

ASPECTE CLINICE IN POLINEUROPATIA UREMICĂ

M. Pereanu, I. Pascu*

Spitalul Clinic Județean Sibiu

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Mureș
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Polineuropatia constituie una dintre cele mai frecvente complicații ale insuficienței renale cronice (I.R.C.) ajunsă în stadiul uremic ireversibil (1).

Afectarea sistemului nervos periferic (S.N.P.) la bolnavii uremici a atras atenția clinicienilor destul de târziu, începând din a doua jumătate a secolului al XIX-lea, prima utilizare a termenului de polineuropatie uremică fiind atribuită lui *Lancereaux* (1884).

De menționat faptul paradoxal că în decursul primei jumătăți a secolului al XX-lea neuropatia periferică din cadrul I.R.C. nu mai apare pomenită în tratatele medicale de specialitate (30).

Urmare articolului original publicat de *Asbury, Victor și Adams* (4) a apărut în mod clar că o polineuropatie mixtă senzitivomotorie poate apărea frecvent la pacienții uremici ca rezultat al I.R.C.

Interesul asupra manifestărilor nervoase periferice din I.R.C. a crescut în special după aplicarea metodelor moderne de *dializă artificială cronică* și mai ales după efectuarea cu succes a *transplantului renal* (21). Aceste două evenimente cruciale au stimulat interesul asupra studierii neuropatiei uremice atât din punct de vedere clinic cât și al modificărilor paraclinice (în special neurofiziologice).

Incidența polineuropatiei este practic necunoscută, materialele publicate până în prezent relevând variații considerabile (30), cuprinse în general între 25% și 85% din bolnavii cu I.R.C. (40).

În toate studiile, cu excepția celui al lui *Thomas* (40) predominanța masculină a afecțiunii este netă, natura nefropatiei nepărând să aibă influență asupra dezvoltării afecțiunii neurologice (32).

Manifestări ale neuropatiei periferice constituie parte integrantă din tabloul clinic al sindromului uremic terminal. La pacienții examinați riguros, semnele de neuropatie lipsesc în general atât timp cât clearance-ul la creatinină depășește 6 ml/min. (22).

Tabloul clinic al polineuropatiei uremice este nespecific, fapt ce îl face greu de delimitat de alte neuropatii metabolice sau carențiale în care simptomele senzitive sunt predominante, cel puțin în stadiile incipiente ale afecțiunilor (24). Ulterior, o dată cu involuția axonală progresivă, apare evidentă o disfuncție senzitivă și motorie ascendentă.

A. Simptomele subiective constau în:

- *Parestezii* sub formă de furnicături, înțepături, amorțeli în repaus sau prurit difuz (15,26) și constituie de obicei primele acuze ale bolnavilor. Acestea pot să apară cu aceeași frecvență în degetele de la mâini și de la picioare, spre deosebire de alte semne neurologice care se manifestă mai pregnant la nivelul regiunilor distale ale membrului inferior (30). Pruritul, cel mai adesea generalizat, se datorează involuției și reducerii numărului total al terminațiilor senzoriale cutanate ca o consecință a polineuropatiei uremice (17).

- *Sindromul de arsură în picioare* "burning feet syndrome" apare doar la o mică parte din numărul bolnavilor. Trebuie menționat că acest sindrom și-a pierdut din importanța diagnostică pentru polineuropatia uremică, el fiind mai des întâlnit în neuropatiile: diabetică, alcoolică, arsenicală, prin carența de vitamina B1 și de acid pantotenic (26).

- *Durerea*, simptom adesea absent în stadiile primitive ale polineuropatiei, poate fi proeminent în neuropatia avansată, manifestându-se sub formă de dureri lancinante de-a lungul nervilor (22).

- *Crampele musculare* apar descrise de o minoritate a pacienților seara sau târziu în noapte.

- *Sindromul de picioare neliniștite* "restless legs syndrome" descris de *Ekbom* (16), a fost raportat ulterior de către *Nielsen* (30) la 70% din pacienți. Apare în special seara la culcare și este descris ca o necesitate stringentă de a mișca picioarele și de a face câțiva pași în cameră (10, 23). Unii autori descriu acest sindrom ca și cel mai timpuriu semn de neuropatie clinică uremică. Tratamentul de elecție îl constituie clonazepamul 0.5 mg seara la culcare (22). După *Nielsen* însă, sindromul apare și independent de

neuropatia uremică, el fiind descris adesea și în alte neuropatii (diabetică, prin avitaminoze, paraneoplazică s.a.) (30).

B. Semnele obiective

- *Scăderea percepției vibratorii și diminuarea sau abolirea reflexelor ostendinoase* (R.O.T.) *achiliene* apar cel mai timpuriu și constituie inițial unicele semne clinice obiective ale neuropatiei periferice (8, 18, 22, 29). Afectarea sensibilității vibratorii este mai importantă la nivelul halucelui decât la nivelul maleolei interne, argument clinic esențial în încadrarea uremiei în afecțiunile de tip "dying-back" (38).

- *Diminuarea sensibilității profunde* și în primul rând al sensibilității vibratorii, care apare mai afectată decât cea mioartrokinetică, cu păstrarea relativ nealterată a sensibilității termoalgice (25) duc la apariția tabloului clinic de "pseudotabes nefrogen" (26).

Determinarea *pragului de sensibilitate vibratorie* cu ajutorul unui vibrator electromagnetic a relevat decelarea unei scăderi a valorilor sale la bolnavii la care neuropatia uremică s-a ameliorat după instituirea hemodializei cronice, în timp ce conductibilitatea nervoasă scăzută poate să mai persiste luni de zile (37, 38). O scădere și mai marcată a pragului de sensibilitate vibratorie a fost observată după transplantul renal (7, 30, 45).

Măsurarea *sensibilității termice* la 20 pacienți cu I.R.C. terminală a evidențiat anomalii doar la 6 pacienți. Rezultatele obținute dovedesc o disfuncție nesemnificativă a fibrelor aferente mici, care conduc sensibilitatea termoalgică. Când aceste modificări totuși apar, ele nu se corelează cu aspectele clinice relevate în polineuropatia uremică (3, 13).

Trebuie menționat că semnele clinice apar de obicei la nivelul membrelor inferioare și au un caracter ectromelic, prezența lor la nivelul membrelor superioare constatându-se doar în cazuri severe (22).

- *Afectarea tuturor modalităților senzitive* mergând până la *anestezie* cu distribuție "în șosetă", precum și *deficitul motor* și *atrofia musculară* distală începând cu mușchii mici ai piciorului, reprezintă semne tardive în evoluția neuropatiei uremice. Apariția lor constituie o dovadă de mare gravitate, recuperarea completă a funcției motorii odată afectată nu mai poate fi atinsă nici după inițierea unui program de dializă eficient (23, 31).

S-au citat cazuri de instalare precoce a amiotrofiilor cu atingerea mușchiului pedios, apoi a mușchilor gambieri, ai coapsei și extrem de rar ai mușchilor antebrăului și brațului, cu tendință la generalizarea amiotrofiilor. Se poate afirma că atingerea musculară nu se datorează exclusiv afectării *nervoase periferice*, o amiotrofie difuză dominând uneori tabloul clinic, în timp ce R.O.T. și sensibilitatea obiectivă sunt conservate (22). Tulburările *nutriționale* și *reducerea activității musculare* în cadrul uremiei par a fi *principalele cauze* ale afectării musculare; nu poate fi însă exclusă nici *ipoteza prezenței unei miopatii uremice* la această categorie de bolnavi (28).

După *Sobh* și colab. (35) amiotrofia la nivelul mușchilor proximali ca și în mușchii lojii anterioare ai gambei și ai mușchilor mici ai picioarelor conduc la o stare de oboseală timpurie caracteristică uremiei. Cauzele sunt complexe, nu sunt în întregime cunoscute și ele cuprind, printre altele, deficiența de carnitină, malnutriția, neuropatia, miopatia uremică și excesul de parathormon.

Haider și colab. (19) descriu apariția unei *neuropatii optice* în I.R.C. Urmărind incidența acestei afecțiuni timp de 24 de luni la 60 de pacienți aflați în hemodializă, autorii au constatat apariția la 4 pacienți a unei neuropatii optice acute tipice. Au fost descrise și alte cazuri de neuropatie optică severă în cursul hemodializei cronice (20, 33).

Rezultatele obținute în urma efectuării audiogramei și a înregistrării potențialelor evocate auditive din trunchiul cerebral la bolnavi uremici evidențiază o diminuare a acuității auditive și o alungire a undelor I-III. Rezultatele reflectă o *afectare subclinică a nervului acustic* ca o parte a neuropatiei uremice axonale generalizate.

Dintre factorii patogenici agravanți ai polineuropatiei uremice, cei mai semnificativi par să fie reprezentați de gradul insuficienței renale, exprimat cel mai bine prin rata filtrării glomerulare, precum și de durata de la instalarea I.R.C. până la efectuarea măsurărilor electrofiziologice (6, 31). Nu s-a constatat nici o corelație între severitatea neuropatiei și gradul azotemiei rezultat din determinările serice ale ureei și ale creatininei (30).

Vârsta pare să constituie o importanță deosebită în special la bărbați și într-o mai mică măsură la sexul feminin. Trebuie menționat că și în mod fiziologic s-a constatat o relație invers proporțională între scăderea V.C.N. și vârsta cazurilor examinate (41).

S-a constatat de asemenea o vulnerabilitate crescută a nervilor periferici la pacienții uremici, manifestări clinice constatându-se la leziuni nervoase minime. De asemenea efectul medicamentelor cu acțiune neurotoxică dovedită apare mai pregnant în cursul polineuropatiei uremice, fapt ce obligă la urmărirea atentă a concentrațiilor serice pentru aceste substanțe la bolnavii cu I.R.C. (2, 11, 34).

Prezentarea tuturor acestor date confirmă afirmația lui *Tenckhoff* (39), rămasă încă valabilă, care susține că fiecare pacient cu I.R.C. avansată trebuie obligatoriu examinat pentru a evalua existența sau absența neuropatiei.

C. Neuropatia autonomă uremică

O serie de cercetări au demonstrat anomalii în funcționarea sistemului nervos autonom la pacienții uremici, atât la cei aflați în hemodializa cronică, cât și la cei care nu au început acest tratament. Printre anomaliile puse în evidență au fost raportate: transpirații profuze, răspunsuri anormale la manevra Valsalva, afectarea funcției baroreceptoare, hipotensiunea ortostatică, variația intervalului R-R pe electrocardiogramă s.a. (9, 23, 44).

După Vita și colab. (42, 43) la pacienții hemodializați există o mare variabilitate în evoluția funcției nervoase autonome, cu îmbunătățire la o serie de subiecți și deteriorare la alții. Dintre pacienții cu uremie și funcție autonomă normală la începutul studiului, o deteriorare a sistemului nervos vegetativ a fost observată la 33-35% din pacienții urmăriți pe o perioadă de 18 luni și la 62,5% dintre cei urmăriți timp de 56 de luni.

Deși Mallamaci și colab. (27), Ausserwinkler și colab. (5) au notat o afectare continuă a neuropatiei autonome la pacienții uremici tratați prin hemodializă cronică intermitentă, Zoccali și colab. (46) au constatat faptul că tratamentul hemodialitic oprește progresiunea afectării parasimpatice la bolnavii cu I.R.C.

Frecvența anomaliilor sistemului nervos autonom la bolnavii uremici este totuși mult mai mică decât neuropatia senzitivomotorie (12).

Rezultă din cele expuse faptul că patogeniza neuropatiei uremice autonome rămâne încă necunoscută, unele dintre mecanismele patogenetice fiind doar presupuse. Rezultatele contradictorii asupra afectării sistemului nervos autonom au fost raportate atât după hemodializa cronică intermitentă, cât și după dializa peritoneală ambulatorie continuă sau transplantul renal (14, 43).

Bibliografie

1. Adams R.D., Victor M.: Principles of Neurology. Mc Graw-Hill Book Company, 1981, 906;
2. Albertazzi A. et al.: The natural history of uremic neuropathy. Contrib.Nephrol. 1988, 65, 130-137;
3. Angus-Leppan H., Burke D.: The function of large and small nerve fibers in renal failure. Muscle and Nerve, 1992, 15, 288-294;
4. Asbury A.K., Victor M., Adams R.D.: Uremic polyneuropathy. Arch.Neurol. 1963, 8, 113;
5. Ausserwinkler M. et al.: Kardiovaskular Reflexprüfungen zur Beurteilung der autonomen Neuropathie bei chronischen Dialysepatienten. Wien. Klin. Wochenschr. 1986, 98, 78-82;
6. De Beaufort C.E. et al.: Perypheral Nerve Function in Children with End-stage Renal Function Failure. Pediatr. Nephrol. 1989, 3, 5-8;
7. Bolton C.F.: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. Neurology 1976, 152, 126-161;
8. Bolton C.F.: Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. Can.J. Neurol.Sci. 1980, 7, 89-93;
9. Bondia A. et al.: Autonomie nervous system in hemodialysis. Nephrol.Dial.Transplant. 1988, 3, 174-180;
10. Callagan N.: Restless legs syndrome in uremic neuropathy. Neurology. 1966, 16, 359-362;

11. *De Deyn P.P. et al.*: Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. *Acta. Neurol. Belg.* 1992, 92, 191-206;
12. *Dellantonio R. et al.*: Sympathetic skin response in chronic renal failure and correlation with sensorimotor neuropathy. *Funct. Neurol.* 1989, 4, 173-175;
13. *Denys E.H.*: The Influence of Temperature in Clinical Neurophysiology Muscle and Nerve, 1991, 14, 795-811; -
14. *Dobblesstein H.*: Die Urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und Dialysegerät. *Klin. Wschr.* 1972, 50, 533;
15. *Dulău E., Asgian B.*: Polineuropatia nefrogenă. In: *Asgian B., Stamatoiu I.* eds. București. Editura Medicală. 1984, 304-314;
16. *Ekbom K.A.*: Restless legs syndrome. *Neurology*, 1960, 10, 752-758;
17. *Fantini F. et al.*: Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. A immunohistochemical study. *Acta Derm. Venerol* 1992, 72, 102-105;
18. *Frazer C.L., Arieff A.I.*: Nervous system complications in uremia. *Ann. Intern. Med.* 1988, 109, 143-153;
19. *Haider S., Astbury N.J., Hamilton D.V.*: Optic neuropathy in uremic patients on dialysis. *Eye (Engl.)* 1993, 7, 148-151;
20. *Hamed L.M. et al.*: Optic neuropathy in uremia. *Am.J.Ophthalmol.* 1989, 108, 30-35;
21. *Ibrahim M.M.*: Changes in nerve conduction after renal transplantation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1973, 34, 30-35;
22. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: *Maher J.F.* ed. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publishers. 1989, 978-985;
23. *Kiley J.E.*: Neurological aspects of dialysis. In: *Nissenson A.R., Fine A.R., Gentile G.E.* eds. Clinical Dialysis. Prentice Hall International Inc. 1990, 544-586;
24. *Languerry A., Ellie A.H.*: Neuropathies sensitives. *Rev. Prat.* 1992, 42, 38-42,
25. *Lindblom U., Tegner R.*: Thermal sensitivity in uremic neuropathy. *Acta. Neurol. Scand.* 1985, 71, 290-295;
26. *Macovei-Patrice M.*: Manifestări neurologice în afecțiunile renale. In: *Arseni C.* ed. Tratat de neurologie. Vol.2. part.2. București. Editura Medicală, 1980, 734-744;
27. *Mallamaci F. et al.*: Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin. Nephrol.* 1986, 25, 175-180;
28. *Moore G.E. et al.*: Uremic Myopathy Limits Aerobic Capacity in Hemodialysis Patients. *Amer. J. of Kindney Disease.* 1993, 22, 277-287;

29. *Mumenthaler M.*: Polyneuropathie bei Urämie. In: Neurologie. Auflage 9. Georg Thieme Verlag, 1990, 326;
30. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function. In: Chronic Renal Failure: A Survey. Copenhagen. 1974, 7-26;
31. *Pereanu M.* et al.: Studiul vitezelor de conducere ale nervului sciatic popliteu extern la bolnavi dializați cronic. Sibiul Medical, 1992, 4, 37-43;
32. *Said G.*: Neuropathies metaboliques acquises: insuffisance renale, hypothyroïdie et hypoglicémie. Rev. Neurol. 1987, 143, 785-790;
33. *Saini J.S.* et al.: Uremic optic neuropathy. J. Clin. Neurol. Ophthalmol. 1989, 9, 131-133;
34. *Shahani B.T.*: The Utility of Proximal Nerve Conduction in Radiculopathies. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1991, 78, 168-170;
35. *Sobh M.A.* et al.: Effect of treatment of anaemia with erythropoietin a long term haemodialysis. Scand. J. Urol. Nephrol. 1992, 26, 65-69;
36. *Tattersall J.E.* et al.: Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, 539-540;
37. *Tegner R., Lindholm B.*: Uremic polyneuropathy: different effects of hemodialysis and continous ambulatory peritoneal dialysis. Acta. Med. Scand. 1985, 218, 409-416;
38. *Tegner R., Lindholm B.*: Vibratory perception threshold compared with nerve conduction velocity in the evaluation of uremic polyneuropathy. Acta Neurol. Scand. 1985, 71, 284-289;
39. *Tenckhoff H.A.* et al.: Polyneuropathy in chronic renal insufficiency. J.A.M.A. 1965, 192, 1121-1124;
40. *Thomas P.K.*: Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis. Muscle and Nerve, 1978, 1, 396-405;
41. *Vasilescu C.*: Electromiografia și electroneurografia în neuropatii, axonopatii și mielinopatii. In: Stamatoiu I., Asgian B., Vasilescu C. eds. Electromiografie clinică. Editura Medicală, București. 1981, 150-192;
42. *Vita G.* et al.: Comparative analysis of autonomic and somatic dysfunction in chronic uraemia. Eur. Neurol. 1988, 28, 335-340;
43. *Vita G.* et al.: Uraemic autonomic neuropathy. J. Auton. N. Syst. 1990, 30, Suppl. 179-184;
44. *Vita G., Bellingheri G., Messina C.*: The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment Nephrol. Dial. Transplant. 1992, 7, 1022-1025;
45. *Werneck L.C., Mulinari A.S., Laffitte A.*: Uremic polyneuropathy: a study of vibratory perception threshold in 19 patients. Arq. Neuropsychiatry, 1984, 42, 215-220;
46. *Zoccali C.* et al.: Parasympathetic function in haemodialysed patients. Nephron. 1986, 44, 351-354.

CLINICAL ASPECTS OF URAEMIC POLYNEUROPATHY

M.Pereanu, I.Pascu

After the first description of the uraemic polyneuropathy as one of the most frequent complications of the chronic renal failure, the application of modern methods as the chronic artificial dialysis and the successful performing of the renal transplant, have stimulated the scientists' interest about this affection. In this essay the most important signs and symptoms that commonly appear in the uraemic polyneuropathy are presented. There are briefly presented the autonomous nervous system abnormalities which, although less frequent than the sensorymotor ones, have aroused an increasing interest lately.

Sosit la redacție: 15.12.1994
