pacienți nr., (%)
Dificultăți la mers	13 (100%)	Dureri de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în mâini și picioare	10 (77%)
Mers imposibil	12 (92,3%)	Senzație de amortire, furnicături, înțepături în membre	5 (38,5%)
Slăbiciuni în mâini și picioare	12 (92,3%)	Crampe	2 (15,6%)
Slăbiciuni doar în mușchii membrelor inferioare	1 (7,8%)	Fasciculații în mușchii membrelor	2 (15,6%)
Slăbiciuni în mușchii mimici	2 (15,6%)	Diplopie	1 (7,8%)
Dificultăți la respirație	1 (7,8%)	Mișcări involuntare în mușchii mâinilor – atetozice	1 (7,8%)
Disfonie, dizartrie, disfagie	1 (7,8%)	Tremur în membre	1 (7,8%)
Dereglări sfincteriene	1 (7,8%)		
Tulburări oculomotorii și ptoză palpebrală	1 (7,8%)		

Astfel, copiii din lotul I de studiu au fost expuși unui examen obiectiv evolutiv. La 10 copii (77% cazuri) boala a debutat cu dereglări senzitive. 5 copii au prezentat amorțirea picioarelor, senzații de arsuri și înțepături în ele. Durerile au fost prezente, cel mai des, de-a lungul coloanei vertebrale cu iradiere în picioare și au fost înregistrate la 10 copii. În 7 cazuri din start s-a instalat slăbiciunea în picioare, în 2 cazuri – slăbiciunea mușchilor mimici. Evoluția maladiei a fost monofazică în majoritatea absolută a cazurilor (la 13 copii). După faza de progresie a manifestărilor clinice cu durata de la câteva zile până la 8 săptămâni urma faza de platou, apoi faza de regresie a manifestărilor clinice. În 2 cazuri (15,6%) s-a determinat o evoluție recurentă. A fost efectuat examenul nervilor cranieni. Au fost obținute modificări patologice la 2 copii (15,6 % cazuri). Cel mai frecvent s-a constatat afectarea nervului facial cu prezența slăbiciunilor în mușchii mimici (forța musculară apreciată cu 1 și 4 puncte). Afectarea unilaterală a mușchilor mimici a fost apreciată la 1 copil (7,8 %). Sindromul bulbar (disfonie, disfagie și disartrie) s-a apreciat la 1 copil (7,8 %). La 1 copil (7,8 %) a fost prezentă insuficiența

respiratorie. Abolirea reflexului faringian sa constatat la 1 copil (7,8%). La 1 copil (7,8 %) a fost determinată ptoza palpebrală, iar limitarea mișcărilor globilor oculari la 1 copil (7,8%).

La toți copiii a fost studiată motricitatea. La copiii din lotul I de studiu au fost apreciate următoarele modificări: slăbiciuni în membre – la 13 copii (100%), dereglarea mersului – la 12 copii (92,3%), tulburări de coordonare cu dereglări de echilibru - 2 copii (15,6%), instabilitate în poza Romberg - 2 copii (15,6%). Scăderea semnificativă a forței musculare conform scalei MRC s-a determinat la majoritatea copiilor, diminuarea tonusului muscular – la 12 copii (92,3%), absența sau diminuarea simetrică a ROT (reflexele achiliene și rotuliene) – la 13 copii (100 %). Tulburări ale sensibilității tactile au fost apreciate la toți copiii, hipostezii sub formă de “ciorapi” și “mănuși”. Dereglările vegetative au fost determinate la 9 copii (69,2 % cazuri), dintre ele tahicardie – la 6 copii (46,2 %), tulburări sfincteriene – la 1 copil (7,8%).

La copiii din lotul I și II de studiu au fost observate următoarele manifestări clinice, neurofuncționale și imagistice, expuse în tabelul 5, 6, 7.

Tabelul 5. Rezultatele examenului neurologic la copiii luați în studiu

Manifestări clinice	Lotul I	Lotul II					
	PIAD (nr. 13)	EMAD (nr. 2)	Poliomielită (nr. 1)	Encefalită (nr. 2)	Tumori medulare (nr. 2)	Neuropatii iatrogene (nr. 1)	Intoxicații acute (nr. 1)
Tipul paraliziei flasce	Simetrică și distală	Asimetrică	Acută, asimetrică, în zonele proximale	Asimetrică	Simetrică, distală	Simetrică, și afectează numai membrele	Simetrică
Tonusul muscular	Hipotonie generalizată	Hipotonie asimetrică	Redus sau absent la membrul afectat	Hipertonie asimetrică	Hipotonie în MI	Hipotonie generalizată	Hipotonie generalizată
Reflexele osteotendinoase	Total absente	Reduse/absente	Scăzute sau absente	Hiperactive asimetric	Hiperactive simetric la MI	Scăzute spre absente	Scăzute simetric
Sensibilitatea	Dureri musculare, fasciculații, hipoanestezii palmare și plantare	Păstrată	Dureri musculare severe, dar fără modificari de sensibilitate (cald-rece)	Păstrată	Dureri musculare, fasciculații în membrele inferioare	Scăzută sau păstrată	Scăzută sau păstrată
Afectarea nervilor cranieni	Afectarea nervilor VII, IX, X, XI, XII	+/-	Numai în cazul implicării bulbului	+/-	-	-	+/-
LCR	Disociație albumino-citologică	Aspect normal sau pleiocitoză ușoară	Inițial disociație cito-albuminoasă, apoi disociație albumino-citologică	Modificări nonspecifice: pleiocitoză, proteino-rahie ușor crescută	Lipsa LCR sau poate fi disociație albumin-citologică	Normal	Normal

Tabelul 6. Manifestările electrofiziologice la copiii studiați

PIAD	EMAD	Poliomielită	Encefalită	Tumori medulare	Neuropatie medicamentoasă	Intoxicație acută cu substanțe toxice
Viteza de conducere nervoasă încetinită, creșterea latențelor distale, amplitudine motorie scăzută	Normal	Anormală: lezați neuronii coarnelor anterioare spinale	Normal	Normal/ Anormală fără valoare în diagnostic	Normal/ Anormală	Normal

Tabelul 7. Manifestările imagistice (RMN cerebrală +/- medulară) la copiii studiați

SGB	EMAD	Poliomielită	Encefalită	Tumori medulare	Neuropatie medicamentoasă	Intoxicație acută
Aspect normal	Focare multiple difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale +/- modificări difuze intramedulare	Leziuni hiperintense în regimul T2-ponderat de cercetare în coarnele medulare anterioare	Evidențierea gradului de inflamare a creierului	Evidențierea unei formațiuni de volum la nivelul coloanei vertebrale	-	-

CAZURI CLINICE

Caz clinic 1. Copilul în vârstă de 3,5 ani a fost internat în clinica de neurologie a IMC pentru următoarele acuze: deficit motor, dureri și dereglări de sensibilitate în membrele superioare și cele inferioare, asimetrie facială, tulburări de echilibru și de convergență, iritabilitate. Din istoricul bolii: manifestările clinice au debutat în urmă cu câteva zile când după o stare pseudogripală au apărut dureri la nivelul membrelor inferioare, de caracter ascendent, care în 3-4 zile au implicat toate grupele de mușchi a membrelor inferioare. Simptomele clinice s-au agravat progresiv până la deficit motor și implicarea membrelor superioare. Anamneza vieții este fără particularități, fiind un copil de la I sarcină, I naștere, care au decurs fără patologie. Până la îmbolnăvirea prezentă n-a prezentat probleme de sănătate. S-a dezvoltat conform vârstei cronologice.

Examenul neurologic a relevat tulburări de convergență, semne de afectare a nervului facial tip periferic, tetrapareză, imposibilitatea de a merge și a menține ortostațiunea, hipotonie axială și ROT abolite. La investigațiile paraclinice s-au remarcat următoarele: puncție lombară (LCR: disociație albumino-citologică), ENMG (dereglări de viteză și conductibilitate a transmiterii impulsului nervos: prelungirea timpului de conducție al stimulului, semne de afectare motorie multiplă), RMN cerebrală (fără modificări patologice), teste serologice pentru Borrelia (negative).

Diagnosticul stabilit: **poliradiculoneuropatie inflamatorie acută demielinizantă, forma Miller-Fisher**. Tratamentul: cure repetate de plasmafereză. Evoluția a fost favorabilă cu deficit motor de grad ușor.

Caz clinic 2. Copil (fetiță) cu vârstă de 5 ani s-a prezentat cu acuze la cefalee, febră, sindrom algic la nivelul mușchilor membrelor inferioare și membrul superior drept, incapacitate de a se deplasa și a sta în șezut, apatie. Istoricul bolii relevă că este bolnavă de 2 săptămâni, primar a suportat angină foliculară, tratată cu antibacteriene 7 zile. A urmat o perioadă de acalmie a semnelor clinice. După 5 zile starea se agravează când fetița a început să prezinte dureri în membrele inferioare, în special în MI drept și coloana vertebrală. A fost internată în Spitalul Raional. Starea cu agravare- apar dureri și slăbiciuni musculare în MS drept, peste 2 zile copilul este transferat în secția de reanimare, IMSP IM și C, Chișinău. Din anamneza vieții: este de la I sarcină, I naștere, care au decurs fără particularități. Antecedente patologice: dermatită atopică din prima lună de viață. Ultima jumătate de an- 2 episoade de angină catarală. Examenul neurologic a relevat stare de somnolență, lentoare în vorbire, hipotonie axială și în mușchii membrelor D<S, ROT diminuate D<S.

Investigațiile paraclinice: ENMG (fără particularități), RMN cerebral și medular a prezentat modificări difuze intramedulare cu caracter tumefactiv

cu implicarea subtotală a cornului medular (în plan cranio-caudal, mai accentuat la nivelul C3-Th2), cu multiple focare difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale.

Diagnosticul confirmat: **Encefalomielită disemi-**

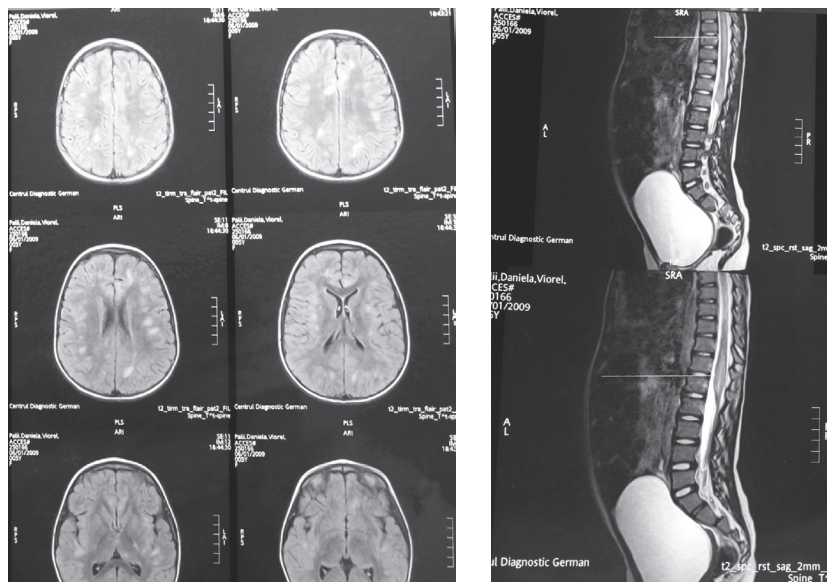


Fig.1 Modificări difuze intramedulare cu caracter tumefactiv cu implicarea subtotală a cornului medular (în plan cranio-caudal, mai accentuat la nivelul C3-Th2), cu multiple focare difuze demielinizante intracerebrale supra și infratentoriale

Concluzii. Paraliziile acute flasce caracterizează mai multe patologii diagnosticul cărora este unul dificil, grație manifestărilor clinice apropiate. PIAD este acompaniată de simptome clinico-funcționale caracteristice. Confir-

nată, evoluție acută (faza de șoc medular), forma cerebro-spinală. S-a administrat corticoterapie, tratament simptomatic. Evoluție favorabilă cu restabilire parțială a funcțiilor motorii peste 3-4 săptămâni de la debutul bolii.

marea diagnosticului necesită efectuarea investigațiilor suplimentare imunologice, neurofiziologice, neuroimaging etc. Tratamentul imunomodulator (PIAD- plasmafereză, EMAD- corticoterapie) este unul indicat.

*
* *

Background. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) or Guillain Barre syndrome (GBS) is the most common cause of flaccid paralysis in the world and is one of the major neurological emergencies. The incidence of this disease in different countries varies from 1-3 per year cases/100.000. Usually, AIDP is triggered by a viral or bacterial infectious process. The antibodies directed against the gangliosides from microorganism's structure can cross-react with the gangliosides from myelin structure and nerve fibers, forming autoantibodies. They will lead to autoimmune destruction of myelin by blocking nerve impulse conduction, which will develop paralysis and areflexia of tendons.

Aim: to study the clinical, electrophysiological, neuroimaging and immunological damages of the nervous system in the children with AIDP by studying clinical cases hospitalized in the neurology clinic of the Institute of Mother and Child, Chisinau.

Study objectives:

1. The evaluation of the clinical features of AIDP based on clinical examination.
2. Assessment of electrophysiological and neuroimaging features based research tools.
3. Studying the influence on the development of immunomodulatory therapy of AIDP.

Material and Methods: during the years 2010 - 2014 were investigated 23 children (boys - 13 girls - 10) aged between 3 and 18 years who presented peripheral paresis. The children were divided into 2 groups: 13 children (boys - 7 girls - 6) with AIDP (group I), 10 children (boys - 6 girls - 4) with other types of paresis (group II). All patients were examined by clinical examination (general and neurological) and by biochemical, bacteriological, virological and immunological tests, lumbar puncture with CSF examination, neurophysiological examination (EMG) and neuroimaging (brain and spinal MRI).

To achieve our aim and objectives of the study it was developed a questionnaire for examination the patient with polyneuropathy to facilitate the statistical study. The medical record included general data (passport data, personal history of disease), positive and negative assessment of neuropathic symptoms shown by the child or caregivers, disease history, somatic status, neurological examination scale of muscle strength as Medical Research Council (MRC), performed laboratory tests, the results of electrophysiological and imaging research.

It was studied the negative neuropathic symptoms, which included the following signs: weakness of the limbs, difficulty walking, static and walk instability. Similarly, we studied and positive symptoms, which included the following symptoms: neuropathic pain, sensations of numbness, tingling or stinging, muscle cramps, fasciculation etc. We looked cautiously the first manifestations of the disease: age of onset of the disease, the first symptom installed, interrelation with a possible trigger (acute viral infections and the presence of intestinal bacterial presence).

The neurological examination was focused on depth study of motor and sensory system. It was graduated the muscle weakness according the extensive scale MRC (Table 1). We appreciated the strength of different muscle groups, such as mimic muscles, flexors and extensors of the neck, the upper and the lower limbs. It was considered pathological weakness in detecting asymmetry in at least two different muscles when the gap was at least a degree MRC scale. The presence of muscle weakness in the forearms, legs, hands and feet were considered distal and proximal weakness presence was deemed to install it above the elbow and knee.

Table 1. Extended Scale MRC for manual muscle testing

Gradation	Evaluation of power
5	Normal power
5-	Equivocal, barely detectable weakness
4+	Definite but slight weakness
4	Able to move the joint against combination of gravity and some resistance
4-	Capable of minimal resistance
3	Active movement against gravity
2	Able to move with gravity eliminated
1	Trance contraction
0	No contraction

The deep tendon reflexes were graded according to the National Institute of Neurological Disorders scale and Stroke (NINDS) (Table 2).

Table 2. NINDS scale for tendon reflex assessment

Score	Description
0	Reflex absent
1	Reflex slight, less than normal: includes a trace response or a response brought out only by reinforcement
2	Reflex in lower half of normal range
3	Reflex in upper half of normal range
4	Reflex enhanced, more than normal: includes a clonus if present which optionally can be noted in an added verbal description of the reflex

Similarly, it was examined the superficial and deep sensitivity according to existing the traditional techniques in neurology.

The electrophysiological investigations were performed at the Institute of Neurology. It was performed the stimulodetection examination, completed with motor evoked potentials and electromyographic examination.

In 19 patients studied was performed the magnetic resonance imaging examination. It was studied the presence, the location, the number and the size of foci in white matter, damage or presence of other pathological foci.

We analyzed the particularities of evolution of the disease and the effectiveness of immunomodulatory therapy administered.

Results. From the group of 23 children in 13 cases was confirmed the diagnosis of AIDP (based on clinical and electrophysiological study), the following clinical forms: 10 patients - acute motor axonal neuropathy; 2 patients - motor-sensory axonal neuropathy acute; 1 patient - Miller-Fisher syndrome expressed by clinical triad of ataxia, areflexia and ophthalmoplegia. 10 children were diagnosed with the following diseases: 1 - polio after vaccination; 2 - encephalitis; 2 - spinal tumor; 2 - acute infectious encephalomyelitis (ADEM); 1 - drug neuropathy; 1 - basilar artery occlusion; 1 - acute poisoning with toxic substances.

By analyzing the history of disease it was noted the antecedents in most patients. 10 patients were referred to an acute infection of the airways, supported by 2-3 weeks before the installation of neurological manifestations. 3 patients suffered from a febrile state

Table 3. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome

N.	Clinical manifestations
	Features Required for Diagnosis
1	Progressive motor weakness of more than one limb
2	Areflexia
	Features Strongly Supportive of the Diagnosis
1	Rapidly progression of symptoms and signs of motor weakness - by 4 weeks
2	Relative symmetry of symptoms and signs
3	Mild sensory symptoms or signs
4	Cranial nerve involvement, frequently facial weakness
5	Recovery begins two to four weeks after progression stops
6	Autonomic dysfunction
7	Absence of fever at the onset
8	Increase in CSF protein
9	Counts of 10 or fewer mononuclear leukocytes/mm ³ in CSF
	Features Casting Doubt on the Diagnosis
1	Marked, persistent asymmetry of weakness
2	Persistent bladder or bowel dysfunction
3	Bladder or bowel dysfunction at onset
4	Sharp sensory level
5	More than 50 mononuclear leukocytes/mm ³ in CSF
6	Presence of polymorphonuclear leukocytes in CSF
	Features That Rule Out the Diagnosis
1	A definite diagnosis of a condition such as poliomyelitis, botulism, hysterical paralysis, or toxic neuropathy
2	A history or finding of recent diphtheritic infection
3	The occurrence of a purely sensory syndrome

(Asbury by A. K., 1978, 1990)

associated with gastrointestinal symptoms, including diarrhea. The clinical assessment of the children in group I have found that 13 children had post-infectious onset preceded respiratory symptoms (10) and gastroenteritis (3).

The installation of neuropathy was preceded by the following infections: 3 – CMV, 2 - Epstein-Barr, 3 - herpes virus, 2 - Varicella Zoster, 2 - Campylobacter jejuni, 1 - Mycoplasma pneumoniae. The clinical manifestations seen in these children were: proximal weakness in the limbs – 92,3%; difficulty of walking - 100%, paresthesia - 74%, instability - 56%, cramps – 15,2%, mimic muscle weakness – 7,6%, sphincter disorders – 7,6%, facial paresis – 7,6%; diplopia – 7,6%, sensory symptoms - 81%, muscle pain - 93%, autonomic dysfunction - 68%, tremor – 7,6%, decrease muscle tone - 96%, abolishing of deep tendon reflexes- 100%, bulbar syndrome – 7,6%, ophthalmoplegia – 7,6%, facial nerve damage - 7,6%.

The AIDP diagnosis was established based on criteria developed by Asbury AK et al. in 1978, amended in 1990 [1] (Table 3).

The diagnosis of AIDP was established in four cases the onset, in 5 cases in 2-3 days after onset of disease, in 4 cases - over 7 to 10 days after onset. The development of disease was in 5 children with easy grade motor disorders, in 4 cases- moderate degree, in 2 cases- severe degree and in 2 cases the death was occurred.

At the majority of examined patients it was diagnosed negative symptoms. All patients noted difficulty of walking, in 12 cases (92,3%) the walking was impossible. In 12 patients (92,3%) we found weakness in hands and feet, 1 patient (7,8%) - only weakness in the muscles of the lower limbs, 2 patients (15,6%) - weaknesses in the mimic muscles. 2 patients (15,6%) had difficulties in walking not only because of weakness, but and of instability. The breathing difficulties were presented in one child (7,8%). One case presented dysphonia, dysarthria, dysphagia. In 7,8% of cases (1 patient) were found sphincter disorders. 7,8% of patients (1 patient) had eyelid ptosis and oculomotor disturbances.

The positive symptoms were present in 10 cases (77%). The severe pain was reported by 2 patients (15,6%) as pain along the spine irradiation in hands and feet. A feeling of numbness, tingling, prickling presence in the limbs were recorded in 5 children (38,5% cases), in most cases initially in the feet

(46,5%), then in the hands (23,5%). The cramps presence was recorded to 2 children (15,6%), 2 children (15,6%) reported muscles twitching in the limbs. The diplopia was present in 1 child (7,8%). 1 child (7,8%

cases) were present involuntary movements in the muscles of the hands - athetosis. In one child (7,8%) was found trembling in the limbs. The symptoms registered in children studied are shown in Table 4.

Table 4. Symptoms presented by patients with AIDP

Negative symptoms	Pacients num., (%)	Positive symptoms	Pacients num., (%)
Difficulty of walking	13 (100%)	Pain along the spine irradiation in hands and feet	10 (77%)
Walk impossible	12 (92,3%)	A feeling of numbness, tingling, prickling	5 (38,5%)
Weakness in arms and legs	12 (92,3%)	Cramps	2 (15,6%)
Muscle weakness only in the lower limbs	1 (7,8%)	Muscle twitching in the limbs	2 (15,6%)
Weakness in the mimic muscles	2 (15,6%)	Diplopia	1 (7,8%)
Difficulty of breathing	1 (7,8%)	Involuntary movements in the muscles of the hands - athetosis	1 (7,8%)
Dysphonia, dysarthria, dysphagia	1 (7,8%)	Trembling in the limbs	1 (7,8%)
Sphincter disorders	1 (7,8%)		
Eyelid ptosis and oculomotor disorders	1 (7,8%)		

Thus, the children in group I of the study were exposed to a physical examination evolution. In 10 children (77% cases) the disease started with sensory disorders. 5 children had leg numbness, burning and stinging sensations in them. The pains were present, most often along the spine irradiating in the feet - in 10 children. In 7 cases the weakness started in the legs, in two cases - mimic muscle weakness. The evolution of the disease was monophasic in most of the cases (13 children). After a further progression of clinical events lasting from a few days to 8 weeks, it was attended the plateau phase, then the phase of the regression of clinical manifestations. In 2 cases (15,6%) was determined a recurring trend. The cranial nerve examination was performed. Pathological changes were obtained in 2 children (15,6% cases). The most commonly found facial nerve damage with the presence of mimic muscles weakness (muscle strength assessed by 1 and 4 points). The unilateral impairment of mimic muscles was assessed in 1 child (7,8%). The bulbar syndrome (dysphonia, dysphagia and dysarthria) was appreciated in 1 child (7,8%). In 1 child (7,8%) was present respiratory failure. The

abolition of the pharyngeal reflex was found in 1 child (7,8%). In 1 child (7,8%) was determined eyelid ptosis and limitation of eye movements in 1 child (7,8%).

In all children it was studied the motility. In the children in group I of the study were assessed the following changes: weaknesses in the limbs - in 13 children (100%), walk disturbance - 12 children (92,3%), abnormal coordination with balance disorders - 2 children (15,6%), instability in the Romberg test - 2 children (15,6%). The significant decrease in muscular strength according to the scale MRC was determined by the majority of children, decreased muscle tone - to 12 children (92,3%), the absence or reduction of symmetrical deep tendon reflexes (achilles and patellar reflexes) - in 13 children (100%). The tactile sensitivity disorders were assessed in all children, hypoesthesia as "socks" and "gloves". The vegetative disorders were determined in 9 children (69,2% cases), of which tachycardia - in 6 children (46,2%), sphincter disturbances - in 1 child (7,8%).

In the children in group I and II of the study were observed the following clinical, neurofunctional and imaging manifestations presented in Table 5, 6, 7.

Table 5. The results of the neurological examination of children in the study

Clinical manifestations	Group I	Group II					
	AIDP (n. 13)	ADEM (n. 2)	Poliomyelitis (n. 1)	Encephalitis (n. 2)	Medullary tumors (n. 2)	Iatrogenic neuropathies (n. 1)	Acute intoxication (n. 1)
Type of the flaccid paralysis	Symmetrical and distal	Asymmetrical	Acute, asymmetrical in the proximal areas	Asymmetrical	Symmetrical and distal	Symmetrical and affects only the limbs	Symmetrical
Muscle tone	Generalized weakness	Asymmetrical hypotonia	Reduced or absent in the affected limb	Asymmetric Hypertonia	Hypotonia in the feet	Generalized hypotonia	Generalized hypotonia
Deep tendon reflexes	Total absent	Low / absent	Low / absent	Hyperactive and asymmetrically	Hyperactive and symmetrically in the feet	Low to absent	Low symmetrically
Sensitivity	Muscle pain, twitching, fasciculations, palm and plantar hypoesthesia	Preserved	Severe muscle pain, without changes of sensitivity (hot-cold)	Preserved	Muscle pain, twitching in the legs	Low or preserved	Low or preserved
Cranial nerve damage	VII, IX, X, XI, XII nerve damage	+/-	Only in case of involvement of the medulla	+/-	-	-	+/-
CSF	Albuminocytological dissociation	Normal appearance or mild pleocytosis	Initially cyto-albumin dissociation then albuminocytological dissociation	Nonspecific changes: pleocytosis, proteinorahie slightly increased	The lack of CSF or albuminocytological dissociation	Normal	Normal

Table 6. Electrophysiological manifestations in studied children

AIDP	ADEM	Poliomyelitis	Encephalitis	Medullary tumors	Iatrogenic neuropathies	Acute intoxication
Slowed nerve conduction velocity, increased distal latency, low motor amplitude	Normal	Abnormal: injured the neurons of previous spinal horns	Normal	Normal / Abnormal no diagnostic value	Normal / Abnormal	Normal

Table 7. Imaging manifestations (brain +/- spinal MRI) in studied children

AIDP	ADEM	Poliomyelitis	Encephalitis	Medullary tumors	Iatrogenic neuropathies	Acute intoxication
Normal appearance	Multiple and diffuse demyelinating supra and infratentorial intracerebral foci +/- diffuse medullary changes	Hyperintense lesions in T2-weighted regime in the previous medullary horns	Prominence the degree of inflammation of the brain	Prominence of a tumor of the spine	-	-

Clinical Cases

Clinical case 1. A 3.5 years old child was admitted to the clinic of neurology of IMC for the following complaints: motor deficit, pain and sensitivity disorders in the upper and lower limbs, facial asymmetry, convergency disturbance, balance disorder, irritability. The history of the disease: the clinical manifestations have started a few days ago when after a flu-like illness, the child have emerged pain in the legs, with ascending character, that in 3-4 days involving all muscle groups of the lower limbs. The clinical symptoms progressively worsened until the motor deficit and upper limb involvement. The history of life is with no particularities, being a child of the first pregnancy, first birth, which went without pathology. Until the present illness he did not present any health problems. He was developed according to chronological age.

The neurological examination revealed convergence disturbance, signs of peripheral facial palsy, tetraparesis, impossibility of walking and maintaining orthostatic position, axial hypotonia and absence of deep tendon reflexes. The laboratory investigations noted: lumbar puncture (CSF: albuminocytologic dissociation), ENMG (disorders of conduction velocity and nerve transmission: prolongation of conduction of the stimulus, multiple motor signs of damage), brain MRI (without pathological changes), serological tests for *Borrelia* (negative).

The established diagnosis: acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy syndrome, Miller- Fisher form. Treatment: plasmapheresis. The

evolution was favorable with mild motor deficit.

Case 2. A child (girl) aged 5 years presented with complaints: headache, fever, severe pain in the muscles of the lower limbs and right upper limb, inability to walk and sit, apathy. History of the disease reveals that the child is sick for 2 weeks, primary underwent a follicular angina, treated with antibacterial drugs 7 days. There was a quiet period of clinical signs. After five days the state worsens when the girl began to present a pain in legs, especially in the right limb and spine. She was admitted to the District Hospital. The worsening status- pain and muscle weakness in upper right limbs, over two days the child is transferred to the intensive care department, IM and C, Chisinau. The history of life: first pregnancy, first birth, which went without pathology. The medical history: atopic dermatitis from the first month. The last half year- 2 catarrhal angina episodes. The neurological examination revealed drowsiness, speech slowness, axial and limb muscles hypotonia Right < Left, decrease of deep tendon reflexes Right < Left. The laboratory investigations : ENMG (without modifications), brain and spinal MRI showed diffuse medullar changes with local swelling of spinal horn (more pronounced in the C3 - Th2) and multiple diffuse demyelinating supra and infratentorial intracerebral foci.

The established diagnosis: acute disseminated encephalomyelitis, cerebrospinal form (spinal shock phase). It was administered corticosteroids, symptomatic treatment. The patient had a favorable outcome with partial recovery of motor function during 3-4 weeks after onset.

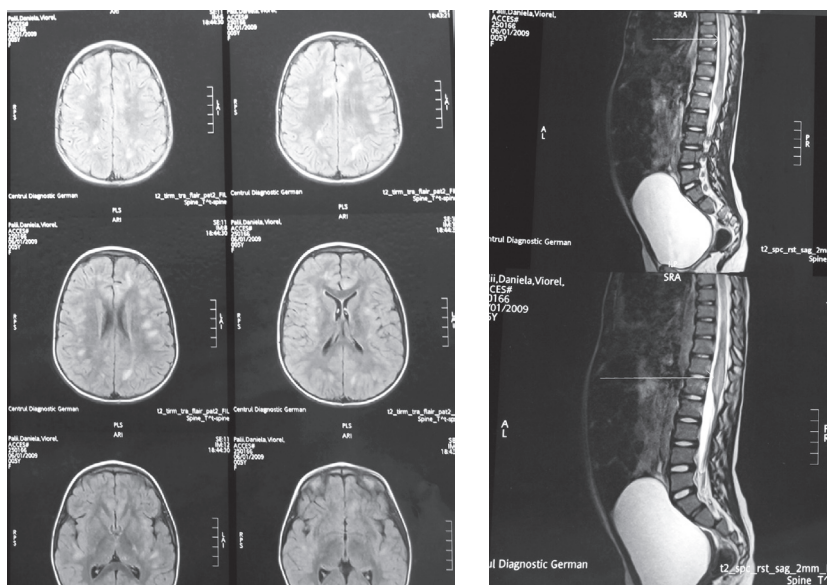


Fig.1 Diffuse medullar changes with local swelling of spinal horn (more pronounced in the C3 - Th2) and multiple diffuse demyelinating supra and infratentorial intracerebral foci.

Conclusions. Several pathologies take acute flaccid paralysis, which is difficult to diagnosis, because of clinical manifestations. AIDP is accompanied by clinical characteristic functional symptoms.

The confirmation of the diagnosis requires more investigations (neurophysiological, neuroimaging, etc.). The immunomodulatory treatment (AIDP-plasmapheresis, ADEM-corticosteroids) is indicated.

Bibliografie / Bibliography

1. Ashbury A. D., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1990, vol.27, suppl., pp. S21-s24.
2. Burns Ted M. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol* 2008 April;28(2):152-167.
3. Carlayne E. Jackson. Clinical Approach to Muscle Diseases. *Semin Neurol*. 2008;28(2):228-240.
4. Elhassanien Ahmed Farag et al. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM): Clinical Characteristics and Outcome. *Pediat Therapeut* 2013, 3:1.
5. Fokke C. et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137; 33-43.
6. Geetanjali S. et al. Early Electrodiagnostic Findings of Guillain Barre Syndrome. *J Neurol Neurophysiol* 2013, 4:1.
7. Lazăr L., Lazăr J., Moisa A. Discuții asupra unui caz de poliradiculonevrită acută la copil. *Revista română de pediatrie-* vol. LVI, Nr. 4, 2007
8. Manschot S. Mayo and NINDS scales for assessment of tendon reflexes: between observer agreement and implications for communication *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:253-2
9. van Doorn P. Guillain-Barré Syndrome. 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Budapest, Hungary, September 10 - 13, 2011.
10. Winer. J. B. An Update in Guillain-Barré Syndrome. *Autoimmune Diseases*, January 2014.
11. Young N. et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Understanding and Controversies. *Semin Neurol*. 2008 Feb; 28(1):84-94.
12. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2294-304.