

2. Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potentials studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:1197–202.
3. Comi G, Locatelli T, Leocani L, et al. Can evoked potentials be useful in monitoring multiple sclerosis evolution? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;50:349–57.
4. Hasson J, Terry R., Zimmerman H. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *J Neurology* 1958;8: 503-510
5. Kbema R. Sbarma, Daniela Saadia, Alicia G.Facca, et al. Chronic inflammatory demyelinating poliradiculopathy associated with multiple sclerosis. *Clinical neuromuscular disease*.Vol.9, N 4, Jun 2008: 385-395.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52
7. Lassman H., Budka H., Schnaberth G., Inflammatory demyelinating polyradiculitis in patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1981, 38:99-102.
8. McDonald W, Compston D, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7
9. Poser CM. The diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:199–201
10. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2004 Jul-Aug;38(4):257-64
11. Pollock M., Calder C., Allpress S., Peripheral nerve abnormality in multiple sclerosis. *Ann neurol.* 1977, 2:41-48.
12. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Perihperal neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand*, 1995 Apr; 91(4):234-8
13. Zee PC., Cohen BA., Walczac T., et al. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 1991;41:457-460.
14. Zéphir H. et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psichiatriy* 2008 Sep; 79: 1032-9.

PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

(reviul literaturii)

Olesea Odainic

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

Summary

Peculiarities of peripheral nervous system impairment in multiple sclerosis

At present Multiple Sclerosis (MS) is considered to be a chronic disease characterized by inflammation, demyelination and gliosis of the central nervous system as well as the peripheral one. Our study was based upon a literature review with the emphasis on the cases of peripheral nervous system injury resulting from demyelination in MS. It is important to highlight the possible immunopathological mechanisms of the disease.

Rezumat

Actualmente Scleroza Multiplă (SM) este apreciată ca maladie cronică, caracterizată prin inflamație, demielinizare și glioză atât a sistemului nervos central (SNC) cât și a sistemului nervos periferic (SNP). Studiul a fost bazat pe analiza literaturii cu evidențierea cazurilor de implicare a sistemului nervos periferic în procesul de demielinizare în scleroza multiplă. La fel de important este de a accentua posibile mecanisme imunopatologice.

Actualitatea temei

Scleroza multiplă este o maladie inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central. Majoritatea leziunilor sunt la nivelul substanței albe sau joncțiunii substanței albe cu substanța cenușie, avînd ca topografie predilectă leziune emisferice periventriculare. Cu toate că scleroza multiplă este considerată ca o patologie demielinizantă a sistemului nervos central în ultimii ani tot mai frecvent sunt raportate cazuri de depistare la examenul clinic și electrofiziologic a leziunilor sistemului nervos periferic (Pogorzelski, 2004, Zee P., 2008, Zephir H, 2009). Expresia clinică prin neuropatie sau radiculopatie la pacienți cu SM poate fi clinic manifestă sau subclinică.

Pentru obiectivizarea implicării cailor sensibilității și motilității la pacienții cu SM se utilizează potențiale evocate (PE) care permit evidențierea leziunilor clinic silențioase (Comi G, Locatelli T, Leocani L, 1999) sau tulburări vagi și neclare.

Discuții

Scleroza multiplă este o patologie cronică neurologică ce rezultă din afectarea selectivă a mielinei sau/ori oligodendrocitelor. Imunopatogenia SM este des discutabilă, apelînd la potențialele mecanisme de neuroinflamație, rolul cărei le joacă limfocitele T autoreactive, infecția și procesele neurodegenerative. Oligodendrocitele se consideră ca substratul inflamației autoimune a SNC în SM. Mecanismul distructiv include sistemul imun adaptiv, citokinele, receptorii oligodendrocitelor, ca consecința stressului nutritiv de oxigenare sau oxicitotoxicitate. Modul de moarte celulară în SM se presupune a fi prin degenerare axonală.

Existența componentului neurodegenerativ determină dezabilitățile neurologice a pacienților cu SM. Degenerarea axonală poate fi neevidențiată clinic mulți ani. Desabilitatea neurologică ireversibilă se dezvăluie cînd pierderea axonală atinge maxime și mecanismele compensatorii se epuezează. Sunt propuse 3 ipoteze de pierdere axonală:

- 1) Distrugerea este cauzată de procese inflamatorii.
- 2) Este o acumularea excesivă de intra-axonal Ca^{2+} .
- 3) Pierderea suportului trofic al mielinei.

În literatura de specialitate contemporană sunt relevate cazuri de asociere afectării sistemului nervos central și cel periferic. Prevalența neuropatiilor periferice în SM este discutabilă. Apar date de debut a SM și radiculopatiei sau neuropatie ori polineuropatiei în același timp la același pacient. Este asta o coincidență? Majoritatea anormalităților nervilor periferici poate fi vizualizată prin investigația electrofiziologică și neuropatologică.

Bolile demielinizante inflamatorii ale sistemului nervos central și periferic au o etiopatogeneză similară, dar rar apar simultan. Combinarea SM cu neuropatia demielinizantă hipertrofică a fost detectată în unele studii patomorfologice. Această combinație a fost estimată și la biopsia nervului sural în SM. Pacientul cu debutul SM tradițional în evoluție poate avea semne de neuropatie ca areflexia și dereglări de sensibilitate. Investigația conductabilității prin examenul neuromiografic (ENMG) în nervii periferici și biopsia nervului sural au relevat o demielinizare hipertrofică a nervilor periferici în unele cazuri de SM. Ocazional au fost descrise cazuri de afectare aparatului nervos periferic și central simultan după investigație prin RMN-cerebral și ENMG. Pacienții cu afectare SNC și SNP simultană deseori au fost descriși în literatură de specialitate, dar sub diverse denumiri.

În anii 50 Hasson (4) a observat o demielinizare ușor-moderat exprimată a nervilor periferici la 12 din 20 cazuri de SM supuse examenului neurologic. Autorul a sugerat posibilitatea declanșării neuropatiei la acești pacienți din cauza malnutriției și avitaminozei. Miglietta și Lowenthal în lotul de 54 pacienți cu SM au determinat 3 care sufereau și de neuropatie. Ei au încercat să explice implicarea fibrelor sistemului nervos periferic prin influența factorilor toxici, carențiali sau compresivi. Au fost efectuate încercări de a elabora criterii pentru separarea demielinizării sistemului nervos central și SNP de către C. Lumsden (1970), dar fără succes.

La examinarile necropsice H.Zimmerman și M.Netsky a 50 cazuri de SM au constatat că focarele demielinizante au fost situate preponderent pe radiculele anterioare și posterioare a măduvei spinării, dar nici într-un caz nu s-a notificat atingerea patologică a multiplelor fibre nervoase. S-a depistat afectarea selectivă a porțiunii intracanalare a radiculelor nervoase fără lezarea porțiunilor extravertebrale. În cercetările lui K.Jellinger efectuate pe 70 de cazuri de SM postmortem s-a descris afectarea nervilor periferici într-un caz.

Pollock et al (11) au efectuat biopsia nervului sural la 10 pacienți cu SM care nu aveau nici un semn clinic de neuropatie periferică și cu vitezele normale de conducere în fibrele motorii și sensitive ale nervilor periferici. Cercetătorii au determinat un număr impunător de fibre afectate și o reducere de circa 50% a grosimii fibrelor de mielină, sugerând ideea că mielina periferică poate fi implicată în procesul pathologic din cadrul SM.

În anul 1990 U.Saito și K.Kobayashi au efectuat necropsia la bolnavi de SM certă care s-a asociat cu degenerare axonală a fibrelor somatici și vegetativi a nervilor periferici. Ei au depistat degenerare axonală a nervilor periferici și anhidroză postganglionară.

Lassman et al. a prezentat un caz de SM fără de orice evidență clinic de neuropatie periferică și cu viteze normale de conducere cu excepția unei ușoare diminuări a conducerii și majorării latenței distale pentru fibrele n.peronier. Totodată examenul morfopatologic a relevat demielinizarea difuză a fibrelor nervoase periferice, asociată de infiltrație cu celule inflamatorii a radiculelor nervoase. Schoene et al. a constatat la câțiva pacienți prezența “bulbilor de ceapă” în componența radiculelor nervoase, părțile proximale a nervilor periferici și în fibrele unor nervi periferici la examenul morfopatologic. Ro et al. a prezentat un caz de SM la care se determină neuropatie demielinizantă periferică hipertrofică prin biopsia nervului sural.

Sarova-Pinhas (14) raportează despre afectarea fibrelor nervilor periferici la 45,5% din 22 de pacienți cu SM examinați. Studiul a relevat că din 420 de nervi examinați conductibilitatea suferă în 72 cazuri, ceea ce reprezintă 17,14% cazuri din numărul total examinat.

Un studiu efectuat de Pogorzelski R. pe 110 pacienți cu diagnosticul de SM a evidențiat leziuni ale SNP prin examen electrofiziologic la cel puțin un nerv la 52 pacienți (74,2%) și mai mult de un nerv la 30 pacienți (42,8%). Ei au observat că modificările patologice depistate în nervii sensoriali și motori la pacienții cu SM (prelungirea latenței distale în nn.tibial și sural, prelungirea latenței unde F în nn.median, peroneu și tibial, amplitudine motorie joasă în nn.ulnar și peroneu, viteza de conducere motorie joasă în n.ulnar) purtau caracter demielinizant.

Clinic în SM au fost descrise neuropatii periferice (Forrester C., Pollock M., Rubin M., Thomas P.K.), radiculopatii (Pozer C.) cu confirmare electrofiziologică. P.S.Zee a analizat frecvența afectării SNP în SM. Din 150 de bolnavi cu SM 17 (11%) au manifestat semne de suferință al SNP: radiculopatii au fost prezente la 13 pacienți (8%), polineuropatii – la 4 pacienți (3%). La pacienți cu radiculopatii afectarea radiculară lombo-sacrală a fost în 77% cazuri, dar suferința radiculelor cervicale a fost constatată în 23%. La doi din patru pacienți cu polineuropatie aceasta a fost prima manifestare ale bolii. Examenul electrofiziologic a confirmat prezența semnelor de polineuropatie. Suferința radiculară în cadrul SM autorii explică prin prezența focarelor demielinizante pe radiculele nervoase.

Manifestările pseudoradiculare au fost descrise de către Uldry R.A. la pacienți cu dureri, slabiciune și tulburări senzitive în member. Examinare prin RMN în regim TW2 a relevat prezența placii demielinizante în regiunea cervicală a măduvei spinării. Corticoterapia a demonstrat eficacitate în toate cazurile prezentate.

În anul 2003 Rodriguez - Casero et al (13) a descris un caz la copil cu SM asociată de neuropatie demielinizantă. În toate cazurile similare raportate în literatură nu au fost depistate benzi oligoclonale în lichidul cefalorahidian.

În studiul Kbema R.Sbarma (5), în anul 2008, au fost raportați 5 bolnavi cu SM, care corespundeau criteriilor McDonald, și au dezvoltat polineuropatie demielinizantă cronică (Saperstein et al., 2001). Bolnavii au fost supuși examinărilor electrofiziologic, neuroimaging și de laborator. La fel s-a apreciat răspunsul la tratament cu imunoglobuline. Examenul electrofiziologic a relevat modificări predominante în porțiunea proximală a nervilor periferici și

a nervilor cranieni. Blocul parțial de conducere sau dispersia temporală a potențialului de acțiune au fost găsite în cel puțin unu din nervii testați la toți 5 bolnavi, latența distală a fost evident prelungită la toți bolnavi. Constatările clinice și electrofiziologice au fost completate cu investigarea prin RMN cerebrală cu contrast. Este remarcabil faptul că toți bolnavii au avut un răspuns bun la tratament cu imunoglobuline cât clinic atât și electrofiziologic, necătfind la datele raportate anterior unde răspuns bun la tratament a fost obținut numai la 3 din 18 bolnavi. Nimeni din bolnavii n-a fost supus tratamentului cu interferon beta-1a sau 1b, pentru a exclude posibilitatea unei polineuropatii interferon-indusă.

Rezultatele studiului Sonoko Misawa (2008) au demonstrat că 5% din 60 de bolnavi cu SM au suferit de polineuropatie demielinizantă evidentă, suspectă pentru polineuropatia demielinizantă cronică (PDIC). Aceste constatări sugerează că demielinizarea centrală și periferică coexistă numai într-un subgrup anumit de bolnavi cu SM. A fost depistat că la bolnavii cu SM asociată cu polineuropatia demielinizantă cronică demielinizarea periferică este multifocală, antrenând în procesul patologic și bariera hemato-neurală. În cazurile raportate anterior la bolnavii cu SM și PDIC, manifestările clinice de SM au precedat neuropatia în majoritatea cazurilor (Tachi et al., 1985; Di Trapani et al., 1996), Pirkko et al., 2003). Demielinizarea periferică a fost demonstrată experimental pe șobolani cu encefalomieliță autoimună, rezultată de imunizarea cu proteina bazică mielinică sau măduva spinării (Pender, 1988). Deoarece mielina centrală și periferică posedă multe molecule comune, evoluția îndelungată a SM poate duce la creșterea reactivității între sistemul nervos periferic și central la unii indivizi (Waxman, 1993). Tratamentul aplicat cu corticosteroizi la bolnavii cu SM și PDIC a demonstrat a fi efectiv pe termen lung de tratament.

H.Zephir et al (17) au raportat cinci cazuri de dezvoltare a neuropatiei demielinizante cronice la pacienți cu SM recurent remisivă. Datele obținute au fost confirmate electrofiziologic și histologic. Reactivitatea imunologică contra antigenului SNC și SNP poate fi explicată prin afectarea a ambilor (SNC și SNP) în SM. Deaceia s-a presupus că imunopatogeneza DSCP și SM poate fi similară, deoarece în ambele cazuri este o predispoziție genetică, factorii trigger pot declanșa boala.

Depistarea clinic-electrofiziologică afectării SNP în SM a indus cercetătorii să utilizeze în tratamentul SM remediilor, care posedă acțiune specifică asupra nervilor periferici. Așa a fost folosit Nucleo C.M.F. în tratamentul bolnavilor cu SM și manifestări ale suferinței SNP. Evaluarea eficacității Nucleo C.M.F. la 60 de pacienți cu SM a demonstrat îmbunătățirea evidentă a parametrilor electrofiziologici la acești bolnavi.

Majoritatea pacienților cu demielinizare a SNC și SNP concomitentă, nu prezintă neuropatie hipertrofică. Combinații rare dintre SM și PDIC clinic simptomatică asociată cu hipertrofia masivă a radiculelor spinale sau a nervilor cranieni au fost descrisă de către Quan D (12). Examenul prin RMN a demonstrat tumefiere neurală proximală, în timp ce biopsia porțiunii distale ale nervului sural relevă demielinizare și formare a “bulbului de ceapă” moderată fără o hipertrofie evidentă.

Modificările electrofiziologice subtile în SM au fost depistate folosind tehnicile adiționale, cum ar fi reducerea supernormalității (Eisen et al., 1982, Shefner et al., 1992, Boerio et al., 2007) și prelungirea perioadei refractore (Hopf and Eysholdt, 1978). Aceste studii sugerează că demielinizarea moderată periferică în SM este mult mai comună decât a fost suspectată, dar de obicei rămâne subclinică.

Demielinizarea expune la modificarea curentului paranodal și internodal al membranei axonale, rezultând alterarea curentului ionilor de Na și K (Waxman, 1995; Cappelen-Smith et al., 2001; Nodera et al., 2004; Sung et al., 2004).

Afectarea mielinei sistemului nervos central și periferic în SM este reprezentată la o subpopulație specifică de bolnavi cu mecanisme imunopatogenetice comune, inclusiv posedând antigenul comun, factori imunologici comuni, alterare endotelială și a expresiei adeziunii moleculare. Majoritatea publicațiilor anterioare au fost focusate pe asocierea SM cu diferite tipuri de afecțiuni ale sistemului nervos periferic. Gradul de extindere a afecțiunii SNC și SNP a

variat de la manifestări subclinice pînă la clinic evidente (Zee et al., 1991; Sarova-Pinhas et al., 1995) (14,16), justificate prin raporturile electrofiziologice, neuroimagistice, și morfologice. Mecanismele patogenice principale de afectare a SNC în SM sunt asemănătoare celor din PCID: degenerescență Walleriană, degenerescență distală axonală cu degenerare sau regenerare (Griffin J.W). Semne de implicare în procesul patologic a SNP sunt demielinizarea segmentară sau neuropatia hipertrofică interstițială, care se manifesta prin formațiuni „bulb de ceapă”. Formațiunile „bulb de ceapă” au fost depistate în radiculele spinale, nervii periferici și uneori în măduva spinării. În baza studiilor morfopatologice cercetătorii au presupus că afectarea SNP și SNC în SM au o legătură etiologică comună, cea a fost descris în lucrările experimentale a lui Bisagi G.N.

Așa dar pot fi presupuse diferite mecanisme de afectare a SNP în cadrul SM:

- Dezvoltarea simultană a răspunsului autoimun celular și umoral cu dezvoltarea reactivității încrucișate de pe SNC pe SNP în cadrul unei maladii (fenomenul răspîndirii epitopului). Proteina principală – mielina și glicoproteina mielinasociată sunt cele mai imunogene proteine, care sunt nu numai în SNC, dar și în SNP. În anumite condiții și în cazul predispoziției genetice se desfășoară o reacție autoimună. La unii indivizi poate exista o reactivitate încrucișată între substanța albă SNC și nervii periferici, deoarece epitopi apropiați se conțin în mielina SNC și mielina SNP. Descrierea unui caz clinic cu patologia Guillen-Barre în care s-au depistat disfuncții a substanței albe SNC asociată cu o neurita optică, poate servi ca o confirmare a celor stipulate mai sus. Saito și al au efectuat examenul morfopatologic a cazurilor de SM asociată cu afectarea nervilor periferici și au depistat degenerare axonală și anhidroză postganglionară în nervii periferici. Încercările experimentale de către R.Madrid și H.Wisniewski de a introduce omogenizat al măduvei spinării porcilor cu soiul 13 din Hvinea, au denotat dezvoltarea focarelor demielinizante în SNC și periferic, cu apariția îngoșării de tip „bulb de ceapă” în nervii periferici la 10 din 16 animale. Observațiile clinice susțin deci ipoteza demielinizării concurente a axonilor cât în SNC așa și SNP.

- Asocierea răspunsului autoimun către SNP la un anumit stadiu de evoluție a SM. Majoritatea autorilor presupun că modificările în SNP se depistează la pacienți cu SM durabilă (Comi G., Hawke S.H., Sarova-Pinhas, Sinkjaer) (3,13).

- Afectarea SNP este primară, iar leziunea SNC este urmată ulterior. În publicațiile curente (Feabsy T., Kbema R.P. Thomas, V.Lisnic) este relatat că bolnavi cu PDIC dezvoltă focare demielinizante în SNC. P.Thomas et al au evaluat câțiva pacienți cu PDIC și SM, la care afectarea SNP a precedat manifestările de suferință a SNC. M.Rubbin et al au publicat un caz în care pacient cu PDIC, confirmat prin biopsia nervoasă peste câțiva ani a dezvoltat SM. În acelaș timp unii autori (Herta M, Ormerod I.) consideră că coexistența PDIC și SM la un pacient este destul de rară și uneori chiar neobișnuită. I.Omerod et al au examinat 30 pacienți cu PDIC și numai la 4 pacienți au fost depistate semne minimale de afectare a SNC. Din 28 pacienți tabloul RMN a relevat schimbări în substanța albă cerebrală numai la 5.

- Dezvoltarea concomitentă, dar independentă a diferitor procese patologice. De exemplu dezvoltarea polineuropatiei toxice la bolnavi cu SM ca rezultatul tratamentului medicamentos îndelungat sau neuropatii dismetabolice în cazul bolnavilor gravi cu SM (Головкин В.И.). O verigă importantă în patogenia SM este deteriorarea barierei hematoencefalice, care poate fi drept urmare a unei vasculopatii imunologic indusă ca răspuns la o infecție virală nespecifică (Pozer C.). Acest mecanism explică formarea plăcilor demielinizante în SNC. La nivel de SNP se dezvoltă o polineuropatie inflamatorie postinfecțioasă (Pozer C.). Stimulările antigenice repetate duc la formarea tumefierilor în „bulb de ceapă”, care se considera echivalentul plăcilor din SNC în cadrul SM. În literatură sunt descrise cazuri de afectare a SNC și SNP după pneumonie cu *Mycoplasma* (Kollet M.H.), în cadrul maladii Devic (Aimoto Y), sindrom Guillian – Barre, sindrom Miller – Fisher.

Deoarece mielina din SNP derivă din celulele Schwann, iar mielina din SNC este produsă de oligodendrocite, este posibil, ca în anumite circumstanțe, procesele imune sau automune să fie direcționate selectiv atât împotriva nervilor periferici, cât și substanței albe din SNC (Visser L.H.

Brain 1995, 118:841-847). De asemenea, mielina din SNC și SNP prezintă o organizare macromoleculară similară: ambele reprezintă spirale elaborate de celulele gliale, aranjate în așa mod încât să aibă o rezistență electrică înaltă. Câteva molecule de proteine sunt prezente atât în SNC cât și în SNP. De exemplu, în timp ce proteinile mielinice P0 și P2 sunt specifice doar pentru SNP, alte proteine din SNP ca P1 sau Pr sunt foarte similare, dacă nu identice cu proteinele prezente în SNC (corespund la 18,5 MBP SNC și 14 K MBP SNC respectiv). Glicoproteinele mielin asociate (MAG) pot fi găsite nu numai în SNC, dar în cantități mici și în SNP. Chiar dacă testul cu gel SDS pentru electroforeză sugerează diferențe în componența de carbohidrați, studiile imunocitochimice a mielinei periferice arată o reacție încrucișată cu MAG-urile SNC, având o distribuție similară atât în SNC cât și SNP.

S-a presupus că leziunile metabolice și moleculare în celulele ganglionului spinal dorsal pot fi responsabile de anormalitățile senzoriale la pacienții cu SM. Celulele ganglionului spinal dorsal sunt unice, deoarece ele generează atât un impuls ascendent care se proiectează rostral în cordoanele posterioare ale măduvei spinării, cât și unul descendent spre nervii periferici. Cordoanele dorsale în care are loc propagarea ascendentă a impulsurilor este un sediu predilect pentru demielinizare în SM. De fapt, potențialele evocate somatosensorice dezvăluie frecvent o mărire subclinică a latenței în timpul propagării impulsului nervos la pacienții cu SM, ceea ce reflectă prezumtiv procesul de demielinizare în axonii cordoanelor dorsale. Apare întrebarea dacă demielinizarea axonilor cordoanelor dorsale poate produce schimbări metabolice și moleculare în celulele ganglionului spinal dorsal, ceea ce afectează proprietățile de conducere a impulsului spre SNP- impulsul luând naștere din celulele ganglionului spinal dorsal. De exemplu, schimbările în potențialul vestigial pot avea efecte semnificative în activarea canalelor ionice și, respectiv, afectează proprietățile de conducere a impulsului nervos.

Alterările în disponibilitatea substratelor metabolice poate afecta ATP-aza, schimbări secundare ce survin în potențialul vestigial al celulei nervoase. O altă explicație a acestor modificări, ar fi că, regiunile demielinizate necesită un număr sporit de canale de Na, de aceea se micșorează numărul de canale de Na disponibile pentru procesele de conducere a potențialului spre SNP. Disponibilitatea redusă a canalelor de Na pentru nodulii Ranvier din SNP poate provoca de exemplu micșorarea vitezei de conducere impulsului nervos, dereglează integritatea regiunii preterminale a axonilor (la nivelul joncțiunii neuro-musculare). O altă supoziție ar fi aceea că neuronii ganglionului spinal dorsal posedă canale de Na cu proprietăți modificate ce funcționează diferit decât în mod normal. Aceasta afectează permeabilitatea membranelor oferind o bază biofizică pentru dereglările de conducere observate la pacienții cu SM.

Lucrările științifice clasice au descris SM ca o maladie demielinizantă pură ce afectează teaca de mielină a oligodendrocitelor. Cu toate acestea este foarte bine cunoscut faptul existenței interacțiunii complexe între axon și celulele sale formatoare de mielină. Deci este posibil ca procesele care afectează mai întâi mielina pot mai târziu să deterioreze structura macromoleculară a axonului. Se presupune că dereglările de conducere în nervii periferici la pacienții cu SM apar ca rezultat al interacțiunii dintre factorii sistemici (de exemplu, anticorpii) și canalele de Na.

Majoritatea discuțiilor privind patofiziologia SM s-au focusat asupra efectelor pierderii rezistenței înalte, a capacității joase a izolatorului mielinic, și la expunerea membranei axonale internodale, care conține un densitate mică de canale de Na (posibil prea mică ca să genereze un impuls de conducere) și o densitate mai mare de canale „rapide” de K (care tind să ajusteze potențialul membranelor la potențialul echilibrului de K – E_k , și acest fapt modifică procesul de conducere. Trebuie să notăm faptul că, în SM, membrana internodală axonală (partea care este de obicei acoperită cu mielină) devine expusă factorilor nocivi în SM. Investigațiile farmacologice și electrofiziologice au arătat prezența unei densități joase de canale de Na pe membrana internodală axonală. Chiar dacă se consideră că aceste canale internodale de Na sunt similare cu cele prezente pe nodulii Ranvier, există puține evidențe privind proprietățile biofizice și moleculare a canalelor internodale de Na. Se cunoaște că neuronii și celulele gliale pot prezenta câteva tipuri de canale de Na. A fost demonstrată prezența în axonii senzoriali a SNC și

SNP, atât a canalelor de inactivare rapide de Na, cât și a celor lente. Mai mult, există dovezi electrofiziologice, morfologice și radioimunologice privind plasticitatea membranei axonale demielinizate, care după pierderea tecii de mielină, achiziționează un număr excesiv de canale de Na, ce depășește norma admisibilă.

Expresia canalelor de Na internodale cu proprietăți diferite decât cele localizate pe noduli, proces ce apare ca rezultat a demielinizării acute sau ca urmare a reorganizării a membranei axonale demielinizate, poate crea epitopi noi ai canalelor ionice și să provoace un răspuns autoimun, direct împotriva canalelor de Na. Sau expresia sporită a canalelor de Na în regiunile axonale demielinizante, unde nu sunt acoperite de „substanța nodală”, poate să demascheze epitopii care declanșează răspunsul imun împotriva canalelor de Na sau a moleculelor înrudite. Aceste sugestii pot explica schimbările în funcția nervilor periferici, deoarece anticorpul alterază funcția de baraj și permeabilitate a canalelor de Na.

Studiile pe modele de animale sugerează ipoteza că axonii din SNC și SNP pot fi demielinizate ca urmare a unor procese inflamatorii. De exemplu în urma inducerii encefalitei alergice experimentale (EAE) la iepuri prin inoculare a substanței albe bovine s-a observat o demielinizare activă, care a implicat în procesul patologic celulele mononucleare fagocitare, ce a provocat distensia și fragmentarea tecii mielinice în radiculele nervoase anterioare. Examinarea radiculelor anterioare a dezvăluit în câteva cazuri epizoade recurente de demielinizare și apoi remielinizare. Cercetările lui Pender au demonstrat focare de demielinizare în SNP ca urmare a inducerii EAE cu afectarea întregii măduvei spinării. În mod interesant, recuperarea clinică a șoarecilor cu EAE a corelat cu restabilirea conductibilității nervoase simultan cu procesul de remielinizare în SNC și SNP. EAE poate reprezenta un model pe animale de demielinizare a SNC acompaniat de procesul de demielinizare a nervilor periferici.

S-a constatat că nervii periferici la majoritatea pacienților cu SM nu prezintă demielinizări severe cu arii extinse de axoni lipsiți de teaca de mielină. Reducerea grosimii tecii de mielină trebuie să rezulte cu micșorarea vitezei de conducere a impulsului nervos (timpul internodal de conducție, ce reprezintă timpul necesar pentru ca potențialul de acțiune să se propage de la un nod Ranvier la următorul nod, poate să se mărească de la 19 milisecunde până la 400 milisecunde în fibrele sever demielinizate). Dar este necesară o reducere mai mare de 75% a grosimii tecii de mielină pentru ca viteza de conducere se scade dramatic. În mod similar, viteza de conducere poate scădea ca rezultatul micșorării distanței internodale, chiar dacă nodulii Ranvier rămân normali, dar iarăși pentru o scădere semnificativă a vitezei de conducere este necesară o micșorare a distanței internodale de cel puțin 50% față de normă.

Hirano și Dembitzer în studiul lor au sugerat ideea existenței patologiei joncțiunii paranodale axo-gliale, între axon și celula formatoare de teaca Schwann – oligodendrocit. Astfel are loc o șuntare a tecii de mielină preexistent intacte, cu duce la întreruperea potențialului de acțiune.

Cercetările electrofiziologice efectuate la pacienți cu SM în perioada de acutizare și remisie (М.К. Дубровская) (18) au demonstrat că afectarea preponderentă a tractului piramidal se atestă în timpul acutizării maladiei, și se reflectă prin diminuarea amplitudinei M la mușchii examinați, majorarea excitabilității reflectorii în motoneuronii periferici. La bolnavi cu forma spinală a maladiei s-a detectat micșorarea reflexului H, indicele H/M a fost mai mic decât valorile normale, ce indică implicarea formațiunilor segmentare a măduvei spinării. Dar în cazurile cu implicarea cerebelului în procesul patologic se atestă o micșorare nesemnificativă a amplitudinei (А.Н.Иванков).

Au fost raportate rezultate contradictorii viznd corelata dntre schimbările clinice și cele ale PE, care erau absente sau moderate în unele studii efectuate pe esantioane mici și cu o durată de supraveghere scurtă. O mai bună corelație a fost găsită în alte studii, în mare parte datorită numărului mare de pacienți studiați și perioadei de supraveghere mai lungă.

Cercetările științifice sunt direcționate spre depistarea suferinței sistemului nervos periferic în SM, aprecierea impactului asupra evoluției maladiei și pronosticul, managementul tratamentului medicamentos specific.

Concluzii

1. Afectarea mielinei sistemului nervos central și periferic în SM este reprezentă la o subpopulație specifică de bolnavi cu mecanisme imunopatogenetice comune.
2. Gradul de extindere a afecțiunii SNC și SNP în SM variază de la manifestări subclinice pînă la clinic evidente.
3. Examenul electrofiziologic este metoda de elecție pentru determinarea modificărilor silențioase a nervilor periferici la pacienți cu SM.
4. Se atestă caracterul axonal a demielinizării nervilor periferici în SM.
5. Manifestările senzitive la pacienți cu SM predomină cele motorii.

Bibliografie

1. Andersson T, Siden A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31:109–17.
2. Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potentials studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:1197–202.
3. Comi G, Locatelli T, Leocani L, et al. Can evoked potentials be useful in monitoring multiple sclerosis evolution? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;50:349–57.
4. Hasson J, Terry R., Zimmerman H. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *J Neurology* 1958;8: 503-510
5. Kbema R. Sbarma, Daniela Saadia, Alicia G.Facca, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy associated with multiple sclerosis. *Clinical neuromuscular disease*. Vol.9, N 4, Jun 2008: 385-395.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52
7. McDonald W, Compston D, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7
8. McDonald WI, Sears TA. The effects of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain* 1970;93:583–98.
9. Poser CM. The diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:199–201
10. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2004 Jul-Aug;38(4):257-64
11. Pollock M., Calder C., Allpress S., Peripheral nerve abnormality in multiple sclerosis. *Ann neurol.* 1977, 2:41-48.
12. Quan D. et al. Spinal and cranial hypertrophic neuropathy in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* 2005 Jun; 31(6):772-9.
13. Rodriguez-Casero M. et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 158-161.
14. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampl Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neurol Scand*, 1995 Apr; 91(4):234-8
15. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278–85
16. Zee PC., Cohen BA., Walczac T., et al. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 1991;41:457-460.
17. Zéphir H. et al. Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Sep; 79: 1032-9.
18. Дубровская М., Кузнецов Н., Котов С. Клинико-электромиографические исследования при начальных формах рассеянного склероза. В кн.: 4 Всерос съезд невроп и психиат М 1980; 3: 411.