

# POLIMORFISMUL CLINIC ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ – POATE FI EXPLICAT PRIN EXAMENUL PRIN RMN?

Victoria Russu, Andrei Țăruș  
(Consultant științific – prof. un. dr. Vitalie Lisnic)  
Catedra Neurologie

## Abstract

### Clinical polymorphism in multiple sclerosis – can be revealed by MRI?

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease of the central nervous system. The study includes 10 patients with multiple sclerosis, with age between 17 and 43. In all patients there were performed MRI examination and EDSS score been established. In conclusion we established that MRI exam is very sensitive in MS patients; anyway there is a small correlation between the number of lesions and clinical manifestations. In this group, the coefficient of correlation ( $r$ ) ranges between 0,12 and 1.

## Rezumat

Scleroza multiplă (SM) este o boală neurodegenerativă a sistemului nervos central. Studiul a cuprins examinarea a 10 bolnavi de SM, cu vârsta cuprinsă între 17 și 43 de ani. Toți pacienții au fost supuși examenului prin RMN și li s-a apreciat scorul EDSS. În concluzie s-a stabilit că examenul prin RMN este foarte sensibil în cadrul SM, oricum între numărul focarelor și polimorfismul clinic există o corelație destul de slabă. Pentru grupul dat coeficientul variaza de la  $r=0,12$  până la  $r=1$ .

## Actualitatea temei

Scleroza multiplă – este una din cele mai nefaste boli neurologice, cu o evoluție progresivă, ce afectează preponderent persoanele de 15-40 ani. În Republica Moldova numărul persoanelor afectate de SM la data de 15.04.94 era de 326, în prezent se estimează cifra de circa 700 persoane. În lume în prezent sunt aproximativ 1 milion de persoane afectate de SM [8]. În pofida unui tratament riguros, după 25 de ani de la debut, 85-90% din pacienții ce suferă de SM capătă disabilități severe [7].

Până în anii 60 ai secolului XX diagnosticul de SM se baza pe principiul excluderii. Pe parcursul anilor s-au stabilit mai multe criterii de stabilire a diagnosticului de SM [Schumacher G. A. *et al.* 1965; McAlpine *et al.* 1972; Rose *et al.* 1976; Bauer, 1980; Kurtzke J. F., 1983; Poser C. M. *et al.* 1983; McDonald *et al.* 2001]. Deși aceste criterii se bazează pe semnele cele mai des întâlnite și un șir de examene paraclinice, un medic poate avea dificultăți în stabilirea diagnosticului definit la debutul bolii. Un alt aspect important este răspândirea tot mai mare a maladiei SIDA, care în 25% debutează cu semne caracteristice SM, de aceea stabilirea corectă a diagnosticului și eficacitatea terapiei patogenetice au o importanță majoră.

Cu toate că schimbările din substanța albă în cadrul SM pot fi întâlnite și în alte patologii, predominanța periventriculară a leziunilor și tabloul clinic, ne permit să stabilim diagnosticul de SM. Mulți autori au accentuat importanța examenului prin RMN cerebral pentru astfel de pacienți [Edwards *et al.*, 1986; Miller *et al.*, 1987; Miska *et al.*, 1987; Mauch *et al.*, 1988; Paty *et al.*, 1988; Marti-Fabregas *et al.*, 1989; Filippi *et al.*, 1990]. Oricum, într-un procent mai mic de cazuri de SM are loc afectarea doar a măduvei spinării [14]. Schimbările apărute în urma examenului prin RMN sunt cauza demielinizării, prezența macrofagilor, gliozei, edemului, creșterea spațiului extracelular și permeabilității vasculare crescute.

## Obiectivele lucrării

Stabilirea gradului de corelație dintre numărul leziunilor și manifestările clinice în pacienții cu scleroză multiplă.

Stabilirea gradului de corelație în severitatea evoluției bolii, particularitățile evoluției bolii și vârsta pacienților.

### Material și metode de cercetare

Studiul a cuprins examinarea a 10 bolnavi de SM, dintre care 5 bărbați , și 5 femei cu vârsta cuprinsă între 17 și 43 de ani. Durata bolii constituia de la 0.5 lună până la 23 ani.

Toți pacienții au fost supuși examenului prin RMN cerebral, dintre care 3 pacienți și RMN medular. Gradul disabilității s-a calculat după scala EDSS/Kurtzke, fiind considerată una dintre cele mai obiective [1].

Toți pacienții aveau o evoluție în pusee a maladiiei. Ei au fost examinați în perioada de exacerbare.

După criteriile lui McDonald et al., 2001, exacerbarea constituie:

- disfuncție neurologică de origine inflamatorie și demielinizantă;
- durata mai mare de 24 de ore;
- excluderea unui pseudo-puseu;
- durata minimală dintre puseuri – 30 zile.

### Rezultate obținute

Din datele anamnezei, debutul lent s-a observat la 9 persoane, și acut la 1 pacient.

Majoritatea pacienților au asociat debutul bolii cu o infecție a căilor respiratorii superioare – 6 pacienți, cu un traumatism – 1 pacient. Ceilalți 3 pacienți nu au făcut nici o legătură într-un proces patologic și declanșarea bolii.

Debutul monosimpptomatic s-a observat la 7 pacienți, și polisimpptomatic la 3.

La examenul neurologic s-au constatat următoarele:

Un pacient prezenta disosmie. O scădere de diferit grad a acuității vizuale prezentau 4 pacienți, dintre care 3 – o scădere bilaterală, 1 pacient - unilaterală.

La 3 pacienți s-a depistat nistagmus orizontal, 1 pacient prezenta diplopie.

Sindrom bulbar – s-a depistat într-un caz, fiind moderat pronunțat.

Toți pacienții aveau semne de afectare a sistemului piramidal. Dereglări cerebeloase s-au evidențiat la 9 pacienți. 5 pacienți acuzau tulburări de micțiune și defecație de diferit grad.

**Tab. 1. Evaluarea funcționalității diferitor sisteme după EDSS/Kurtzke la pacienții examinați:**

| N/o | Indicele                              | Valoarea medie |
|-----|---------------------------------------|----------------|
| 1   | Funcționalitatea sistemului piramidal | 3,4±0,24       |
| 2   | Funcționalitatea cerebelului          | 3,6±0,23       |
| 3   | Funcționarea trunchiului cerebral     | 0,6±0,07       |
| 4   | Funcția senzitivă                     | 0,5±0,10       |
| 5   | Micțiunea și defecația                | 1,4±0,13       |
| 6   | Funcționarea paratului vizual         | 0,9±0,11       |
| 7   | Funcțiile psihice și mentale          | 0,0            |
| 8   | Spasticitate                          | 0,5±0,12       |
| 9   | Alte acuze                            | 0,1±0,10       |
| 10  | Total                                 | 11±0,43        |
| 11  | Scorul EDSS/Kurtzke                   | 5,3±0,73       |

Notă: EDSS – Expanded Disability Status Scale

Toți pacienții incluși în studiu îndeplineau criteriile lui Fazekas et al.,1988: mai mult de 3 leziuni ale substanței albe, care satisfac cel puțin 2 din următoarele 3 cerințe:

- (i) > 5 mm în diametru;
- (ii) localizare periventriculară;
- (iii) localizare infratentorială.

S-a determinat prezența focarelor de demielinizare a substanței albe în regimurile T1 și T2 ponderat și s-a calculat numărul focarelor de demielinizare localizate periventricular, la nivelul trunchiului cerebral, cerebelului, substanței albe a emisferelor cerebrale și la nivel medular.

**Tab 2. Prezența focarelor de demielinizare a substanței albe, vizualizate prin RMN la pacienții cu scleroză multiplă**

| N/o   | Nr de focare | Periventricular | Trunchi cerebral | Cerebel | Substanța albă | Focare spinale |
|-------|--------------|-----------------|------------------|---------|----------------|----------------|
| 1     | 9            | 7               | 2                | -       | -              | NE             |
| 2     | 6            | 5               | -                | -       | 1              | NE             |
| 3     | 8            | 6               | -                | 2       | -              | NE             |
| 4     | 5            | 3               | 1                | 1       | -              | NE             |
| 5     | 5            | 2               | 1                | -       | -              | 2              |
| 6     | 8            | 6               | -                | 1       | 1              | NE             |
| 7     | 11           | 8               | 1                | 1       | 1              | NE             |
| 8     | 9            | 5               | -                | 1       | 2              | 1              |
| 9     | 9            | 5               | 2                | 1       | 1              | NE             |
| 10    | 11           | 6               | 1                | 1       | 1              | 2              |
| Media | 8,1          | 5,3             | 0,8              | 0,8     | 0,7            | 0,5            |

Notă: NE – Nu s-a efectuat RM.

### Discuții

Cei mai comuni markeri ai SM în examenul prin RMN, sunt leziunile focale și atrofia globală corticală. Cu toate că mecanismele ce duc la apariția disabilităților ireversibile în cadrul SM nu sunt pe deplin studiate, se cunoaște faptul că creșterea gradului disabilităților nu e consecința doar a distrugerii axonale, dar și a multor mecanisme complexe de reparație și alterare. Mecanismele ce favorizează reparația sunt rezoluția inflamației, remielinizarea, redistribuirea canalelor de sodiu [7, 10]. În special pentru numărul de focare spinale, și numărul leziunilor cerebrale nu exista o corelație strânsă.

Localizarea procesului patologic în regiunea periventriculară, după observările efectuate nu e întâmplătoare. Zona periventriculară, la fel ca și hipotalamusul este foarte bine vascularizată. În SM se schimbă esențial permeabilitatea BHM [11, 16].

Activitatea ascunsă a bolii, detectată la examenul prin RMN, e de 5-10 ori mai mare în comparație cu manifestările clinice, în momentul exacerbării. Leziunile au loc atât în regiuni anatomice elocvente, care de regulă se asociază cu un sindrom clinic, cât și în regiuni non-elocvente, care de obicei nu se asociază cu un sindrom clinic. Regiunile elocvente sunt: nervul optic, trunchiul cerebral, cerebel sau măduva spinării și se asociază des cu sindroame clinice comune. Din contra, la regiuni non-elocvente se referă zonele periventriculare, care deseori nu se asociază clinic.

Pentru grupul studiat s-a stabilit un grad mediu de corelație între numărul focarelor și gradul severității manifestărilor clinice ( $r=0,31$ ). În cadrul suprapunerii, pentru fiecare caz aparte, a scorului EDSS și numărului de focare de demielinizare de pe RMN, s-au obținut rezultate diverse. De exemplu, pacienții cu nr. 4 și respectiv 5 (tab. 2), aveau ambii câte 5 focare, de asemenea scorul EDSS era de 2,0 și respectiv 3,0. Durata maladiei la ambii pacienți era de 1 an. Diferența manifestărilor clinice, e explicată, în parte și de localizarea diferită a leziunilor. O altă situație se observă la studiul comparativ al pacienților cu nr. 7 și 9.

#### Cazul nr. 1 (pacienta nr. 7 din tab.2)

Pacienta F., de 18 ani. Se consideră bolnavă timp de 1 an, când a apărut senzația de slăbiciune în membrele inferioare, accentuată la mers. Conform EDSS/Kurtzke: funcționarea sistemului piramidal – 3 (parapareză ușoară), funcționarea cerebelului – 3 (ataxie ușoară),

funcționarea trunchiului cerebral – 0 (integru), funcția senzitivă – 0 (nealterată), micțiunea și defecația – 0 (integru), funcționarea aparatului vizual – 0 (integru), funcțiile psihice și mentale – 0 (integru), alte simptome nu acuza. Scala EDSS/Kurtzke – 5,5.

Numărul total de leziuni după examenul prin RM – 11.

#### **Cazul nr. 2.** (pacienta nr. 9 din tab. 2)

Pacienta D., de 43 ani. Se consideră bolnavă de 3 ani când a început cu o hemipareză în stânga. Conform EDSS/Kurtzke: funcționarea sistemului piramidal – 5 (paraplegie), funcționarea cerebelului – 9 (nu poate fi examinată), funcționarea trunchiului cerebral – 0 (integru), funcția senzitivă – 0 (nealterată), micțiunea și defecația – 6 (lipsa activității voluntare a vezicii urinare și a rectului), funcționarea aparatului vizual – 0 (integru), funcțiile psihice și mentale – 0 (integru), spasticitate – 3 (severă). Scala EDSS/Kurtzke – 8,5.

Numărul total de leziuni conform examenului prin RMN – 9.

S-a observat o corelație puternică între scorul EDSS și vârsta pacienților ( $r=0,75$ ). Leziunile în substanța albă pot fi întâlnite și la persoane sănătoase, dar în vârstă [4]. Pentru persoanele după 40 ani, chiar și criteriile lui Fazekas nu au o specificitate așa de mare. Un alt studiu realizat de Thrope *et al.*, (1996), a demonstrat prin RMN cerebral lipsa leziunilor la 13 persoane ce aveau peste 40 de ani. Aproximativ la 20% din bolnavi de SM, primele simptome s-au instalat după vârsta de 40 de ani [5]. La 60-70% de pacienți principalele acuze sunt legate de limitarea mișcărilor și tulburările de echilibru [12]. Tulburările vizuale foarte rar se întâlnesc la acest tip de pacienți.

În grupul dat, 3 persoane aveau peste 40 de ani, dintre care la 2 pacienți, boala s-a instalat la vârsta de 40 ani. Scorul EDSS al pacienților era de 8,0 și respectiv 8,5 la momentul examinării, iar în urma examenului prin RM cerebral numărul total de focare era de 8 și respectiv 9. În acest caz putem exista o corelație foarte puternică ( $r=1$ ). Ambele paciente din partea sistemului piramidal acuzau paraplegie și funcționarea cerebelului nu putea fi examinată. Funcționarea aparatului vizual era normală, de asemenea și sensibilitatea era nealterată în ambele cazuri.

Semne de atrofie cerebrală s-a depistat la 6 pacienți. S-a constatat o corelație puternică între scorul EDSS și gradul de atrofie cerebrală. În literatura de specialitate, studiile histopatologice au demonstrat că gradul atrofiei cerebrale este mai mare la nivelul lobului temporal, insulei și gyrus cingulat [15].

Există o corelație între volumul substanței cenușii și volumul total al leziunilor substanței albe, dar nu și cu gradul disabilității. Oricum un alt studiu pe un lot mai mare de pacienți ( $n=65$ ) a demonstrat corelația între volumul substanței cenușii și EDSS [7]. De asemenea, la nivel patogenetic, atrofia din cadrul SM diferă de cea observată la persoane de o vârstă înaintată. S-a demonstrat atrofia cauzată de vârstă preponderent în gyrus precentral, central, sulcus calcarinus [13].

Oricum atrofia corticală se atestă și la pacienți cu un grad mediu de disabilitate, ce progresează. S-a observat un raport invers între numărul focarelor situate priventricular și dimensiunile lor. În literatura de specialitate se evidențiază forme atipice imagistic ale sclerozei multiple. Probabil, sunt cauzate de limitele funcționale ale aparatului pentru RMN, și de afectările difuze ale creierului, ascunse de RMN.

Identificarea leziunilor nesuspectate clinic este una din cauzele majore pentru care clinicienii folosesc PE în SM clinic posibilă. Posibilitatea de a recunoaște modificările ce nu pot fi evidențiate în cadrul examenului RMN conferă PE o importanță deosebită, astfel acestea reprezintă două metode complementare care oferă informație ce nu se suprapune ci se completează și conferă un tablou mai amplu al modificărilor survenite. După ultimile date sensibilitatea testului PEV se plasează în limitele 25-83%, și pentru PEATC 14.6%.

#### **Cazul nr. 3**

Pacienta de douăzeci de ani s-a adresat cu acuze la diminuarea unilaterală progresivă a vederii la ochiul stâng și durere puternică periorbital. În anamneză nu s-au depistat afecțiuni

oculare sau traume. Pacienta leagă debutul patologiei cu un stres emoțional puternic suferit la facultate. S-a adresat la medicul de familie a doua zi după debut.

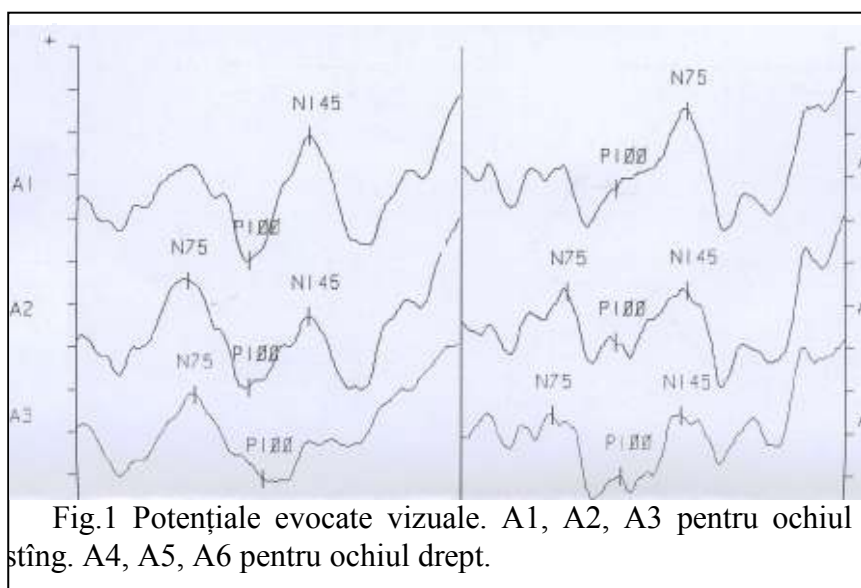


Fig.1 Potențiale evocate vizuale. A1, A2, A3 pentru ochiul stâng. A4, A5, A6 pentru ochiul drept.

În cadrul examenului oftalmologic s-a depistat diminuarea acuității vizuale - , prezența unui scotom central pozitiv, tulburări a vederii colorate - discromatopsii: protanopie, deiteranopie. La examenul fundului de ochi s-au identificat semne de edem papilar. Examenul neurologie nu a depistat modificări din partea SNC sau periferic.

Pacientei i s-a stabilit diagnosticul de nevrită optică retrobulbară. Deoarece neuropatia optică retrobulbară în 32% de cazuri reprezintă debutul SM, pacientei i s-a propus efectuarea înregistrării potențialelor evocate vizuale (PEV) și potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral (PEATC). PEATC nu au prezentat modificări de latență și nici de amplitudă a undelor.

Înregistrarea PEV (fig.1) a identificat o creștere a latenței undei P100 pentru ochiul stâng: A1-115ms, A2-115ms, A3-124 ms. Amplituda undei nu depășește limitele normei A1-(-4.81)uV, A2-(-5.04)uV, A3-(-4.44)uV. Modificări din partea PEV-urilor înregistrate la ochiul drept nu s-au evidențiat. Conform anamnesticalui, datelor examenului clinic și a investigațiilor paraclinice putem plasa pacienta în categoria C3, conform criteriilor de diagnostic Poser, ca având SM clinic probabilă (un puseu, o manifestare clinică, confirmarea paraclinică).

### Concluzii

Examenul prin RM este foarte sensibil în cadrul SM, oricum între numărul focarelor și polimorfismul clinic există o corelație destul de slabă. Oricum, acest coeficient diferă în fiecare caz individual. Pentru grupul dat fiind de la  $r=0,12$ , până la  $r=1$ .

Localizarea preponderentă a focarelor este periventriculară, în 66%. Oricum, lipsa focarelor la examenul prin RM cerebral, chiar dacă se întâlnește rar, nu trebuie să excludă diagnosticul de SM. În acest caz un rol important îl are examenul prin RM medular.

Există o corelație puternică între vârsta pacienților și scorul EDSS ( $r=0,75$ ). Simptomatologia SM diferă în dependență de vârsta de debut a maladiei. Atunci când se instalează după vârsta de 40 de ani, în 60-70% principalele acuze sunt legate de limitarea mișcărilor și tulburările de echilibru. Tulburările vizuale foarte rar se întâlnesc la acest grup de pacienți.

Înregistrarea PE reprezintă un test ce ne permite punerea în evidență a modificărilor morfologie specifice SM, dar care nu au un ecou clinic. La fel prin intermediul lor putem prezice cu un oarecare grad de probabilitatea evoluția patologiei.

### Bibliografie

1. Amato M.P., Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2007; 259: 118-22.

2. Chard, D.T., Griffin, C.M., Parker, G.J., Kapoor, R., Thompson, A.J., Miller, D.H., 2002. Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Brain* 125, 327–37.
3. De Stefano, N., Matthews, P. M., Fu, L., Narayanan, S., Stanley, J., Francis, G. S., *et al.* Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 1998; 121: 1469–77.
4. Gerard G., Weisberg L.A., MRI periventricular lesions in adults. *Neurology*, 1986; 36: 998-1001.
5. Gomez-Garcia A.O., Fernandez-Concepcion O., Milan-Ginjauma E. Clinical-epidemiological characteristics of late onset multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 1997; 25(148):1863–66
6. Gronseth G. S., Ashman E. J., The Usefulness of Evoked Potentials in Identifying Clinically Silent Lesions in Patients with Suspected Multiple Sclerosis: *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2007.*
7. Hauser S.L. An update on multiple sclerosis. *Journal of The Neurol Sci.* 2005; 228: 193-4.
8. Kantarci O., Wingerchuk D.. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr. Opin. Neurol.*, 2006; 19: 248-54.
9. Kurtzke, J.F., Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 1983; 33: 1444– 52.
10. Lassmann, H., Bruck, W., Lucchinetti, C., and Rodriguez, M. Remyelination in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 133–36.
11. Man, S., Ubogu, E.E., and Ransohoff, R.M. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol.*, 2007; 17: 243–50.
12. Paty DW, Boiko AN, Vorobeychi GK, 2003. Multiple Sclerosis with early and late disease onset. In: McDonald WI, Noseworthy JM (eds) *Multiple Sclerosis 2*. ButterworthHeinemann, 285–302.
13. Salat D.H., Buckner R.L., Snyder A.Z., Greve D.N., Desikan R.S., Busa E., Morris J.C., Dale A.M., Fischl B., 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex*; 14: 721–30.
14. Thorpe J.W., Kidd D., Moseley I.F., Thompson A.J., MacManus D.G., Compston A.S., McDonald W.I., Miller D.H. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain*. 1996; 119: 709-14.
15. Vercellino, M., Plano, F., Votta, B., Mutani, R., Giordana, M.T., Cavalla, P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005; 64: 1101–17.
16. Zlokovic B. V. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron.*, 2008, 57: 178-201.

## ASPECTUL PSIHOLOGIC AL DURERII LOMBARE CRONICE

**Valeria Sajin**

(Conducător științific: prof. Dr. I. Moldovanu)

Catedra Neurologie

### Summary

#### **Psychological factors in chronic low back pain**

It's estimated that from 60% to 80% of people are affected by a kind of form of low back pain during their lifetime and from 5% to 10% eventually develop chronic low back pain. The impact of psychological and social factors in the etiology of low back pain was underestimated for a long period and in the past the treatment usually was limited to surgical options. Scientific advances have yielded new treatment modalities which can also include some psycho-therapeutic methodologies. The current study is a synthesis of other studies and is also an analysis of low back history of some patients from Neurology and Neurosurgery Institute, Chișinău, Republic of