

MODULUL 1

# ÎNȚELEGEREA SCLEROZEI MULTIPLE

Versiunea în limba română



Un proiect al Platformei Europene pentru Scleroză Multiplă



## MODULUL 1: Înțelegerea Sclerozei Multiple



### 1 Motivele pentru care înțelegerea fiziopatologiei sclerozei multiple (SM) va îmbunătăți îngrijirea pacienților

#### Intro

Este important pentru personalul medical de îngrijire implicat în SM să aibă o bună înțelegere a fiziopatologiei care contribuie la dezvoltarea SM. Acest material va furniza conceptele și informațiile esențiale necesare pentru a răspunde întrebărilor pacienților cu privire la cauzele bolii lor și modul în care boala le va afecta viitorul. Această instruire și consiliere îi va ajuta pe pacienți, familiile acestora și pe cei care îi îngrijesc să își creeze o imagine realistă cu privire la evoluția bolii, să evalueze beneficiile tratamentului și să stabilească așteptările adecvate cu privire la managementul bolii.

Fiziopatologia contribuie de asemenea la explicarea multiplelor simptome pe care le manifestă în mod tipic persoanele cu SM și oferă sprijin pentru identificarea obiectivelor terapeutice și optimizarea terapiilor actuale și emergente. În plus, înțelegerea fiziopatologiei SM poate ajuta la o mai bună înțelegere a modului în care o persoană cu SM va răspunde la tratament. Va furniza de asemenea observații valoroase cu privire la identificarea și gestionarea posibilelor efecte secundare care pot decurge din aceste terapii.

## 2 Date demografice relevante pentru SM



### 2.1 Obiectivele învățării

După parcurgerea acestei secțiuni, veți avea o mai bună capacitate de a:

- Aprecia importanța înțelegerii fiziopatologiei SM ca bază pentru stabilirea deciziilor privind managementul SM.
- Identifica diversele tipuri de SM și de a le cunoaște istoricul natural și evoluția.
- Preciza factorii genetici, de rasă, de sex și de mediu care influențează incidența SM.

### 2.2 Prezentare generală a SM

Distribuția SM în lume variază și pare să fie corelată cu localizarea geografică și factorii genetici. La nivel mondial, se estimează că aproximativ 2,5 milioane de persoane sunt afectate de SM, boala fiind mai frecventă în zonele cu climă mai rece<sup>1</sup>. La nivel global, valoarea mediană estimată pentru incidența SM este de 2,5 la 100.000 (cu un interval de 1,1-4)<sup>2</sup>. La nivel regional, valoarea mediană estimată pentru incidența SM are cel mai înalt nivel în Europa (3,8 la 100.000), urmată de zona est-mediteraneeană (2), de Americi (1,5), Pacificul de vest (0,9) și Africa (0,1). Sunt afectate de două ori mai multe femei decât bărbați (riscul de SM pe durata întregii vieți: 2,5% pentru femei și 1,4% pentru bărbați)<sup>3</sup>. Incidența pare să fie mai ridicată între vârstele de 35 și 64 de ani<sup>4</sup>.



Rata medie de incidență a SM în Europa este estimată la 4 cazuri din 100.000 de persoane în fiecare an, existând de două ori mai multe femei afectate de boală decât bărbați.

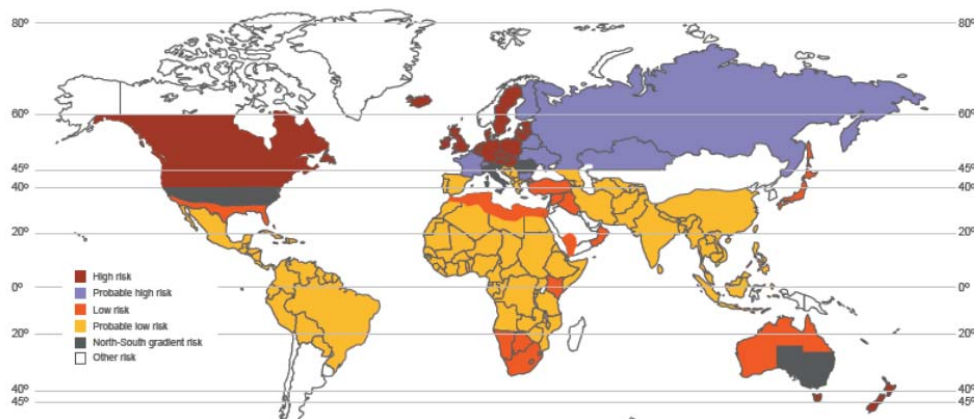


Figura 1 – Geografia sclerozei multiple.

Printre țările europene care înregistrează cea mai ridicată incidență estimată a SM se numără Croația (29 la 100.000), Islanda (10), Ungaria (9,8), Slovacia (7,5), Marea Britanie (6), Lituania (6), Danemarca (5,9), Norvegia (5,5) și Elveția (5) (Figurile 2 și 3)<sup>2</sup>.



Figura 2 – Incidența SM în Europa de Vest



Figura 3 – Incidența SM în Europa de Est

SM este cea mai gravă tulburare neurologică cronică în rândul adulților tineri<sup>5</sup>. Este o boală degenerativă, autoimună, evolutivă, și se caracterizează prin neuroinflamația sistemului nervos central (SNC), mai ales a substanței albe, ca rezultat al unui ansamblu de componente clinice, patologice și imunologice, la care se adaugă interacțiunea dintre gene și mediul înconjurător<sup>6</sup>. Boala debutează inițial între vârstele de 20 și 40 de ani și este mai frecventă la femeile tinere decât la bărbați. Totuși, bărbații au adesea un debut mai tardiv și un prognostic mai nefavorabil<sup>7</sup>. În cazul ambelor sexe, boala este adesea diagnosticată într-un moment în care responsabilitățile familiale și profesionale sunt extrem de solicitante, având așadar un grav impact socioeconomic asupra familiei<sup>8,9</sup>.

SM poate cauza o paletă diversă și imprevizibilă de deficite neurologice, unice pentru fiecare persoană în parte. Dat fiind că deteriorarea neurologică poate afecta orice parte a SNC, SM poate cauza o diversitate de simptome deranjante, cum ar fi oboseală, deficiențe vizuale,

incontinență intestinală și urinară, probleme de mobilitate, spasme musculare, tremor, durere, disfuncții sexuale, depresie și disfuncții cognitive. Multe persoane cu SM manifestă simptome multiple în același timp și 90% dintre persoanele cu SM le manifestă într-un stadiu timpuriu. Majoritatea se vor transforma într-o dizabilitate progresivă<sup>8</sup>. Tocmai această diversitate de simptome și caracterul imprevizibil al SM fac din această boală neurologică una din cele mai dificil de gestionat.

Duratele de supraviețuire care au fost înregistrate în rândul persoanelor cu SM au variat semnificativ în trecut, dar studiile mai recente au demonstrat anumite statistici reproductibile. De exemplu, s-a raportat recent că persoanele britanice afectate de SM prezintă o mortalitate de 3,5 ori mai mare față de populația generală<sup>10</sup>. Fumatul și afecțiunile respiratorii au fost raportate ca factori principali asociați cu o mortalitate mai ridicată. Într-un studiu efectuat în Norvegia, valoarea mediană a duratei de supraviețuire de la debutul SM a fost de 41 de ani, față de 49 de ani în cazul populației corespondente, iar mortalitatea a crescut de 2,5 ori<sup>11</sup>. Valorile mediane ale duratei de supraviețuire au fost mai ridicate în cazul pacienților cu SM recurent-remisivă (43 de ani) în comparație cu pacienții cu forma primar-progresivă (PP) a bolii (49 de ani), iar riscul relativ de mortalitate (RRM) a fost mai ridicat la pacienții cu PPMS (RRM=1,55). Conform certificatelor de deces, 57% au decedat din cauza SM. În mod similar, într-un studiu de amploare realizat în Canada, care a inclus 6.917 pacienți cu SM, s-a constatat o rată standardizată de mortalitate de 2,89 în rândul persoanelor cu SM, iar pacienții cu SM au supraviețuit cu aproximativ 6 ani mai puțin decât speranța de viață a populației generale corespunzătoare<sup>12</sup>.



SM este cea mai gravă tulburare neurologică cronică în rândul adulților tineri. Bărbații au adesea un debut mai târziu și un prognostic mai nefavorabil. SM poate cauza o paletă imprevizibilă și diversă de deficiențe neurologice, unice pentru fiecare individ.



### Obiectiv de învățare și reflecție

Cum se va îmbunătăți abilitatea mea de a discuta cu pacienții mei despre SM printr-o înțelegere mai aprofundată a cauzelor bolii ?

---

---

---

## 2.3 Definirea și clasificarea sclerozei multiple

În cadrul practicii clinice poate fi dificil de identificat o anumită categorie sau clasificare a bolii, deoarece SM prezintă o variabilitate semnificativă la nivel individual. În consecință, este esențial să aveți grijă atunci când discutați cu pacienții modelele patologice și să vă asigurați că pacienții înțeleg că tipul lor de SM va avea de-a lungul vieții o evoluție care va fi unică pentru ei. Mai mult, nu toate persoanele cu SM vor atinge același nivel de dizabilitate și pot exista variații

considerabile între indivizi în ceea ce privește prognosticul și dificultățile funcționale. Există câteva stadii și tipuri bine definite de SM, care sunt descrise mai jos.



Asigurați-vă că pacienții înțeleg că tipul lor de SM va avea de-a lungul vieții o evoluție care va fi unică pentru ei.

Cele patru categorii ale evoluției bolii sunt prezentate succint mai jos<sup>13</sup>. Ele sunt descrise mai detaliat în Modulul 2. Pe scurt, categoriile sunt clasificate după cum urmează:

### 2.3.1 SM recurent-remisivă (SMRR)

SMRR este cea mai frecventă formă de SM și reprezintă 85% din cazurile de SM la debut<sup>14</sup>. Se caracterizează prin recăderi bine definite (o perioadă în care persoana cu SM suferă o înrăutățire funcțională acută ce durează cel puțin 24 de ore, persistând de obicei timp de mai multe zile sau săptămâni, urmată de o îmbunătățire ce durează cel puțin o lună), care în general evoluează pe durata a câtorva zile sau săptămâni, urmate de remisie completă, sau cu deficit rezidual după recuperare.



SMRR este cea mai frecventă formă de SM și reprezintă 85% din cazurile de SM la debut.

### 2.3.2 SM secundar-progresivă (SMSP)

SMSP reprezintă rezultatul pe termen lung al SMRR, producându-se atunci când evoluția clinică a SMRR se modifică, astfel încât pacientul manifestă un declin funcțional constant; perioada dintre recidive devine tot mai lungă și se înregistrează o deteriorare constantă a funcției neurologice<sup>1</sup>.

### 2.3.3 SM primar-progresivă (SMPP)

SMPP este diagnosticată la ~ 10-15% din populația cu SM. Spre deosebire de SMRR, în cazul persoanelor de ambele sexe cu această formă de SM, simptomele se dezvoltă mai rapid, iar boala este progresivă încă de la debut, fără perioade distincte de recidivă sau remisie.



SMPP este diagnosticată la ~ 10-15% din populația cu SM.

### 2.3.4 SM progresivă cu recăderi (SMPR)

SMPR reprezintă ~5% din cazurile de SM. Asemenea pacienților cu SMPP, și cei cu SMPR înregistrează o deteriorare constantă a stării încă de la debutul bolii, dar, asemenea celor cu SMSP, manifestă pusee acute ocazionale, suprapuse evoluției progresive.



SMPR reprezintă ~5% din cazurile de SM.

Gravitatea bolii variază considerabil în rândul celor cu SM, indiferent de tipul de boală care este atribuit în momentul diagnosticării<sup>15</sup>.

## 2.4 Evoluția clinică a SM în timp

În pofida caracterului imprevizibil al SM, rezultatele studiilor de cohortă au furnizat indicatori de prognostic.

- (i) Factorii care indică un prognostic mai favorabil includ:
  - vârstă mai tânără la debut
  - sex feminin
  - prezentare monosimptomatică (mai ales prezentare optică sau senzorială)
  - recuperare completă între recăderi
  - intervale lungi între recăderi și un număr redus de pusee
- (ii) Factorii care indică un prognostic mai nefavorabil:
  - sex masculin
  - vârstă mai avansată la debut (>40 ani)
  - simptome motorii, cerebrale sau la nivelul sfincterelor în momentul prezentării
  - prezentare polisimptomatică
  - pusee frecvente în primii 5 ani
  - intervale scurte între primele două atacuri
  - timp scurt în care se obține scorul 4 pe scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

A se vedea Modulul 2, Secțiunea 6 pentru informații mai detaliate privind prognosticul pentru SM.

## 2.5 Factori favorizanți ai SM

Atât factorii de mediu, cât și cei genetici contribuie la etiologia SM, iar factorii genetici contribuie la predispoziția pentru SM. SM are o prevalență deosebită în populațiile din nordul Europei și urmașii acestora, incluzându-i pe cei care locuiesc în Australia, Noua Zeelandă și America de Nord. A fost formulată ipoteza că SM ar fi mai frecventă în zonele colonizate de vikingi și de goți, iar cei care au migrat din zonele respective au purtat apoi această predispoziție în restul Europei, în Lumea Nouă, Africa de Sud, Australia și Noua Zeelandă<sup>16</sup>. Mai jos sunt furnizate date suplimentare privind rata de prevalență<sup>17,18</sup>:

- Marea Britanie: 80-250 la 100.000
- Scandinavia: 32-93 la 100.000



- Nordul Statelor Unite (peste 37°N): 69 la 100.000
- Asia, Africa, America de Sud: 5 la 100.000
- Canada: 150-200 la 100.000
- Orkney și Insulele Shetland și sud-estul Scoției: 250 la o populație de 100.000 – este cea mai ridicată rată de prevalență din lume.

Prevalența SM crește semnificativ cu fiecare grad suplimentar de latitudine nordică, cu 1,5% în cazul bărbaților ( $p = 0,013$ ) și 1% în cazul femeilor ( $p = 0,015$ ). Țările ecuatoriale sunt în general zone cu risc scăzut, în timp ce țările aflate cel mai la nord sau la sud tind să reprezinte zone de risc ridicat<sup>7</sup>.



Atât factorii de mediu, cât și cei genetici contribuie la etiologia SM, iar factorii genetici contribuie și la predispoziția la SM.

Oamenii se întreabă adesea de ce suferă de SM. Nu există o singură cauză, iar boala are un caracter multifactorial – incluzând predispoziția genetică, factorii de mediu, expunerea virală și, posibil, interacțiuni hormonale.

Asistentele medicale pentru SM trebuie să dobândească o bună înțelegere a conceptelor curente legate de etiologia SM și de modificările patologice caracteristice bolii, pentru a putea astfel să abordeze mai eficient preocupările pacienților lor și ale familiilor acestora.

### 2.5.1 Rasa

SM afectează rasa caucaziană într-o mai mare măsură decât alte rase<sup>19</sup>. Practic SM era necunoscută în rândul africanilor de culoare, deși, în ultima vreme, se înregistrează o incidență crescută în rândul acestor rase. De asemenea, deși SM are o incidență mai ridicată în rândul americanilor caucazieni decât al americanilor africani, aceștia din urmă pot avea o evoluție mai agresivă a bolii și se pot confrunta cu dizabilitate mai gravă<sup>20</sup>. Studiile în domeniul migrației prezintă un interes special atunci când se studiază cauza SM. Potențialul de a dezvolta SM poate fi stabilit la o vârstă timpurie. Astfel, dacă o persoană se naște într-o zonă cu risc crescut (de exemplu, nordul Europei, nordul SUA, sudul Canadei, sudul Australiei sau Noua Zeelandă), dar se mută într-o zonă cu risc redus (de exemplu, Asia, America Latină, Orientul Mijlociu) înainte de vârsta de 15 ani, acea persoană va avea un potențial de risc redus. În mod analog, persoanele de origine japoneză care trăiesc în SUA sunt mai susceptibile să dezvolte SM decât cele care trăiesc în Japonia<sup>21</sup>.

Unele grupuri etnice prezintă frecvențe disproporționat de mici de incidență a SM, de ex. maltezii, inuiții, laponii, siberienii, românii maghiari și central-asiaticii<sup>15</sup>.



SM afectează rasa caucaziană într-o mai mare măsură decât alte rase. Potențialul de a dezvolta SM poate fi determinat la o vârstă timpurie.

### 2.5.2 Vârsta

Deși SM poate să apară la orice vârstă, vârsta medie la diagnosticare este aproximativ 30 de ani la nivel mondial. SM în copilărie este rar întâlnită (~5% din cazuri), iar prezentarea pediatrică constă în general în recidive ale simptomelor senzoriale. Peste 90% din populația pediatrică cu SM are SMRR. Evoluția bolii este în general mai lentă decât la adulți, dar pot



totuși surveni dizabilități grave în tinerețe. Nu este clar de la debutul simptomelor care dintre copii vor ajunge să dezvolte SM<sup>22</sup>.



Vârsta medie la diagnosticare este de aproximativ 30 de ani la nivel mondial.

### 2.5.3 Sexul

Asemenea majorității bolilor autoimune, SM afectează predominant femeile. Raportul dintre femei și bărbați cu SM este aproximativ 2:1. Această situație corespunde probabilității mai ridicate în rândul femeilor de a avea boli autoimune, mai ales în anii fertili. Femeile din zonele cu risc ridicat au un risc pe durata vieții de 1 la 200<sup>23</sup>. Mai mult, simptomele SM sunt afectate de fluctuațiile hormonale normale din timpul ciclului menstrual<sup>24</sup>. Singura excepție o reprezintă SMPP, în cazul căreia nu există preponderență a populației feminine. Totuși, atunci când este prezentă, SM tinde să aibă o manifestare mai severă în cazul bărbaților, iar sexul masculin este în mod tipic asociat cu un prognostic mai nefavorabil<sup>25</sup>.



SM tinde să aibă o manifestare mai severă în cazul bărbaților, iar sexul masculin este în mod tipic asociat cu un prognostic mai nefavorabil.

Se știe că hormonii sexuali joacă un rol central ca modulatori ai răspunsului imun în cazul bolilor autoimune. Aplicarea terapiei de substituție hormonală poate fi asociată cu un risc mai redus de SM – indicând că hormonii sexuali pot avea un rol în reducerea ratei de recidivă constatată în timpul sarcinii și în creșterea acesteia observată după naștere. Sunt necesare mai multe studii pentru a determina relația exactă dintre SM și dezechilibrele hormonale.

### 2.5.4 Factorii genetici

Unele dintre variațiile geografice ale acestei boli ar putea fi rezultatul unei predispoziții genetice. Studiile care au vizat membrii ai aceleiași familii și [studiile pe gemeni](#) au arătat că există o componentă genetică puternică ce stă la baza etiologiei sclerozei multiple. Rata de SM în cadrul familiei unui individ afectat de această boală este mai ridicată decât ar fi de așteptat în mod aleatoriu. Prevalența bolii în rândul rudelor de gradul întâi ale persoanelor afectate este de 20 până la 40 de ori mai mare decât în cazul populației generale<sup>20</sup>. Totuși, această situație nu poate fi pusă în totalitate pe seama factorilor genetici, deoarece majoritatea membrilor unei familii au un mediu și stil de viață similar.



20% din persoanele cu SM au un istoric familial pozitiv.

#### Studiile pe gemeni

Teoretic, dacă genele ar purta responsabilitatea exclusivă în determinarea riscului de a dezvolta SM, atunci, în mod implicit, dacă un geamăn monozigot ar fi diagnosticat cu SM, ar exista o probabilitate de 100% ca și celălalt geamăn să dezvolte boala. În fapt, lucrurile nu stau așa. În cadrul unui studiu canadian care a vizat perechi de gemeni, Sadovnick et al. au urmărit grupul de studiu timp de 7,5 ani<sup>30</sup>. Ei au descoperit că rata de concordanță este de aproximativ 30% în cazul gemenilor monoziگوٹي, contrastând cu rata în cazul gemenilor dizigoți, care este de aproximativ 4,7%. Rata în cadrul acestui din urmă grup este aproximativ aceeași cu riscul în cazul fraților/surorilor care nu sunt gemeni.

Studii recente au scos în evidență faptul că gemenii monoziگوٹي s-ar putea să nu fie totuși identici din punct de vedere genetic sau epigenetic<sup>31</sup>. Baranzini et al. au analizat secvența genomului în cazul unei perechi de gemeni monoziگوٹي care nu corespundeau din

punctul de vedere al sclerozei multiple și au examinat de asemenea metilarea ADN-ului și expresia genică în genom<sup>32</sup>. Nu s-a constatat nicio diferență constantă în cadrul secvenței de ADN, al metilării ADN-ului sau al expresiei genice între gemenii afectați și neafectați. Rezultatele obținute sugerează că mediul este factorul determinant-cheie al discordanței dintre gemeni. S-a ajuns astfel la concluzia că până la 75% din cazurile de SM se datorează unor factori non-genetici<sup>33,34</sup>.

Una din cele mai frecvente întrebări adresate de persoanele nou-diagnosticate cu SM este: „**SM se moștenește?**”. În cadrul consilierii acordate persoanelor cu MS și rudelor acestora trebuie explicat faptul că riscul pentru rudele de gradul întâi ale persoanelor cu SM riscul este mai mare decât pentru rudele de gradul al doilea. În general, frații/surorile au cel mai înalt risc, ajustat în funcție de vârstă, urmând apoi părinții, apoi copiii, apoi unchii, mătușile și verii<sup>26</sup> (Figura 4).

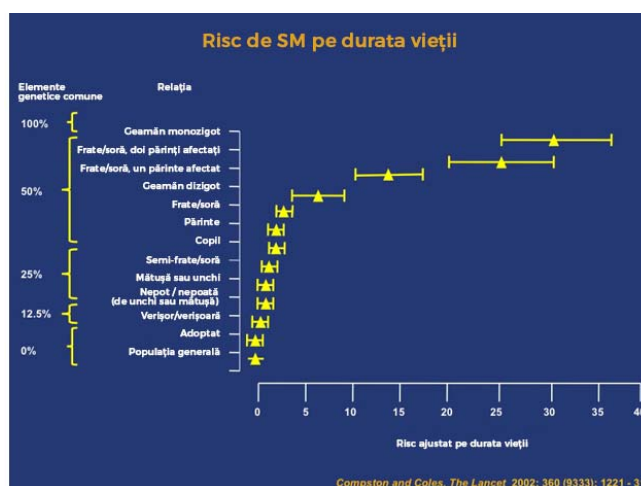


Figura 4 – Riscul de SM pe durata vieții

#### „SM se moștenește?”

Un studiu din Marea Britanie a examinat riscurile de a dezvolta SM la rudele de gradul întâi și doi ale unui pacient cu SM și a raportat următoarele date<sup>27</sup>:

Soră = 4,4%  
Frate = 3,2 %  
Părinte = 2,1 %  
Copil = 1,8 %

Dacă ambii părinți au SM, riscul pentru copiii lor este mai ridicat, apropiindu-se de 20%.



Riscul pentru rudele de gradul întâi ale persoanelor cu SM este mai ridicat decât riscul rudelor de gradul al doilea.

Anumiți markeri genici specifici au fost identificați drept posibile gene cauzatoare pentru SM, deși caracterul constant al acestora în cadrul întregii populații cu SM rămâne încă să fie stabilit. Pacienții pot solicita consiliere pe probleme de genetică dacă își propun să întemeieze o familie, însă, dată fiind complexitatea geneticii și interacțiunea dintre factorii genetici și de mediu, screening-ul sau consilierea genetică sunt dificile. La ora actuală nu este disponibilă nicio testare genetică pentru SM. Există o corelație între anumite alelele de antigen uman leucocitar (HLA), cum ar fi HLA-DR2, și apariția SM<sup>28</sup>. E posibil ca și alte gene non-HLA să joace un rol în predispoziția la SM.

SM nu este o boală exclusiv ereditară, după cum arată datele referitoare la gemeni. Rata de concordanță mai ridicată în cazul gemenilor monoziagoți (25-34%) față de cea în cazul gemenilor dizigoți (2-5%) indică un nivel ridicat de heritabilitate. Diverse studii genetice au analizat riscul ocurenței bolii în rândul membrilor familiei unei persoane afectate. Astfel, persoanele identice din punct de vedere genetic (gemenii monoziagoți) prezintă riscul cel mai ridicat (~25-34%), iar cei fără relație genetică (populația generală) prezintă riscul cel mai scăzut (~0,1-0,2% în zone cu risc ridicat). Persoanele adoptate au un risc comparabil cu cel al populației generale, ceea ce arată că faptul că se trăiește alături de o persoană afectată nu are practic niciun efect asupra predispoziției la boală în absența unei relații biologice<sup>7,26</sup>. Cercetătorii au ajuns la concluzia că atât predispoziția genetică, cât și influențele mediului afectează evoluția și manifestările clinice ale SM<sup>29</sup>.



Predispoziția genetică și influențele mediului afectează dezvoltarea și manifestările clinice ale SM.

Deoarece nu există teste care să evalueze predispoziția genetică a persoanelor cu SM, este dificilă consilierea pacienților care doresc să cunoască în ce măsură riscă să transmită boala copiilor lor. Cel mai bun lucru pe care îl putem face este să evaluăm istoricul familiei și să arătăm empatie.

### 2.5.5 Vitamina D

Un alt factor despre care se crede că ar contribui la SM este prezența Vitaminei D în corp, din dietă sau activată de lumina soarelui<sup>35</sup>. S-au observat în mod repetat zone de gradare geografică asociate cu SM, ratele de prevalență a bolii crescând odată cu latitudinea – i.e., odată cu depărtarea de ecuator.

Ipoteza igienei - părerea conform căreia viața noastră modernă, în condiții de trai ultra-curate, induce o hiper-reactivitate a sistemului imunitar – ar putea de asemenea să joace un rol, deoarece distribuția geografică a bolii corespunde cu localizarea celor mai dezvoltate țări ale lumii<sup>37</sup>.

### 2.5.6 Rolul stresului în SM

Concepția conform căreia stresul ar putea declanșa recăderi ale SM a apărut cu mult timp în urmă și a fost confirmată de studiile realizate mai recent. De exemplu, s-a constatat o creștere semnificativă a recidivelor SM în cazul pacienților care trăiesc în zone de război.

### 2.5.7 Fumatul și SM

S-a constatat că fumatul joacă un rol determinant în SM. Studiile epidemiologice au arătat că fumatul crește riscul de SM cu 40-80%<sup>39</sup>. Copiii expuși la fum de țigară (i.e. fumatul pasiv) au de asemenea un risc ridicat să dezvolte SM – și, cu cât expunerea este de mai lungă durată, cu atât riscul este mai ridicat<sup>39</sup>. În ceea ce privește posibilitatea ca fumatul să fie un factor determinant al transformării SMRR în SMSP, datele disponibile sunt contradictorii.

În rândul persoanelor cu SM, fumatul este asociat cu un nivel crescut de dizabilitate, cu un număr mai mare în ceea ce privește creșterea leziunilor T2 și T1, cu un volum mai mare al leziunilor și cu o atrofie cerebrală mai pronunțată<sup>40</sup>.

### 2.5.8 Factori virali

Mai multe studii sugerează că SM și exacerbările asociate acesteia sunt asociate cu infecții virale și microbiene<sup>41</sup>. De exemplu, o recidivă s-ar putea declanșa ca urmare a unei infecții virale, cum ar fi o infecție a căilor respiratorii superioare<sup>42</sup>. Au fost menționați mai mulți factori declanșatori virali, cum ar fi paramixovirusul, coronavirusul, virusul Epstein-Barr, herpes zoster, virusul herpes simplex, virusul herpetic uman, pojarul și rubeola<sup>43</sup>.

#### **Vitamina D**

Efectele vitaminei D asupra sistemului imunitar și asupra SNC sunt tot mai bine înțelese la ora actuală, ca și efectele fundamentale ale vitaminei D în SM. Studiile experimentale au arătat că metabolitul biologic activ pe care îl reprezintă vitamina D este capabil să transforme compoziția celulelor T într-o stare mai anti-inflamatoare și mai bine stabilizată<sup>36</sup>. Distribuția geografică a SM poate fi așadar explicată prin ipoteza vitaminei D.



#### **Sfaturi de îngrijire**

Cum ați putea descrie unei persoane care tocmai a fost diagnosticată teoriile actuale despre cauzele SM?

Cum puteți verifica dacă persoana respectivă a înțeles informațiile pe care i le-ați oferit?

Există mai multe teorii despre cauzele SM, iar pacienții nou-diagnosticați vor adesea să știe „Cum am ajuns să sufăr de această boală?”. Acest lucru este important de explicat, deoarece fără o înțelegere clară, ei adesea neagă faptul că au boala și pot opta să nu o trateze cu terapii pentru modificarea bolii. Atât factorii de mediu, cât și cei genetici contribuie la etiologia SM, iar factorii genetici contribuie de asemenea la predispoziția pentru SM. SM este prevalentă mai ales în cazul populațiilor din Europa de nord și al descendenților acestora. Nu există o cauză unică, iar boala are un caracter multifactorial – incluzând predispoziția genetică, factorii de mediu, expunerea virală și posibile interacțiuni hormonale.

SM îi afectează pe caucazieni într-o mai mare măsură decât alte rase. Potențialul de a dezvolta SM poate fi determinat încă din copilărie. Persoanele născute în zone cu risc ridicat (de ex., nordul Europei, nordul SUA), dar care se mută apoi în zone cu risc redus (de ex., America Latină, Orientul Mijlociu) înainte de a împlini vârsta de 15 ani vor dobândi un potențial mai redus de risc. Deși SM poate să apară la orice vârstă, vârsta medie la diagnosticare este de aproximativ 30 de ani la nivel mondial. Poate să apară și la copii și la vârstnici. Asemenea majorității bolilor autoimune, SM afectează preponderent femeile.

Anumite variații geografice ale bolii pot fi rezultatul unei predispoziții genetice. Prevalența acestei boli în rândul rudelor de gradul întâi al persoanelor afectate este de 20 până la 40 de ori mai mare decât în cazul populației generale. Totuși, această situație nu poate fi pusă în totalitate pe seama factorilor genetici, deoarece majoritatea membrilor unei familii au un mediu și stil de viață similar. Anumiți markeri genici specifici au fost identificați drept posibile gene cauzatoare pentru SM, deși caracterul constant al acestora în cadrul întregii populații cu SM rămâne încă să fie stabilit.

Un alt factor despre care se crede că ar contribui la SM este prezența Vitaminei D în corp, din dietă sau activată de lumina soarelui. S-au observat în mod repetat zone de gradare geografică asociate cu SM, ratele de prevalență a bolii crescând odată cu latitudinea – i.e., odată cu depărtarea de ecuator. S-a constatat că fumatul joacă un rol determinant în SM. Studiile epidemiologice au arătat că fumatul crește riscul de SM cu 40-80%. Mai multe studii sugerează că SM și exacerbările ce o însoțesc sunt asociate cu infecții virale sau microbiene.

Asistentele medicale trebuie să examineze informațiile alături de pacient și membrii familiei acestuia. Trebuie acordată o atenție specială oricăror întrebări specifice pe care ei le-ar putea avea, cum ar fi istoricul de SM în familie. Toate aceste informații pot fi analizate atunci când se

poartă o discuție despre tratamentele pentru modificarea bolii. Pacienții pot fi rugați să repete cu propriile cuvinte modul în care au înțeles cauzele bolii.

## 2.6 Rezumat



- SM este cea mai frecventă afecțiune neurologică cronică în rândul adulților tineri.
- Tinde să fie mai frecventă în țările aflate mai departe de ecuator.
- Rasa, sexul, factorii genetici și de mediu pot influența incidența bolii.
- SM este clasificată în general în patru tipuri principale (SMRR, SMSP, SMPP și SMPR), însă prognosticul variază considerabil de la un pacient la altul.



### Obiectiv de învățare și reflecție

Cum se corelează cunoașterea pe care o am cu privire la factorii ce contribuie la SM cu competențele mele de Asistent SM?

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3 Înțelegerea cauzelor SM

#### 3.1 Lecturi recomandate pentru această secțiune



Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 8th Edition. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.

Herlihy B. Nervous system: nervous tissue and brain. In: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

Hauser SL (ed.). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York, NY: McGraw Hill; 2006

#### 3.2 Introducere



O cunoaștere adecvată a fiziopatologiei SM este importantă pentru Asistenții SM, deoarece una din cele mai frecvente întrebări pe care o adresează persoanele care suferă de SM este „Ce anume a cauzat această boală?”. Este așadar important să le puteți oferi un răspuns clar, care să-i ajute pe pacienți să aibă o mai bună înțelegere a stării lor de sănătate și să le furnizeze un fundament pentru a înțelege raționamentele ce stau la baza tratamentului pe care îl urmează, atât în ceea ce privește medicația prescrisă, cât și atât de importantul auto-management care li se va recomanda.



O cunoaștere adecvată a fiziopatologiei SM este importantă pentru Asistenții SM, deoarece una din cele mai frecvente întrebări pe care o adresează persoanele care suferă de SM este „Ce anume a cauzat această boală?”

Fiziopatologia SM include de asemenea mecanisme ce stau la baza inflamației și degenerării sistemului nervos ce survin în mod tipic în SM. Acest lucru are implicații practice în ceea ce privește utilizarea tratamentelor pentru modificarea bolii care sunt disponibile la ora actuală, precum și eforturile prezente și viitoare din domeniul cercetării. Această cunoaștere oferă un cadru pentru o selecție rațională a tratamentului, ajută la anticiparea răspunsului și contribuie la înțelegerea evenimentelor adverse, dacă acestea se produc.

#### 3.3 Obiective de învățare

După parcurgerea acestei secțiuni, veți putea să:



- Descrieți structura sistemului nervos și modul în care funcționarea acestuia este deteriorată de SM.
- Explicați funcția sistemului imunitar și modul în care rolul acestuia este perturbat de SM.

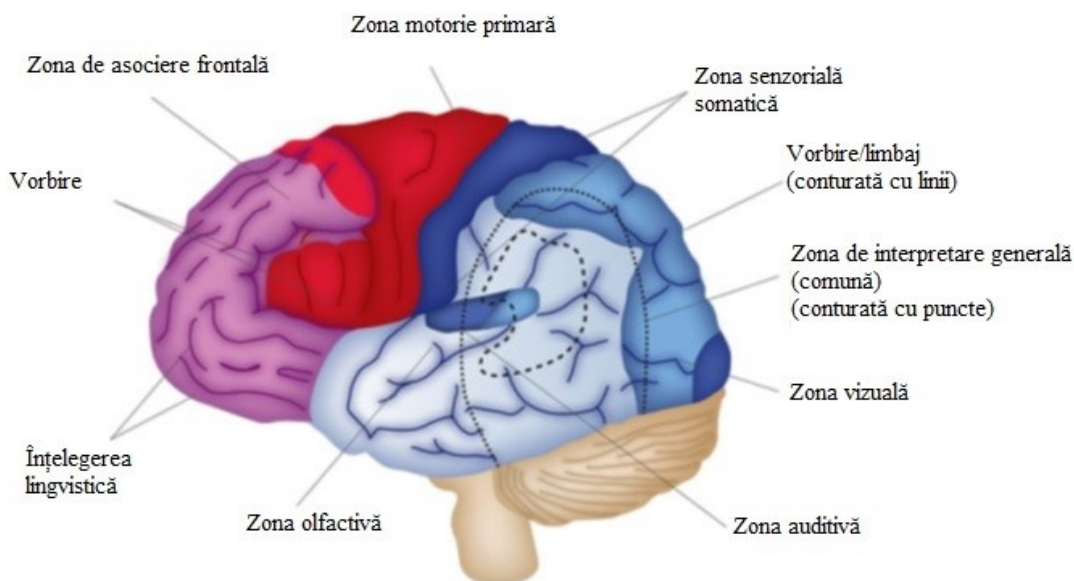
### 3.4 Structura de ansamblu a sistemului nervos sănătos

Sistemul nervos este împărțit în două componente esențiale:

- sistemul nervos central (SNC)
- sistemul nervos periferic (SNP): acesta este alcătuit din nervii din afara creierului și măduvei spinării.

**SNC** este alcătuit din creier și măduva spinării, plus nervul optic. Este sistemul principal de control și coordonare al corpului, care primește și procesează date și dispune răspunsurile. Creierul cuprinde patru zone principale:

**Emisferele cerebrale**, care sunt responsabile pentru funcțiile superioare ale creierului, cum ar fi vorbirea, memoria, logica, emoțiile, conștiința, interpretarea și procesarea senzațiilor și mișcările voluntare. Corpurile celulelor neuronale (soma) care sunt implicați în aceste funcții superioare sunt localizate în zona exterioară nemielinizată de substanță cenușie a creierului numită **cortexul cerebral**. Acesta este alcătuit din câteva sute de miliarde de neuroni și constituie locul unde se produce procesarea informației. Substanța albă mielinizată este formată din aglomerări compacte de fibre nervoase care transportă impulsurile electrice la cortex. Substanța albă asigură comunicarea între diferitele zone ale substanței cenușii și între substanța cenușie și restul corpului (a se vedea *Figurile 5 și 6*).



*Figura 5 - Regiunile funcționale ale emisferei stângi.*



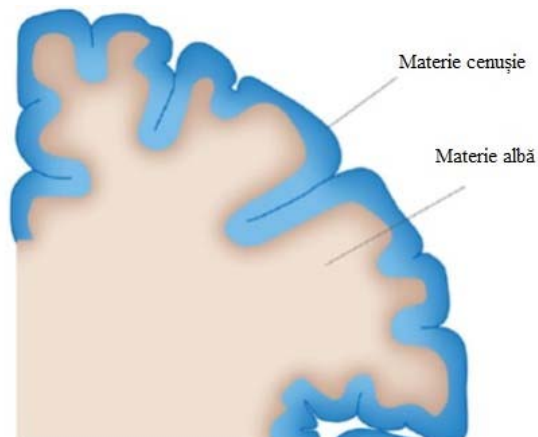


Figura 6 - Cortexul cerebral

**Diencefalul** este localizat în partea superioară a trunchiului cerebral, acoperit de emisferele cerebrale. Este alcătuit din:

- **talamus**, o stație de transmisie pentru **pentru circuitele senzitive cât și pentru cele motorii**
- **hipotalamus**, care reglează temperatura corpului, echilibrul hidric și metabolismul.

**Epitalamusul**, care conține epifiza și plexul coroid – un nod de capilare de la care pornește lichidul cefalorahidian.

**Trunchiul cerebral**, care controlează, printre altele, funcțiile esențiale ale organismului, cum ar fi respirația, presiunea arterială, înghițirea și vărsăturile.

**Cerebelul**, care coordonează activitatea musculo-scheletală și controlează echilibrul (vezi Figura 7).

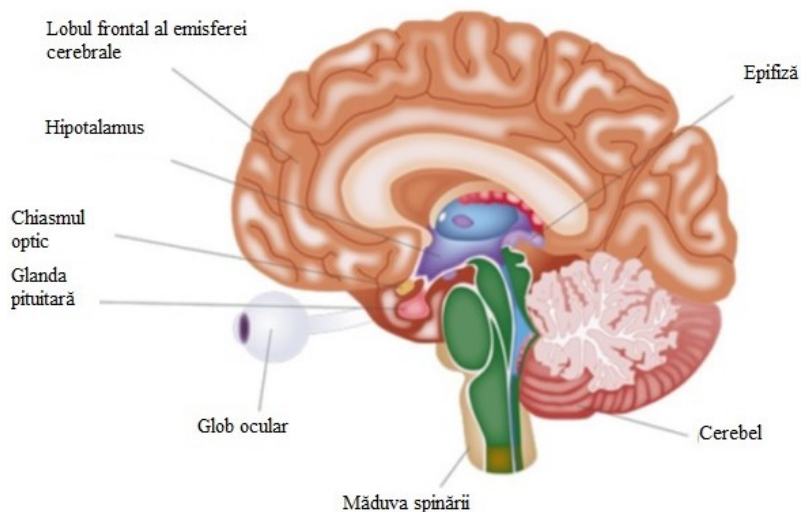
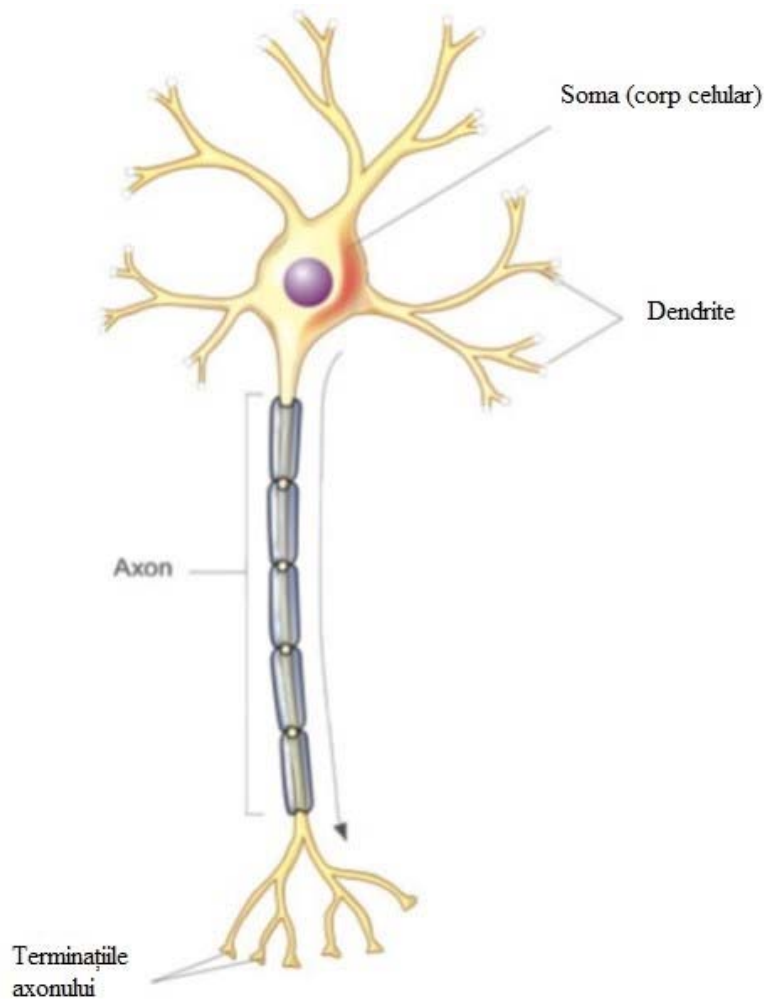


Figura 7 - Trunchiul cerebral, telencefalul și cerebelul (chiasma optică)

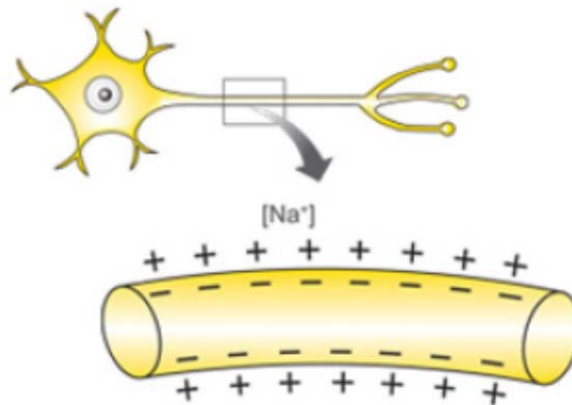
Un **neuron** este alcătuit din soma, sau corpul principal al celulei, care conține nucleul și alte structuri celulare și constituie centrul metabolic al celulei (*a se vedea Figura 8*). De la celulă există două procese sau fibre ca niște brațe care pot ajunge și la un metru lungime. Aceste fibre sunt de două tipuri:

- Dendrite, care recepționează semnalele electrice de la celulele învecinate
- Axonii, care generează, transmit și propagă semnalele la neuronul următor.

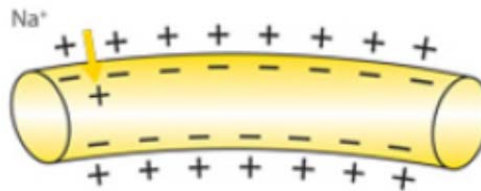


*Figura 8 – Diagrama unui neuron*

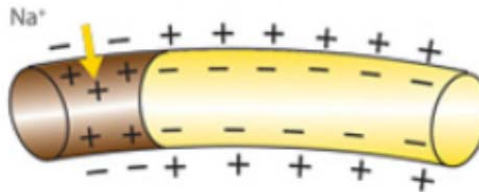
Informația este transmisă de-a lungul unui neuron prin semnale electrice (*a se vedea Figura 9*). Aceste semnale implică o serie de evenimente (în principal mișcarea de ioni, mai ales sodiu ( $\text{Na}^+$ ) și potasiu ( $\text{K}^+$ ), care fac ca sarcina electrică din interiorul celulei să se mute din starea ei pozitivă depolarizată înapoi în cea negativă de repaus. Undele rezultante de activitate electrică sunt cunoscute ca potențiale de acțiune.



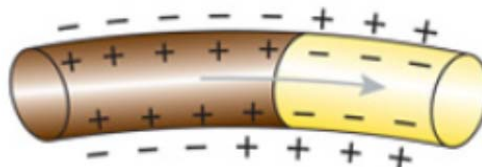
a. Potențial de repaus: fața membranei este ușor încărcată pozitiv;  $\text{Na}^+$  în exterior,  $\text{K}^+$  în interior



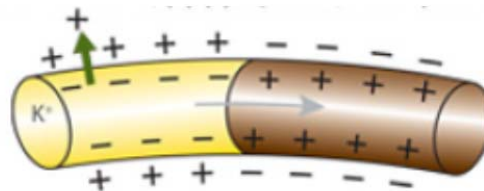
b. Stimul: inițiază depolarizarea locală a membranei; permeabilitatea membranei se modifică;  $\text{Na}^+$  pătrunde în celulă



c. Stimul puternic: polaritatea membranei este inversată; potențialul de acțiune este inițiat



d. Propagare: depolarizarea membranei alterează permeabilitatea membranei adiacente; (b)-(c) se repetă; potențialul de acțiune este propagat



e. Repolarizare: prin difuzia de ioni prin permeabilitatea alterată a membranei.

Figura 9 – Impulsul nervos

Sosirea impulsului nervos la terminația unui axon stimulează emisia de neurotransmițători în fanta sinaptică dintre noi neuroni. Neurotransmițătorii difuzează apoi prin fisura sinaptică, se leagă de receptori și stimulează dendritele celui de-al doilea neuron. În felul acesta semnalul nervos se propagă atât prin mijloace electrice, cât și chimice, în interiorul și între celule.



Un semnal nervos se propagă atât prin mijloace electrice, cât și chimice, în interiorul și între celule.

Axonii sunt izolați de **teaca de mielină**, asemenea stratului de plastic care înconjoară miezul metalic al unui cablu electric. Acest lucru împiedică disiparea semnalului electric pe lungimea axonului. Tecile sunt formate din celule care apar exclusiv în SNC, numite *oligodendrocite*, care se înfășoară în jurul mai multor axoni – până la 60 de axoni diferiți în același timp. Tecile de mielină sunt întrerupte de o serie de intervale libere de-a lungul fiecărui axon, numite Noduri Ranvier, unde mielina lipsește. Nodurile Ranvier reprezintă mijloacele prin care impulsurile electrice nervoase sunt conduse rapid prin axon – ele permit potențialelor de acțiune să sară de la un nod la altul într-un ritm accelerat.

Mielina este o glicoproteină (o proteină de care sunt atașate molecule de carbohidrați) și este recunoscută ca atare de componentele sistemului imunitar. În SM, mielina este atacată de propriul sistem imunitar al pacientului și este compromisă, având ca rezultat leziuni denumite plăci. Teaca de mielină este astfel distrusă, iar semnalul electric este scurt-circuitat. Inițial, teaca de mielină este reparată (reprezentând baza remisiei din stadiile timpurii ale unor tipuri de SM), dar, în cele din urmă, teaca de mielină cedează, iar axonii sunt atacați și secționați. Acest lucru se asociază cu creșterea gradului de dizabilitate.



În SM, mielina este atacată de propriul sistem imunitar al pacientului și este compromisă, având ca rezultat leziuni denumite plăci.

Diferitele tipuri de celule care înconjoară neuronii sunt cunoscute sub denumirea de **celule gliale**.

Creierul și sistemul nervos sunt protejate de substanțele chimice (inclusiv anumite medicamente) și organisme cu potențial toxic de **bariera hematoencefalică**. Aceasta este alcătuită din capilarele cel mai puțin permeabile din organism, căptușite cu celule endoteliale care sunt alăturate aici mai compact decât oriunde altundeva în corp, formând joncțiuni strânse. În plus, pe partea barierei pe care se află SNC, celulele endoteliale sunt acoperite cu o membrană subțire de celule numite *pericite* și de „picioarele” *astrocitelor* (a se vedea Figura 10).

#### **Celulele gliale cuprind:**

##### **Astrocite**

Celulele oferă sprijin și fixare între neuroni și vasele capilare. Ele joacă de asemenea un rol în realizarea schimburilor dintre neuroni și capilare și acționează ca un tampon care protejează neuronul fragil de substanțele toxice din sânge

##### **Microglii**

Aceste celule joacă rol de fagocite (înglobând celule) și sunt imuno-competente. Ele sunt implicate în evoluția mai multor afecțiuni demielinizante, inclusiv SM.

##### **Celule ependimare**

Celule gliale care căptușesc cavitățile creierului și măduvei spinării și ajută la circulația fluidului care formează o pernă protectoare în jurul SNC.



Creierul și sistemul nervos sunt protejate de substanțele chimice și organismele cu potențial toxic de către **bariera hematoencefalică**.

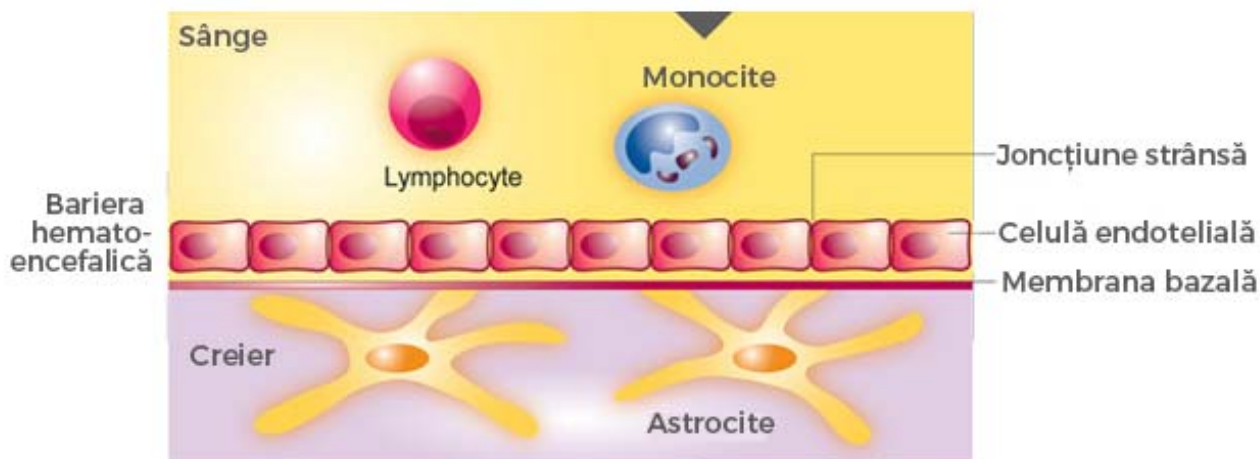


Figura 10 – Diagrama unui vas de sânge din SNC și a celulelor care formează bariera hematoencefalică.

Doar apa, glucoza, aminoacizii esențiali, lipidele și moleculele liposolubile pot trece prin membrana acestor capilare; astfel, hormonii nu trec în mod normal de această barieră, dar compușii liposolubili, cum ar fi alcoolul, anestezicele și anumite medicamente pot trece de bariera hematoencefalică.

### 3.4.1 Structura măduvei spinării

Măduva spinării este extensia lungă a trunchiului cerebral care asigură comunicarea în două sensuri între organism și creier. La oameni, există 31 de perechi de nervi spinali care intră în măduva spinării penetrând coloana vertebrală din corpul înconjurător.

Măduva spinării este alcătuită din substanță cenușie și albă. Substanța cenușie înconjoară canalul central al măduvei, care este plin de lichid cefalorahidian, și are formă de coarne – dorsale și frontale. Nervii pătrund în măduva spinării prin ganglionii rădăcinii dorsale și ventrale, iar neuronii motori intră prin ganglionul rădăcinii ventrale. Este oarecum eronat în textul original. Mai corect : Nervii sunt alcătuiți din fibre motorii care ies din măduvă prin rădăcina ventrală și din fibre senzitive care intră în măduvă prin rădăcina dorsală. Substanța albă este localizată în coloanele posterioare, laterale și anterioare, înconjurând coarnele de substanță cenușie (a se vedea Figura 11).

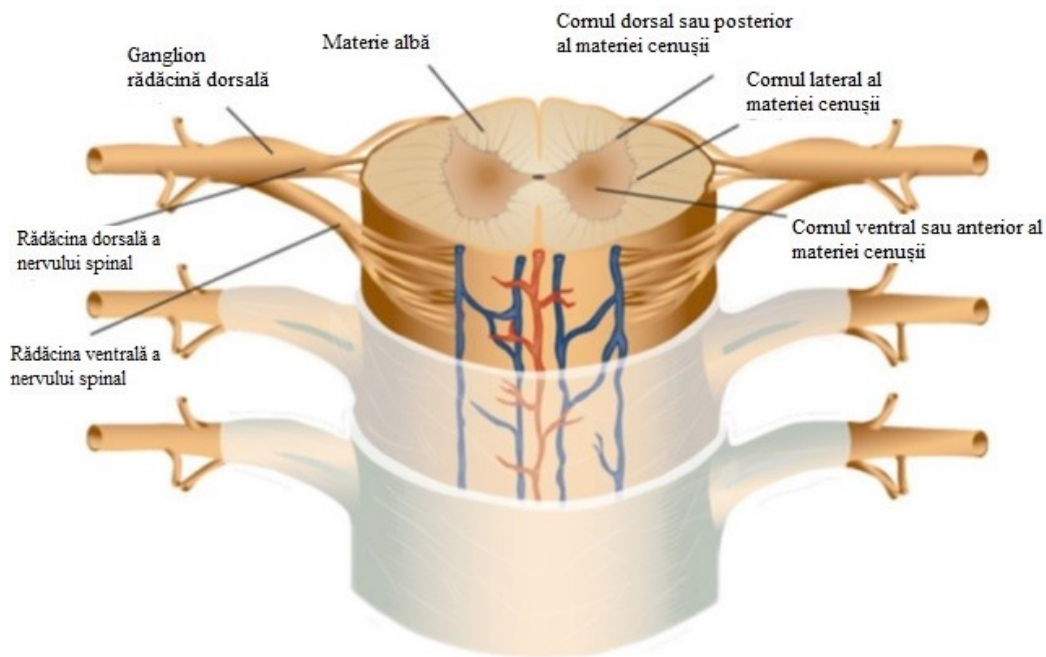


Figura 11 – Diagrama structurii măduvei spinării

### 3.4.2 Rezumat



Sistemul nervos este împărțit în două componente – sistemul nervos central (SNC) și sistemul nervos periferic (SNP). Împreună transmit informații atât fizice cât și cognitive legate de macro- și micro-mediile din și din afara corpului, folosind impulsuri electrice ca dispozitiv de semnalizare.

Teaca ce înconjoară un axon este alcătuită din mielină, și este vitală pentru generarea și propagarea semnalelor electrice de-a lungul fibrelor nervoase. În SM, teaca de mielină este atacată de propriul sistem imunitar al persoanei respective și este distrusă.

### 3.5 Funcția generală a unui sistem imunitar sănătos

Sistemul imunitar este extrem de specializat și este alcătuit din mai multe tipuri diferite de celule și numeroase mecanisme complexe. A evoluat ca mijloc de apărare a organismului împotriva unor amenințări specifice, incluzând microorganisme, anumite molecule, cum ar fi toxinele, și amenințări interne, cum ar fi procesele maligne. Sistemul imunitar:

- Este specific fiecărui antigen – recunoaște proteinele și glicoproteinele de pe membrana unei celule invadatoare
- Este sistemic – componentele sale se găsesc în circulația sistemică.
- Are memorie – odată ce corpul recunoaște un antigen, reține capacitatea de a declanșa răspunsul imunitar împotriva aceluși antigen, în cazul în care apare din nou în organism.



Sistemul imunitar protejează organismul împotriva unor amenințări specifice, incluzând microorganisme, anumite molecule, cum ar fi toxinele, și amenințări interne, cum ar fi procesele maligne.

### 3.5.1 Imunitatea nativă și adaptativă

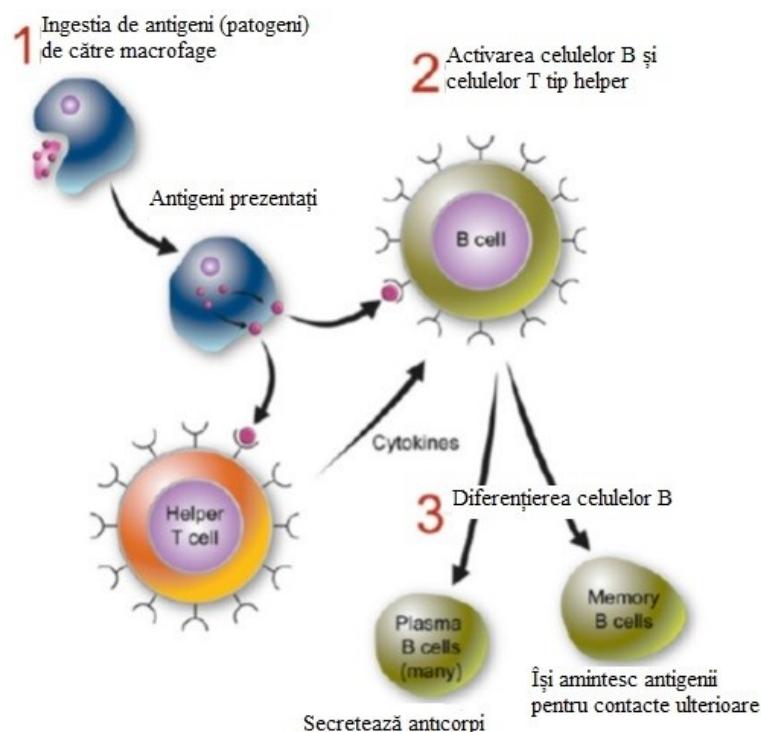
Sistemul imunitar îndeplinește două funcții distincte ce interacționează pentru a apăra corpul împotriva unor organisme și compuși periculoși care pătrund în corp:

- **sistemul imunitar nativ**, mai primitiv (prima linie de apărare non-specifică împotriva infecțiilor cauzate de alte organisme)
- **sistemul imunitar adaptativ**, alcătuit din celule extrem de specializate, sistemice, și procese care elimină sau împiedică evoluția agenților patogeni. Acesta oferă capacitatea de a recunoaște și de a reține agenți patogeni specifici (de a genera imunitate) și de a lansa atacuri și mai puternice de câte ori se confruntă cu un agent patogen.

Toate celulele sistemului imunitar derivă din celulele stem din măduva osoasă. După proliferare ca celule stem nespecializate, ele încep să se specializeze în tipuri de celule limfoide și mieloide.

Celulele limfoide (limfocite T și B) îndeplinesc acțiuni foarte specifice și fac parte din răspunsul imunitar adaptativ.

Celulele limfoide se diferențiază în **celule B** sau **celule T**, depinzând dacă sunt produse în măduvă (celule B) sau sunt produse în măduvă și migrează în timus, unde se maturizează (celule T). Fiecare prezintă un tip de receptor unic la suprafață și astfel recunosc numai un tip specific de antigen (a se vedea Figura 12).



**Figura 12** – Răspunsul imunitar umoral



Limfocitele care recunosc „sinele” sunt în mod normal distruse rapid și eficient îndată ce apar. Acest proces eșuează în cazul unei afecțiuni autoimune.

### Celulele B

Celulele B migrează în splină, ganglionii limfatici și în țesutul limfoid asociat mucoaselor (MALT). Ele sunt responsabile cu producerea și secreția de anticorpi. Se pot diferenția în celule B plasmatică, care produc anticorpi ca răspuns la provocarea antigenului, și celule B cu memorie (care poartă anticorpul sau receptorul pentru un antigen specific, format după prima expunere la respectivul antigen). Atunci când sunt stimulate de o a doua expunere la antigen, celulele B cu memorie declanșează un răspuns imun mai rapid și mai eficient decât celula B care nu a fost expusă anterior.

### Celulele T

Celulele T se maturizează în timus și apoi se concentrează în organele limfoide secundare, unde se diferențiază în celule T citotoxice (cunoscute și ca celule T CD8<sup>+</sup>) sau celule T Helper (cunoscute și ca celule T CD4<sup>+</sup>). Celulele T sunt stimulate de macrofagele care au înglobat celulele sau virusurile invazive, le-au digerat parțial și apoi au prezentat diverse părți ale elementului invaziv pe suprafața lor celulară, alături de un marker celular propriu din complexul major de histocompatibilitate (MHC). Acest lucru stimulează celulele T citotoxice să reacționeze, eliberând substanțe chimice toxice pentru a ucide celulele infectate. Celulele T citotoxice stimulează de asemenea celulele T să se diferențieze în:

- Celule T killer (ucid celulele care emit antigenii pentru care sunt specifice)
- Celule T helper (stimulează celulele T și B, ucid antigenii)
- Celule T supresoare (inhibă celulele T și B și reduc răspunsul imun atunci când atacul s-a încheiat)
- Celule T cu memorie (își amintesc antigenii pentru contacte viitoare)

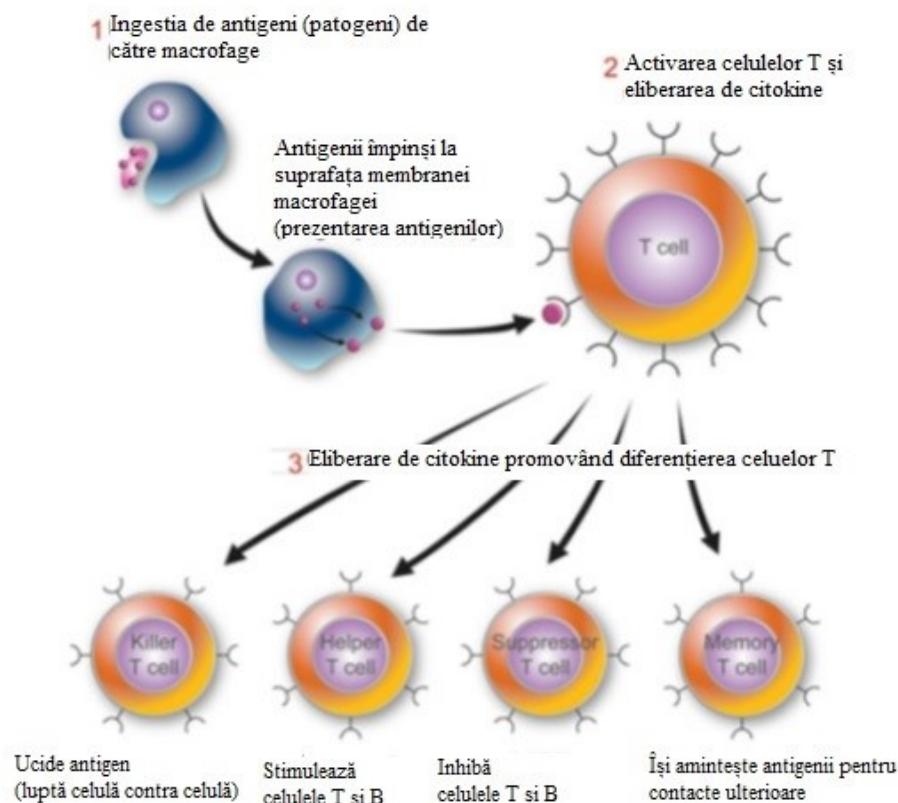


Figura 13 – Răspunsul imun celular

### 3.5.2 Imunitatea nativă

Celulele mieloide răspund în mod prompt și non-specific la infecții, formând răspunsul imunitar nativ.

Sistemul imunitar nativ este un mecanism de apărare determinat genetic, non-specific, care asigură o barieră imediată împotriva infecției. Aceștia îi lipsesc specificitatea și memoria, și nu conferă o imunitate pe termen lung sau protectoare. Cu toate acestea, joacă un rol vital în activarea sistemului imunitar adaptativ prin procesul de prezentare a antigenelor.

Mediatorii celulari ai sistemului imunitar nativ sunt fagocitele (monocite, macrofage, celule dendritice și granulocite) și celulele natural killer (NK); componentele solubile sunt proteine complementare și citokine, printre altele.

### 3.5.3 Imunitatea adaptativă

Există două tipuri de răspuns imun specific adaptativ: răspunsul imun umoral și răspunsul celular. Celulele T sunt mediatori eficienți ai răspunsului celular, în timp ce anticorpii secretați de celulele B sunt efectoare ale răspunsului umoral.

#### Imunitate celulară sau mediată celular

Aici celulele albe sunt angajate în activitatea imunitară. În principal sunt implicate limfocitele, dintre care unele acționează direct prin distrugerea celulelor străine, sau indirect eliberând mediatori chimici care intensifică răspunsul inflamator sau activează celule pentru a distruge invadatorii.

#### Imunitate umorală

Sistemul imunitar acționează în principal prin producerea de anticorpi împotriva antigenilor. Anticorpii sunt molecule produse de limfocitele B și circulă în sânge și limfă. Fiecare se atașează de antigenii expuși de bacteriile invadatoare, de viruși și alte organisme, determinând fie inactivarea acestora, fie facilitarea distrugerii lor de către celulele sistemului imunitar.



### Sfat de îngrijire

Cum ați descrie funcționarea sistemului imunitar unei persoane care suferă de SM?  
O bună cunoaștere a fiziopatologiei SM este importantă, deoarece una din cele mai frecvente întrebări pe care le adresează persoanele cu SM este „Ce a cauzat boala?”

În mod normal, încep prin a da explicații despre sistemul nervos și despre împărțirea acestuia în două componente esențiale:

- sistemul nervos central (SNC)
- sistemul nervos periferic (SNP): care este alcătuit din nervii aflați în afara creierului și a măduvei spinării.

SNC este alcătuit din creier și măduva spinării, plus nervul optic. Este sistemul principal de control și coordonare al corpului, care primește și procesează date și dispune răspunsurile. SNC este alcătuit din mai multe tipuri de celule, incluzând neuronii. Neuronii sunt celulele care trimit mesajul de la creier la corp și înapoi. Neuronii sunt formați din corpul celulei și axon, care este ca o coadă lungă. Axonul este adesea acoperit de un înveliș protector numit mielină. În SM, mielina este atacată de propriul sistem imunitar al pacientului și este compromisă, rezultând astfel leziuni întărite denumite plăci. Atunci când mielina este deteriorată, și axonii pot fi distruși. Aceste zone de deteriorare sunt adesea vizibile în timpul scanării IRM, și multe produc simptomele SM.

Sistemul imunitar ne protejează de agenți patogeni și răspunde la agresiuni. Sistemul imunitar normal poate recunoaște o mare varietate de agenți patogeni, poate să își lase neatins propriul țesut, și să își amintească o expunere anterioară la un agent patogen străin. Totuși, în cazul unor anomalii ale sistemului nervos, celulele imunitare, cum ar celulele T și B, vor distruge în

mod eronat propriile țesuturi ale individului. Acesta este cazul afecțiunilor autoimune, cum este și SM. Cercetările efectuate arată că SM este o consecință a unui răspuns autoimun anormal la mielină, răspuns care se dezvoltă după expunerea la unii agenți de mediu, a unor persoane predispuse genetic. Efectele combinate ale acestui răspuns autoimun produc demielinizarea, distrugerea axonilor și cicatrizarea, ceea ce explică leziunile noi ale creierului și măduvei care se pot observa la IRM la persoanele cu SM.

### 3.5.4 Rezumat



- Sistemul imunitar ne protejează de patogeni și răspunde la agresiune. Are mai multe caracteristici importante: diversitate, specificitate, capacitatea de a distinge sinele de non-sine și memorie.
- Sistemul imunitar normal poate recunoaște o mare varietate de agenți patogeni, poate să nu se atingă de propriul țesut, și să își amintească expunerea anterioară la un agent patogen străin și răspunsurile corespunzătoare.
- Unele celule T și B au capacitatea de a reacționa la auto-antigene. Un sistem imunitar care funcționează normal păstrează aceste celule imunitare autoreactive sub control, astfel încât acestea să nu declanșeze răspunsuri nedorite.
- Totuși, dacă sistemul imunitar este dereglat, toleranța la anumite auto-antigene poate fi perturbată, iar celulele autoreactive T și B vor distruge în mod eronat propriile țesuturi ale individului. Acesta este cazul afecțiunilor autoimune, cum este și SM.

### 3.6 Fiziopatologia SM

Nu se cunoaște cauza SM, dar se pare că afecțiunea apare atunci când sistemul imunitar este incapabil să distingă între auto-antigene și antigenele străine. Unele cercetări afirmă că SM este o consecință a unui răspuns autoimun anormal la mielină, răspuns care se dezvoltă după expunerea la unii agenți de mediu a unor persoane cu predispoziție genetică<sup>44</sup>.



Cercetările efectuate arată că SM este o consecință a unui răspuns autoimun anormal la mielină, răspuns care se dezvoltă după expunerea la unii agenți de mediu a unor persoane predispuse genetic<sup>44</sup>.

Atunci când se declanșează răspunsul imun, există o activare periferică a celulelor T, iar aceste limfocite activate ies din ganglionii limfatici și migrează prin bariera hematoencefalică (BBB – *blood-brain barrier*) în SNC. Odată ajunse în SNC, aceste celule sunt reactivate și stimulează producția de citokine inflamatoare care deteriorează BBB și componentele SNC.

Efectele combinate ale acestui răspuns autoimun produc demielinizarea, distrugerea axonilor și cicatrizarea, ceea ce explică leziunile nou-evolutive craniene și spinale care se pot observa la IRM la persoanele cu SM<sup>44</sup>. Degenerarea axonală și secționarea axonală pot duce la disfuncții neurologice permanente, iar acest lucru se poate produce timpuriu în evoluția bolii. Această perturbare a transmisiei nervoase și a funcțiilor nervilor cauzează semnele și simptomele senzoriale, motorii și cognitive caracteristice SM. În plus, se poate produce atrofia creierului, despre care se consideră că reflectă deteriorarea ireversibilă a țesutului.

- Este certă o componentă genetică.
- S-au sugerat posibile riscuri legate de mediu.



Această perturbare a transmisiei nervoase și a funcțiilor nervilor cauzează semnele și simptomele senzoriale, motorii și cognitive caracteristice SM.

### 3.6.1 Leziunile specifice sclerozei multiple

Marca patologică a SM este placa<sup>45,46</sup>. Din punct de vedere histologic, leziunile sunt caracterizate prin hiperplazitate, infiltrare limfocitară în jurul vaselor de sânge, pierdere a oligodendrocitelor și a mielinei, deteriorare axonală și edem parenchimatous. Ocazional se poate constata remielinizarea. Leziunile pot apărea oriunde în substanța albă și cenușie a SNC; totuși, majoritatea sunt în profunzime în substanța albă și în măduva spinării.



Marca patologică a SM este placa. Leziunile pot apărea oriunde în substanța albă și cenușie a SNC; totuși, majoritatea sunt în profunzime în substanța albă și în măduva spinării.

Există o preferință pentru formarea de leziuni periarteriolare și perivenulare. Prin urmare, leziunile sunt mai frecvent observate în zone cu vascularizare ridicată, incluzând nervul optic, măduva spinării, zona juxtacorticală și zona periventriculară.

Astfel, simptomele clinice inițiale sunt adesea asociate cu leziuni ale trunchiului cerebral, nervului optic, măduvei spinării sau cerebelului, cauzând nevrită optică, mielită transversă sau sindroame de trunchi cerebral.

### 3.6.2 Principalele procese patologice: Inflamația și neurodegenerarea

Principalele manifestări clinice ale SM constau în recăderi și în progresia bolii, ce duc la o dizabilitate progresivă permanentă.

- Recidivele sunt cauzate de **demielinizarea acută inflamatorie**.
- Progresia reflectă **neurodegenerarea**, incluzând pierderea axonală și glioză (scleroza) cu atrofia cerebrală tot mai accentuată<sup>47-50</sup>.

La un moment dat se credea că succesiunea patologică era inflamația inițială ce cauza demielinizare, urmată de pierderea axonală în stadiile mai avansate ale bolii, ca element secundar al evenimentelor inflamatorii repetate. Însă datele mai recente sugerează că inflamarea și neurodegenerarea se produc în același timp, sau foarte aproape în timp. Această părere este susținută de rezultatele autopsiilor și studiilor IRM, care au dezvăluit că deteriorarea axonală se produce în cele mai timpurii stadii ale SM<sup>14,47,50-52</sup>. Într-adevăr, există date care arată că deteriorarea axonală/neuronală în SM se poate produce în mare parte independent de procesele inflamatorii<sup>52</sup>.



Recăderile sunt cauzate de demielinizarea acută inflamatorie. Progresia reflectă neurodegenerarea, inclusiv pierderea axonală. Datele disponibile sugerează că inflamația și neurodegenerarea se produc în același timp, sau aproape în același timp.

### 3.6.3 Celule implicate în patogeneza SM

Principalele celule implicate în SM sunt celulele T și B. SM pare să fie cauzată de celule T activate specific la mielină, care reacționează cu unul sau mai mulți antigeni din mielină, ducând la formarea leziunilor tipice de demielinizare inflamatorie<sup>46,47,53</sup>.

Această ipoteză este susținută de datele de la animale care au arătat că celulele T autoreactive CD4+ sau CD8+ cauzează demielinizarea SNC. Pătrunderea acestor celule activate din periferie în SNC duce la perturbarea barierei hematoencefalice (BBB – *blood-brain barrier*). În cazul persoanelor predispuse genetic la SM, se presupune că acest proces este inițiat de un element declanșator din mediu, după cum s-a sugerat mai sus (de ex., un agent infecțios)<sup>46, 53</sup>. Acest eveniment inițial poate duce la o suprareglare a adeziunii moleculare pe endoteliul cerebral și spinal (de ex., VCAM-1), permițând transmigratia limfocitelor circulante<sup>46,53</sup>.

Celulele T trebuie să fie activate pentru a intra în SNC și acest proces și evenimentele implicate în penetrarea BBB și deteriorarea ulterioară a țesutului au o mare **complexitate**, necesitând adeziune și reactivare ulterioară după intrarea în SNC:

Deși elementul central al vătămării SNC în SM se concentrează asupra patogenezei mediate de celule T, tot mai multe dovezi arată că și imunitatea umorală are o contribuție<sup>54-56</sup>. Nivelele ridicate de imunoglobuline în LCR au fost constatate de mult timp în cazul persoanelor cu SM<sup>54</sup>. În ultimii ani, s-a sugerat potențialul de demielinizare indus de prezența imunoglobulinelor<sup>54,55</sup>.

**S-au raportat celule B în meningele multor pacienți cu SM**, mai ales cei cu SMSP, ceea ce arată că maturizarea celulelor B poate fi susținută în SNC<sup>56</sup>.

#### Complexitate

Primul pas este activarea periferică a celulelor T care recunosc antigenele din SNC. Pentru ca acest lucru să se întâmple, fragmentul de antigen trebuie să fie prezentat celulei T înglobat în MHC, prezent în celule care prezintă antigene (celule dendritice, monocite, macrofage, celulele microgliale ale SNC și celule B)<sup>44</sup>. Celulele T activate aderă la celulele endoteliale ale BBB (pasul 2). Proteinele solubile deteriorează BBB, ceea ce ajută celulele T să invadeze SNC, unde se reactivează și deteriorează mielina.

Celulele T activate se diferențiază în subseturi cunoscute ca celule helper, care includ:

- Celule helper de tip 1 (Th-1): Citokinele produse includ IL 12, IL 23, INF $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , cu efect distructiv, proinflamator
- Celulele helper de tip 2 (Th-2): Citokinele eliberate includ IL4, IL5 și IL 13, și posibil IL 10, cu efect anti-inflamator, protector.

În SM, se produce un dezechilibru în favoarea unui răspuns Th-1, iar modularea răspunsurilor Th-1 și Th-2 constituie unul din obiectivele tratamentului SM<sup>44</sup>.

#### S-au raportat celule B în meningele multor pacienți cu SM

Potențialele mecanisme prin care acumularea de celule B în SNC poate să contribuie la patogeneza SM includ prezentarea de antigene, producerea de citokine pro-inflamatorii, fixarea complementară și rețelele anti-idiotipice. Există o teorie conform căreia celulele B cu memorie din LCR în cazul pacienților cu SM pot amplifica răspunsurile celulelor T în SNC prin prezentarea de peptide antigenice.



#### Obiectiv de învățare și reflecție

Care este importanța înțelegerii proceselor inflamatorii și neurodegenerative din SM pentru rolul meu de asistent SM?

---

---

---

---

## 4 Relația dintre fiziopatologie și simptomele SM



### 4.1 Obiective de învățare

După parcurgerea acestei secțiuni, veți dobândi o mai bună capacitate de a:

- Descrie cauzele fiziopatologice care se află la baza celor mai comune simptome asociate cu SM.
- Recunoaște faptul că un element central îl reprezintă de inflamația și demielinizarea axonilor, care perturbă circuitul neuronal.
- Înțelege că patologia corticală, adică leziunile focale inflamatorii (leziunile corticale) și atrofia (îngroșarea corticală), pot determina apariția dizabilității cognitive în SM.



### 4.2 Introducere

Persoanele afectate de scleroza multiplă pot prezenta o varietate extrem de largă de simptome. Acest lucru este cauzat, în mare parte, de distribuția aproape întâmplătoare a leziunilor în sistemul nervos central (SNC). Cele mai multe leziuni apar în zone aparent „tăcute” ale creierului și, astfel, nu determină simptome detectabile. Așadar, afecțiunea este mult mai activă decât ar sugera monitorizarea clinică. Majoritatea simptomelor sunt legate de pierderea unor funcții. În timpul recăderilor, acest fapt este cauzat de imposibilitatea efectuării conducției axonale la locul leziunii (leziunilor). Blocarea transmisiei este determinată de demielinizarea locală care împiedică conducția saltatorie. Este de asemenea afectată și de inflamația care contribuie la deficitul neurologic prin modificarea proprietăților celulelor gliale, în special astrocite și microglia. Acest fenomen poate afecta funcția neurologică.

Remisiunile presupun o recuperare a funcției axonului afectat și remielinizare care restaurează conducția axonilor demielinizați. Există de asemenea și o reducere a inflamației. Cu toate acestea, transmisia nervoasă rămâne mai lentă și mai nesigură decât ar fi normal și poate fi ușor afectată de schimbări precum creșterea temperaturii corpului (fenomenul Uhthoff) și de istoricul recent al conducției unui număr mare de impulsuri. Remisiunea este incompletă dacă leziunea a dus la secționarea, și prin urmare, pierderea axonală. Progresia în scleroza multiplă este legată în principal de pierderea axonală difuză și cronică asemenea unei „arderii lente” pe fundalul apariției inflamației.



Lectură recomandată: Smith KL. Pathophysiology of multiple sclerosis. Rev Prat 2006; 56(12): 1299-303.



Remisiunile sunt determinate de recuperarea funcției axonilor afectați și de remielinizarea care restaurează conducerea axonilor demielinizați. Progresia SM este legată în principal de pierderea axonală difuză și cronică, asemenea unei „arderii lente” pe fundalul apariției inflamației.

Unele simptome ale SM sunt supranumite „pozitive” și provin din hiperexcitabilitatea dobândită a axonilor demielinizați. Acestea pot apărea fie spontan (de ex., parestezii), fie mecanic.

### 4.3 Sensibilitatea persoanelor cu SM la căldură



Lectură recomandată<sup>57</sup>: Flensner G, Ek A-C, Soderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in SM patients: a factor strongly influencing symptomatology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11:27.

Între 60% și 80% dintre persoanele diagnosticate cu SM au declarat că sunt sensibile la căldura ambientală. Într-adevăr, vederea încețoșată, cunoscută sub numele de fenomenul Uthoff și descrisă pentru prima oară în 1980, este cauzată de temperatura crescută a corpului cauzată de efort fizic sau restricții fizice<sup>59</sup>. Într-un studiu multinațional realizat pe internet cu pacienți suferind de SM (n=2.529), 70% au declarat că temperaturile ridicate le înrăutățesc starea produsă de SM (de ex.: un duș fierbinte sau folosirea uscătorului de păr), iar consumarea unui pahar cu apă rece le reduce simptomele<sup>60</sup>.



Între 60% și 80% dintre persoanele diagnosticate cu scleroză multiplă au declarat că sunt sensibile la căldura ambientală.

Reacția la căldură blochează potențialul de acțiune/conducere al neuronului demielinizat<sup>59,61</sup>. Demielinizarea are ca rezultat o reducere a vitezei conducerii nervoase. În mod interesant, creșteri foarte mici ale temperaturii (datorate fie condițiilor externe, fie efortului fizic) pot de asemenea bloca potențialul de acțiune<sup>61,62</sup>. Relatările pacienților cu privire la anomaliile legate de temperatură variază foarte mult, ceea ce indică faptul că mecanismele ar putea fi multiple.

După normalizarea temperaturii, semnele și simptomele se diminuează sau dispar<sup>58,59</sup>. Sensibilitatea la căldură a fost de asemenea descrisă ca o corelare semnificativă a simptomului de oboseală în SM<sup>63-65</sup>.



Creșteri foarte mici de temperatură pot bloca potențialul de acțiune. După normalizarea temperaturii, semnele și simptomele se diminuează sau dispar.

### 4.4 Relația dintre oboseală și fiziopatologia sclerozei multiple



Lectură recomandată<sup>66</sup>: Pellicano C., Gallo A, Li X, *et al.* Relationship of fatigue to SM Pathophysiology. *Arch Neurol.* 2010; 67 (4): 447-53.

Oboseala este un simptom întâlnit frecvent la pacienții cu scleroză multiplă<sup>63</sup>. Are un efect grav asupra calității vieții<sup>67</sup>, dar mecanismele fiziopatologice ale acesteia nu sunt încă pe deplin cunoscute. O posibilă explicație ar fi că oboseala în SM este determinată de selectarea și efectuarea deficitară a acțiunilor, precum și integrarea diferitelor informații, mai degrabă decât de gradul de dizabilitate fizică și dificultate motorie<sup>68-71</sup>. Această idee este în concordanță cu modelul propus de Chaudhuri și Behan, care afirmă că există „un eșec în inițierea și/sau menținerea atenției asupra sarcinii (oboseală mentală) și a activităților fizice (oboseală fizică) care necesită auto-motivare”<sup>72</sup>.





Oboseala în SM ar putea fi cauzată de selectarea și planificarea deficitară a acțiunilor.

#### 4.5 Nevrita optică



Lectură recomandată<sup>73</sup>: Chu ER. Optic neuritis – more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789-93.

Nevrita optică (ON) este cauzată de inflamația acută a nervului optic care duce la pierderea dureroasă a vederii. Este cea mai comună neuropatie optică întâlnită în practica clinică<sup>74,75</sup> și este asociată adesea cu SM<sup>76</sup>. Totuși, între atacuri, nervii optici pot înregistra revenirea vederii.



Nevrita optică este cauzată de inflamația acută a nervului optic, ceea ce duce la pierderea dureroasă a vederii.

ON s-ar putea datora demielinizării și inflamării nervului optic și învelișului acestuia, ducând și la inflamarea mușchilor extrinseci ai globului ocular, care înconjoară nervul optic. Implicarea mușchilor drepti are ca rezultat durerea oculară, mai ales la mobilizarea ochilor. Indiferent de etiologie, celulele inflamatoare înconjoară nervul optic, ducând la edematierea și fragmentarea țesutului nervos, care este apoi fagocitat de macrofage, rezultând astfel o și mai pronunțată degenerare a nervului și semne ale disfuncției nervului optic<sup>77</sup>.

#### 4.6 Simptome pozitive în SM

Persoanele cu SM pot manifesta o gamă variată de fenomene pozitive și înregistrările realizate cu privire la axonii demielinizați experimental sugerează că acest lucru se datorează activității ectopice a axonilor demielinizați hiperexcitabili. Acest lucru se manifestă clinic prin senzația de furnicături în zona trunchiului și a membrelor. Unii pacienți au declarat prezența unor senzații produse de mișcări ale corpului care distorsionează zone ale sistemului nervos ce conțin axonii demielinizați. De exemplu, un pacient cu leziuni în coloana cervicală posterioară poate să aibă senzația de „șoc electric” atunci când își întoarce capul, și, în mod similar, un pacient cu leziuni demielinizante ale nervului optic poate să vadă fulgere de lumină atunci când mișcă ochii.

Durerea este o problemă de care se plâng frecvent pacienții cu SM și pare să aibă mai multe origini. Se pare că senzațiile dureroase ar rezulta din impulsurile ectopice generate în fibrele de durere. Există date care sugerează că anumite fenomene pozitive ar putea fi declanșate de propagarea traficului normal de impuls prin locul unde s-a produs demielinizarea.

#### 4.7 Tulburări psihiatrice ale persoanelor cu SM



Lectură recomandată<sup>78</sup>: Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664-7

SM ar putea fi legată de mai multe afecțiuni psihiatrice care perturbă dispoziția, comportamentul și personalitatea. Dintre aceste afecțiuni, cel mai des a fost raportată depresia<sup>79</sup>. Simptomele psihiatrice sunt observate frecvent pe parcursul evoluției bolii, dar sunt neobișnuite la primele simptome, iar apariția lor este estimată la 1% din cazurile de SM.

Persoanele cu SM manifestă afecțiuni psihiatrice secundare leziunilor demielinizante din lobul temporal. Fiziopatologia acestei constatări nu este pe deplin înțeleasă<sup>80,81</sup>. Funcțiile lobului temporal sunt limbajul, memoria și emoțiile. Leziunile în această zonă a creierului pot cauza halucinații, tulburări de dispoziție și gândire, iritabilitate și deficit cognitiv. Această zonă a creierului este în mod special asociată cu deteriorarea psihiatrică<sup>80</sup>.

#### 4.8 Deficitul cognitiv în SM

În funcție de stadiul și tipul bolii, 40-60% din persoanele cu SM dezvoltă diverse grade de disfuncții cognitive. Studiile patologice și de IRM nu au reușit să demonstreze existența unei relații stricte între deficitul cognitiv și patologia substanței albe subcorticale. Corelația este de asemenea foarte slabă și atunci când se iau în considerare investigațiile IRM ale atrofiei întregului creier (substanță albă și cenușie). În ultimul deceniu, tot mai multe constatări au furnizat dovezi ale unui rol primar jucat de patologia corticală – altfel spus, ale leziunilor focale inflamatorii (leziuni corticale) și atrofiei (grosimea corticală) – în determinarea unei dizabilități globale și/sau selective la pacienții cu SM. Aplicând o nouă tehnică, s-a observat că deficite cognitive specifice, cum ar fi deficitul de memorie, deficitul de atenție și viteza redusă a proceselor mentale ar putea fi explicate mai bine prin anomalii corticale structurale decât prin leziuni ale substanței albe subcorticale. Așadar, evaluarea IRM a patologiei corticale ar trebui inclusă în examinarea de rutină a persoanelor cu SM, mai ales a celor care au semne/simptome inițiale de disfuncție cognitivă.



Studiile patologice și IRM nu au reușit să demonstreze existența unei relații stricte între deficitul cognitiv și patologia substanței albe subcorticale. Evaluarea IRM a patologiei corticale ar trebui inclusă în examinarea de rutină a persoanelor cu SM, mai ales a celor care au semne/simptome inițiale de disfuncție cognitivă.

Aceste observații au fost confirmate de un studiu efectuat de Calabrese et al., în cadrul căruia 24 de pacienți cu SM recurent remisivă (34,3%) au fost clasificați ca având deficit cognitiv<sup>82</sup>. Studiul a oferit dovezi care arată că povara leziunilor corticale și pierderea de țesut sunt unele din schimbările structurale majore asociate cu deficitul cognitiv în cazul SM recurent- remisivă.

#### 4.9 Fiziopatologia incontinenței fecale în SM



Lectură recomandată<sup>83</sup>: Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *etal.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.

Funcția și continența fecală depind de integritatea tranzitului intestinal, de funcționarea musculaturii peretelui pelvian, de senzația anorectală, de motivația de a menține controlul defecării și de capacitatea de a ajunge la toaletă. SM poate să afecteze controlul neurologic extrinsec asupra intestinelor și sfincterelor. Acest lucru se poate întâmpla la orice nivel al ierarhiei neurale. De exemplu, tulburarea emoțională cauzată de implicarea lobului frontal poate să ducă la perturbări de comportament care cauzează eșecul relaxării musculaturii peretelui pelvian sau ignorarea necesității de a folosi toaleta. Implicarea centrelor cerebrale de control automat poate diminua funcția motorie a colonului.

Există de asemenea dovezi care susțin implicarea căilor motorii spinale la persoanele cu SM în incontinența fecală. Alți factori care ar putea afecta tranzitul intestinal sunt slăbiciunea mușchilor, spasmele musculare, oboseala și mobilitatea redusă. Unele medicații pot afecta funcția viscerală, de exemplu, anticolinergice prescrise pentru disfuncții ale vezicii urinare, antidepressive sau antispastice.

#### 4.10 Simptome asociate cu vezica urinară și SM



Lectură recomandată<sup>84</sup>: Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15

Se estimează că 64-68% din pacienții cu SM au micțiuni imperioase în timpul zilei. Calea finală de mediere a funcției motorii a vezicii urinare este prin căile colinergice. SM poate cauza o disfuncție pe mai multe nivele a canalului urinar, care poate progresa. Simptomele urinare cresc odată cu durata bolii și cu implicarea sistemului motor. Leziunile anatomice sunt de obicei pe măduva spinării – dar pot să existe și implicări ale centrilor corticali.



#### 4.11 Rezumat

- Cauza majoră a simptomelor precum paralizia, orbirea și amorțeala este blocarea conducerii nervoase. Aceasta se datorează în mare parte demielinizării și inflamației.
- Sensibilitatea acestor simptome la modificări ale temperaturii corporale este bine cunoscută.
- Simptome precum furnicăturile se datorează salvelor ectopice de impulsuri care declanșează alte pseudo-impulsuri prin transmiterea de impulsuri normale în zonele de demielinizare.
- Deficitul cognitiv este probabil cauzat de leziunile asociate cortexului cerebral.



#### Obiectiv de învățare și reflecție

Cum se corelează înțelegerea fiziopatologiei simptomelor SM cu un bun management al pacienților dvs.?

---

---

---

---

---

---



## Rezumatul modului

- SM este cea mai frecventă afecțiune neurologică cronică în rândul adulților tineri.
- Tinde să fie mai frecventă în țările mai îndepărtate de ecuator.
- Rasa, sexul, factorii genetici și de mediu pot influența incidența bolii.
- Deși SM se clasifică în general în patru mari tipuri, prognosticul poate varia considerabil de la un pacient la altul.
- Sistemul nervos este împărțit în componente – sistemul nervos central (SNC) și sistemul nervos periferic (SNP).
- Împreună, acestea transmit informația fizică și cognitivă despre macro- și micro-mediile din interiorul și din jurul organismului, folosind impulsuri electrice ca dispozitiv de semnalizare.
- Teaca ce înconjoară o fibră de axon este alcătuită din mielină și este vitală pentru generarea și propagarea semnalelor electrice de-a lungul fibrei de axon.
- În SM, teaca de mielină este atacată de propriul sistem imunitar al individului și este distrusă.
- Sistemul imunitar ne protejează de patogeni și răspunde la agresiune. Are mai multe caracteristici importante: diversitate, specificitate, capacitatea de a distinge între sine și non-sine, și memorie.
- Sistemul imunitar normal poate recunoaște o mare varietate de agenți patogeni, poate să lase neatins propriul său țesut, și poate să-și amintească o expunere anterioară la un patogen străin și răspunsul corespunzător.
- Unele celule T și B au capacitatea de a reacționa ca auto-antigeni. Un sistem imunitar care funcționează normal păstrează aceste celule imunitare autoreactive sub control, astfel încât acestea să nu declanșeze răspunsuri nedorite.
- Dacă sistemul imunitar este dereglat, toleranța la anumiți auto-antigeni poate fi perturbată, iar celulele autoreactive T și B vor distruge în mod eronat propriile țesuturi ale individului. Acesta este cazul afecțiunilor autoimune, cum este și SM.
- Fiziopatologia SM cuprinde două componente: inflamație și neurodegenerare.
- Recăderile sunt manifestarea clinică a demielinizării inflamatorii acute, în timp ce progresia reflectă procesele neurodegenerative, inclusiv pierderea axonală, cu atrofie cerebrală tot mai pronunțată.
- Cercetări recente arată că inflamația și neurodegenerarea se produc în același timp, sau aproape în același timp.
- Cauza majoră a simptomelor precum paralizia, orbirea și amorteala este blocarea conducerii nervoase. Aceasta se datorează în mare parte demielinizării și inflamației.
- Sensibilitatea acestor simptome la modificări ale temperaturii corporale este bine cunoscută.
- Simptome precum furnicăturile se datorează salvelor ectopice de impulsuri care declanșează alte pseudo-impulsuri prin transmiterea de impulsuri normale în zonele de demielinizare.
- Deficitul cognitiv este probabil cauzat de leziunile asociate cortexului cerebral.

## Bibliografie

1. Hauser SL and Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Karger DL *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008: Chapter 375.
2. World Health Organisation and Multiple Sclerosis International Federation. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
3. Alonso A and Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2): 129-35.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700-22.
5. Fleming JO and Carrithers MD. Diagnosis and management of multiple sclerosis: A handful of patience. *Neurology* 2010; 74(11): 876-7.
6. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129(Pt 8): 1953-71.
7. Kantarci O and Wingerchuck D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248-54.
8. Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the SM nurse consultant. *Aust Nurs J* 2001; 9(3): Suppl. 1-4.
9. Hopman WM, Coe H, Edgar CM, *et al.* Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(2):160-66.
10. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, *et al.* Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; e pub ahead of print.
11. GryttenTorkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, *et al.* Survival and cause of death in SM: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191-8.
12. Kingwell E, van de Kop M, Zhao Y, *et al.* Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 61-6.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
14. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525-7.
15. Compston A. The basis for treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 41 -7.
16. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995; 161: 11-22.
17. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (eds). *Multiple sclerosis: a re-appraisal*. Edinburgh; Churchill Livingstone; 1972: 543-48.
18. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 327-49.
19. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Rainew CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
20. Huang H, Hughes M, Mobley S, *et al.* APOE genotypes in African American female SM patients. *Neurosci Lett* 2007; 414(1): 51-6.
21. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, *et al.* Evidence for lower susceptibility to SM in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105(4): 303-10.
22. Absoud M, Cummins C, Chong WK, *et al.* Paediatric UK demyelinating disease longitudinal study (PUDDLs). *BMC Pef/af/-*2011; 11: 68.

23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61 (4): 288-99.
24. Wilier CJ and Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 241-7.
25. Barnes D. *Multiple sclerosis. Questions and answers*. UK Merit Publishing International; 2000.
26. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-31.
27. Robertson NP, Fraser M, Deans J, *et al*. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449-55.
28. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, *et al*. Evidence of additional genetic risk indicators of relapse-onset SM within the HLA region. *Neurology* 2002; 59(4): 549-55.
29. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, *et al*. Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21 (6): 328-33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, *et al*. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology* 1993; 33(3): 281-5.
31. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsber AA, *et al*. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763-71.
32. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, *et al*. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(7293): 1351-6.
33. Wilier CJ, Dymment DA, Risch NJ, *et al*. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877-82.
34. Handunnethi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1379-81.
35. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for SM pathogenesis, *PLoS One* 2009; 4(2): e4565.
36. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, *et al*. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T-cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4(8): e6635.
37. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S135-8.
38. Golan D, Somer E, Dishon S, *et al*. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 143-8.
39. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, *et al*. KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood- onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589-95.
40. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, *et al*. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in SM. *Neurology* 2009; 73(7): 504-10.
41. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, *et al*. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 952-60.
42. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Sc/er* 2005; 11(1):1-4.
43. Murray J. Infection as a cause of multiple sclerosis. *BMJ* 2002; 325(7373): 1128.
44. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 149-75.
45. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, *etal*. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.
46. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
47. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, *etal*. Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 91-102.

48. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, *et al.* Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1430-8.
49. Frohman EM. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am* 2003; 87(4): 867-97.
50. Trapp BD, Petersen J, Ransohoff RM, *et al.* Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.
51. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of SM. *J Neuroimmunol* 2007; 184(1-2): 37-44.
52. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, *et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 2): 433-7.
53. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(22 Suppl 3): S13-21.
54. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(5): 394-103.
55. Magliozzi R, Howell O, Vora A, *etal.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4): 1089-104.
56. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS at a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26(5): 254-6.
57. Flensner G, Ek A-C, Soderhamn O, *et al.* Sensitivity to heat in SM patients: a factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11:27.
58. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, Baumhefner RW, Tourtellotte WW: Effects of Temperature in multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23-34.
59. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129(1): 1-8.
60. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei I, *et al.* What affects your SM? Responses to an anonymous, Internet- based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004; 10(2): 202-11.
61. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 34-40.
62. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002; 92(5): 1779-80.
63. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehab* 1984; 65(3):135-8.
64. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, *et al.* Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435-7.
65. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, *et al.* A prospective study of fatigue in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338-43.
66. Pellicano C, Gallo A, Li X, *etal.* Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with SM. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447-53.
67. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205(1): 51-8.
68. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008; 15(4): 413-9.
69. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(3): 301-4.
70. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, *etal.* Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional *MRU Neurol Sci* 2008; 270(1-2): 28-39.
71. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1): 33-8.
72. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-88.



73. Chu ER and Chen CS. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009; 38(10) 789-93.
74. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, *etal.* Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 375-80.
75. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273-80.
76. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 174-80.
77. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: Optic neuritis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7): 834-7.
78. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664-7.
79. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): 1173-6.
80. Gudiene D, Burba B. Mental disorders and their relation to brain location: diagnostic problems. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(2): 114-21.
81. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282-4.
82. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, *etal.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144-50.
83. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, *etal.* Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.
84. Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15