

Meccanismi fisiopatologici del danno assonale e mielinico

www.fisiokinesiterapia.biz

Neuropatia periferica

Qualsiasi disturbo funzionale o strutturale che coinvolga in maniera diretta o indiretta il Sistema Nervoso Periferico

Sistema Nervoso Periferico

È costituito da tutte le strutture nervose poste all'esterno della membrana piale del midollo spinale e dell'encefalo ad eccezione dei nervi ottici e dei nervi olfattori che sono estensione particolari del cervello.

Sistema Nervoso Periferico

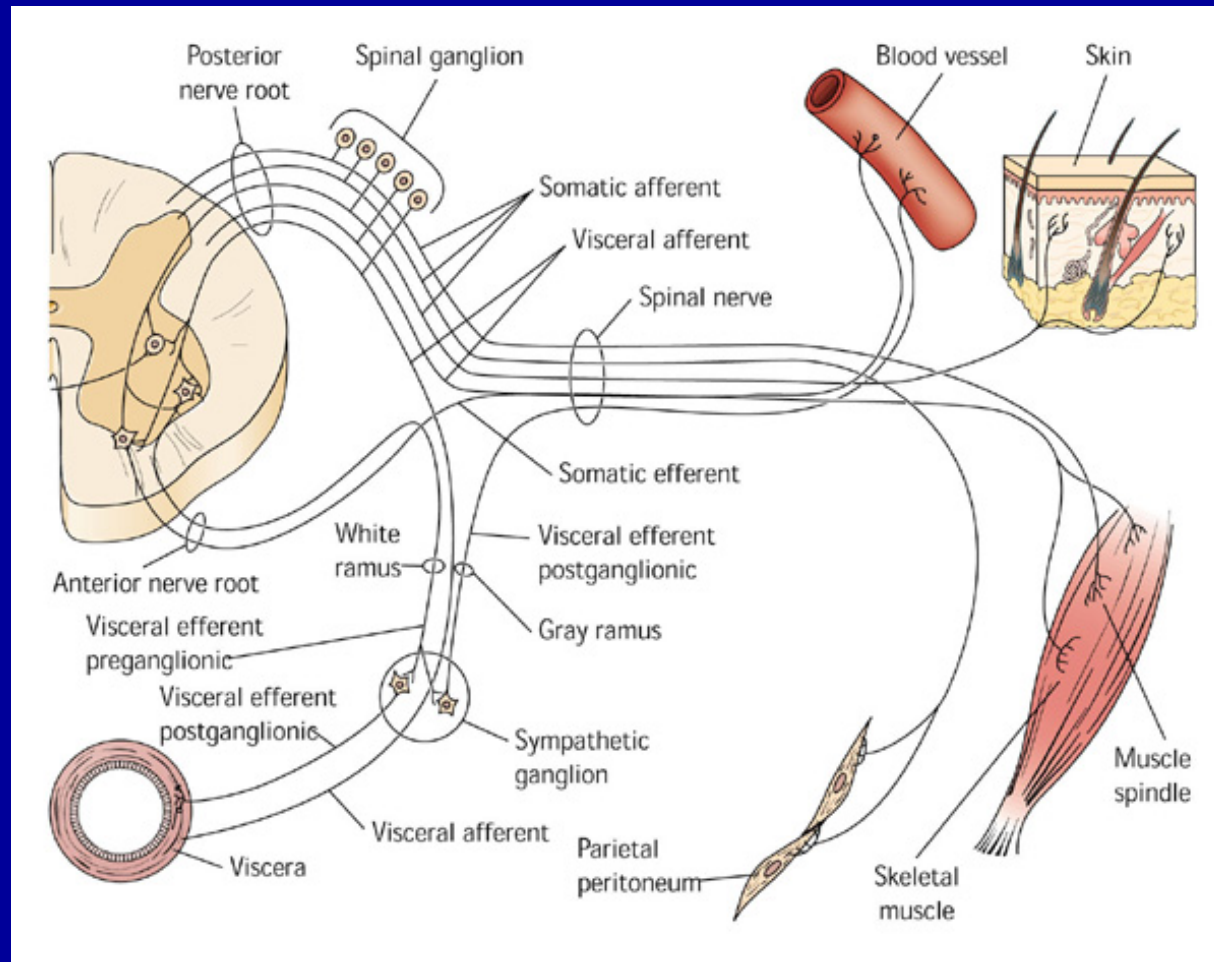
Comprende:

1. Nervi cranici ad eccezione del I e II paio
2. Radici spinali con i tronchi nervosi somatici (motori e sensitivi)
3. Componente periferica del sistema nervoso autonomo

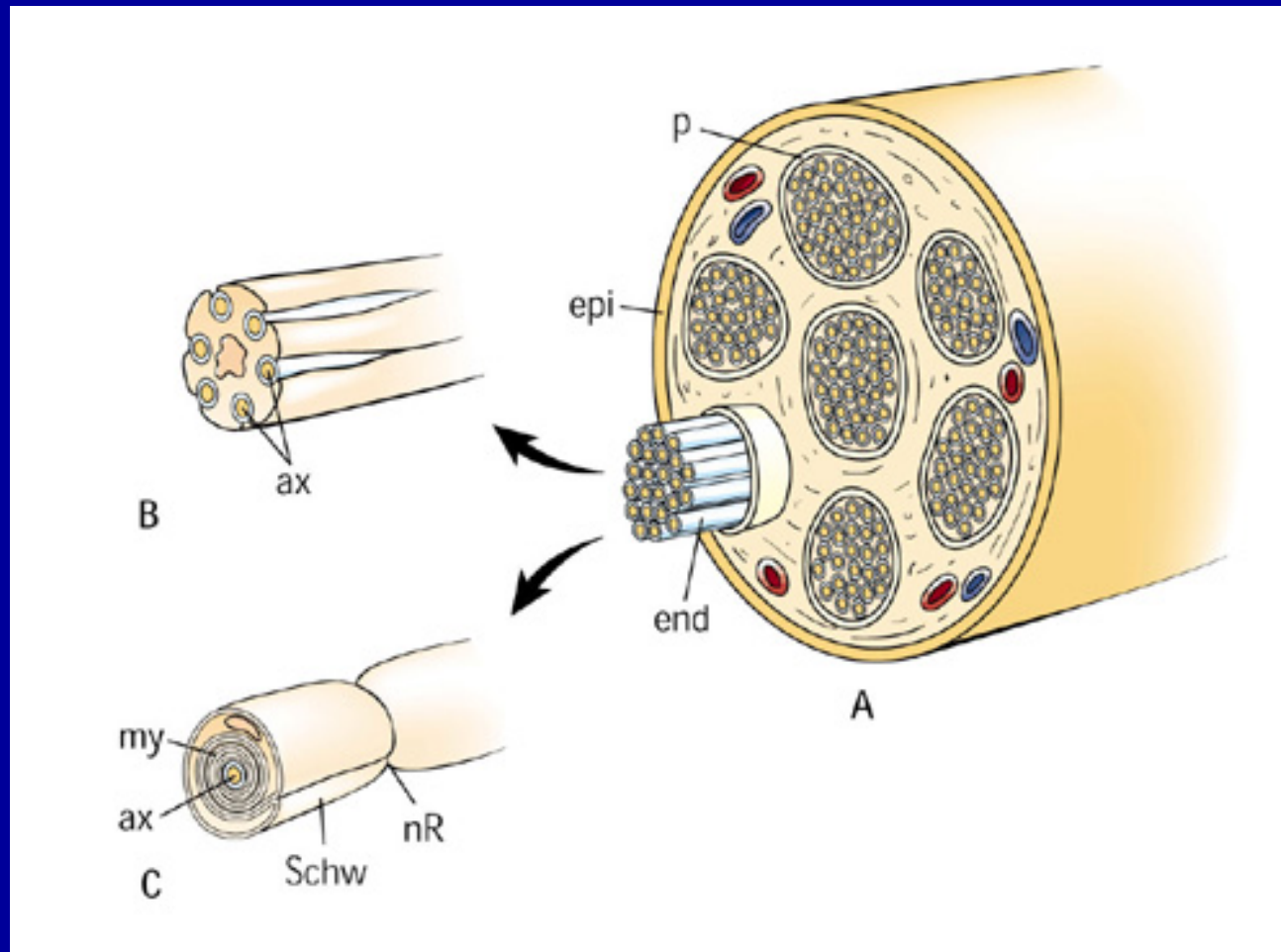
Sistema Nervoso Periferico

- Insieme di vie di collegamento tra gli organi effettori e sensoriali ed il sistema nervoso centrale.
- La transizione fra SNC e SNP avviene al punto di emergenza dei nervi cranici o delle radici spinali dal neurasse, ove le cellule di Schwann prendono il posto degli oligodendrociti.

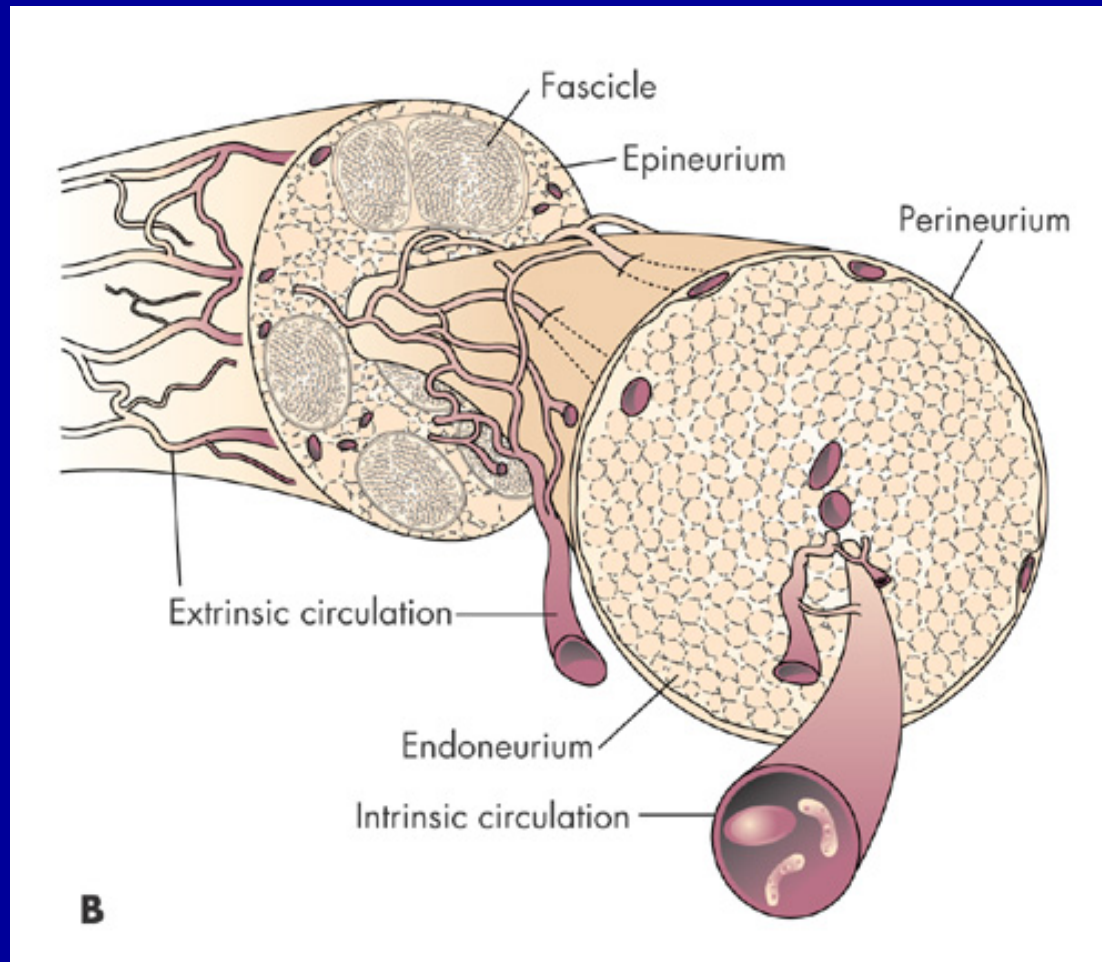
Tipico nervo spinale



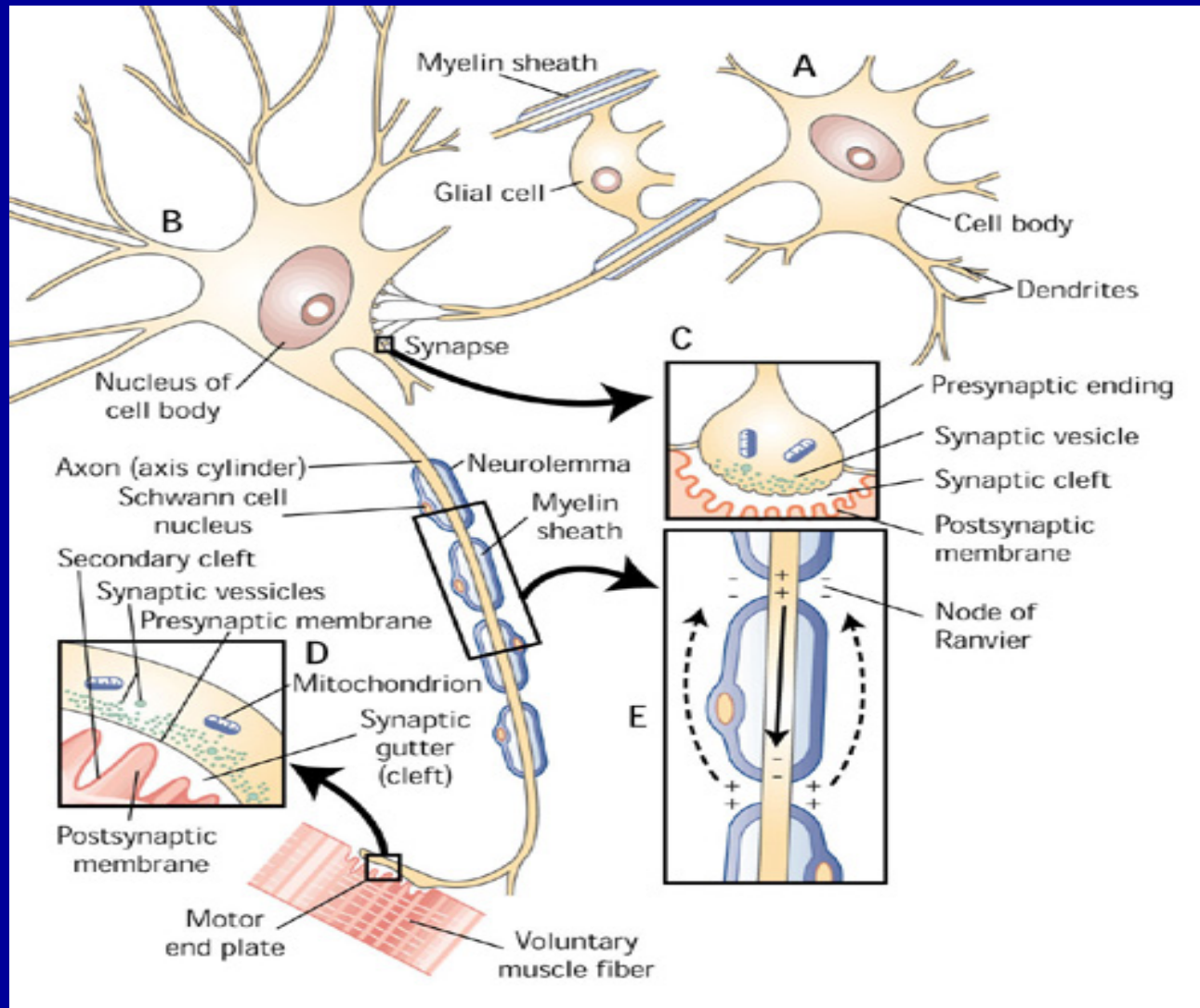
Nervo periferico



Circolazione del sistema nervoso periferico



Nervo periferico



Caratteristiche distintive della sensibilità

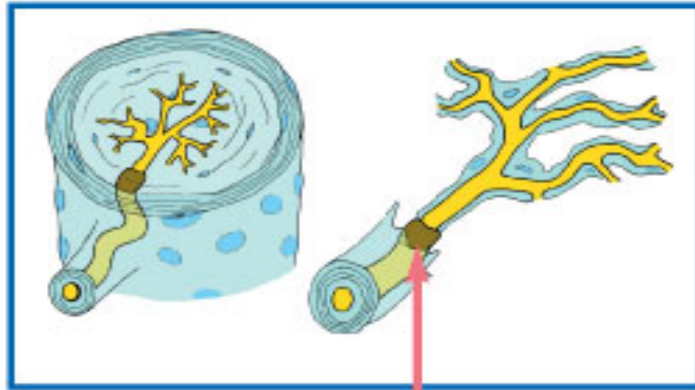
Sensibilità superficiale o esteroceettiva

- Dolorifica
- Termica
- Tattile

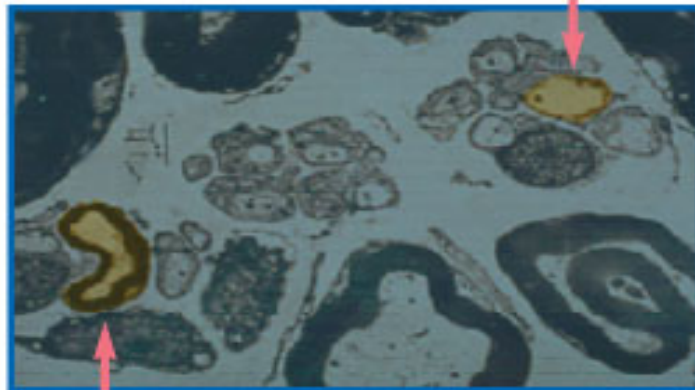
Sensibilità profonda o propriocettiva cosciente

- Batiestesia e chinestesia
- Barestesia
- Pallestesia

Sistema dolorifico ascendente

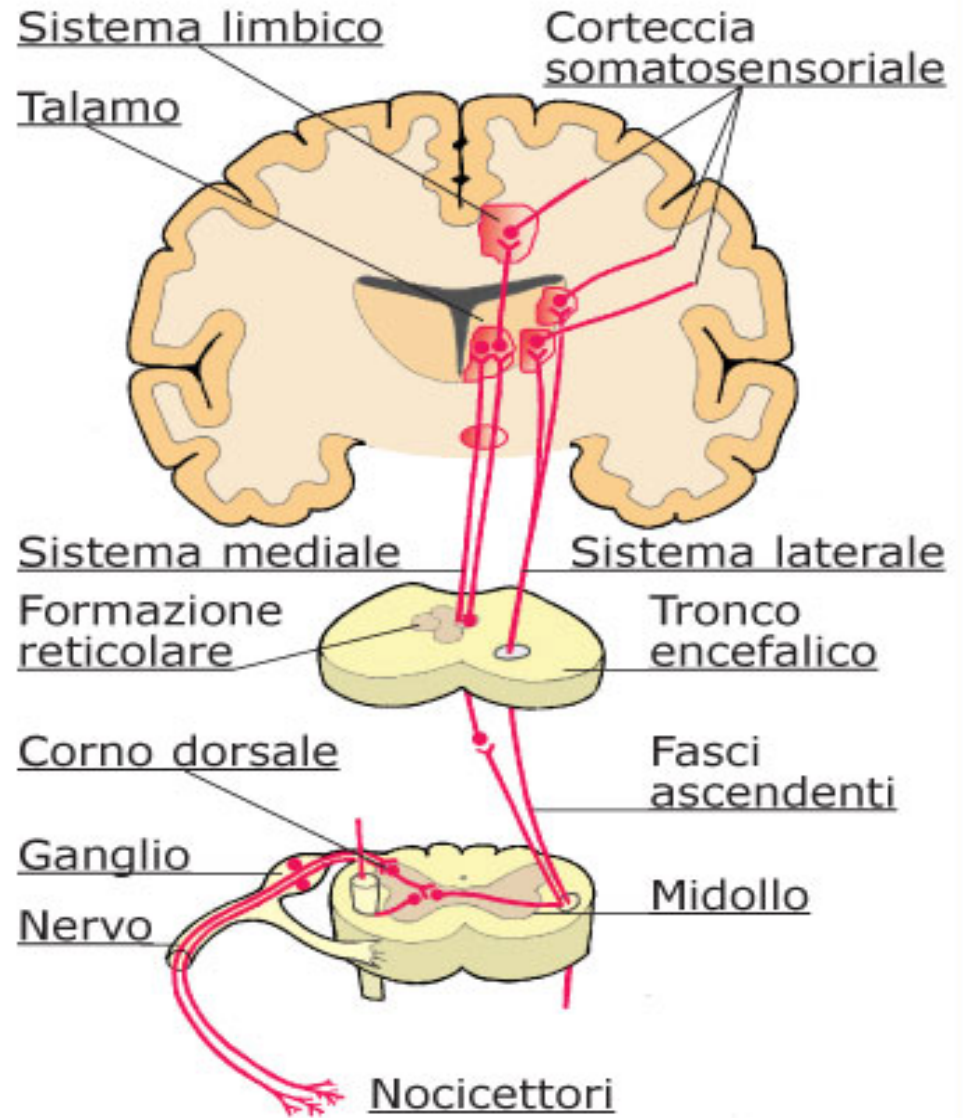


Nocicettore



Fibra C

Fibra A-delta



Premesse fisiologiche

A) Trasmissione o conduzione dell'impulso

- In senso centrifugo
- In senso centripeto

B) Trasporto assonale

- Anterogrado
- Retrogrado

Fisiopatologia del danno assonale e mielinico

- ✓ Degenerazione neuronale primitiva o neuronopatia
- ✓ Degenerazione assonale walleriana
- ✓ Degenerazione assonale con andamento centripeto (dying-back) o assonopatia
- ✓ Demyelinizzazione segmentale

Degenerazione neuronale primitiva o neuronopatia

Definizione: degenerazione del corpo della cellula nervosa e conseguente sofferenza dei prolungamenti periferici e centrali.

Eziologia: neuropatia da tossine, da deficit di vit. B6, forme paraneoplastiche, in corso di malattia di Sjogren o Fabry.

Degenerazione assonale walleriana

Definizione: si intendono fenomeni degenerativi dell'assone e della mielina, che si sviluppano entro 48 h' dalla completa sezione dell'assone.

Eziologia: neuropatie periferiche dovute a sezione, compressione o strappamento del nervo.

Degenerazione assonale con andamento centripeto (dying-back)

Definizione: è rappresentata dalla frammentazione della parte distale dell'assone, morfologicamente simile alla degenerazione walleriana, ma secondaria ad un danno, usualmente metabolico, del corpo cellulare.

Demielinizzazione segmentale

Definizione: è dovuta ad un danno selettivo delle cellule di Schwann e della mielina stessa, con conseguente perdita dell'avvolgimento mielinico e relativo risparmio dell'assone, che solo successivamente verrà danneggiato.

Eziologia: poliradiculopatie infiammatorie acute e croniche

Esempi di eziologie

(polineuropatie assonali sensitivo-motorie)

- ✓ *Metaboliche*: diabete, ipotiroidismo, malattie croniche epatiche, insufficienza renale cronica
- ✓ *Deficit nutrizionali*: vitamina B12, tiamina, rame, zinco
- ✓ *Vasculiti (connettiviti)*: poliarterite nodosa, LES, artrite reumatoide, crioglobulinemia
- ✓ *Tossine*: arsenico, tallio, piombo
- ✓ *Farmaci*: metronidazolo, fenitoina, colchicina, vincristina, cyclosporina
- ✓ *Ereditarie*: hereditary motor sensory neuropathy type II
- ✓ *Paraproteinemie*: mieloma, amiloidosi
- ✓ *Infettive*: sifilide, CMV, HIV

Epidemiologia

- 2.400 casi x 100.000 abitanti (2,4 %)
- 8.000 casi x 100.000 abitanti (> 55 anni)

Martyn CN et al. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 62 (4): 310-8

Classificazione

- Mononeuropatie
- Multineuropatie
- Polineuropatie
- (Poliradiculoneuropatie)

Classificazione del danno nervoso

- a) Neuroaprassia
- b) Assonotmesi
- c) Neurotmesi

Danno nervoso

Neuro-aprassi a	È un disturbo funzionale a carattere transitorio da coinvolgimento mielinico, senza soluzione di continuità delle fibre
Assono-tmesi	Degenerazione walleriana con conservazione lamina basale ed endonevrio
Neuro-tmesi	Danno della lamina basale con completa lesione del nervo e del perinevrio e strappo delle radici

Sintomatologia generale

- Sintomi motori
- Sintomi sensitivi
 - Positivi
 - Negativi
- Sintomi vegetativi o autonomici
- Turbe trofiche

Fibre sensitive

I sintomi **SENSITIVI NEGATIVI** (*perdita di funzione*) sono espressione della deafferentazione recettoriale periferica e della degenerazione delle fibre nervose sensitive

I sintomi **SENSITIVI POSITIVI** (*eccesso di funzione*) sono espressione di un'instabilità del sistema nocicettivo a livello periferico e centrale generato da alterazioni a livello assonale, dei neuroni sensitivi e midollare

- L'alterazione delle fibre di grande diametro si correla a:
 - Riduzione delle sensibilità propriocettive
 - Parestesie
 - Alterazioni dell'esame elettroencefalografico
- L'alterazione delle fibre di piccolo diametro si correla a:
 - Riduzione delle sensibilità superficiali
 - Dolore
 - Disautonomia
 - Ipotrofia di cute e sottocute

Fibre motorie

La loro alterazione causa IPOTROFIA dei muscoli con possibile comparsa di piede cavo e deformità scheletriche ai piedi.

L'ipotrofia è espressione di degenerazione assonale ed è predominante nelle neuropatie assonali

Il DEFICIT DI FORZA è abitualmente sottostimato dai pazienti, che possono anche non riferirlo.

È espressione dell'alterazione della conduzione nervosa ed è predominante nelle neuropatie demielinizzanti

Fibre autonomiche

Il sistema **PARASIMPATICO** agisce sui meccanismi di conservazione e recupero di energia.

Determina il decremento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, facilita la digestione, l'assorbimento e l'escrezione dei nutrienti.

Il sistema **SIMPATICO** agisce sui meccanismi di preparazione al consumo di energia.

Determina incremento di frequenza cardiaca, pressione arteriosa ed eiezione cardiaca, spostamento del flusso ematico da cute ed organi splancnici ai muscoli scheletrici.

Manifestazioni cliniche di interessamento del sistema autonomo

- Alterazioni della motilità pupillare e della lacrimazione
- Sintomi cardio-vascolari
- Alterazioni della termoregolazione
- Disturbi gastro-intestinali
- Turbe genitourinarie

Fisiopatologia del danno assonale e mielinico

- ✓ Dopo aver clinicamente individuato una neuropatia periferica il problema principale è stabilire se si tratti di una neuropatia assonale, demielinizzante o mista.
- ✓ Il ruolo dell'elettromiografia (EMG) è quello di fornire informazioni sulla fisiopatologia e restringere quindi la lista delle potenziali eziologie.

Quadri clinici (1)

Polineuropatia assonale

- ✓ Coinvolgimento diffuso e simmetrico dei nervi, con deficit sensitivo-motorio prevalentemente distale e con andamento lunghezza-dipendente, cioè disto-proximale

Quadri clinici (2)

Poliradicoloneuropatia demielinizzante

- ✓ Il coinvolgimento si estende ai segmenti prossimali dei nervi fino alle radici. Il deficit è spesso prevalentemente motorio ed è sia prossimale che distale.

Fisiopatologia del danno assonale e mielinico

- ✓ *“EMG serve as an extension of the clinical examination, and should always be considered as such”* (Prof. Kimura).

Fisiopatologia del danno assonale e mielinico

EMG

Le caratteristiche neurofisiologiche delle **neuropatie assonali** sono:

- ✓ Bassa ampiezza dei SAP
- ✓ Bassa ampiezza dei CMAP
- ✓ Lieve o assente rallentamento della VdC motoria e sensitiva
- ✓ Latenze distali sensitive o motorie normali
- ✓ Assenza di dispersione temporale o blocchi di conduzione
- ✓ EMG – lunga durata, ampiezza aumentata dei PUM (nelle patologie croniche)
- ✓ Comparsa di attività di denervazione (Potenziali di Fibrillazione)

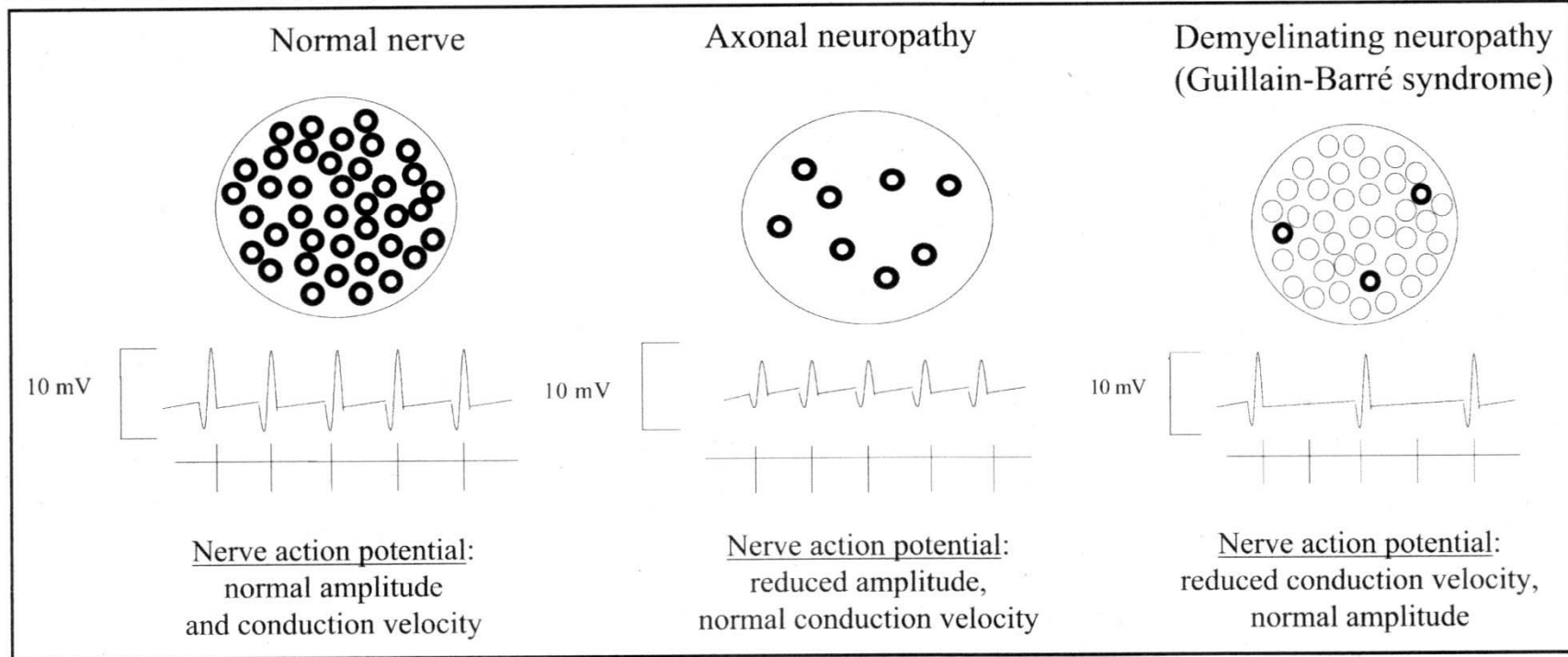
Fisiopatologia del danno assonale e mielinico

EMG

Le caratteristiche neurofisiologiche della **polineuropatia demielinizzante** sono:

- ✓ Riduzione delle VdC motorie e sensitive
- ✓ Comparsa dei blocchi di conduzione
- ✓ Dispersione temporale dei CMAP
- ✓ Aumento delle latenze distali
- ✓ Studio delle onde F
- ✓ Studio del riflesso H

Figure 1. Major electroneurographic features in axonal and demyelinating neuropathy



In axonal neuropathy, the total number of fibers is reduced; therefore, the nerve action potential amplitude is also reduced. Surviving fibers have normal myelin sheath; therefore, the nerve conduction velocity remains within normal limits. In demyelinating neuropathy, the total number of fibers is normal; however, the majority of them have lost their myelin sheath. Therefore, the electroneurographic findings mirror those of axonal forms with normal amplitude and reduced velocity. Modified from [54].

Danno nervoso ed esami neurofisiologici

Tipo di danno	Lesione	Reperto ENG	Reperto EMG
Neuro-aprassia	Assenza di danno assonale	Normali risposte motorie e sensitive per stimolazione a valle della lesione	Deficit di reclutamento delle UM, assente attività di denervazione
Assonotmesi	Perdita di continuità dell'assone	Riduzione o scomparsa delle risposte motorie e sensitive per stimolazione a valle della lesione	Deficit di reclutamento, attività da denervazione
Neurotmesi	Danno dell'assone e tessuto connettivo	Come assonotmesi	Come assonotmesi

Diagnosi: esami di I livello

Bioumorali	Esame urine, emocromo, glicemia ed Hb glicosilata, funzionalità renale ed epatica, VES, protidogramma, sierologia per HCV e HIV, vit. B12, folati
endocrinologici	Ormoni tiroidei
Studio neurofisiologico	Elettromiografia ed elettroencefalografia distale e prossimale
Rx torace	

Diagnosi: esami di II livello

bioumorali	Curva da carico di glucosio, markers tumorali
immunologici	ANA, ANCA, MAG, anticorpi anti gangliosidi
Esame del liquor	Dosaggio proteine e glucosio, immono-blot
Biopsia di nervo	
Biopsia di cute	Quantificazione della densità di innervazione epidemica

Esame delle funzioni vegetative

- Funzione cardio-vascolare
- Funzioni cutanee
- Funzione pupillare
- Funzioni sfinteriche e genitali

Esame delle funzioni vegetative

Funzione cardio-vascolare

- Head up tilt testing
- Manovra di Valsalva
- Massaggio del seno carotideo

Esame delle funzioni vegetative

Funzioni cutanee

- Funzione pilomotoria
- Funzione sudomotoria
- Riflesso assonico
- Corrugamento della cute

Esame delle funzioni vegetative

Funzione pupillare

L'applicazione topica di alcuni agenti farmacologici è utile per valutare l'integrità funzionale delle terminazioni nervose, simpatiche e parasimpatiche, e gli eventuali livelli lesionali.

Esame delle funzioni vegetative

Funzioni sfinteriche

Esami uro-dinamici	<ul style="list-style-type: none">•Cistomanometria•Manometria ano-rettale
Esami neuro-fisiologici	<ul style="list-style-type: none">•EMG sfintere anale•Latenza riflesso bulbo-cavernoso•Potenziali evocati vescicali•Potenziali ano-rettali