

ASPECTE ETIOPATOGENICE ÎN POLINEUROPATIA UREMICĂ

M. Păreanu*, I. Pascu**

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Județean Sibiu

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

Sindromul uremic este caracterizat printr-o afectare cantitativă și calitativă a performanțelor biologice ale întregului organism. În paralel cu progresiunea insuficienței renale se constată o deteriorare a funcțiilor fiziologice și biochimice, ce are ca rezultat retenția de compuși metabolici care sunt în mod normal epurați de rinichii sănătoși. Acest concept este relevant de succesele înregistrate prin dializă în insuficiența renală terminală.

Cunoștințele noastre cu privire la factorii specifici care determină sindromul uremic rămân totuși incomplete. Caracteristicile clinice sunt nespecifice, ele mimând tabloul unei intoxicații endogene. Cele mai pronunțate modificări sunt descrise la nivelul sistemelor cardiovascular, neurologic, hematologic, osteoarticular și imunologic, asociate cu dereglări ale câtorva sisteme hormonale, hemostatice și metabolice (4, 35).

În contrast cu anomalii histologice bine definite ale mielinei și axonilor în neuropatia uremică periferică, bazele metabolice și clinice pentru aceste modificări nu au fost încă definitiv identificate (13).

Etiopatogenia polineuropatiei uremice este extrem de complexă. După *Jennekens* (16) trebuie distinse cel puțin trei mecanisme patogenice:

1. *Deficiența de vitamina B₁ (tiamina)* este cel mai adesea implicată datorită similitudinii neuropatiei uremice cu cea produsă prin carența de tiamină (boala beri-beri). Totuși, cercetările experimentale nu au evidențiat o scădere a nivelului plasmatic al vitaminei B₁ la bolnavii uremici cu insuficiență renală cronică (IRC) și nu s-a putut dovedi o pierdere substanțială de tiamină în cursul hemodializei, probabil din cauza legăturii acesteia de proteinele plasmatic.

Pe de altă parte, administrarea parenterală de vitamina B₁ suplimentară nici nu previne, nici nu ameliorează polineuropatia uremică.

2. *Nivelele crescute de hormon paratiroidian (PTH)* pot provoca experimental o neuropatie, mecanism posibil prin creșterea concentrației de calciu în nervii periferici (16, 22).

Această teorie este susținută de următoarele observații:

- Concentrații crescute de PTH în nervii periferici și încetinirea vitezei de conducere nervoasă observate experimental la câinii uremici. Paratiroidectomia efectuată înainte de inducerea uremiei previne aceste modificări.

- În comparație cu pacienții hemodializați care au nivele de PTH normale, la bolnavii uremici cu nivele de PTH crescute în sânge s-a constatat o scădere a vitezei de conducere nervoasă.

PTH are o greutate moleculară (GM) de 9.424 daltoni (d) și este produs ca un efort nereușit al organismului de a corecta hipocalcemia, hiperfosfatemia și hipovitaminoza D (35).

Ivic și colab. (20) și Schoot și colab. (31) au relevat scăderi ale vitezei de conducere nervoasă (VCN) la bolnavii cu valori crescute ale PTH.

Există însă și argumente care diminuează rolul PTH în producerea polineuropatiei uremice și anume: a) faptul că nu s-a stabilit nici o corelație la pacienții hemodializați între cele patru forme ale PTH definite imunochimic și VCN; b) la bolnavii hemodializați VCN nu s-a îmbunătățit după paratiroidectomie; c) polineuropatia clinică sau scăderea VCN nu constituie o caracteristică a hiperparatiroidismului ca boală (22).

3. *Inhibiția activității enzimice prin toxine uremice cu masa moleculară medie* (7).

Substanțele uremice sunt împărțite arbitrar în 3 grupe în funcție de greutatea lor moleculară: a) cu GM joasă (<300 d) de ex. ureea, creatinina; b) cu GM medie (între 300 și 1200 d) de ex. PTH, β_2 microglobulina; c) cu GM înaltă (>12000 d) de ex. macroglobulinele (35).

Caracterizarea toxinelor specifice care pot fi responsabile de simptomele uremice a fluctuat, de-a lungul anilor, paralel cu aplicarea acestor igrăi în practica terapeutică generală. După ce inițial s-a pus accent pe substanțele cu GM joasă, în perioada 1965-1975 cercetătorii au identificat rolul fiziopatologic al substanțelor cu GM medie. Datorită faptului că au fost dificil de identificat compușii responsabili, s-a revenit asupra moleculelor mici, iar din 1975 ureea (GM=60 d) a fost acceptată ca un marker al uremiei la pacienții dializați și s-a acordat o mai mică atenție moleculelor medii ca toxine uremice potențiale (35).

Ipoteza inhibiției activității enzimice prin toxine uremice se datorează observației că această polineuropatie a fost mult mai rar observată clinic la pacienții cu dializă peritoneală de lungă durată, probabil din cauză că membrana peritoneală este mai permeabilă pentru substanțele cu GM medie. În sprijinul acestei supoziții vine faptul că dimensiunea neuropatiei depinde de creșterea orelor de dializă/săptămână și că dializa peritoneală pare să fie asociată cu o mai scăzută incidență a afecțiunii nervoase periferice (28).

După Roza Sanz și Martin Mateo (30) una dintre multiplele manifestări ale IRC îl constituie acumularea în plasmă a unor substanțe toxice. Faptul că prevenirea neuropatiei uremice se poate face prin prelungirea timpului de hemodializă permite să se tragă concluzia că afectarea SNP poate fi datorată retenției în organism a unor molecule cu GM superioară celei a ureei și creatininei.

Tratarea bolnavilor prin diverse "strategii" de hemodializă a permis punerea în discuție a rolului retenției în organism a unor substanțe cu GM medie (teoria "middle molecule toxins"). S-a ajuns astfel treptat la reducerea cu jumătate a timpului de dializă fără ca semnele de neuropatie să apară, utilizându-se o membrană de poliacrilonitril, a cărei permeabilitate este mult mai mare pentru moleculele cu greutate moleculară medie decât acelea de cuprofan (10, 11, 29, 37).

Cel mai puternic argument împotriva rolului iatrogen al substanțelor cu moleculă medie îl constituie lipsa de corelare dintre nivelele lor plasmatice și severitatea polineuropatiei (1, 11, 16).

O serie de investigații experimentale au demonstrat totuși efecte neurotoxice la câteva substanțe acumulate în serul uremic: mioinozitolul, β_2 microglobulina, metilguanidina etc. (5).

Mioinozitolul este un hexitol traciclic, hidrosolubil cu o GM de 180 d. El constituie precursorul fosmiozitidelor, o clasă de fosfolipide al căror turn over rapid în țesutul nervos ar putea afecta activitatea sistemului nervos periferic. În IRC se produc tulburări ale sistemului de menținere normală a concentrației mioinozitolului în plasmă, probabil prin scăderea catabolismului acestei substanțe la nivel renal. Pornind de la această ipoteză, *Raskin* și *Fishmann* (28) au putut demonstra o scădere a VCN la șobolanii cu uremie experimentală cărora li s-a administrat un regim alimentar conținând 35% mioinozitol. VCN a revenit la normal după instituirea unei diete obișnuite.

După alți autori, posibilitatea ca nivelele de mioinozitol plasmatic crescute să fie implicat în patogeniza neuropatiei uremice trebuie încă experimentată (23).

Pe de altă parte, scăderea mioinozitolului în celula nervoasă conduce la o diminuare a activității $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azei și are ca rezultat o creștere a Na^+ intracelular. Această ușoară diminuare a potențialului de membrană scade VCN independent de alterările structurale (1).

În ultima perioadă se pune accent deosebit pe activitatea serică a β_2 microglobulinei (B_2M) constituent principal al depozitelor de amiloid (17, 18). Aceste depozite, cumulate în timp, sunt susceptibile să producă leziuni ale nervilor periferici în special la pacienții care beneficiază de o hemodializă pe termen mai îndelungat (2). *Murase* și *Kawai* (25) dă ca exemplu tenosinovita indusă de amiloid în sindromul de tunel carpian, care se manifestă mai pregnant pe o polineuropatie uremică preexistentă.

O serie de autori (8, 9, 19, 21) consideră că B_2M nu este îndepărtată prin hemodializa convențională în special când se utilizează membrane de cuprofan. Riscul de producere a amiloidozei este mărit în hemodializa pe termen lung, unde concentrațiile serice de B_2M s-au dovedit a fi semnificativ mai crescute (17, 18).

Alți autori consideră că această proteină cu o GM de 11.818 d (19), care în mod normal este catabolizată în rinichi, se acumulează în plasma pacienților cu IRC avansată și la hemodializați cronici. Amiloidoza rezultată se datorează clearance-ului mic sau chiar absent al acestei proteine chiar și prin membranele de celuloză sau de pliacrilonitril (3, 5, 14, 18).

După Druke (12) pentru tratamentul profilactic al amiloidozei singura modalitate terapeutică eficientă o constituie transplantul renal sau în cazul în care acesta nu este posibil, utilizarea de membrane dializate înalt compatibile. Acest fapt este cu atât mai necesar cu cât posibilitatea depunerii de amiloid în spațiile peri- și endoneurale pare să fie mai mare cu timpul la dializați cronici favorizând chiar, după o perioadă mai îndelungată de timp, modificări morfologice care să ducă la agravarea polineuropatiei uremice (15, 27).

Van der Vliet (36) susține că din punct de vedere etiopatogenic polineuropatia uremică pare să difere de cea diabetică, deși ambele sunt de origine dismetabolică.

Căutarea pe cale experimentală a enzimelor inhibitate reversibil în uremie a adus contribuții importante în încercările de elucidare a mecanismelor de implicare a sistemului nervos periferic în uremie.

Procesul prin care o toxină dializabilă ar putea produce o neuropatie a condus la ipoteza că *transketolaza* prezintă în eritrocite, țesutul nervos etc. ar fi inhibată de toxine uremice. Acest fapt este deosebit de important pentru similitudinile clinice și patogenice dintre neuropatia uremică și cea produsă prin deficiența de tiamină (24). Sterzel (34) a raportat o creștere a activității *transketolazei* în eritrocitele predializate comparativ cu cele postdializate și postulează că acest fapt se datorează îndepărtării unei substanțe inhibitoare necunoscute. Alți autori neagă importanța inhibării *transketolazei* în producerea neuropatiei uremice (16, 22).

Dobbelstein și colab. (11) au urmărit metabolismul vitaminei B₆ la pacienții uremici prin măsurarea activității *transaminazei glutamicoxalacetice* eritrocitare, cu și fără adăugarea de piridoxal-5-fosfat ca și coenzimă. Autorii studiului subliniază că toxinele uremice inhibă și activitatea *piridoxalkinazei*, astfel că unele din consecințele clinice ale coexistenței deficitului de vitamina B₆ și a uremiei includ existența neuropatiei periferice.

O serie de autori au dovedit că substanțele dializabile inhibă reversibilitatea *ATP-ază dependentă de potasiu*, iar inhibarea "in vivo" a acestei enzime a fost evidentă la șobolani uremici. Inhibarea transportului de Na⁺ de-a lungul membranei neuronale duce la încetinirea conducerii influxului nervos. O observație interesantă este aceea cu privire la scăderea permeabilității pentru Na⁺ a membranei neuronale în insuficiența renală. S-a sugerat că această descreștere poate fi corelată cu creșterea Ca⁺⁺ intracelular sau cu acumularea intraaxonală de metaboliți toxici (16).

Shibahara și colab. (32) au studiat mecanismul de producere a neuropatiei uremice utilizând modele experimentale de IRC la șobolani. După inducerea insuficienței renale au fost determinate VCN, conținutul electrolitic axoplasmatic și suprafața ariei de secțiune a fibrelor mielinizante ale nervului sciatic. Valorile axoplasmice ale conținutului de Na^+ , K^+ , Cl^- și Ca^{++} au fost determinate prin microanaliza cu raze X. Rezultatele obținute relevă faptul că față de grupul de control, VCN pe nervul sciatic era semnificativ scăzut. A fost observată o scădere semnificativă a conținutului de Na^+ axoplasmatic a nervului sciatic și o reducere în suprafața de secțiune a fibrelor mielinizate. Aceste fapte sugerează că afectarea permeabilității membranei axonale pentru Na^+ și reducerea diametrului fibrelor mielinizate pot juca un rol deosebit de important în scăderea VCN din polineuropatia uremică (32).

Diminuarea activității Na^+ - K^+ ATP-azei la bolnavii uremici a fost dovedită de Boero și colab. (6) care pun în evidență faptul că în scăderea transportului de Na^+ prin intermediul pompei de Na^+ - K^+ joacă un rol foarte important în patogeniza hipertensiunii arteriale și a neuropatiei la bolnavii cu IRC terminală.

Shobh și colab. (33) consideră că responsabile pentru apariția polineuropatiei uremice sunt atât modificările funcționale neuronale cât și modificările morfologice ce apar tardiv în evoluția afecțiunii. Principalele argumente pe care le aduc autorii articolului sunt acelea că o creștere rapidă a VCN la câteva zile după un transplant efectuat cu succes nu poate fi explicată prin remielinizare sau regenerare, deoarece aceste procese sunt lente în timp; pe de altă parte, modificările în funcția nervoasă, raportate după o singură dializă, indică existența unui element funcțional în mecanismul de producere a polineuropatiei uremice.

Nielsen (26) a menționat faptul că există o dublă explicație a afectării sistemului nervos periferic în cursul IRC și anume *disfuncția membranei axonale* prin diverse mecanisme pe de o parte, iar pe de altă parte *existența de leziuni nervoase degenerative*. Creșterea rapidă a VCN după efectuarea cu succes a transplantului renal este compatibilă cu ambele ipoteze. Astfel, o restaurare a potențialului de membrană axonală se observă imediat după restabilirea funcției renale. Aceasta, per se, duce la o creștere a VCN indiferent de persistența leziunilor morfologice.

În studiile experimentale, primul semn de regenerare după demielinizarea segmentală o reprezintă reconstrucția nodulilor Ranvier, proces care are loc la câteva săptămâni după transplant. Evidențierea creșterii VCN încă din prima săptămână postoperatorie consuetă însă un argument important în favoarea restaurării potențialului de membrană ca un mecanism de bază în reluarea funcției de conducere neuronale la parametrii normali. Pe

funcției membranei axonale asupra încetării conducerii nervoase o constituie creșterea VCN în cursul fazei lente de recuperare după transplant. Este puțin probabil ca restaurarea funcției membranei axonale să întârzie câteva luni după normalizarea funcției renale. Din contră, recuperarea lentă a VCN pare să corespundă cu regenerarea axonului. Dacă acest fapt este adecvat, el aduce probe indubitabile privind degenerarea axonală de tip "dying back"

Bibliografie

1. *Albers J.W.*: Clinical neurophysiology of generalised polyneuropathy. *J.Clin. Neurophysiol.* 1993, 10, 149-166;
2. *Assounga A.G., Bascoul S., Canaud B.*: A Study of β_2 Microglobulin Skin Deposits in Dialysed Patients and Healthy Controls. *Am.J. Kidney Dis.* 1990, 15, 556-561;
3. *Ballardie F.W., Kerr D.N.S., Pepys M.B.*: Haemodialysis versus C.A.P.D. Equal Predisposition to Amyloidosis? *Lancet.* 1986, 8484: 796-798;
4. *Barany P., Fehrman-Ekholm I.*: Immunological Aspects of Haemodialysis. *Clin. Immunother.* 1994, 1, 469-480;
5. *Bergström J.*: Toxicity of Uremia: Physiopathology and Clinical Signs. In: Present Day Concepts in the Treatment of Chronic Renal Failure. *Contrib. Nephrol.* 1989, 71, 1-9;
6. *Boero R. et al.*: Pathogenesis of arterial hypertension in chronic uremia: the role of reduced Na, K-ATP-ase activity. *J.Hypertens.* 1988, 6, 363-365;
7. *Bolton C.F., Young G.B.*: Disorders of the Nervous System in Renal Failure. *Seminars in Dialysis*, 1994, 7, 199-204;
8. *Campistol J.M., Skinner M.*: β_2 Microglobulin Amyloidosis: An Overview. *Seminars in Dialysis*, 1993, 6, 117-126;
9. *Chanard J. et al.*: β_2 Microglobulin associate amyloidosis in chronic haemodialysis patients. *Lancet*, 1986, 8491 1212-1217.
10. *Djukanovic J., Mimic-Oka J.I., Potic J.B.*: The effects of hemodialysis with different membranes on middle molecules and uremic neuropathy. *Int.J. Artif. Organs.* 1989, 12, 11-19.
11. *Dobbelstein H.*: Die Urämische Neuropathie in Abhängigkeit von Dialysedauer und Dialysegerät. *Klin Wschrt.* 1972, 50, 533-539.
12. *Drueke L.M.* Berliner Dialyse Seminar. Aktuelle Nephrologie. Heft 2 Berlin: Fresenius Stiftung. 1992, 417.
13. *Dyck P.J.*: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1971, 50, 400-431;
14. *Floege J., Burchert W., Brandis A.*: Imaging of dialysis-related amyloidosis deposits with 131 microglobulin. *Nephrologie.* 1991, 6, 76.

15. *Floege J., Koch K.M.*: $\beta 2$ microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin. Nephrol.* 1994, 42(suppl 1):s52-s56;
16. *Jennekens F.G., Jennekens-Schinkel A.*: Neurological aspects of dialysed patients. In: Maher J. (ed.). *Replacement of renal function by dialysed patients*. Dordrecht, Boston, Lancaster: Kluwer Academic Publishers 1989, 979-985;
17. *Geyo F., Arakawa M.*: $\beta 2$ microglobulin-associated amyloidosis. *J.Int.Med.* 1992, 232, 531-532;
18. *Geyo F., Arakawa M.*: New Type of Amyloidosis: $\beta 2$ Microglobulin and Hemodialysis. *Int.Med.* 1993, 12, 925-26;
19. *Geyo F. et al.*: A New Therapeutic Approach to Dialysis Amyloidosis: Intensive Removal of $\beta 2$ Microglobulin with Adsorbant Column. *Artif. Organs.* 1993, 17, 240-243;
20. *Ivic N.A. et al.*: The effect of parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Acta Med. Jugosl.* 1989, 43, 349-354,
21. *Jahn B. et al.*: Cuprophane dialysemembranen stimulieren humane lymphozyten zur $\beta 2$ Mikroglobulinen synthese in vitro und in vivo. *Info Dienst Nephrologie.* 1992, 7, 91;
22. *Kiley J.E.*: Neurological Aspects of Dialysis. In: Nissenson A.R., Fine A.R., Gentile G.E. (eds.) *Clinical Dialysis*. New Jersey: Prentice Hall International Inc. 1990, 544-546;
23. *Kuzuhara K. et al.*: Relationship between serum myomositol and peripheral neuropathy in patients with chronic renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1986, 28, 739-747;
24. *Lonergan E.T., Semar M., Lange R.*: Transketolase activity in uremia. *Arch. Intern. Med.* 1970, 126, 851;
25. *Murase T., Kawai H.*: Carpal-tunnel syndrome in hemodialysis. *Acta Orthop Scand.* 1993, 64, 475-478;
26. *Nielsen V.K.*: The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure. Copenhagen: Christtreu & C.C.Petersen. 1973, 20-25;
27. *Ono S. et al.*: Peripheral neuropathy associated with dialysis amyloidosis. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiat.* 1994, 57, 1137-1138;
28. *Raskan N.H., Fishmann R.A.*: Neurologic Disorders in Renal Failure. *New. Engl.J.Med.* 1976, 294, 143-148;
29. *Robles N.R.*: Hemodialysis with Cuprophane or Polysulphone: Effect on Uremic Polyneuropathy. *Amer.J.Kidney Dis.* 1993, 21, 282-287,
30. *Rosa Sanz J.A., Martin Mateo M.C.*: Isolation and Characterisation of Middle Molecules in Plasma of Uremic Patients. *Nephrologia*, 1992, 12, 314-320;

31. *Schoots A.D. et al.*: Biochemical and neurophysiological parameters in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Acta. Clin. Chim.* 1989, 185, 91-107;

32. *Shibahara N. et al.*: Axoplasmatic electrolyte contents measured by X-ray microanalysis in experimental uremic neuropathy. *Nippon Jinzo Gokki Shi.* 1990, 32, 885-892;

33. *Shobh M.A. et al.*: Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on long term haemodialysis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1992, 26, 65-69;

34. *Sterzel R.B.*: Relationship of nervous transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J. Clin. Invest.* 1971, 50, 2295-2304;

35. *Van Holder R. et al.*: Uremic Toxicity: The Middle Molecule Hypothesis Revisited. *Seminars in Nephrology*, 1994, 14, 205-218,

36. *Van der Vliet J.A. et al.*: Long-term follow up of polyneuropathy in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes*, 1988, 37, 1247-1252;

37. *Violante F.*: Clinical and neurophysiological investigation of dialysis patients using different chemical membranes. *Eur. Neurol.* 1985, 24, 398-404.

AETIOPATHOGENIC ASPECTS IN URAEMIC POLYNEUROPATHY

M. Pereanu, I. Pascu

In the aetiopathogenesis of uraemic polyneuropathy at least three mechanisms may be distinguished: a) vitamin B₁₂ deficiency, insufficiently proved, b) increase of the amount of parathyroid hormone, which accounts only partly for the electrophysiological modifications, c) accumulation of certain neurotoxic substances (myoinositol, β_2 microglobulin, methylguanidine etc.) in the serum represents the most proved mechanism. The involvement of the peripheral nervous system during chronic renal failure is the final result of both the dysfunction of the axonal membrane and of the degenerative processes.

Sosit la redactie: 21.03.1995