

intensitate constantă induce fenomenul de „întreținere” (wind-up), care constă în creșterea sensibilității neuronilor nociceptivi din coarcele dorsale atât în amplitudine, cât și în durată, la fiecare stimulare ulterioară superioară unei anumite frecvențe. [6] În cazurile în care se produce o activare prelungită de tip nociceptiv la nivel periferic, celulele din cornul posterior al măduvii pot să se modifice din punct de vedere al modului în care sunt activate. Cele care în mod normal sunt activate numai de factori nociceptivi încep să răspundă la aferențele cu prag scăzut, astfel încât stimulii periferici lipsiți de nocivitate pot să evoce senzații dureroase. O astfel de activitate constituie cauza alodinie (tulburare caracterizată prin aceea că toate tipurile de stimuli provoacă senzații dureroase).

Un punct important este faptul că activitatea nociceptorilor periferici induce cu ușurință sensibilizarea neuronilor centrali, dar nu intervine în menținerea ei. [4]

În mod practic, este nevoie de a face să cedeze cefaleea migrenoasă cât mai repede posibil pentru a nu permite să se dezvolte sensibilizarea centrală contra căreia nu există încă pînă acum un tratament eficient: astfel recent a fost demonstrat că efectul triptanelor „se dizolvă” dacă ei sunt administrați după apariția alodinie cutanate. [3]

Concluzii

1. Studiul a confirmat validitatea chestionarului alodinie prin faptul coincidenței acuzelor subiective a pacienților cu gradul mărit de sensibilitate la testarea zonelor de reper.
2. Alodinia generalizată este caracteristică pentru pacienții cu vârsta mai mare și durata bolii mai lungă; factorul determinant nu este atât vârsta, cât durata bolii.
3. Pentru pacienții cu migrenă cronică și alodinie cefalică și generală sensibilitatea este mărită în special la 2 stimuli: digito-presiune și la stimularea termică (rece).

Bibliografie

1. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000a; 47: 614-24.
2. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000b; 123: 1703-9.
3. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-7.
4. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhances responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998;96:4-82.
5. Gherman D, Moldovanu I, Zapuhlîh Gr. Neurologie și neurochirurgie. Centrul Editorial Poligrafic Medicina, Chișinău, 2003.
6. Silberstein S.D. Headache in clinical practice. Medical media, 1998.
7. Е. Л. Соков, Л. Е. Корнилов: Головная боль. Первичная головная боль. Мигрень. Москва 2001: 240-256.

ANALIZA CONTROLATĂ A FACTORILOR ETIOLOGICI ALE POLINEUROPATIEI AXONALE IDIOPATICE

(reviul literaturii)

Octavian Misić

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Summary

Controlled analysis of ethiological factors in axonal idiopathic polyneuropathies (literature review)

The axonal polyneuropathies or axonopathies can be caused by different factors, but in almost 50-60% of cases ethiological factor is not established correctly and patients with

peripheral polyneuropathies are referred to the specialized centers without ethiological diagnosis. This study was based on evaluation of the literature published in the last years on the topic of ethiological factors of axonal polyneuropathies.

Rezumat

Polineuropatiile axonale sau axonopatiile pot fi cauzate de multi factori etiologici, însă frecvent în circa 50-60 % cazuri factorul etiologic al axonopatiilor este stabilit incorect și pacienții cu neuropatie periferică îndreptați la centrele specializate nu au un diagnostic etiologic. Studiul a fost bazat pe analiza literaturii cu evidențierea factorilor etiologici posibili care provoacă apariția polineuropatiilor axonale.

Actualitatea temei

Este justificată de incidența și prevalența polineuropatiilor ce poate fi comparată cu cea a maladiilor cerebro-vasculare. Conform datelor literaturii între 2 și 8 % (Martiuc N., Hughes R., 1997). Polineuropatiile se divizează în 2 grupuri mari conform particularităților morfo-patogenetice, clinice și electrofiziologice:

I Axonopatii

II Mielinopatii

Axonopatiile au o incidență cu mult mai mare în comparație cu mielinopatiile de aproximativ 4:1

Axonopatiile pot fi cauzate de o multitudine de factori etiologici însă frecvent în circa 50-60 % cazuri factorul etiologic al axonopatiilor este stabilit incorect. Majoritatea acestor pacienți au o neuropatie axonală senzitivo-motorie sau senzitivă pură lent progresivă. În pofida cercetărilor minuțioase, intensive și costisitoare chiar și în centrele neuropatice specializate la 40-50 % din pacienți cu axonopatii nu este stabilit diagnosticul etiologic, ceea ce nu permite recomandarea unui tratament adecvat etiopatogenetic.

Pentru a ameliora starea pacienților cu polineuropatie este necesar stabilirea factorului etiologic ce a indus suferința axonală.

Cunoașterea particularităților de evoluție clinice-electrofiziologice ar permite o abordare corectă a suferinței axonale.

Teoretic, polineuropatia axonală idiopatică poate fi datorată multor mecanisme diferite, dintre care dereglarea metabolismului glucozei a fost discutată enorm. S-a atras atenția asupra prevalenței înalta intoleranței la glucoză la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică, mai ales la cei cu durere. Totuși, intoleranța la glucoză este frecventă la populația în vârstă și a fost necesar un studiu controlat pentru a stabili dacă dereglarea toleranței la glucoză este un factor de risc pentru polineuropatia axonală idiopatică. Alte ipoteze include stresul oxidativ anormal, expunerea la toxinele mediului ambiant, răspunsul autoimun la antigenii axonali și susceptibilitatea genetică pentru dezvoltarea tardivă a dereglării axonale a nervilor periferici.

A fost emisă ipoteza că polineuropatia axonală idiopatică reprezintă un grup heterogen de afecțiuni în care o serie de factori diferiți pot avea un rol în patogeneză. Au fost clasificați pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică în subgrupe clinice conform prezenței sau absenței durerii, tipului de dereglare senzitivă și prezenței deficitului motor. Luând în considerație aceste subgrupe, au fost comparați parametrii de interes cu un grup de control din aceeași arie geografică. Pentru a testa ipotezele emise au fost căutate dovezi pentru dereglarea metabolismului glucozei, rezistența la insulină, hiperlipidemia, deficitul vitaminei C sau E, expunerea la toxinele mediului ambiant și anamnesticalui familial de neuropatie.

Discuții

Pacienții incluși în studiu erau în etate, includeau mai mulți bărbați și erau ușor sau moderat dizabilitați. Trăsăturile clinice erau ale unei neuropatii axonale simetrice treptat progressive dependente de lungime și afectând fibrele nervoase sensitive sau sensitive și motorii. Simptomele vegetative nu erau proeminente, pe când durerea era manifestă. Maladia a fost asociată cu reducerea semnificativă a calității vieții.

Rapoartele anterioare necontrolate au sugerat o asociere între polineuropatia axonală idiopatică (îndeosebi cu durere) și dereglarea toleranței la glucoză. După ajustarea conform vârstei și sexului, rezultatele nu au confirmat această asociere, deși era o tendință spre dereglarea mai pronunțată a toleranței la glucoză la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică decât la control (mai ales la cei cu durere). Pacienții cu durere erau semnificativ mai obezi și aveau indicii de masă corporală semnificativ mai mari decât controlul. Concentrația de insulină a jeun a fost semnificativ mai mare la pacienți decât la control, iar în grupul cu neuropatie cu durere rezistența medie la insulină a fost semnificativ diferită de control.

O observație interesantă și inovatorie este faptul că pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică în general și cei cu neuropatie dureroasă au avut concentrații serice de hiperlipidemie în special de trigliceride semnificativ mai mari decât subiecții de control. Aceste observații pot emite ipoteza că o dereglare a metabolismului trigliceridic nu neapărat legată de diabetul zaharat, este responsabilă de o proporție semnificativă de cazuri cu polineuropatie axonală idiopatică, îndeosebi cele cu implicarea fibrelor subțiri și cu durere. Dacă aceasta este adevărat, este necesar studierea ulterioară a metabolismului lipidic, iar măsurile pentru micșorarea concentrației de trigliceride merită de a fi explorate.

Hipertrigliceridemia este un marker pentru sindromul metabolic cu indicii de masă corporală crescut, dereglarea toleranței la glucoză, dereglarea rezistenței la insulină și hiperlipidemie.

Acest sindrom metabolic devine tot mai frecvent în lumea dezvoltată.

În altă serie au fost incluși pacienți cu un anamnezic familial că rudele de gradul I ar fi putut avea neuropatie familială cu debut tardiv. Este o întrebare discutabilă dacă asemenea pacienți ar trebui excluși dintr-o serie de pacienți cu polineuropatie axonală idiopatică. Alții pot considera asemenea pacienți ca avînd boala Charcot-Marie-Tooth tip II cu debut tardiv, care uneori se poate manifesta în perioada senilă. Totuși, pacienții incluși aveau mai mult deficit senzitiv decât motor și prezența piciorului scobit nu a corelat cu un anamnezic familial de neuropatie posibilă. Prezența degetelor în ciocan a corelat cu un anamnezic familial, dar a fost observată și la subiecții de control.

Nu a fost depistată o asociere pozitivă între polineuropatia axonală idiopatică și consumul de alcool în acest grup de pacienți, posibil deoarece pacienții care fac abuz de alcool au fost diagnosticați și excluși din studiu și ca rezultat mai mulți consumatori de alcool erau în grupul de control.

Deși nici un pacient nu a fost considerat ca fiind expus atît de mult unei toxine din mediul ambiant încît neuropatia să fie considerată neurotoxică. Solvenții și insecticidele organofosforice sunt cauze recunoscute de neuropatie acută, dar nu există dovezi convingătoare că expunerea cronică în doze mici cauzează neuropatie periferică. Totuși o înclinație poate avea loc de rememorare a expunerii la toxine în această populație de pacienți comparative cu subiecții de control.

Nu a fost găsite valori reduse ale concentrației vitaminei C sau E ca dovezi pentru susținerea ipotezei că polineuropatia axonală idiopatică este datorată unui deficit de aprovizionare sau de absorbție a acestor antioxidante. Totuși, nu am exclus posibilitatea că polineuropatia axonală idiopatică este datorată cel puțin parțial sau în unele cazuri unei incapacități a ganglionului spinal posterior și a celulelor coarnelor anterioare de a suporta stresul oxidativ, el astfel devenind expus degenerării axonale premature.

La unii pacienți au fost depistate nivele scăzute de anticorpi IgM împotriva gangliozidelor GM1, dar nu și a altor gangliozide, precum și anticorpi IgG și IgM împotriva unor proteine neurale neidentificate, dar nu mai ales decât de control. Aceste rezultate nu au susținut ipoteza că autoimunitatea împotriva antigenelor axonali contribuie la patogeniza polineuropatiei axonale idiopatică, așa cum a fost sugerat în unele forme de neuropatii inflamatorii acute și cronice.

S-a folosit posibilitatea de a testa ipotezele anterioare că polineuropatia axonală idiopatică este legată de insuficiența venoasă sau arterială. Cînd acest studiu a fost încheiat, un alt studiu cu cazuri și control a demonstrat o frecvență crescută a maladiilor cardiovasculare comparativ cu

controlul corespunzător după vîrstă și sex. În studio au fost 10 pacienți și 4 subiecți de control care au avut un anamnesic personal de afecțiuni cardiace, boli cerebrovasculare sau tratament pentru hiperlipidemie.

Concluzii

Polineuropatia axonală idiopatică poate fi clasificată clinic în categoriile cu durere și fără durere cu diferite asocieri cu abateri metabolice.

Dereglările pe care le produce Polineuropatia axonală idiopatică cauzează dizabilitate ușoară sau moderată și afectează în mod advers toate aspectele calității vieții. Aceste sunt mai pronunțate la pacienții cu durere decît fără ea.

A fost observată o tendință spre dereglarea toleranței la glucoză și spre creșterea semnificativă a concentrației insulinei serice a jeun la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică, îndeosebi cu durere.

Totuși, singurii factori care s-au dovedit a fi semnificativi în analiza de regresie logistică, cu excepția consumului de alcool care este probabil datorat selecției sau modificării comportamentului la pacienți, au fost expunerea la toxinele mediului și hipertrigliceridemia, care merită cercetări ulterioare drept cauze posibile ale polineuropatiei axonale idiopatice atît în practica clinică cît și în cercetările științifice.

Bibliografie

1. Alberti KG, Zime PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 539-53.
2. Chroni E, Hall SM, Hughes RAC. Chronic relapsing axonal neuropathy: a first case report. *Ann Neurol* 1995; 37: 112-15.
3. Deutsch MJ, Weeks CE. Microfluorimetric assay for vitamin C. *J Assoc Official Anal Chem* 1965; 48: 1248-52.
4. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neuro* 1981; 10; 222-6.
5. Fisher CM. Late-life chronic peripheral neuropathy of obscure nature. *Arch Neurol* 1982; 39: 234-5.
6. Gregson NA, ReesJN, Hughes RAC. Reactivity of serum IgG anti-GM1 ganglioside antibodies and the lipopolysaccharide fractions of *Campylobacter jejuni* isolates from patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). *J. Neuroimmunol* 1997; 73: 28-36.
7. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 2000; 54: 943-49.
8. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 596-601.
9. Notermans NC, Wokke JHJ. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 1637-8.
10. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1225-8.
11. Sorenson EJ, Windebank A. J. Hypertriglyceridemia in idiopathic painful small fiber neuropathy (abstract). *Neurology* 2000; 54 Suppl 3: A 403.