

Le Neuropatie Periferiche

Attualità Cliniche e Terapeutiche

www.fisiokinesiterapia.biz

PUNTI DELLA RELAZIONE

- **Neurofisiopatologia del danno nervoso periferico**
- **Approccio clinico alle neuropatie periferiche**
- **Neuropatie periferiche emergenti (diabetica, tossiche, in corso di HIV)**
- **Attualità nel trattamento delle neuropatie periferiche**
- **Inquadramento e trattamento del dolore neuropatico**

NEUROPATIE PERIFERICHE

Le neuropatie periferiche costituiscono un complesso assai vasto di entità clinico-eziologiche.

Sono dovute essenzialmente alla sofferenza delle radici e/o dei tronchi nervosi periferici e clinicamente si esprimono attraverso la cosiddetta sindrome neurogena periferica.

- **Algoparestesie con deficit sensitivo superficiale e/o profondo**
- **Paralisi flaccida seguita da amiotrofia**
- **Scomparsa dei riflessi tendinei**
- **turbe neurovegetative e trofiche**

ULTRAISTRUTTURA DEL NERVO

endonevrio

trama connettivale
intorno alle singole
fibre

assone

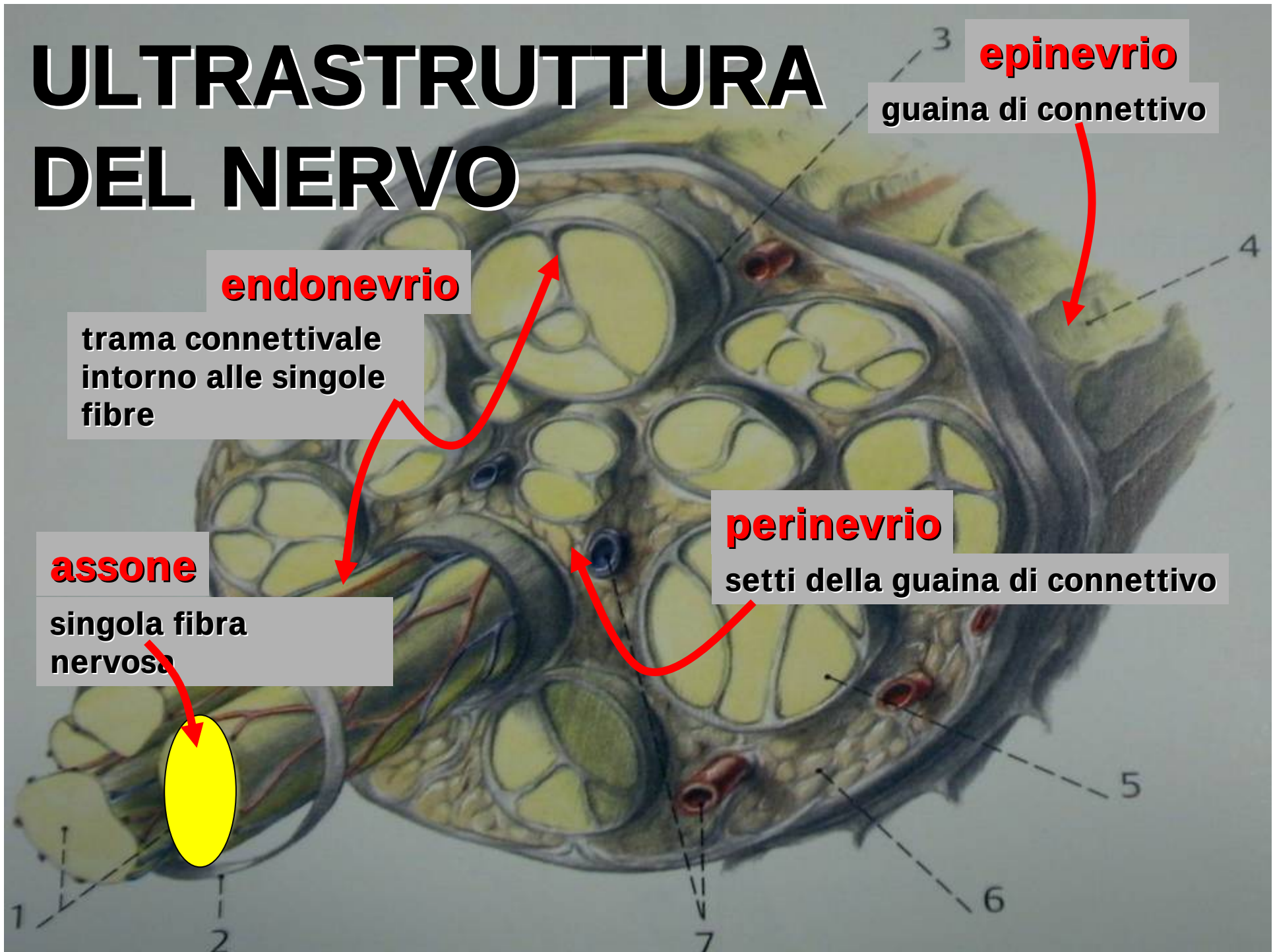
singola fibra
nervosa

epinevrio

guaina di connettivo

perinevrio

setti della guaina di connettivo



Neuropatie periferiche

- **Ipostenia o deficit sensitivo o entrambi, dovute alla sofferenza nervosa**
- **Generalmente sintomi distali, con gli arti inferiori interessati prima degli arti superiori, ma con eccezioni**
- **Distribuzione prevalentemente simmetrica, ma anche asimmetrica o esclusivamente focale**
- **Interessamento delle piccole fibre = alterata sensibilità termo-dolorifica; con risparmio della forza elementare e dei riflessi**
- **Interessamento delle fibre larghe = alterata sensibilità pallestesica e propriocettiva, ipo-areflessia**

Neuropatia assonale

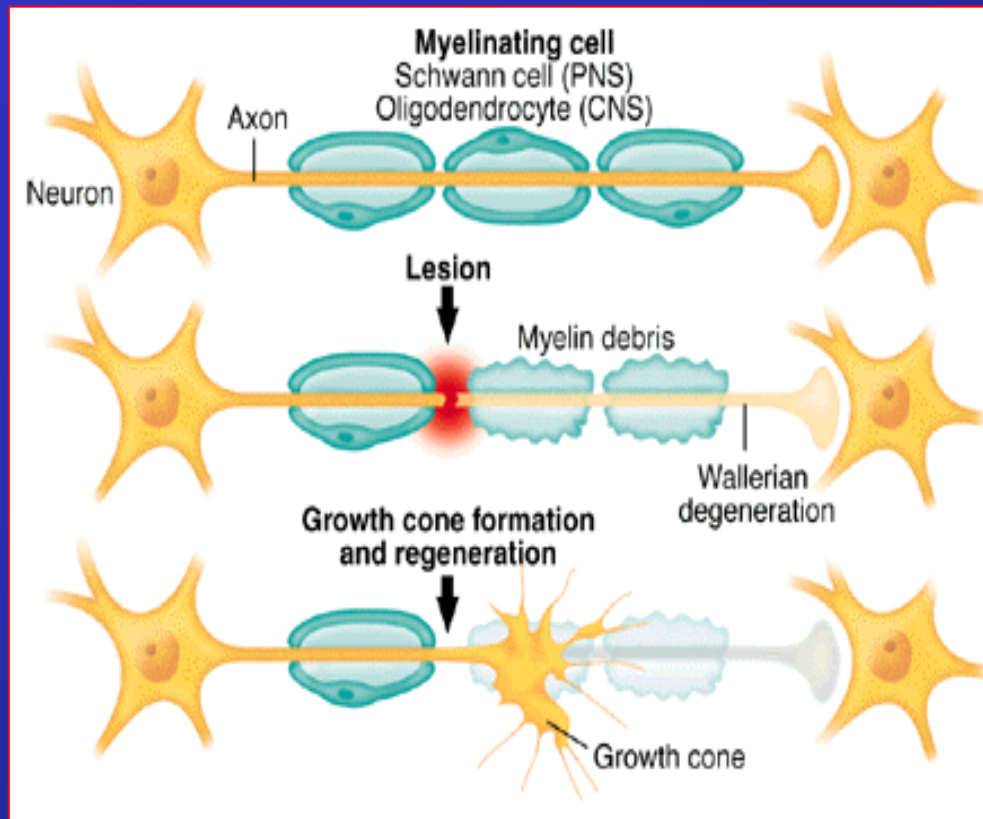
- **Dovuta ad alterazioni metaboliche dell'assone**
- **Le alterazioni del trasporto assonale portano alla degenerazione nervosa distale**
- **La degenerazione procede in senso disto prossimale “dying back”**
- **Qualora il danno si arresti e regredisca si può assistere ad un processo di rigenerazione**
- **Hanno un esordio insidioso, con un lento processo di recupero**
- **Perdita di sensibilità e deficit motorio “a calzino”**

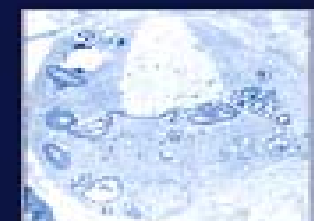
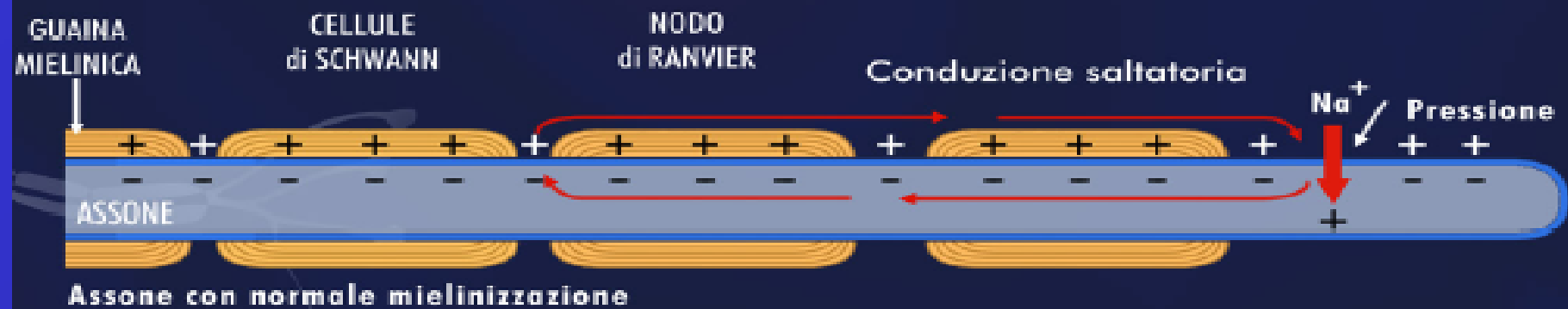
Neuropatie demielinizzanti

- **Danno primitivo della guaina mielinica**
- **L'assone non viene interessato o degenera soltanto tardivamente**
- **Normalmente non si assiste a denervazione muscolare**
- **Insorgenza (e recupero) più rapidi rispetto alle forme assonali**
- **Deficit sensitivo moderato, con prevalenza della ipostenia muscolare a partenza prossimale**
- **Assenza dei riflessi, riduzione della velocità di conduzione nervosa, elevated CSF protein**

Degenerazione Walleriana

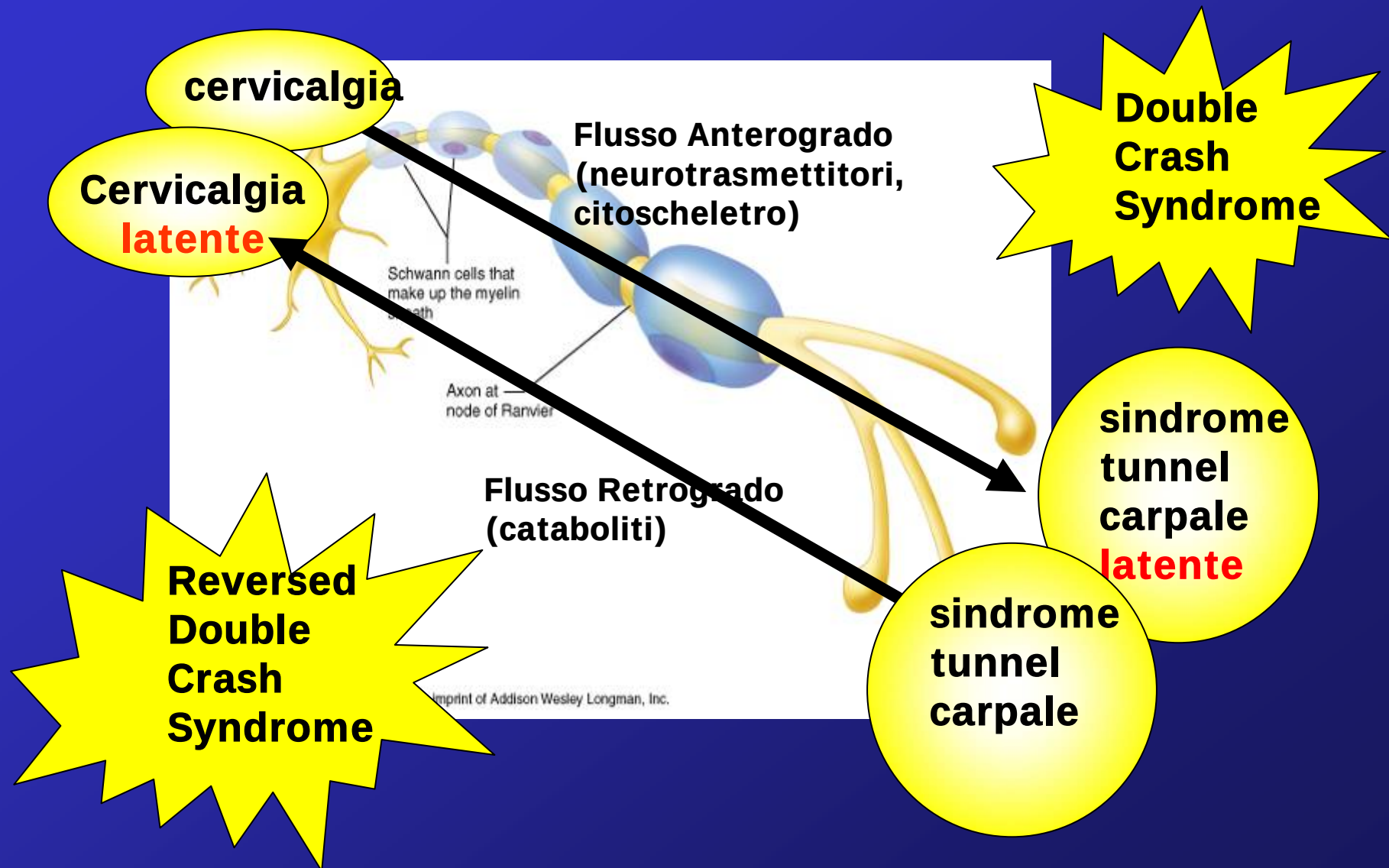
- E' secondaria alla lesione periferica dell'assone
- Si assiste ad una degenerazione prossimale fino al più vicino nodo di Ranvier; se il danno è vicino al corpo cellulare si assiste a cromatolisi
- Distalmente si ha una degenerazione dell'assone e della mielina, entrambi fagocitati dalle cellule di Schwann cells (con la formazione di ovoidi di mielina)





Neuropatie Meccaniche Periferiche

Double Crash Syndrome (Upton e Mc Comas)



Rigenerazione

Sviluppo di gemme (sprouts) multiple dalla terminazione distale dell'assone (regenerating cluster)

Processo lento (2 mm/giorno) – limitato dall'entità della componente lenta del trasporto assonale (tubulina, actina e filamenti intermedi)

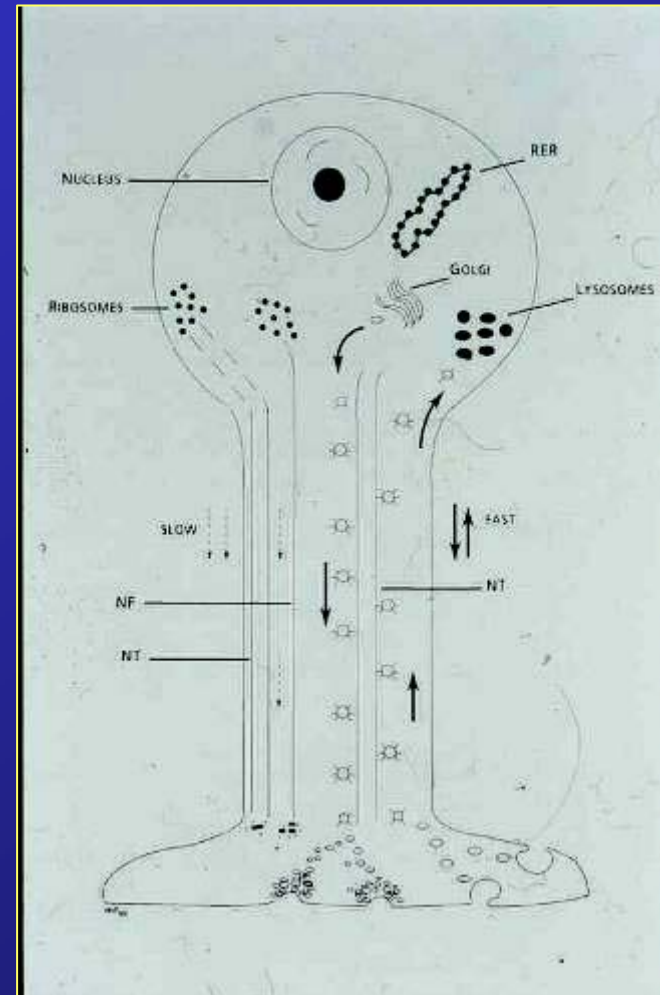
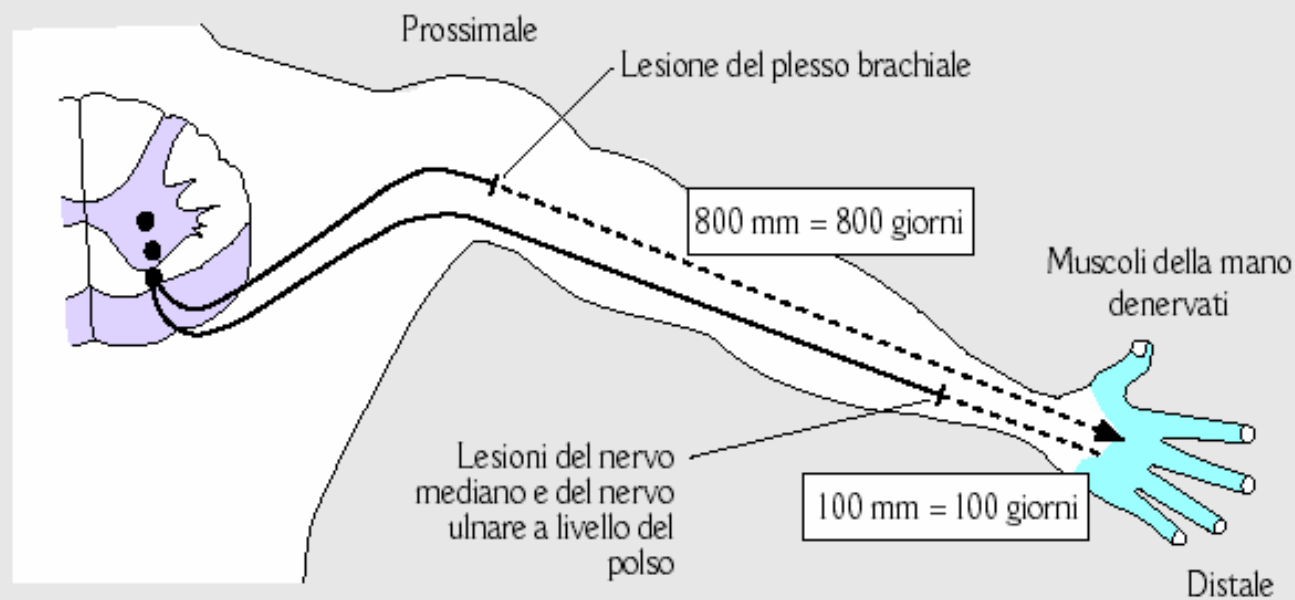
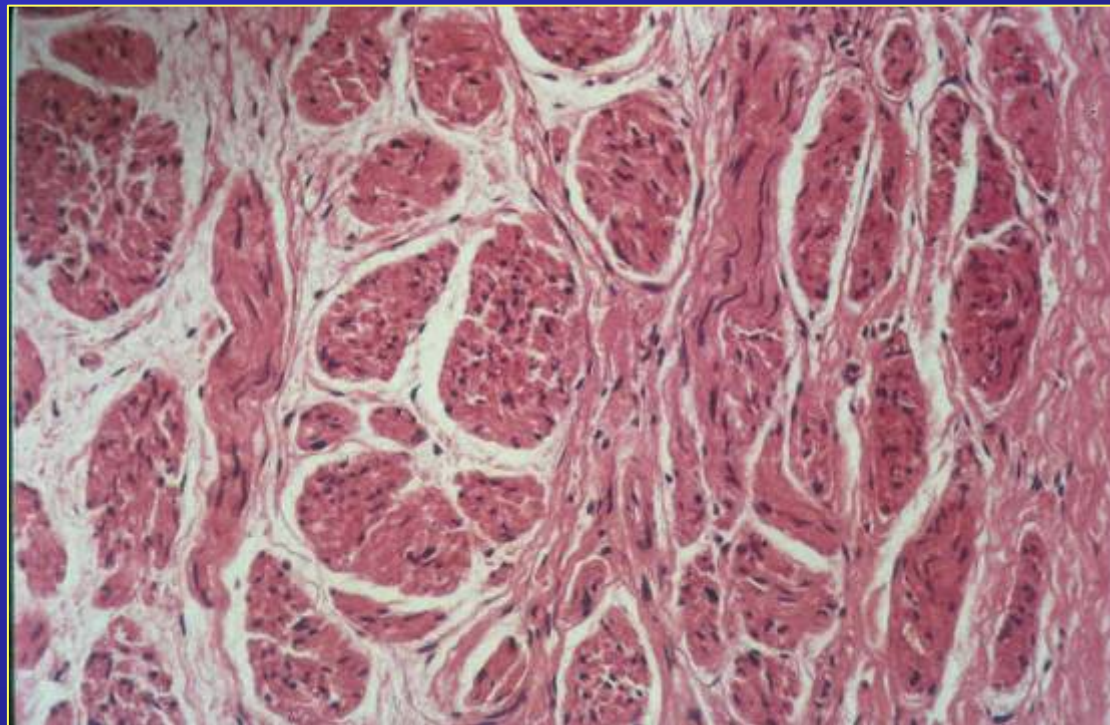


Figura 18. Dopo una lesione del nervo a livello del plesso brachiale, i motoneuroni nel midollo cervicale rimangono cronicamente denervati per periodi ≥ 800 giorni. Essendo la velocità di rigenerazione assonale nell'uomo pari a 1 mm/giorno, sarebbero necessari almeno 800 giorni per reinnervare la mano denervata (da Gordon et al. 2003, modificata).



Nel caso di degenerazione walleriana secondaria a danni traumatici, si può formare un ematoma o una cicatrice che può portare alla formazione di un ammasso di fibre nervose, spesso doloroso (neuroma post traumatico o da amputazione)



NEUROPATIE PERIFERICHE

Le neuropatie periferiche si dividono in due grandi gruppi:

- **neuropatie circoscritte (neuropatie focali, mononeuropatie)** che riconoscono di regola una patologia locale compressiva o traumatica
- **neuropatie diffuse (polineuropatie)**, secondarie in genere ad una malattia sistemica di natura carenziale, tossica, metabolica o infiammatoria

Neuropatie - Etiologia

- **Tossiche - Farmaci e tossici ambientali**
- **Metaboliche - Diabete, Uremia, Endocrine, Porphyria**
- **Carenziali - Tiamine, B6, B12**
- **Infettive - HIV**
- **Immunologiche - Guillain Barre, infiammatorie croniche**
- **Connettiviti - vasculiti**
- **Ereditarie - Charcot Marie Tooth**
- **Gammopatie monoclonali**
- **Neoplastiche - infiltrazione diretta dei nervi o disordini paraneoplastici**
- **Lesioni nervose a livelli specifici**

Comuni neuropatie da intrappolamento e compressione

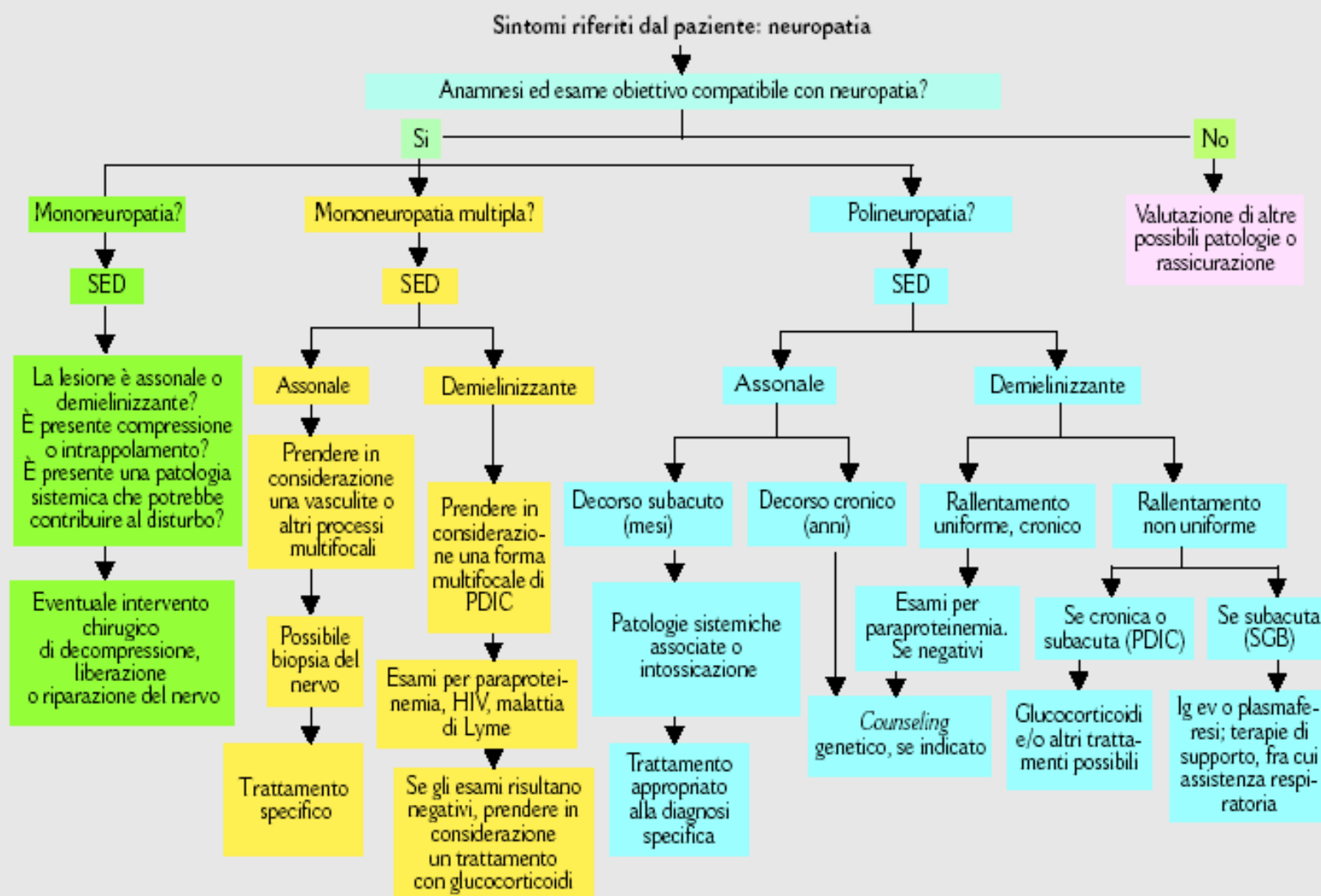
- **Mediano al polso (tunnel carpale)**
- **Ulnare - al gomito (tunnel cubitale) o al polso**
- **Radiale - al braccio (paralisi del sabato sera) = polso cadente**
- **Femorale - anca**
- **Femoro cutaneo laterale della coscia - meralgia parestesica**
- **Peroneale - al capitello della fibula = piede cadente**
- **Tibiale - alla caviglia (tunnel tarsale)**



NEUROPATIE PERIFERICHE

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Figura 4. Approccio diagnostico alle neuropatie periferiche (da Braunwald et al. 2002, modificata).



Ig ev = immunoglobuline per via endovenosa; PDIC = poliradiculoneuropatia demielinizante infiammatoria cronica; SED = studi elettrodiagnostici; SGB = sindrome di Guillain-Barré.

Polineuropatia cronica

Piede cavo, dermatite, neuropatia



Amiotrofia Diabetica

Ipo-amiotrofia dolorosa





Bansal, V et al. Postgrad Med J 2006; 82:95-100

Ulcera diabetica neuropatica



Ulcere Neuropatiche

Etiologia

- Neuropatia sensitiva periferica, traumi e deformità.

Fattori scatenanti:

- Ischemia, formazione di callo ed edema.



Ulcere Neuropatiche



Aspetti clinici:

Di solito indolori, circondate da callo, nei punti di pressione, associate a polsi normosfigmici, possono non essere associate a gangrena.

Diagnostica strumentale

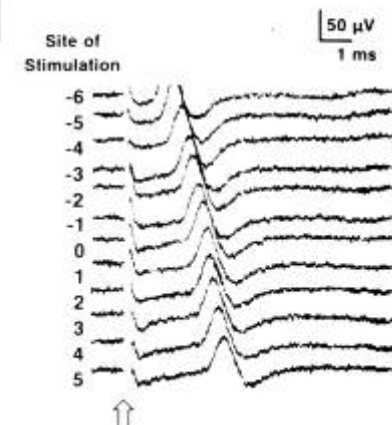
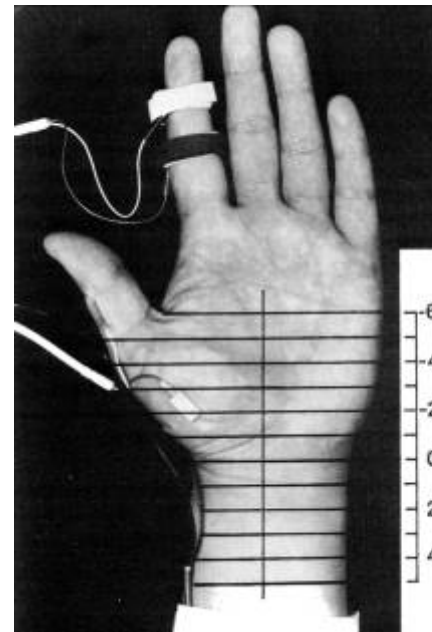
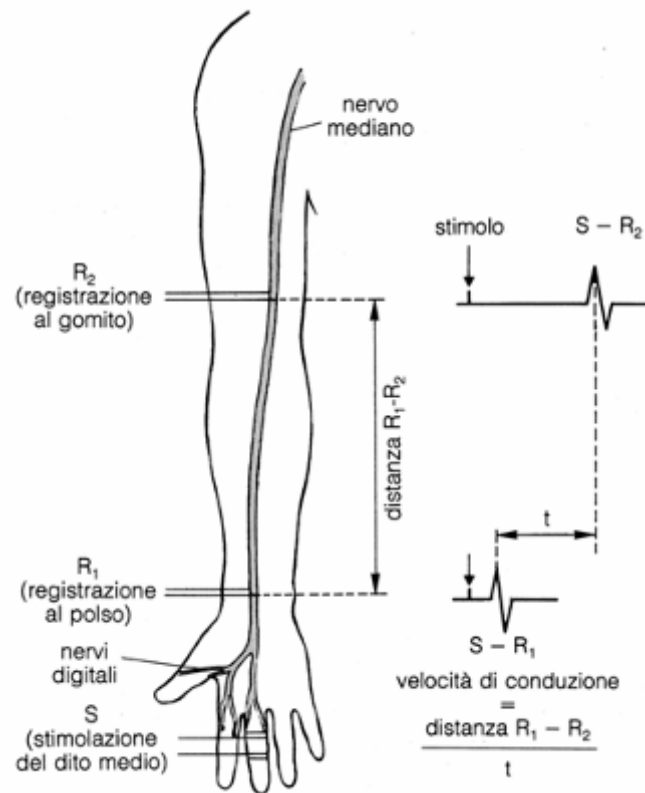
ESAMI NEUROFISIOLOGICI:

- **Neurografia (studio della conduzione nervosa)**
- **Elettromiografia (esame ad ago)**





Diagnostica strumentale: esame elettro-neurografico



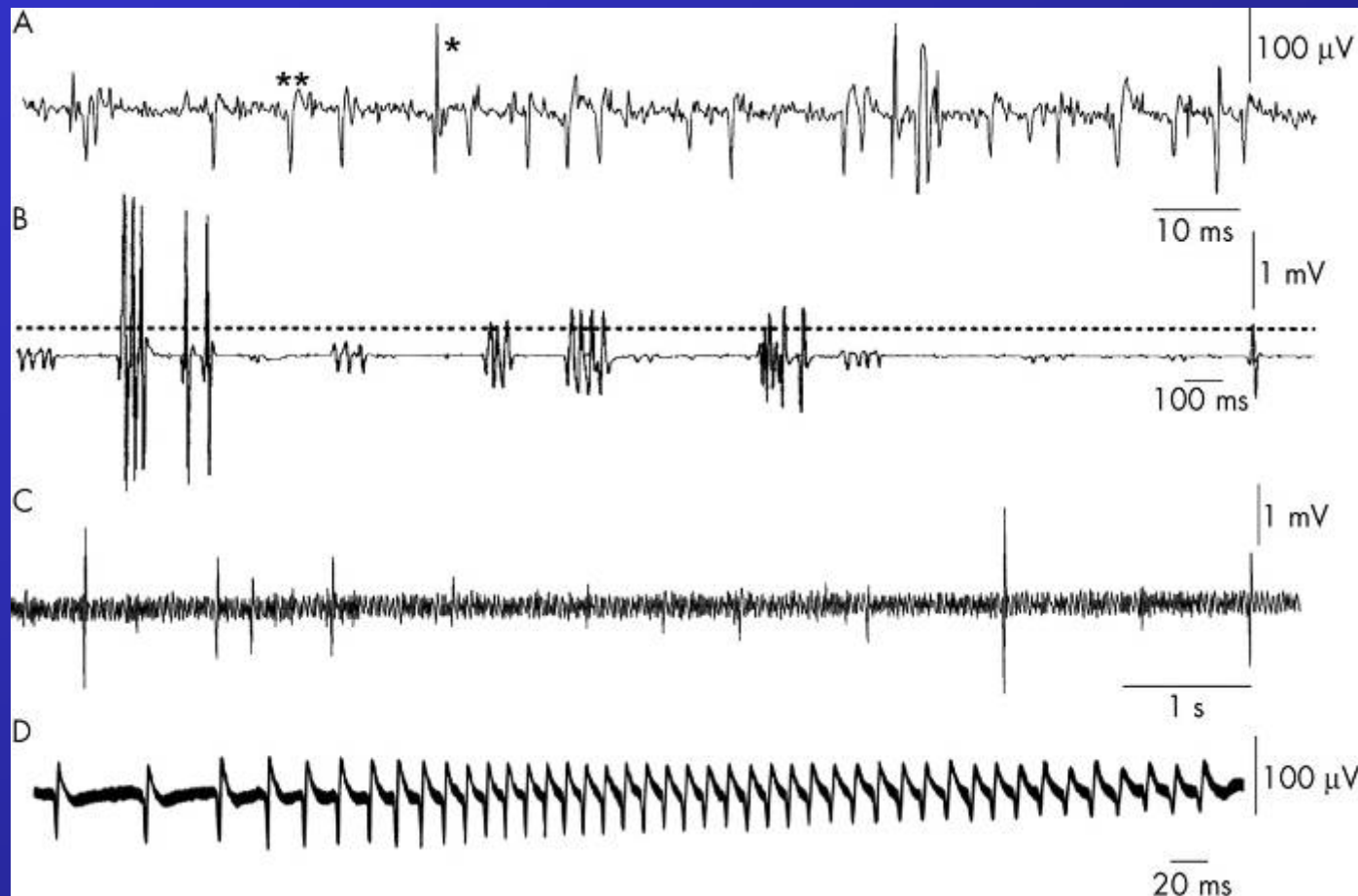
Abnormal spontaneous activity.

(A) Fibrillations (*) and positive sharp waves ()** in an acutely denervated hand muscle.

(B) Single, doublet, triplet, and multiplet motor unit neuromyotonic discharges. Bursts of discharge are irregular in frequency and the intra-burst frequency of discharge is up to 200 Hz.

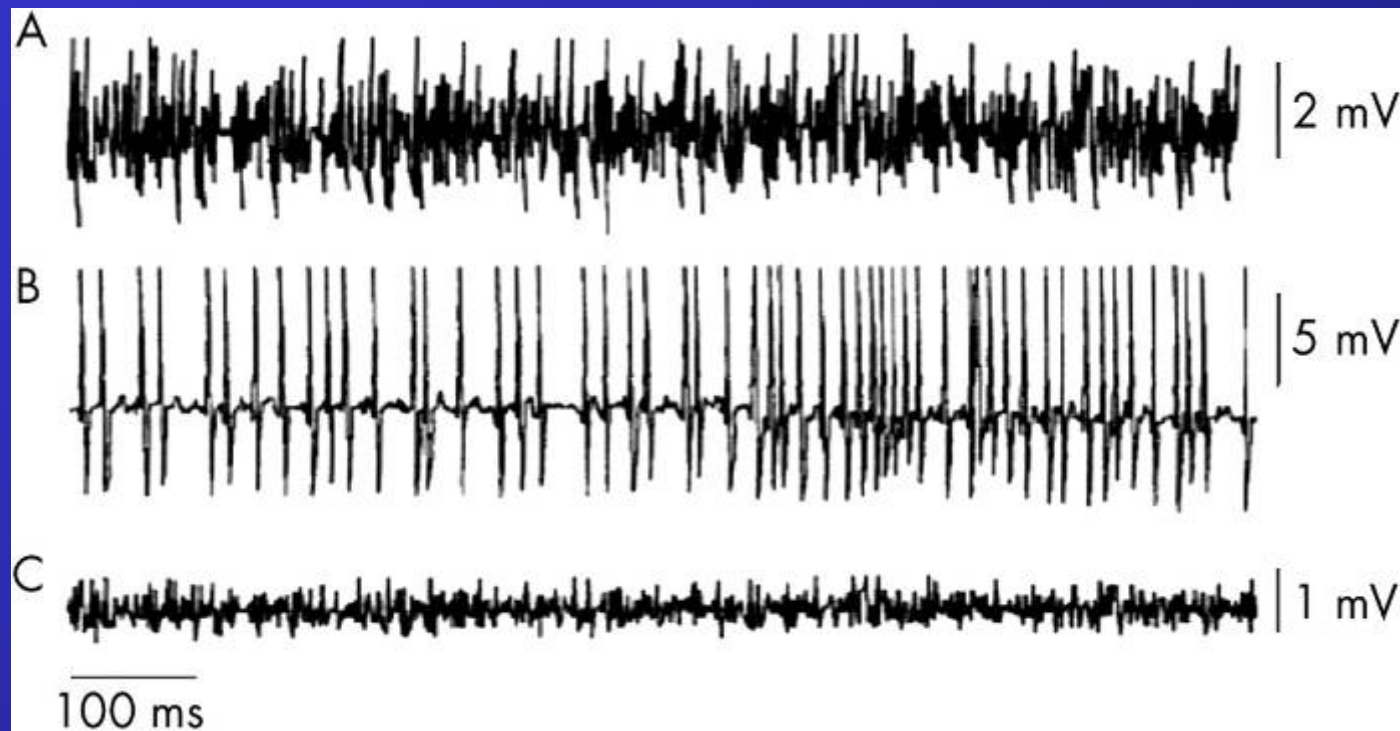
(C) Fasciculations in the tongue in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. The single discharges are irregular and occur on a background of ongoing EMG activity caused by poor relaxation.

(D) Myotonic discharges in a patient with dystrophia myotonica. There is a characteristic waxing and waning in frequency.



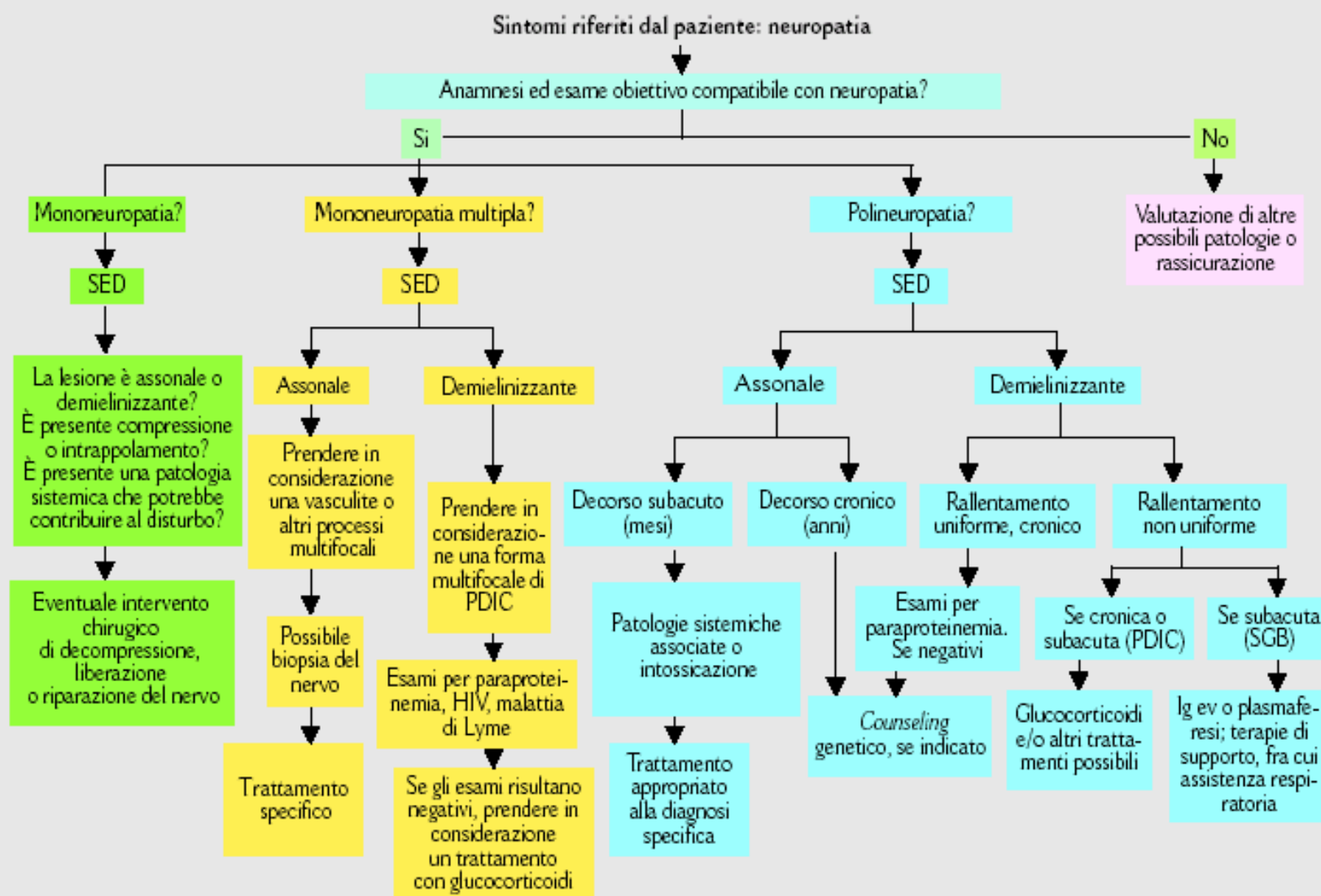
Recruitment patterns during maximal voluntary contraction of the deltoid muscle in
(A) a healthy subject,
(B) a patient with spinal muscular atrophy,
(C) a patient with polymyositis.

Note the different amplitude calibrations.



Mills, K R J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:ii32-35ii

Figura 4. Approccio diagnostico alle neuropatie periferiche (da Braunwald et al. 2002, modificata).



Ig ev = immunoglobuline per via endovenosa; PDIC = poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica; SED = studi elettrodiagnostici; SGB = sindrome di Guillain-Barré.

NEUROPATIE PERIFERICHE

POLINEUROPATIE DI MAGGIORE INTERESSE CLINICO-TERAPEUTICO

- Polineuropatia diabetica
- Polineuropatia tossica da: *alcol, piombo, farmaci*
- Polineuropatia infiammatoria (*sindrome di Guillain-Barré*)
- Polineuropatia post-infettiva, da: *HIV, epatite, brucellosi, Cytomegalovirus, parotite, Mycoplasma*
- Polineuropatia paraneoplastica

La Neuropatia Diabetica

**E' la più frequente ed insidiosa
complicanza cronica del DM**

Definizione

“Diabetic neuropathy is a descriptive term meaning a demonstrable disorder, either clinically evident or subclinical, that occurs in the setting of diabetes mellitus without other causes for peripheral neuropathy. The neuropathic disorder includes manifestations in the somatic and/or autonomic parts of the peripheral nervous system”.

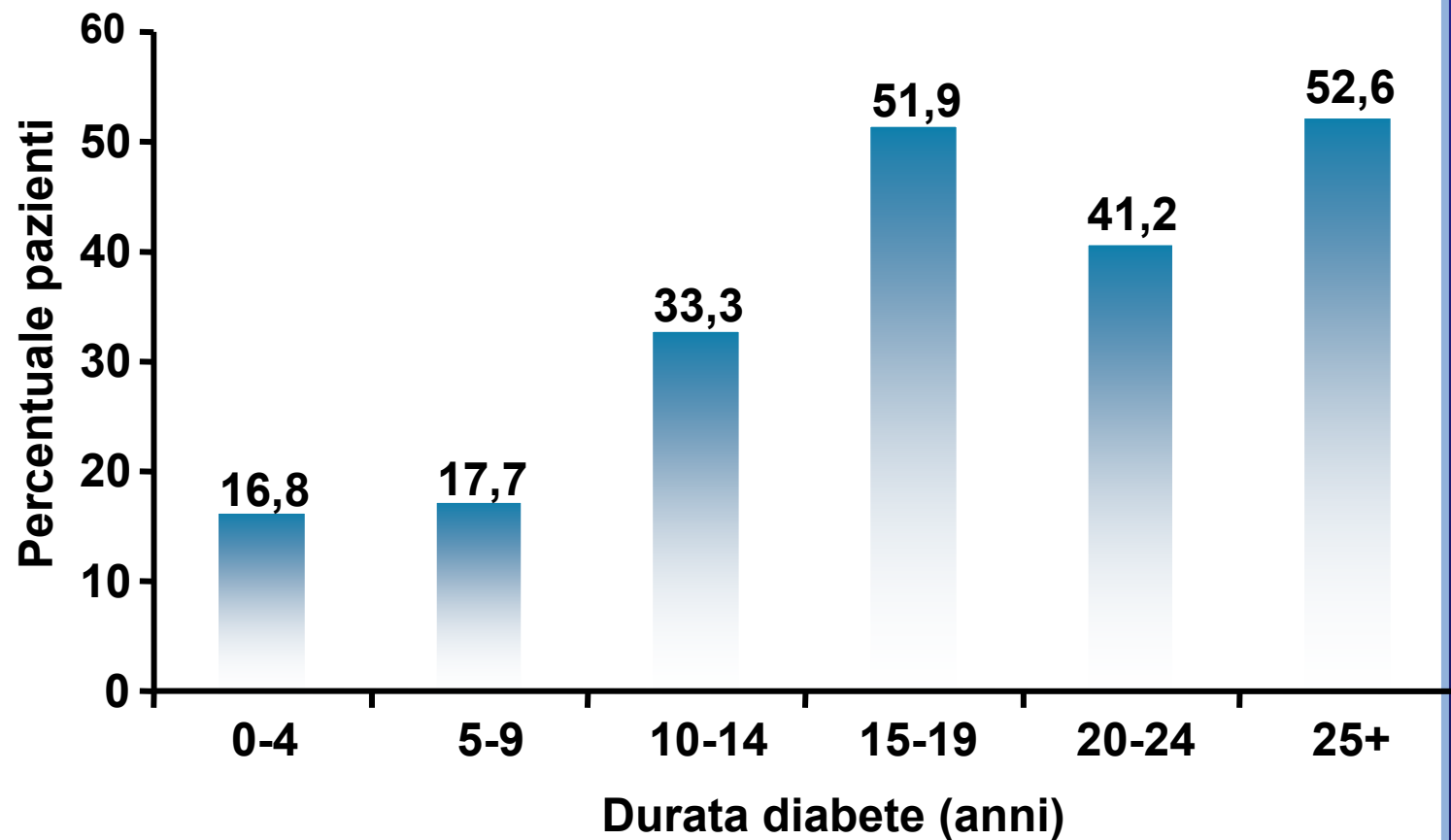
***(Consensus Conference of San Antonio on
diabetic neuropathy, 1988)***

Diabetic Neuropathy (DN)

WHO definition

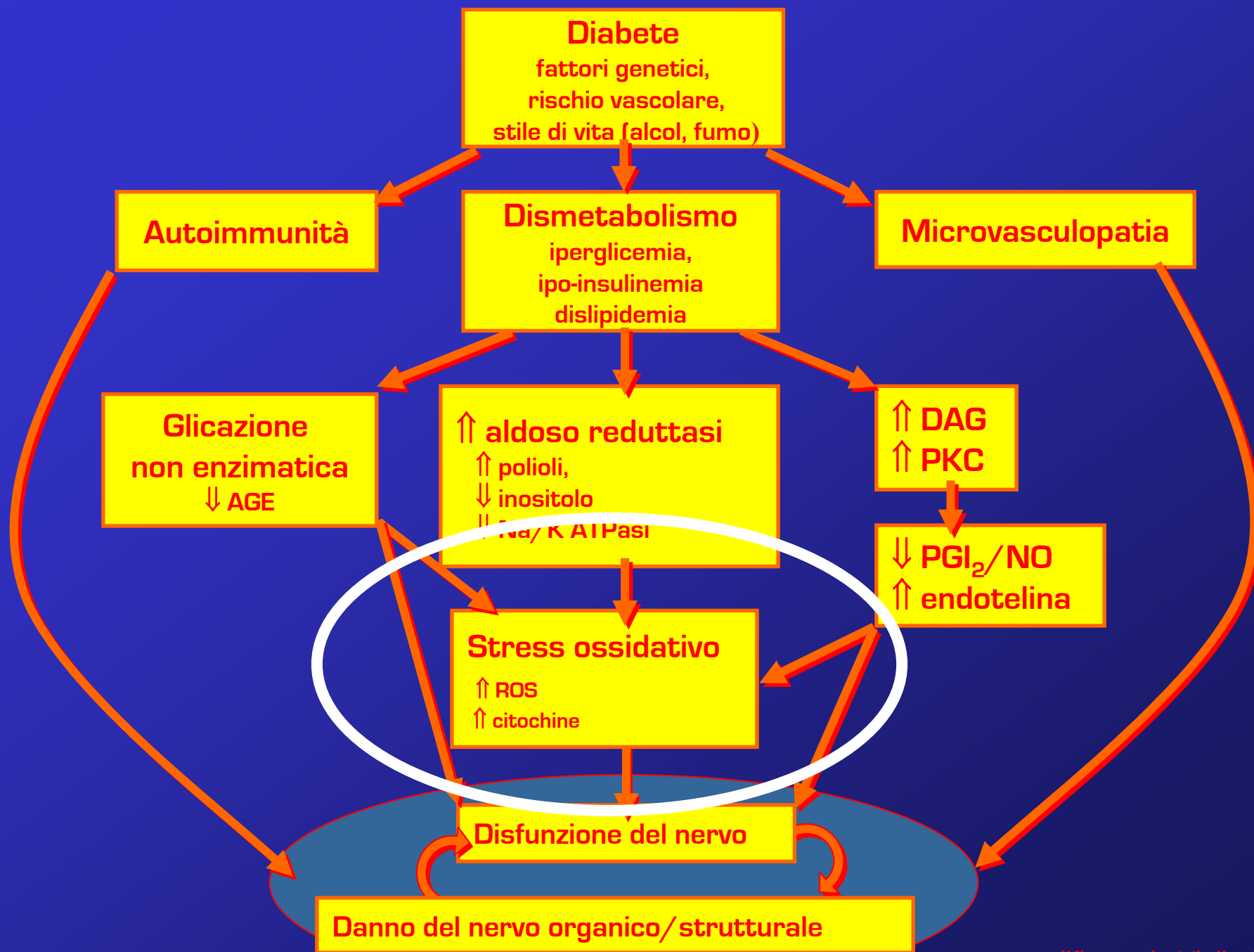
A disease characterized as a progressive loss of nerve fibers leading to sensation loss, foot ulceration, amputation

Prevalenza di Polineuropatia Distale secondo la durata del diabete di tipo 2



Patogenesi

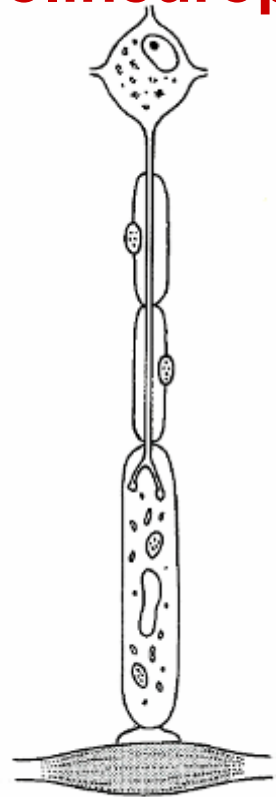
- **Eccesso di sorbitolo (via dei polioli)**
- **Deficit di mioinositolo e della pompa ATP-asi Na/K con ridotti trasporti assonali**
- **Glicazione di proteine substrato (mielina)**
- **Macroangiopatia (vasa nervorum): ischemie**
- **Ridotto trasporto assonale di NGF**
- **Danni assonali da autoimmunità**



modificato da Vinik, 2000

Meccanismi fisiopatogenetici

**dismetabolico
→
(polineuropatie)**



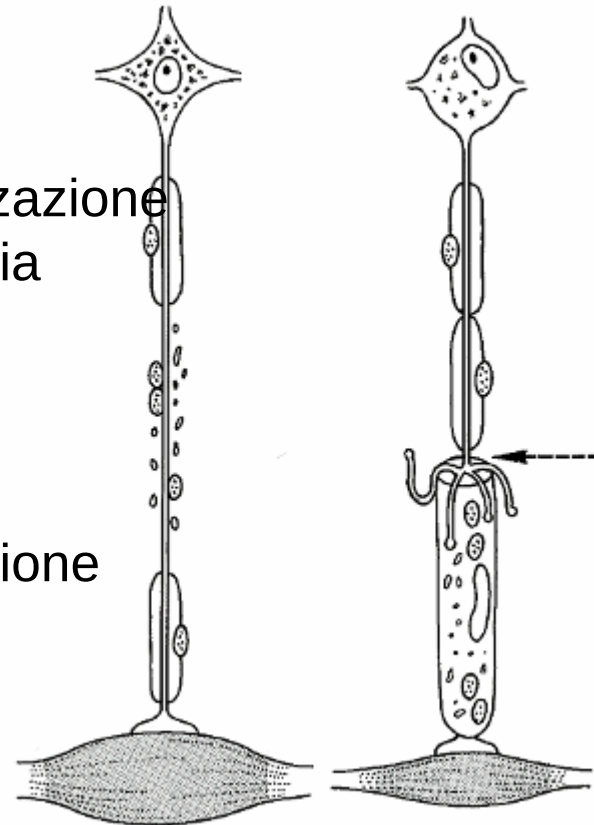
assonopatia distale

**ischemico →
(mono- e
multineuropatie)**

demyelinizzazione
segmentaria



eventuale
degenerazione
Walleriana



Caratteri clinici

- **Dolori acuti trafittivi e profondi ad arti inferiori**
- **Sindromi da intrappolamento agli arti superiori (STC)**
- **Ipoestesia, disestesie, ridotta sensibilità termodolorifica agli arti inferiori (piede diabetico)**
- **Ipotensione ortostatica, alterata FC, denervazione cardiaca, ischemie cardiache silenti (dead in bed syndrome)**
- **Deficit della vis, disfunzioni vescicali**
- **Alterata motilità gastro-esofagea (gastroparesi) e intestinale (incontinenza)**
- **Alterate risposte oculari alla luce**

Classificazione Neuropatia Diabetica

- **Polineuropatia simmetrica distale (>80%)**
(sensitiva, motoria, mista, autonoma)
- **Neuropatia simmetrica prossimale:**
 - a) craniale**
 - b) truncale (radicolopatia)**
 - c) mononeuropatia o neuropatia dei plessi**
 - d) mononeuropatie multiple**
 - e) neuropatie da intrappolamento (STC)**
- **Neuropatia asimmetrica**

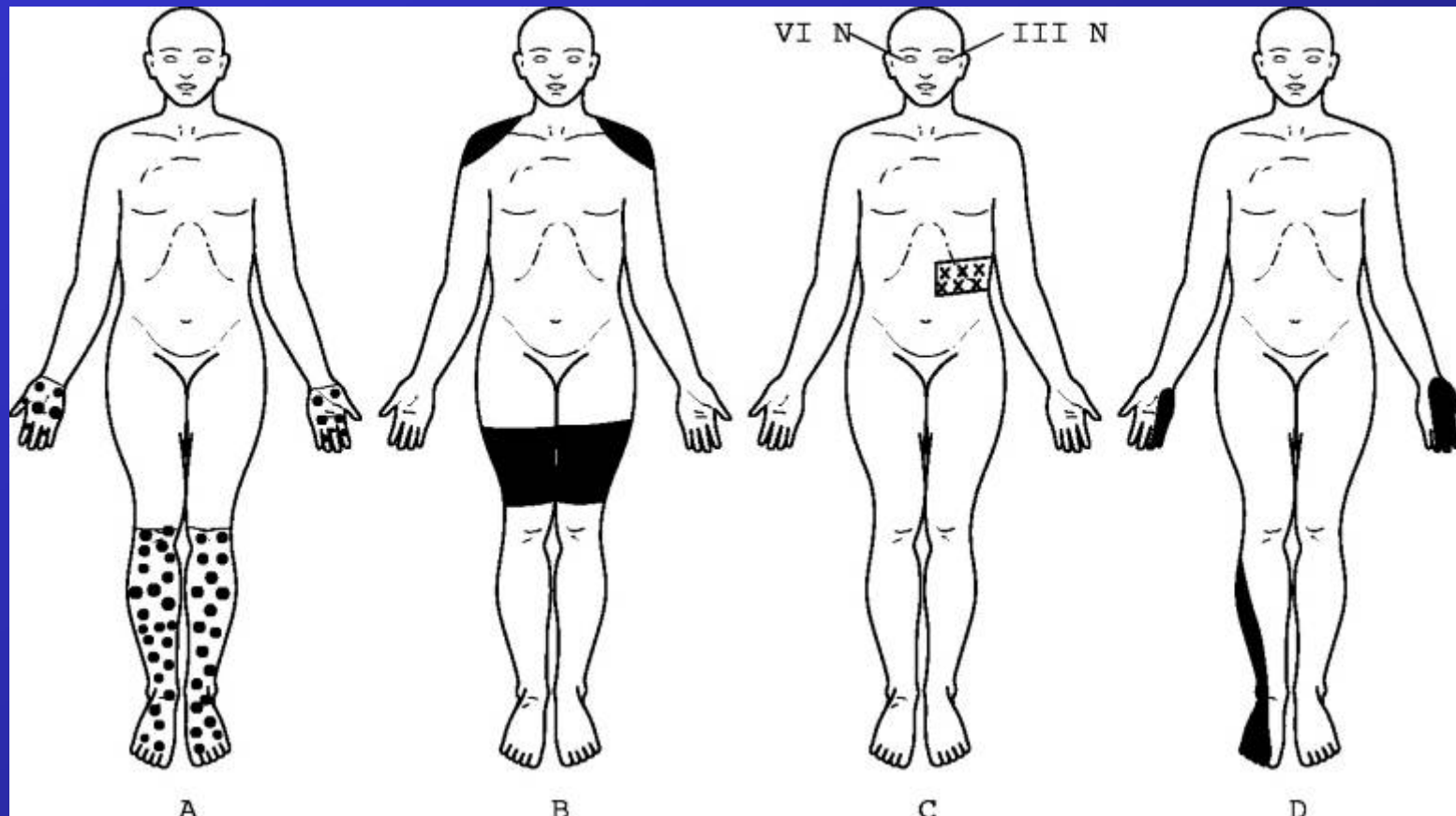
Diagramma schematico dei vari tipi di neuropatia diabetica.

(A) Neuropatia periferica simmetrica distale

(B) Neuropatia prossimale

(C) Mononeuropatie (nervi cranici, tronchi periferici)

(D) Nononeuropatie multiple



Bansal, V et al. Postgrad Med J 2006;82:95-100

Mononeuropatie ischemiche

**Mononeuropatia
dell'oculomotore →**

**(dolore, strabismo, pupilla
risparmiata)**

Mononeuropatia del femorale →

**(dolore nel territorio safeno,
deficit di forza del quadricipite)**

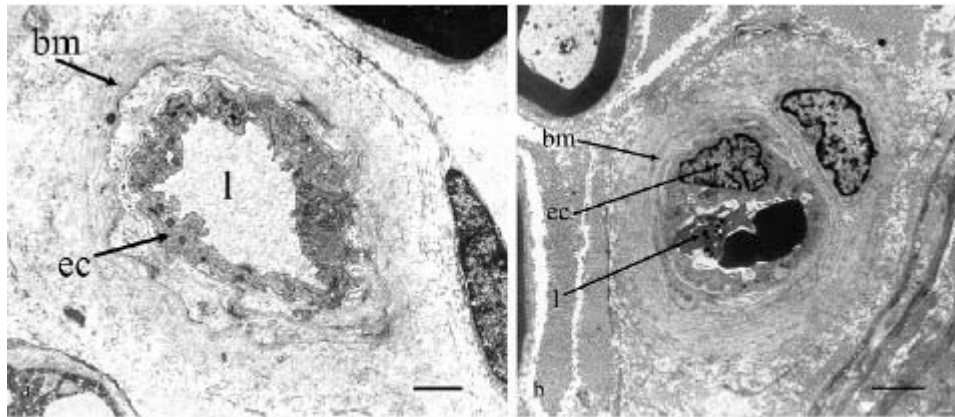
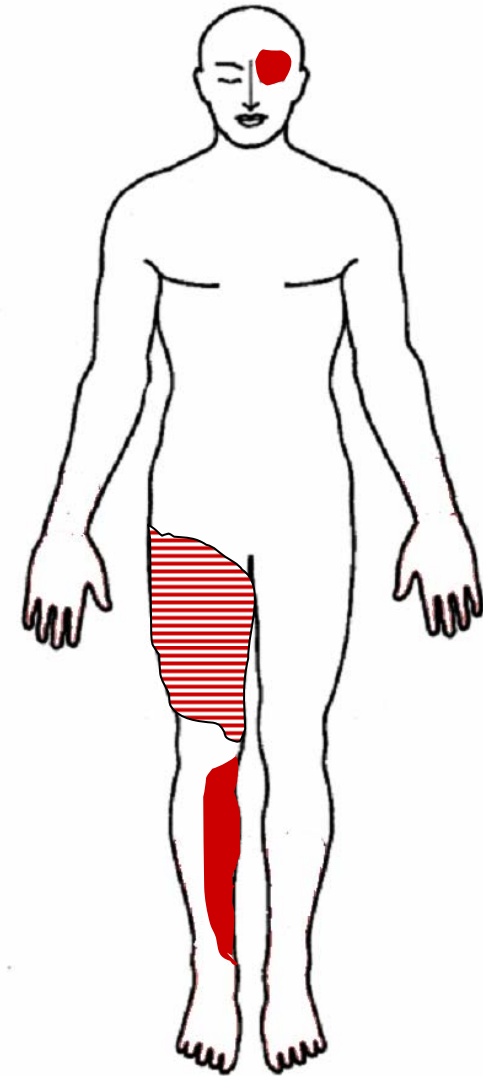


Fig. 5 Electron micrograph of endoneurial capillary from a control subject (a), and a diabetic patient (b) demonstrating basement membrane (bm) thickening, endothelial cell (ec) hyperplasia and luminal (l) narrowing. Bar = 2 μ m



Radicolo - o Multiradicolo-neuropatie

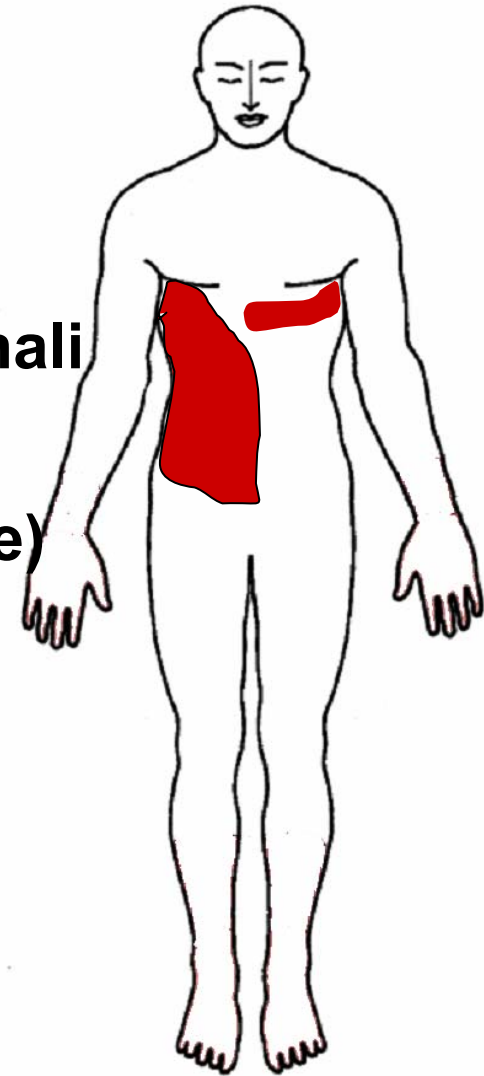
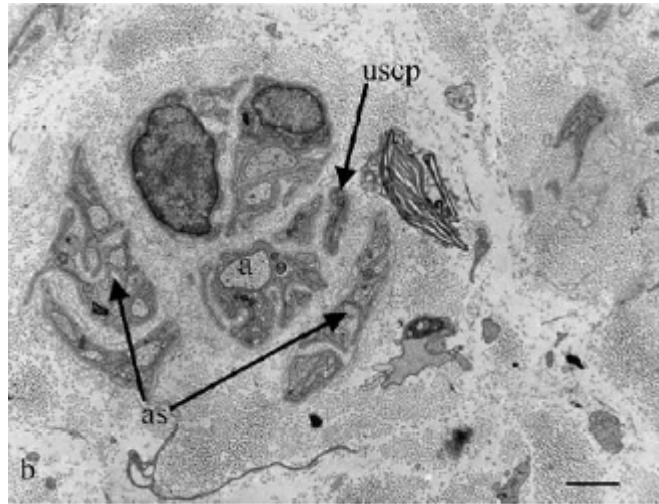
Radicolopatia toracica →

(d.d. con zoster sine herpete)

Multiradicolopatie toraco-addominali

→

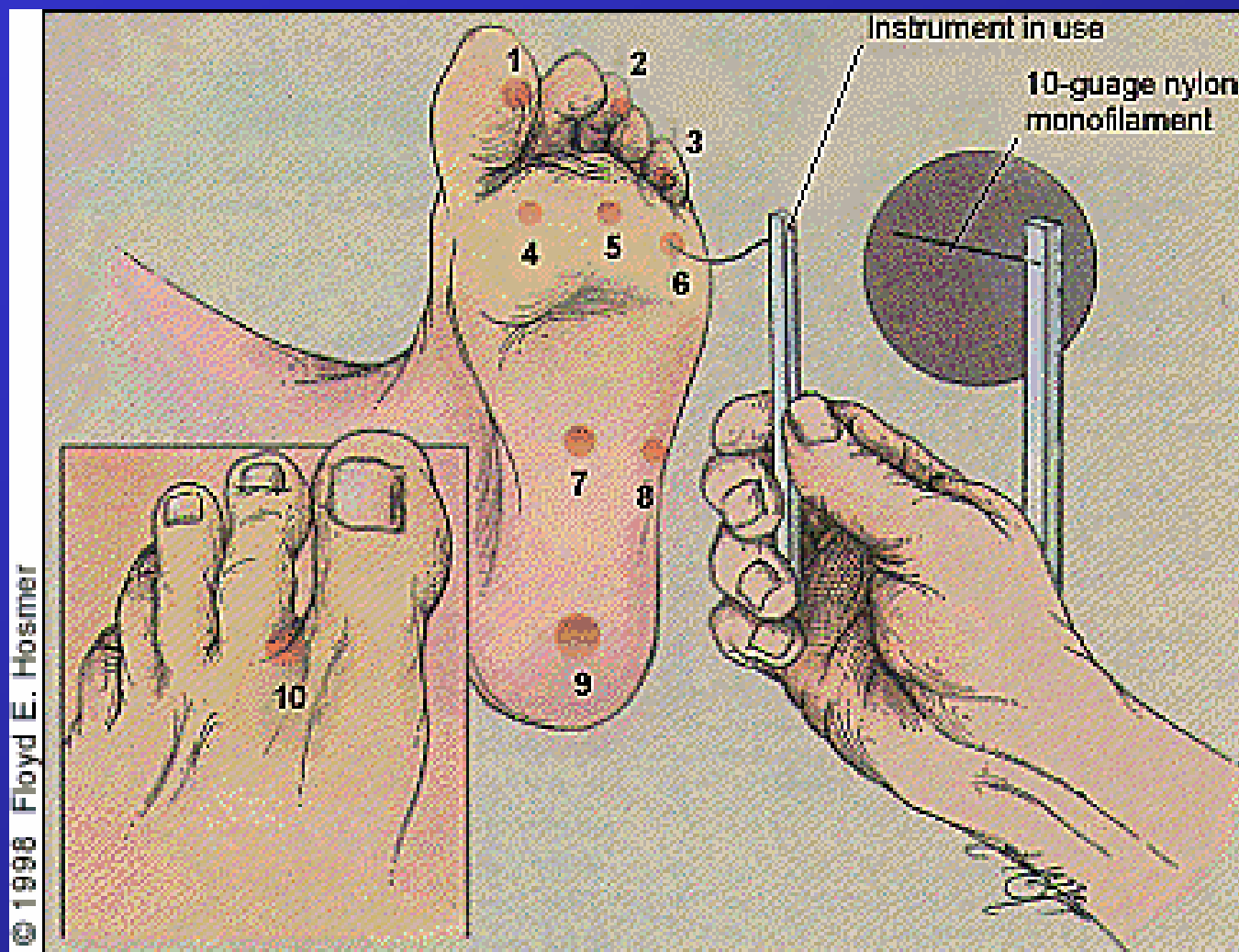
(possibile meccanismo disimmune)



Diagnostica

- **Anamnesi**
- **Misurazione della sensibilità pallestesica (diapason e/o biotesiometro)**
- **Misurazione sensibilità tattile (monofilamento)**
- **Misurazione sensibilità termica**
- **Valutazione riflessi rotuleo e achilleo**
- **EMG/ENG arti superiori-inferiori**
- **Tests autonomici: postural hypotension test, deep breathing, lying-to-standing, standing-to-lying, manovra di Valsalva, hand-grip sustained test**
- **Misurazione intervallo QT in ECG a riposo**
- **Analisi spettrale della variazione di FC (Heart Rate Variability: HRV) su ECG a riposo o su ECG Holter**

Valutazione della sensibilità



Cardiovascular tests for autonomic neuropathy

Test	Normal	Borderline	Abnormal
Deep breathing * <i>(beats/min)</i>	>15	11-15	<10
Valsalva ratio**	>1.2	1.1-1.2	<1.1
Lying to standing***	>1.03	1.01-1.03	<1.0
Systolic blood pressure response to stand up (mm Hg)	<20	20-29	>30

****Hearth rate variation with breathing***

***** Hearth rate variation with forced expiration***

****** Hearth rate response to stand up***

Indagini elettrofisiologiche

Costituiscono il metodo più sensibile, riproducibile e di facile uso per valutare la funzione dei nervi.

Esse correlano inoltre che i risultati morfologici delle biopsie nervose.

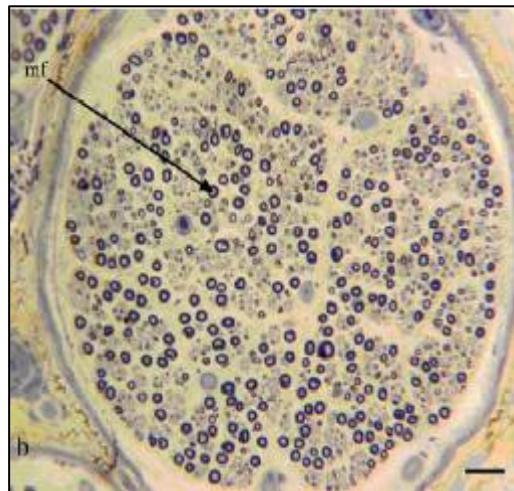
Benchè esse possano definire e quantizzare le alterazioni dei nervi, le anomalie riscontrate non sono tipiche della malattia diabetica.

Velocità di conduzione nervosa ed elettromiografia

- **Le anomalie della velocità di conduzione nervosa motoria riflettono il danno delle fibre larghe mieliniche, di solito prevalenti a livello degli arti inferiori.**
- **Le anomalie della velocità di conduzione nervosa sensitiva possono essere riscontrate nei nervi sensitivi o misti (surale, peroneale, mediano). Esse riflettono le alterazioni patologiche legate alla degenerazione assonale.**
- **Le indagini elettromiografiche a livello dei muscoli distali delle estremità inferiori mostrano segni di denervazione.**

Diagnostica strumentale: biopsia

**Biopsia del nervo surale
ed istogramma delle fibre
nervose di vario calibro**



**Puntato bioptico della
cute con misurazione
della densità di
terminazioni libere**

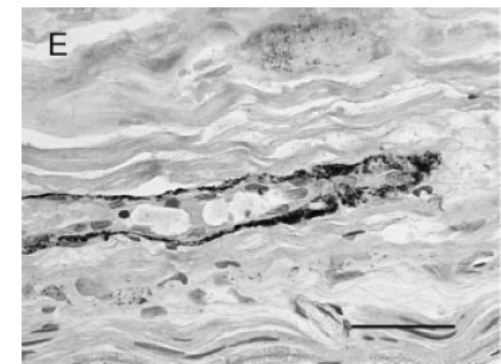
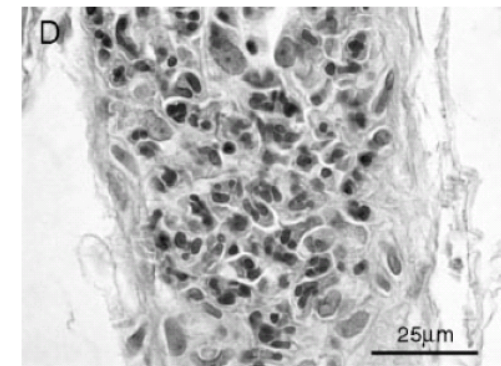
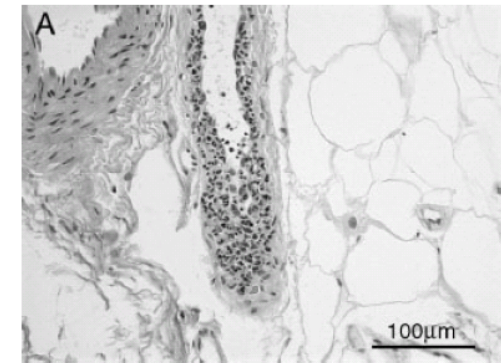
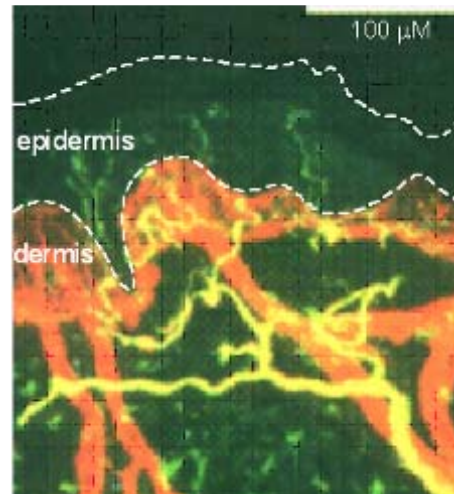


Figure 1 Intermediate femoral cutaneous nerve biopsy from patient with diabetic amyotrophy, showing polymorphonuclear vasculitis (A, D) and complement activation (E) in the early inflammatory phase of the disease. (Reprinted with permission from Kelkar et al.⁵)

NEUROPATIE TOSSICHE



Neuropatie tossiche

- **Antimicrobici - Metronidazolo, Nitrofurantoina, ddi, ddC**
- **Chemioterapia - Cis-Platinum, Vincristina, Taxolo**
- **Altri farmaci - Fenitoina, Disulfiram, Dapsone**
- **Tossici ambientali - Esano, tallio, piombo, arsenico**
- **Alcool - in parte dovuto da carenze nutrizionali (tiamina)**

Tossicità da Chemioterapia

- **La tossicità da farmaci è spesso una diagnosi di esclusione.**
- **Dose, schema posologico, e associazioni farmacologiche possono determinare effetti differenti.**
- **Non sono noti tutti gli effetti tossici dei farmaci.**
- **Il trattamento è sostanzialmente di supporto.**

Neuropatia post-chemioterapia: polineuropatia

- **Da vincristina, vinblastina**
- **Da platino**
- **Da taxolo**

Neuropatia da vincristina e vinblastina

- **Persistente**
- **Localizzato alle estremità distali degli arti superiori (tipicamente non si è in grado di “allacciarsi i bottoni”)**

Neuropatia da Ct con platino

- **Persistente**
- **Presente in sede distale agli arti superiori e inferiori (tipica sintomatologia “a guanto” e “a calza”)**

Neuropatia da Ct con taxolo

- **Reversibile (solo il 10 % persiste)**
- **È dose-dipendente**
- **È tempo-dipendente (durata del trattamento)**

Le neuropatie da chemioterapici

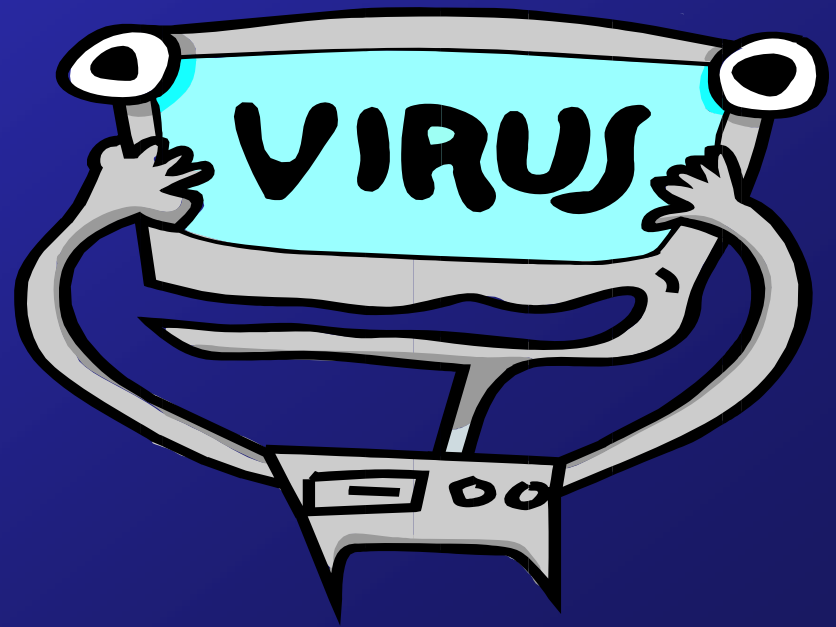
Possono essere caratterizzate da

- **Una componente sensitiva
(dolore, disestesie, allodinia,.....)**

ma anche da

- **Un deficit motorio
(ipostenia, ridotta funzionalità motoria)**

NEUROPATIE e HIV



HIV e sistema nervoso

L' HIV penetra precocemente nel sistema nervoso, al momento della infezione iniziale, e può scatenare una sintomatologia neurologica anche immediata, oppure può causare sintomi in ogni momento della malattia.

HIV e sistema nervoso

- **Tutte le strutture nervose possono essere potenzialmente coinvolte:**
 - **Meningi**
 - **Cervello**
 - **Midollo spinale**
 - **Nervi cranici e periferici**
 - **Sistema nervoso autonomico**
 - **Muscoli**

HIV e sistema nervoso

NEUROPATIE NELLA INFEZIONE CRONICA DA HIV

- Polineuropatia distale simmetrica**
- Polineuropatia infiammatoria demielinizzante**
- Mononeuriti multiplex**
- Mononeuropatia isolata**
- Poliradiculopatia progressiva**
- Neuropatia autonoma**

Neuropatie associate all' HIV

- **Ad esordio precoce**
 - **Neuropatia demielinizzante infiammatoria acuta**
 - **Elevazione delle proteine nel liquido cefalo-rachidiano con aumento dei leucociti e sieropositività**
- **Ad esordio tardivo**
 - **Neuropatia demielinizzante infiammatoria cronica**
 - **Poliradiculoneuropatia da CMV**
 - **Mononeuropatie multiple con interessamento dei nervi cranici**
 - **Polineuropatia distale sensitiva cronica**

HIV e sistema nervoso

POLINEUROPATIA DISTALE SIMMETRICA (DSPN)

- **Costituisce la neuropatia da HIV più comune e può essere disabilitante**
- **Caratteristiche cliniche: parestesie dolorose ai piedi ed alle piante, dolori urenti, intorpidimento, debolezza**
- **Perdita di sensibilità a calzino, ridotta sensibilità vibratoria alle caviglie, normale sensibilità di posizione, ipo o areflessia achillea**
- **La prevalenza aumenta con lo stadio di malattia, ed è più prevalente nelle infezioni croniche da HIV o negli stati avanzati**
- **Possono concomitare mielinopatia, demenza, perdita di peso e sintomi sistemici**

HIV e sistema nervoso

NEUROPATIA AUTONOMICA

- Aspetti clinici : ipotensione ortostatica; impotenza, diarrea**
- Etiologia: presunta ganglioneuropatia simpatica HIV-correlata**
- Importante come potenziale causa di arresto cardiaco improvviso durante varie procedure cliniche**

HIV e sistema nervoso

POLIRADICULOPATIA PROGRESSIVA

- **Aspetti clinici: paraparesi progressive, areflessia, ritenzione urinaria, perdita di sensibilità ad andamento ascendente**
- **Etiologia: Cytomegalovirus**
- **Diagnosi: Pleocitosi dei polimorfonucleati può essere presente nel fluido cefalo-rachidiano; EMG/VDC: denervazione acuta; PCR nel liquor e positività delle emocolture possono aiutare nella diagnosi**

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLE NEUROPATIE PERIFERICHE



Trattamento delle Neuropatie 1

Immuno-modulazione

- Steroidi - vasculitiche, infiammatorie croniche
- Azatioprina - risparmio di steroidi, richiede > 3 mesi per la piena efficacia
- Methotrexate - dose orale settimanale
- Plasma exchange - Guillain Barre, 3-5 giorni
- Immunoglobuline intravenose - per neuropatie associate con IgM or IgG proteine, Guillain Barre, infiammatorie croniche; 0.4 gm/kg/giorno x 5 gg

Trattamento delle Neuropatie 2

Terapia Sintomatica per il dolore

- **Antidepressivi - triciclici, inibitori del reuptake della serotonina**
- **Anticonvulsivanti - Fenitoina, Carbamazepina, Gabapentin, Pregabalin**
- **Altri - Mexilitine, Capsaicina, neurolettici a basse dosi**

Neuropatia Diabetica

Terapia



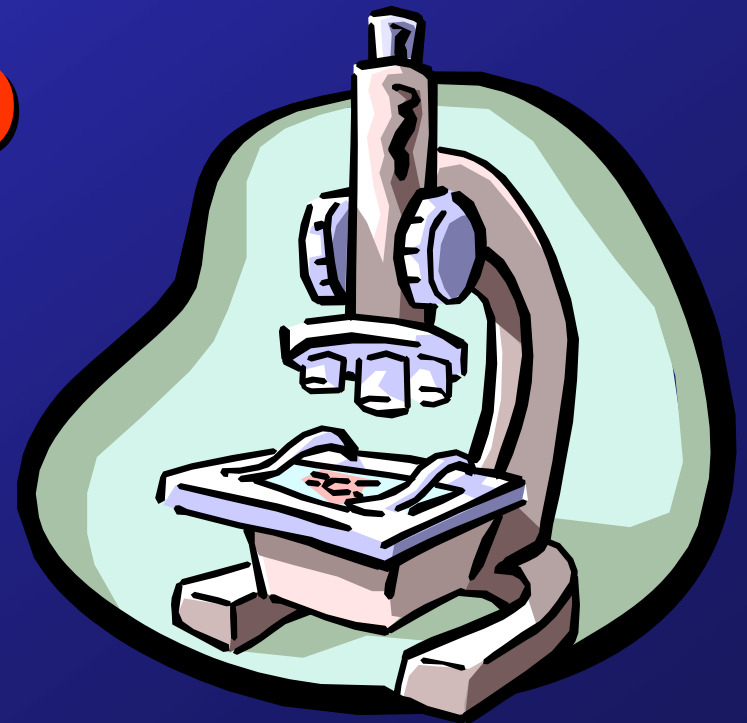
Approach	Compound/measure	Dose per day	Remarks	NNT	Author
Optimal diabetes control	Diet, OAD, insulin	Individual adaptation	Aim: HbA _{1c} <7.0%	—	
Pathogenetically oriented treatment	α-Lipoic acid (thioctic acid) ^a	600 mg i.v. infusion 1200–1800 mg orally	Duration: 3 weeks AE rare	4.0 ^b	Ziegler et al. [22]
Symptomatic treatment	<i>TCA</i>				
	Amitriptyline	(10–)25–150 mg	NNMH: 15	3.0/2.0	Max et al. [35]
	Desipramine	(10–)25–150 mg	NNMH: 24	2.2/5.0	Max et al. [35]
	Imipramine	(10–)25–150 mg	CRR	1.4/1.7/3.0	Sindrup [36]
	Clomipramine	(10–)25–150 mg	NNMH: 8.7	2.1	Sindrup [36]
	Nortriptyline	(10–)25–150 mg	+ Fluphenazine	1.6 ^c	Gomez-Perez et al. [37]
	<i>SSRI</i>				
	Citalopram	40 mg	Small sample	7.7	Sindrup et al. [38]
	Paroxetine	40 mg	CRR	2.9	Sindrup et al. [39]
	<i>Other antidepressants</i>				
	Venlafaxine	150–220 mg	Abstract	4.5	Kunz et al. [40]
	<i>NMDA antagonists</i>				
	Memantine	40 mg	Abstract	6.7	Pellegrino [41]
	<i>Ion channel blockers</i>				
	Carbamazepine	200–800 mg	NNMH: 15	3.3	Rull et al. [42]
	Gabapentin	900–3600 mg	Fewer AE	3.7	Backonja et al. [43]
	Mexiletine	675 mg	Modest effect	10.3	Oskarsson et al. [44]
	<i>Weak opioids</i>				
	Tramadol	50–400 mg	NNMH: 7.8	3.1	Harati et al. [45]
	<i>Local treatment</i>				
	Capsaicin (0.075%) cream	q.i.d. Topically	Max. duration: 8 weeks	4.2 ^d	Zhang & Li Wan Po [46]
Ultima ratio in pain resistant to standard pharmacotherapy	<i>Strong opioids</i> ECS	Individual adaptation	Potential of dependence Invasive, complications	—	Tesfaye et al. [47]
Physical therapy	TENS, medical gymnastics		No AE	—	Kumar & Marshall [48]
	Balneotherapy, relaxation therapy		No AE	—	
	Acupuncture		Uncontrolled study	—	Abuaisha et al. [49]
^a Available only in some countries; ^b 30 % symptom relief; ^c combined with fluphenazine; ^d analgesic effectiveness as ascertained by the physician. NNT, number needed to treat; OAD, oral antidiabetic drugs; AE, adverse events; NNMH, number needed for major harm; CRR, concentration-response relationship; ECS, electrical spinal cord stimulation; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation.					

Potenziali terapie future

Abnormality	Compound	Effect of treatment	Status of RCTs
Polyol pathway ↑	Aldose reductase inhibitors	Nerve sorbitol ↓	Withdrawn (AE)
	Sorbinil		Withdrawn (AE)
	Tolrestat		Ineffective
	Ponalrestat		Withdrawn (marginal effects)
	Zopolrestat		Withdrawn (AE)
	Zenarestat		Marketed in Japan
	Epalrestat		Studies ongoing
	Fidarestat		Equivocal
myo-Inositol ↑	myo-Inositol	Nerve myo-inositol ↑	Withdrawn (effective: deficits)
γ-Linolenic acid synthesis ↓	γ-Linolenic acid	EFA metabolism ↑	Effective in RCTs (studies ongoing)
Oxidative stress ↑	α-Lipoic acid	Oxygen free radicals ↓	Effective in one RCT
Nerve hypoxia ↑	Vitamin E	Oxygen free radicals ↓ NBF ↑	Effective in one RCT
	Vasodilators		Effective in one RCT
	ACE inhibitors		Effective in one RCT
	Prostaglandin analogues		Effective in one RCT
Protein kinase C ↑	Protein kinase C β inhibitor	NBF ↑	RCTs ongoing
C-peptide ↓	C-peptide	NBF ↑	Studies ongoing
Neurotrophism ↓	Nerve growth factor	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
LCFA metabolism ↓	Acetyl-L-carnitine	LCFA accumulation ↓	Ineffective
Non-enzymatic glycation ↑	Aminoguanidine	AGE accumulation ↓	Withdrawn

RCT, randomized clinical trial; AE, adverse events; EFA, essential fatty acid; NBF, nerve blood flow; LCFA, long-chain fatty acid; AGE, advanced glycation endproduct.

NEUROPATIE ED INFEZIONE DA HIV: TRATTAMENTO



- **Immunoterapia: utile per AIDP/CIDP, può essere utile nel controllo del dolore della DSPN**
 - Plasmaferesi
 - Immunoglobuline (trattamento preferenziale)
 - Steroidi
- **Trattamento del dolore**
 - Anticonvulsivanti: Carbamazepina, fenitoina, gabapentin, pregabalin, lamotrigina
 - Antidepressivi triciclici : amitriptilina, nortriptilina
 - Mexilitina
 - Opioidi
- La neuropatia causata da infezioni secondarie (CMV, MAI o Lyme) risponde a specifici anti-virali o antibiotico terapia
- **Terapie non efficaci: Peptide T; nerve growth factor**

L-ACETILCARNITINA

**RUOLO TERAPEUTICO NELLE
NEUROPATIE PERIFERICHE**

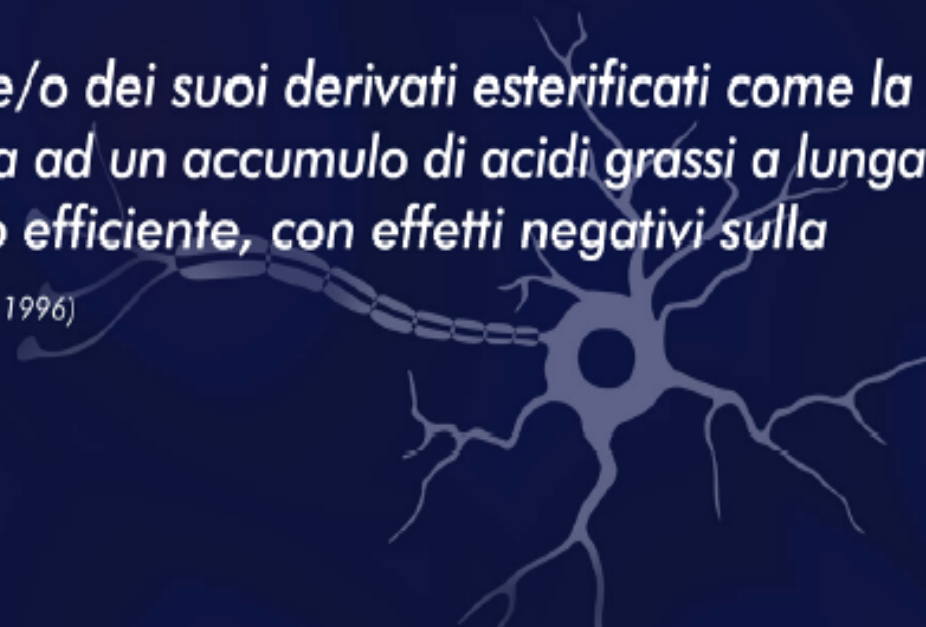
NEUROPATIE PERIFERICHE

NEUROPATIE PERIFERICHE E METABOLISMO DELLA CARNITINA

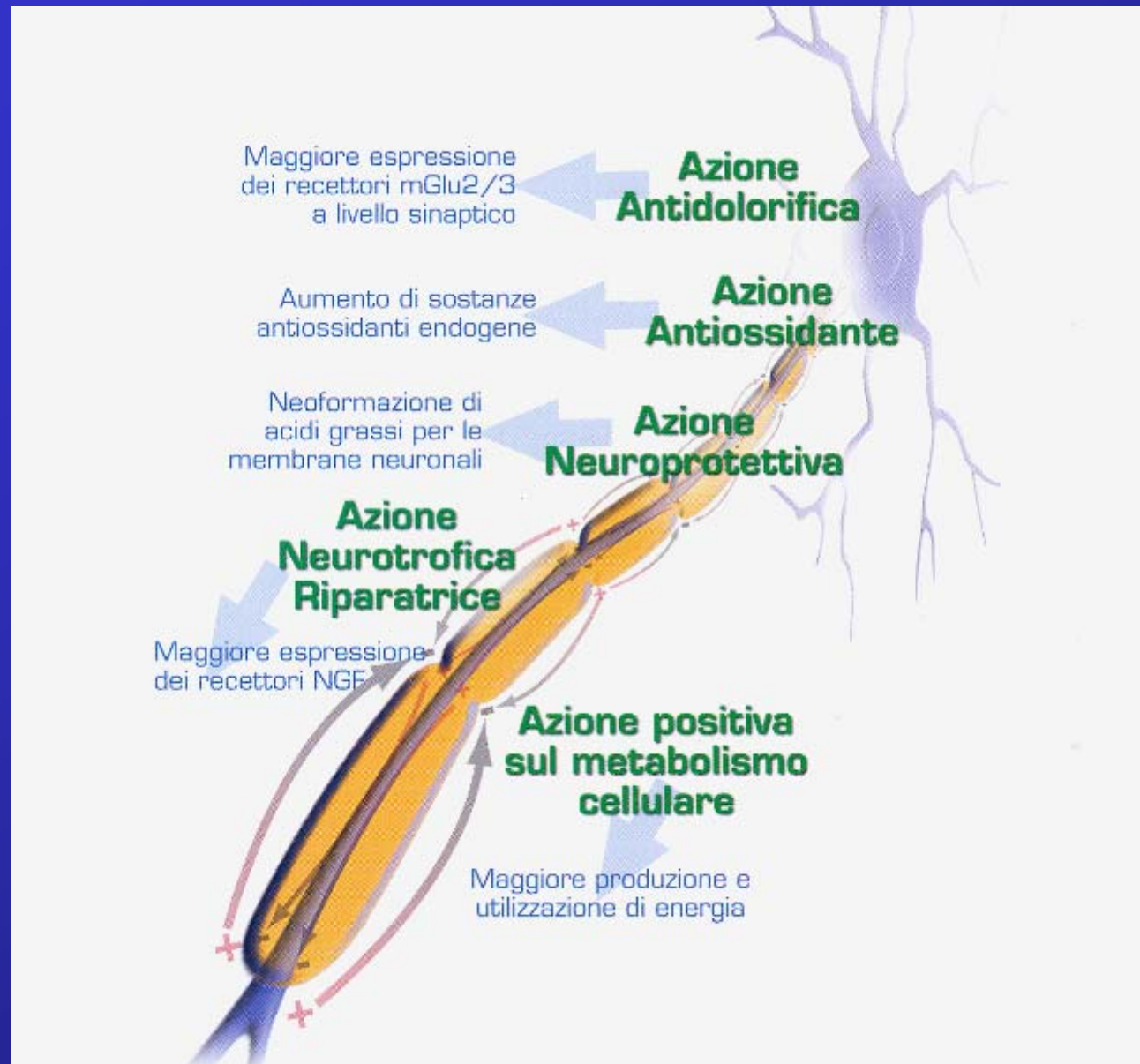
Il sistema delle carnitine è coinvolto nella fisiopatologia delle neuropatie periferiche sotto almeno due punti di vista.

Da un lato, infatti, è stata documentata un'alterazione diretta di questa via metabolica in alcune forme specifiche di neuropatia, come quella diabetica. Dall'altro, molte vie metaboliche alterate in corso di neuropatia, indipendentemente dall'eziologia, necessitano, per un corretto funzionamento, dell'apporto di L-acetilcarnitina.

La riduzione dei livelli di L-carnitina e/o dei suoi derivati esterificati come la L-acetilcarnitina (LAC), si accompagna ad un accumulo di acidi grassi a lunga catena e ad una β -ossidazione meno efficiente, con effetti negativi sulla omeostasi delle fibre nervose. (Sima et al., 1996)



L-acetilcarnitina



Casistica	Disegno dello studio	Gruppi di trattamento	Risultati	Bibliografia
Neuropatie di diversa eziologia (mononeuropatie e polineuropatie)				
426 pazienti con neuropatie periferiche sensitive e/o motorie di diversa eziologia	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco	LAC 1 g/die im per 10 giorni, poi 2 g/die per os per 20 giorni vs placebo	LAC ha migliorato significativamente la velocità di conduzione dei nervi motori nelle mononeuropatie, e la velocità di conduzione dei nervi sensitivi nelle mono- e polineuropatie, rispetto al placebo	De Grandis et al (1995)
94 pazienti con neuropatie periferiche a eziologia varia	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco	LAC 0,5 g/die im per 15 giorni vs LAC 1 g/die im per 15 giorni vs placebo	LAC ha aumentato significativamente la motilità totale, rispetto al placebo. LAC ha ridotto significativamente i punteggi del dolore (ma solo il dosaggio di 1g/die)	Onofri et al (1995)
1097 pazienti con mono- o polineuropatie di diversa eziologia	Studio clinico prospettico, in aperto, non controllato	LAC 1 g/die im per 10 giorni, poi 2 g/die per os per 355 giorni	Normalizzazione dei parametri alterati in una percentuale di pazienti variabile dall'11,9%, per quanto riguarda il trofismo muscolare, al 29,1% per il punteggio topografico. A fine studio, quasi il 60% dei pazienti ha definito il dolore come lieve	De Grandis (1998)

Casistica	Disegno dello studio	Gruppi di trattamento	Risultati	Bibliografia
Neuropatia diabetica				
44 pazienti con disfunzione erettile diabetica neurogena	Studio clinico in doppio cieco, a gruppi paralleli	LAC 1,5 g/die per os per 3 mesi vs placebo	Significativo miglioramento della conduzione somato-sensitiva del nervo dorsale del pene nei pazienti del gruppo LAC	Gianmusso et al (1996)
165 pazienti con polineuropatia diabetica	Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli	LAC 0,5 g/die bid im per 10 giorni, poi 1 g/die per os bid per 355 giorni vs placebo	Nei pazienti trattati con LAC, significativo miglioramento della velocità di conduzione nervosa e dell'ampiezza del segnale sia della componente motoria, sia di quella sensitiva	De Grandis (1997)
19 pazienti con neuropatia autonoma diabetica cardiaca	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco	LAC 1,5-3 g/die vs placebo	Prevenzione del deterioramento dell'innervazione miocardica simpatica nei pazienti del gruppo LAC, ma non in quelli del gruppo placebo	Turpeinen et al (2000)
333 pazienti con neuropatia diabetica	Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli	LAC 0,5 g/die bid im per 10 giorni, poi 1 g/die per os bid per 355 giorni vs placebo	A fine trattamento, significativo miglioramento della velocità e dell'ampiezza della conduzione nervosa nel gruppo LAC, verso placebo. Nel gruppo LAC, significativa riduzione rispetto al basale dei punteggi del dolore	De Grandis e Minardi (2002)
1257 pazienti con polineuropatia diabetica (analisi <i>post-hoc</i> degli studi UCS e UCES)	Analisi <i>post-hoc</i> di 2 studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco	LAC 0,5 g tid per 52 sett. vs LAC 1 g tid per 52 sett. vs placebo	LAC ha aumentato significativamente il numero di fibre e i <i>clusters</i> di fibre in fase di rigenerazione, e ha migliorato la soglia di percezione pallestesica. LAC 1g tid ha migliorato significativamente la percezione del dolore	Sima et al (2005)

Casistica	Disegno dello studio	Gruppi di trattamento	Risultati	Bibliografia
Neuropatie in pazienti HIV-positivi				
16 pazienti HIV-positivi con neuropatia distale simmetrica dolorosa	Studio clinico in aperto, non controllato	LAC 0,5-1 g/die im o ev per 3 sett.	Il 62,5% dei pazienti ha riportato un miglioramento della sintomatologia dolorosa	Scarpini et al (1997)
18 pazienti HIV-positivi con neuropatia	Studio clinico randomizzato	LAC 1 g tid per 4 sett. vs amitriptilina vs mexiletina vs acupuntura	LAC e mexiletina si sono dimostrate efficaci sul dolore neuropatico. L'acupuntura ha ridotto il dolore neuropatico in casi di grave riduzione del potenziale d'azione del nervo	Zampini et al (1998)
20 pazienti HIV-positivi con dolore neuropatico e polineuropatia sensitiva distale	Studio clinico in aperto, non controllato	LAC 1g tid per 4 settimane	Il trattamento con LAC ha prodotto una riduzione significativa dei punteggi del dolore. LAC ha indotto un miglioramento significativo dei traccati elettromiografici del nervo peroneale	Osio et al (2002)
21 pazienti HIV-positivi con neuropatia tossica da antiretrovirali	Studio clinico in aperto, non controllato	LAC 1,5 g per os bid fino a 33 mesi	Dopo 6 mesi di trattamento con LAC, l'innervazione a livello epidermico, dermico e delle ghiandole sudoripare ha raggiunto il 92%, l'80% e il 69%, rispettivamente, rispetto al controllo	Hart et al (2004)
Neuropatie da farmaci chemioterapici				
20 pazienti con neuropatia periferica sensitiva da cisplatino e/o paclitaxel (studio pilota)	Studio clinico in aperto, non controllato	1 g/die im per 10 giorni	Neuropatie da farmaci chemioterapici LAC ha migliorato la neuropatia periferica nell'80% dei casi. Nel 20%, la neuropatia è rimasta stabile	Maestri et al (2002)

RESEARCH REPORT

Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral
toxic neuropathy in human immunodeficiency virus
patients: an open label study

Maurizio Osio¹, Francesco Muscia¹, Luisa Zampini², Caterina Nascimbene¹, Enrico Mailland¹,
Antonietta Cargnel², and Claudio Mariani¹

¹*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Milano; and* ²*Department of Infectious Diseases, Ospedale Luigi Sacco, Milano, Italy*

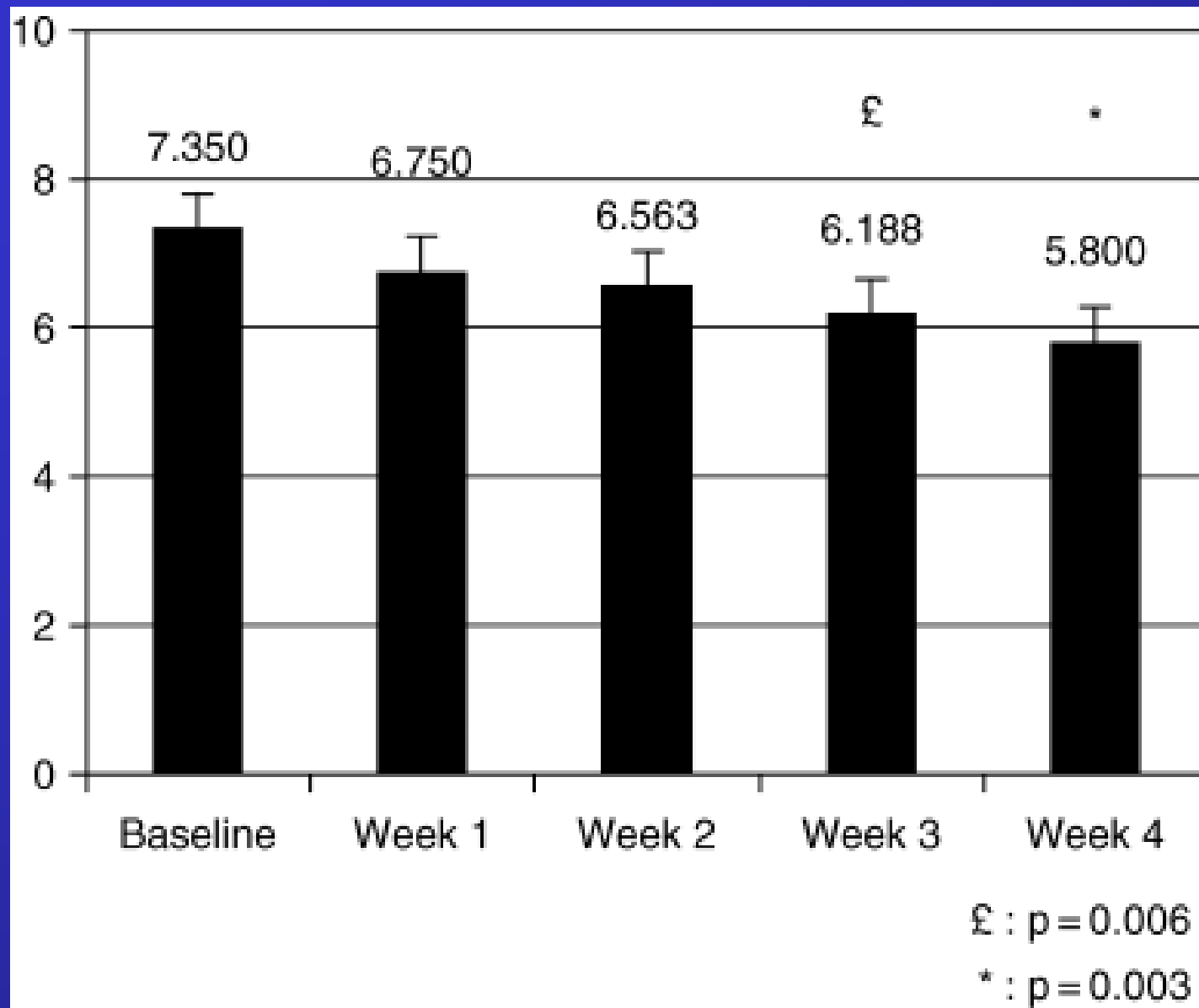


Figure 1. Eleven-point pain intensity score, mean values and standard error.

Table 2. Electrophysiological parameters (mean $\pm$ SD).

	Distal amplitude (mV; μ V)	Normal (mV; μ V)	Distal latency (ms)	Normal (ms)	Conduction speed (m/s)	Normal (m/s)
Peroneus profundus						
Baseline	6.24 $\pm$ 2.86 mV	$\geq$ 5.0	4.68 $\pm$ 0.44	$\leq$ 6.3	40.47 $\pm$ 4.14	$\geq$ 45.4
Final	7.74 $\pm$ 4.32		4.58 $\pm$ 0.85		42.24 $\pm$ 5.82	
Sural						
Baseline	4.06 $\pm$ 4.22 μ V	$\geq$ 11.6	3.54 $\pm$ 0.43	$\leq$ 3.6	41.08 $\pm$ 5.05	$\geq$ 37.9
Final	2.50 $\pm$ 2.83		3.33 $\pm$ 0.33		44.96 $\pm$ 5.26	

Nonostante la riduzione della sintomatologia dolorosa durante il corso dello studio, non possiamo escludere che i nostri risultati siano parzialmente o completamente dovuti ad un effetto placebo (spesso osservato nelle terapie per il dolore).

La quantificazione dell'effetto placebo e la conferma dell'efficacia dell'acetil-L-carnitina nel trattamento della neuropatia tossica da antivirali richiede studi controllati in doppio cieco.



European Journal of Cancer 41 (2005) 1746–1750

European
Journal of
Cancer

www.ejconline.com

Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine

Giulia Bianchi ^a, Giordano Vitali ^a, Augusto Caraceni ^b, Sabrina Ravaglia ^c,
Giuseppe Capri ^a, Sante Cundari ^d, Claudio Zanna ^d, Luca Gianni ^{a,*}

^a *Medical Oncology A, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Via Venezian 1, 20133 Milan, Italy*

^b *Rehabilitation and Palliative Care Unit, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italy*

^c *Department of Neurology, Neurologic Institute, Pavia, Italy*

^d *R&D Medical Department, Sigma Tau S.p.A., Pomezia (Rome), Italy*

Received 6 April 2005; accepted 8 April 2005

Available online 20 July 2005

Table 1

Patients characteristics

Number of patients	25
Median age (range)	53 years (32–69)
Sex (m/f)	3/22
<i>Neurotoxic therapy</i>	
Paclitaxel	20
on therapy	6
with G3 NCI-CTC sensory neurotoxicity	9
with G3 NCI-CTC motor neurotoxicity	1
with any grade motor neurotoxicity	11
on vinorelbine after paclitaxel discontinuation	1
Cisplatin	5
on therapy	0
with G3 NCI-CTC sensory neurotoxicity	3
with G3 NCI-CTC motor neurotoxicity	0
with any grade motor neurotoxicity	3
Duration of toxicity prior to study entry	5 months (0–35)

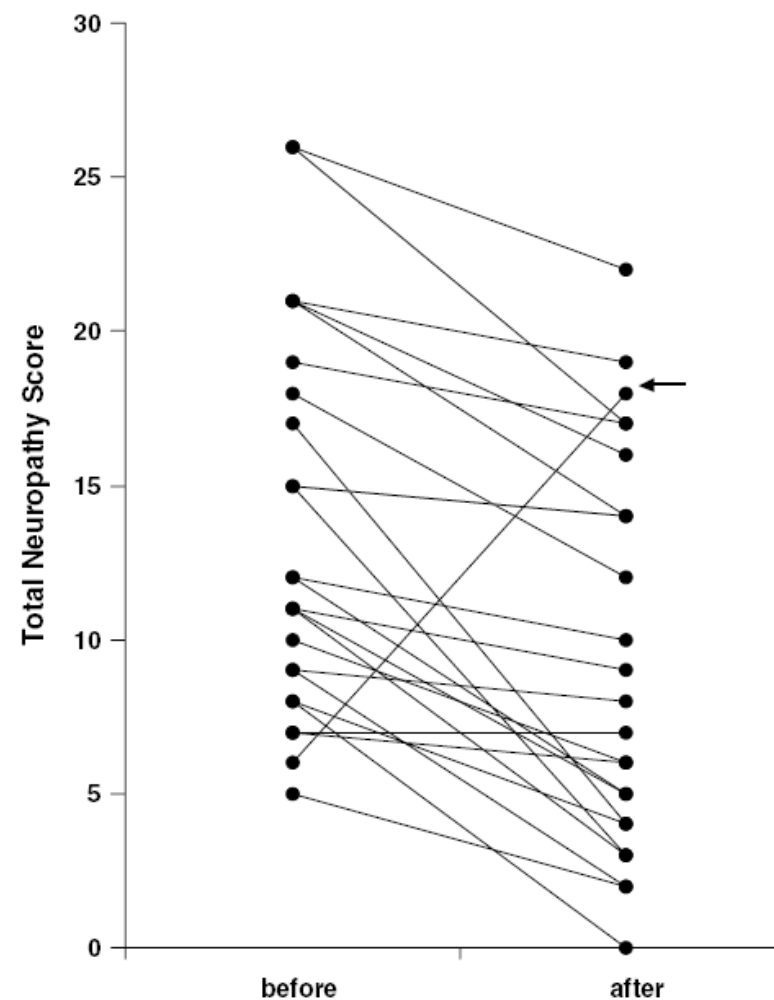


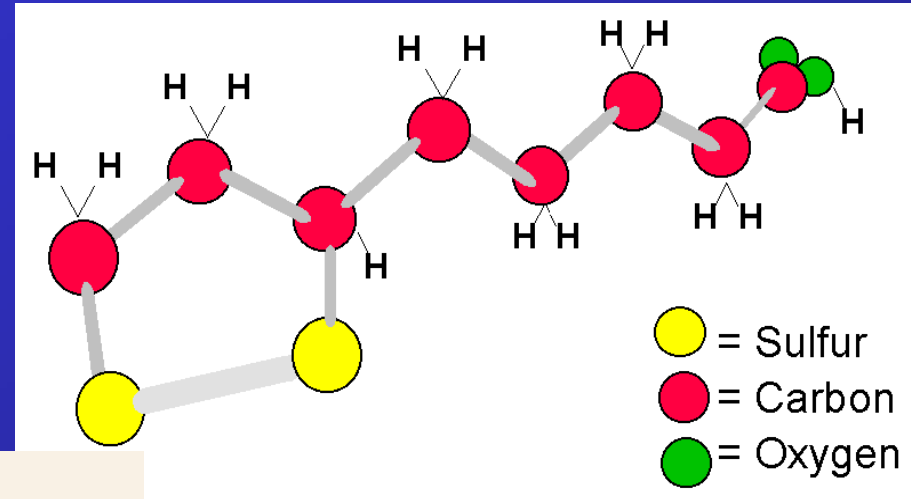
Fig. 1. Total neuropathy score (TNS), that includes scores of clinical and neurophysiological sensory and motor status, was significantly improved after 8 weeks of acetyl-L-carnitine in 23 of 25 patients ($P < 0.0003$ by t -test for paired data). The arrow on the right indicates the case of worsening TNS.

Modificazioni dello score NCI-CTC per la tossicità sensitiva e motoria dopo 4 e 8 settimane di terapia con ALC

	At 4 weeks		At 8 weeks	
	Sensory (<i>n</i> = 25)	Motor (<i>n</i> = 14)	Sensory (<i>n</i> = 25)	Motor (<i>n</i> = 14)
Improvement of 2 grades	2 (8 %)	1 (7 %)	6 (24 %)	3 (21 %)
Improvement of 1 grade	7 (28 %)	4 (29)	9 (36 %)	8 (58 %)
Stable	16 (64 %)	7 (50 %)	9 (36 %)	1 (7 %)
Worsening of 1 grade	0	2 (14 %)	1 (4 %)	2 (14 %)

In conclusione, il presente studio fornisce evidenze a supporto dell'uso di ALC in pazienti con neurotossicità persistente moderato/severa causata da paclitaxel o cisplatino.

La qualità e la durata dei benefici giustifica ulteriori studi per valutare se l'uso di ALC fin dalle prime manifestazioni di neurotossicità possa prevenirne la progressione o anche far regredire completamente la sintomatologia durante la chemioterapia con paclitaxel, cisplatino o altri farmaci neurotossici.

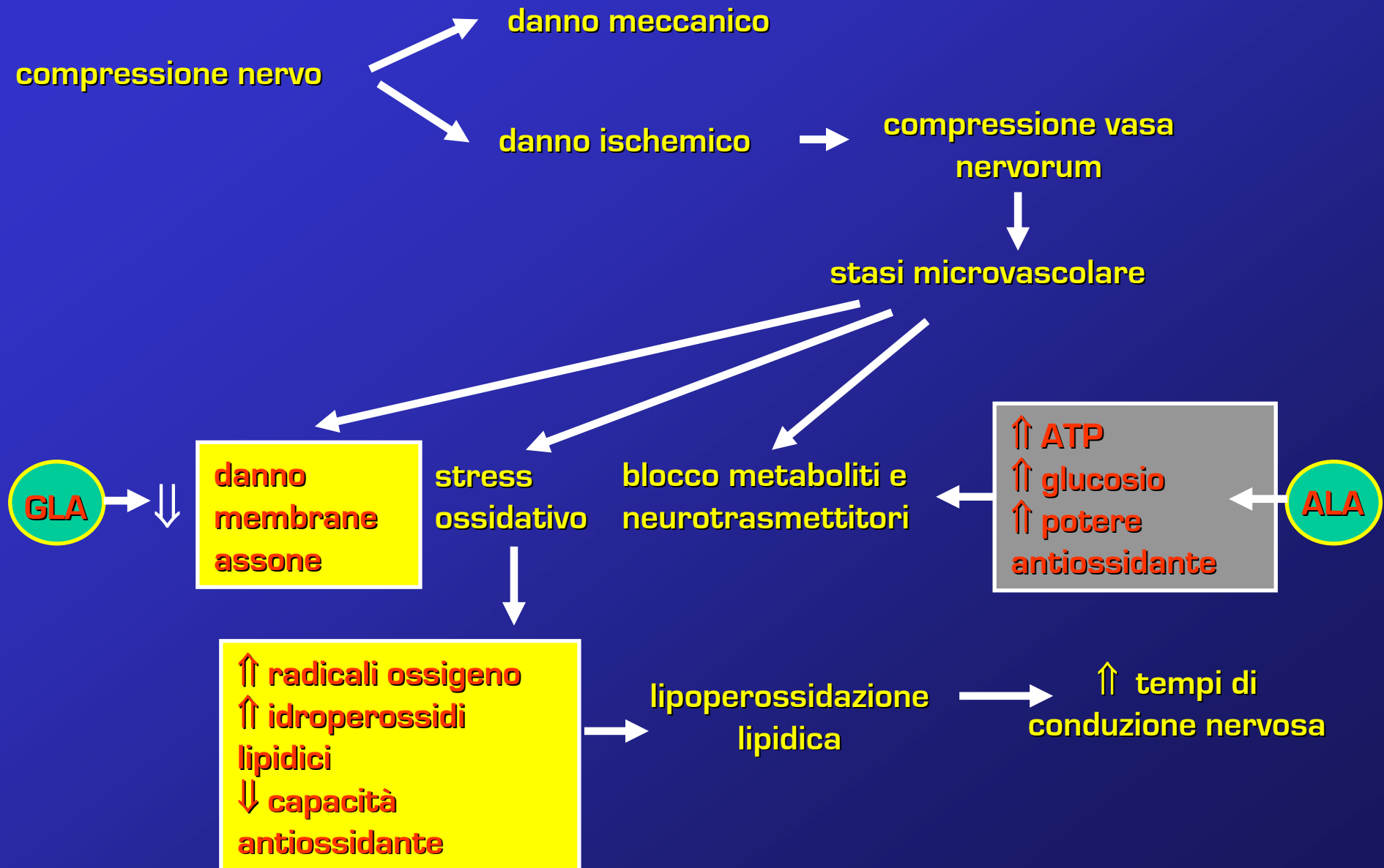


ACIDO α -LIPOICO



ACIDO γ -LINOLENICO

ALA - GLA Meccanismo d'Azione



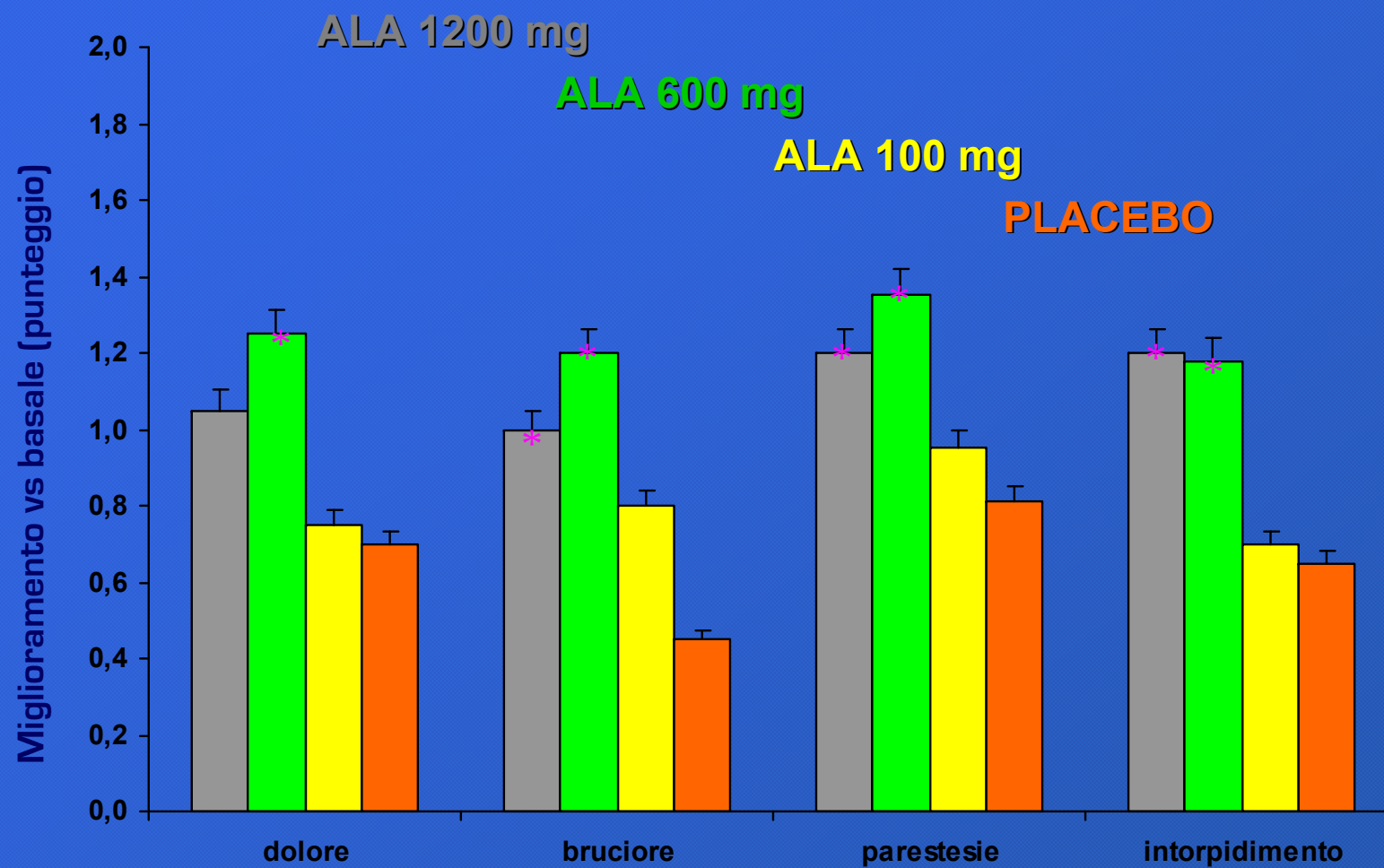
Trial	Casistica (n)	Dose (mg)	Durata	Effetti	Safety
ALADIN	328	100 / 600 / 1200 / placebo	3 sett. e.v.	TSS+ NDS+ HPAL+	buona
ALADIN II	65*	600 / 1200 / placebo	2 anni os	Sural SNCV+ Sural SNAP+ Tibial MNCV+ Tibial DML- NDS-	buona
ALADIN III	508	600 e.v. / 1800 os / placebo	3 sett os. / 6 mesi os	TSS-/- NIS+/(+) NIS (LL)(+) / (+)	buona
DEKAN	73	800 / placebo	4 mesi os	HRV+	buona
ORPIL	24	1800 / placebo	3 sett. os	TSS+ HPAL (+) NDS+	buona
* n= 299 randomizzati					

TSS = Total Symptom Score
HPAL = Hamburg Pain Adjective List
DML = Distal Motor Latency
SNAP = Sensory Nerve Action Potential
MNCV = Motor Nerve Conduction Velocity
SNCV = Sensory Nerve Conduction Velocity
HRV = Heart Rate Variability

NIS(LL) = Neuropathy Impairment Score (arti inferiori)
NDS = Neuropathy Disability Score

+ miglioramento vs placebo
(+) miglioramento borderline vs placebo
- assenza di significativi effetti

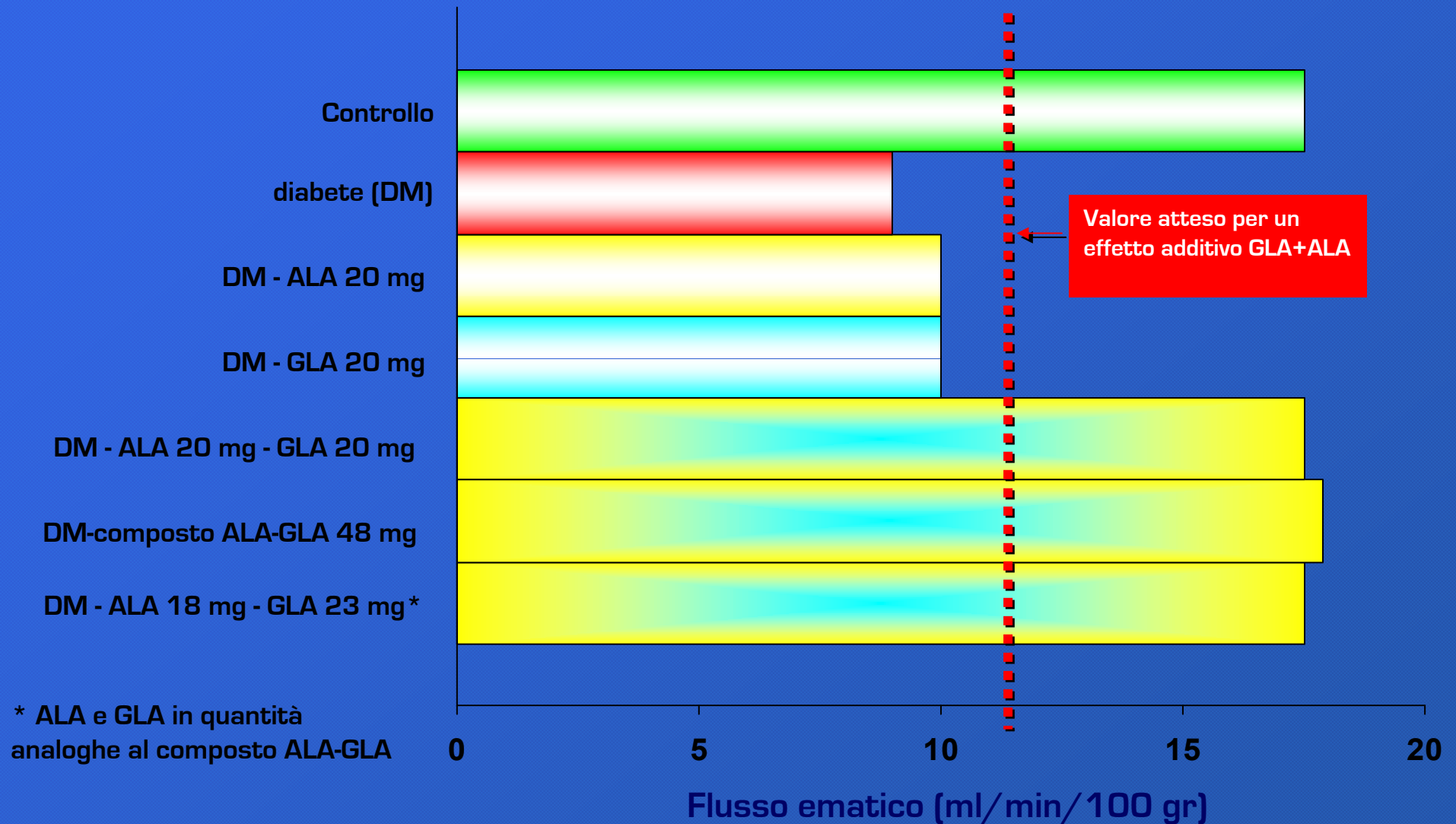
Ziegler, 1999



Variazioni (miglioramento) nei punteggi individuali <basale vs 19° giorno (media $\pm$ ES). * $p < 0,05$ vs variazioni nel gruppo placebo

Neuropatia Diabetica e Antiossidanti

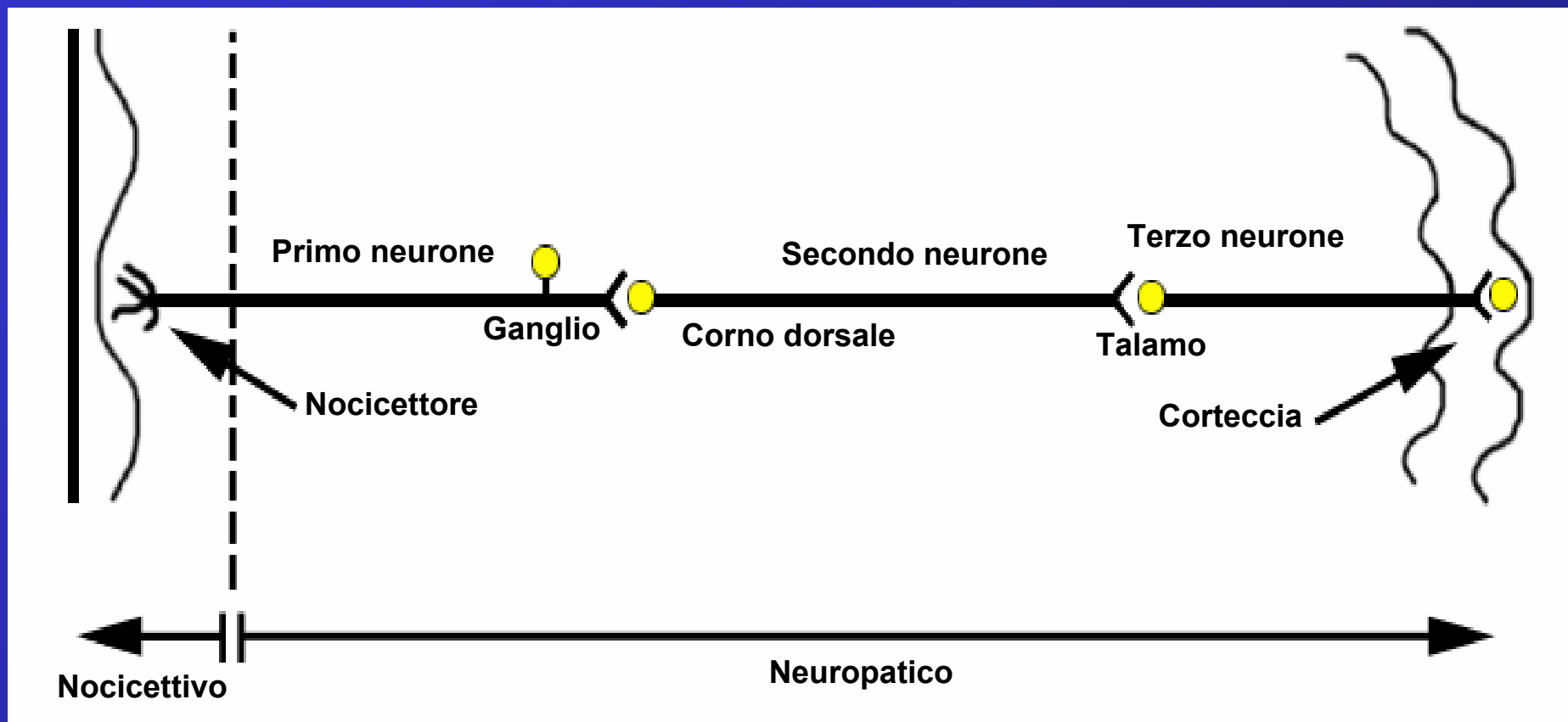
Flusso Ematico Endoneurale (nervo sciatico)



Fisiopatologia del Dolore Neuropatico

Dolore Nocicettivo

**i recettori del dolore svolgono il loro compito,
segnalando al centro che i tessuti circostanti sono esposti a danno**

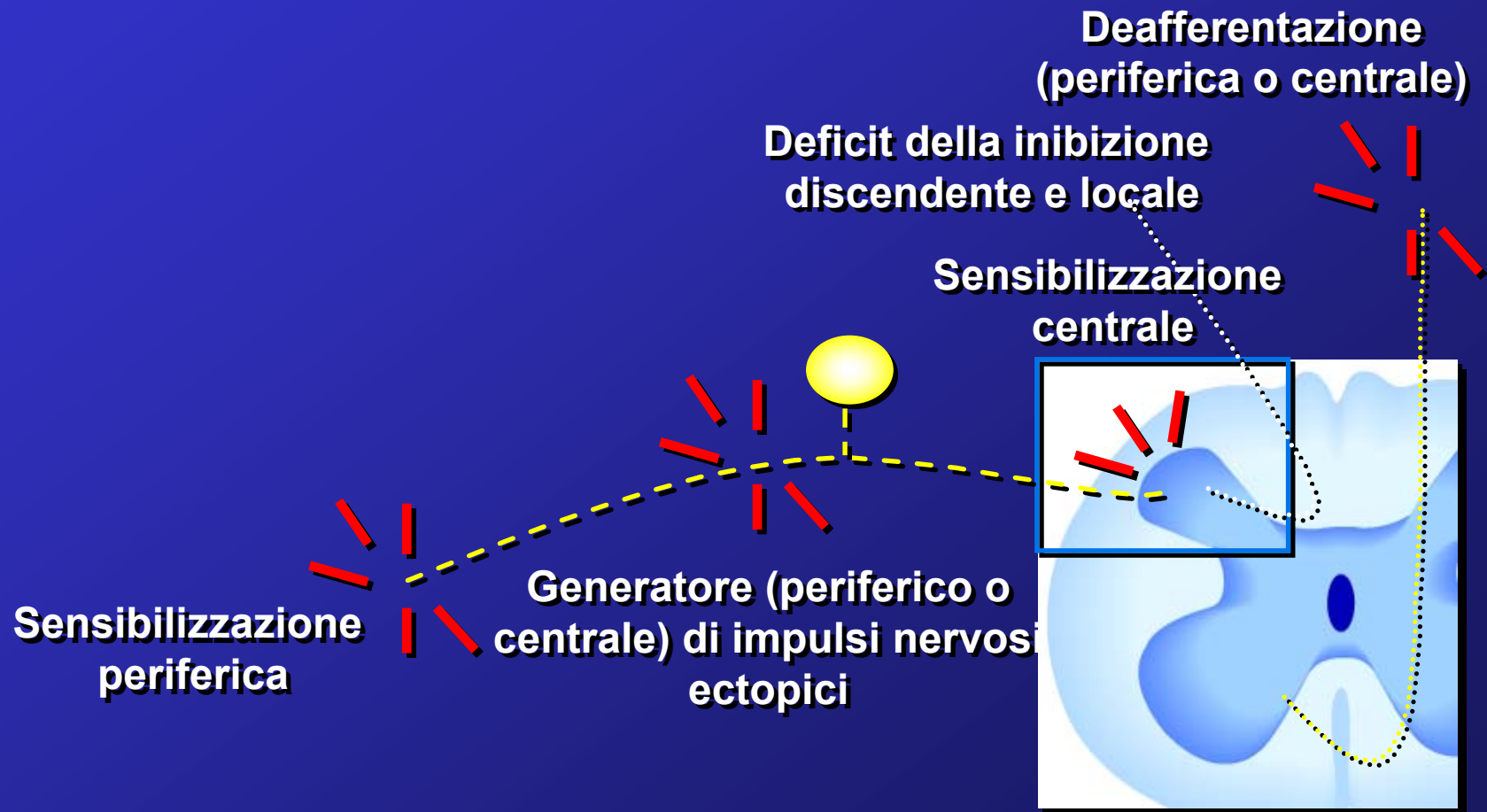


Dolore Neuropatico

**una lesione del sistema nervoso provoca attività anormale
direttamente lungo le vie periferiche o centrali
che trasmettono il dolore**

Dolore Neuropatico

Meccanismi Fisiopatogenetici



Dolore Nocicettivo/Neuropatico

Diagnosi clinica differenziale

Dolore nocicettivo

- **Diminuisce nel tempo dal momento dell'insulto**
- **Elevata sensibilità al trattamento con FANS e oppioidi**

Dolore neuropatico

- **Persiste per periodi prolungati indipendentemente dal processo di guarigione**
- **Spiacevolezza/dolore**
- **Non risponde al trattamento con FANS e oppioidi**

Dolore Neuropatico

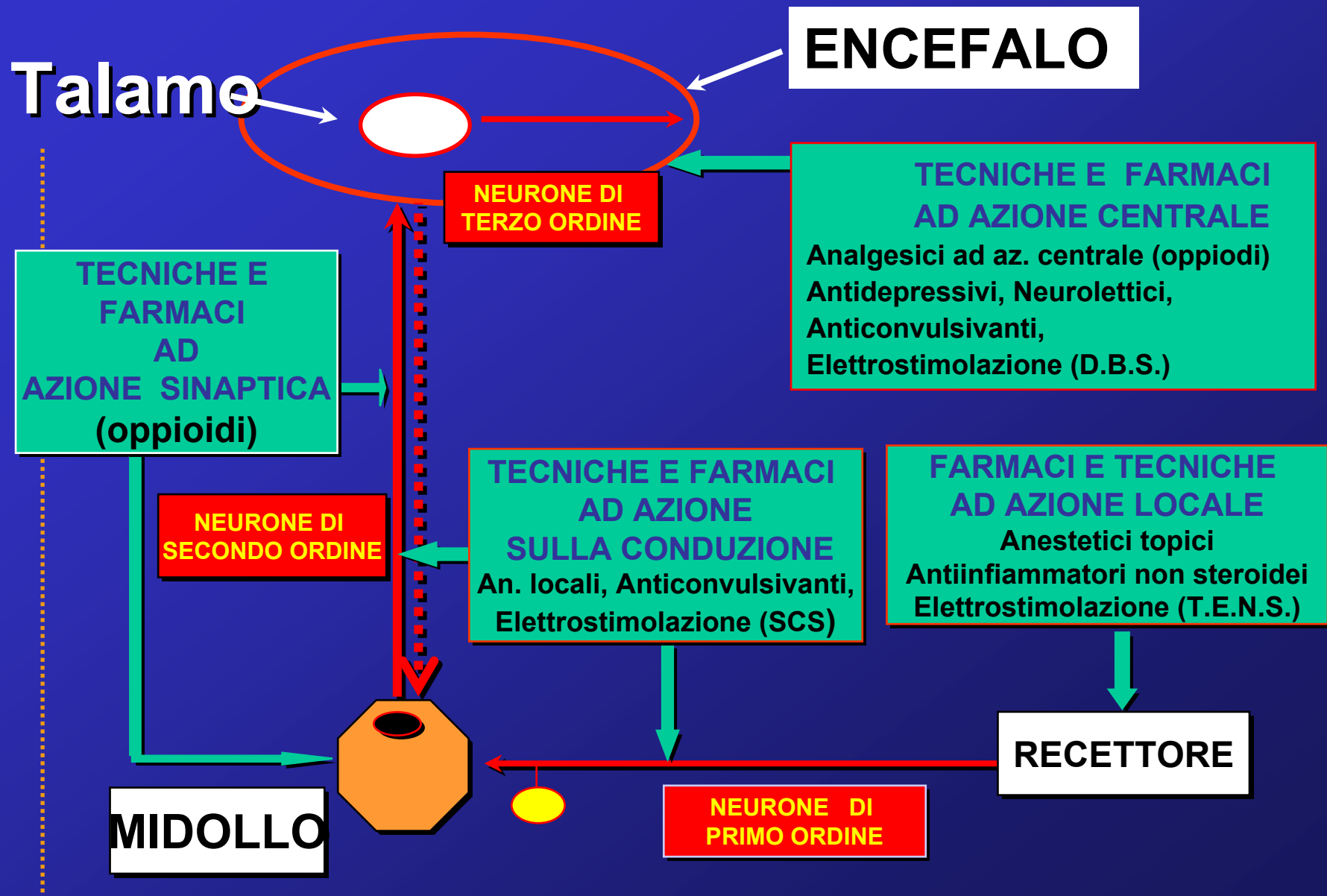
Sindromi cliniche scatenanti

Origine periferica - SNP

- **Neuropatie post-infettive**
(HIV, sifilide, malattia di Lyme)
- **Nevralgia del trigemino**
- **Neuropatia diabetica**
- **Neuropatie tossiche (da alcol, farmaci, ecc.)**
- **Neuropatie post-chirurgiche**
- **Neuropatie ischemiche**

Il Trattamento del Dolore Neuropatico

Tecniche antalgiche e livelli d'azione



Terapia del Dolore Neuropatico: dove si può agire?

inibizione dei canali Na^+

inibizione dei canali Ca^{++}

riduzione della trasmissione glutamatergica

potenziamento della trasmissione GABAergica

potenziamento dei sistemi inibitori discendenti

Polineuropatie dolorose

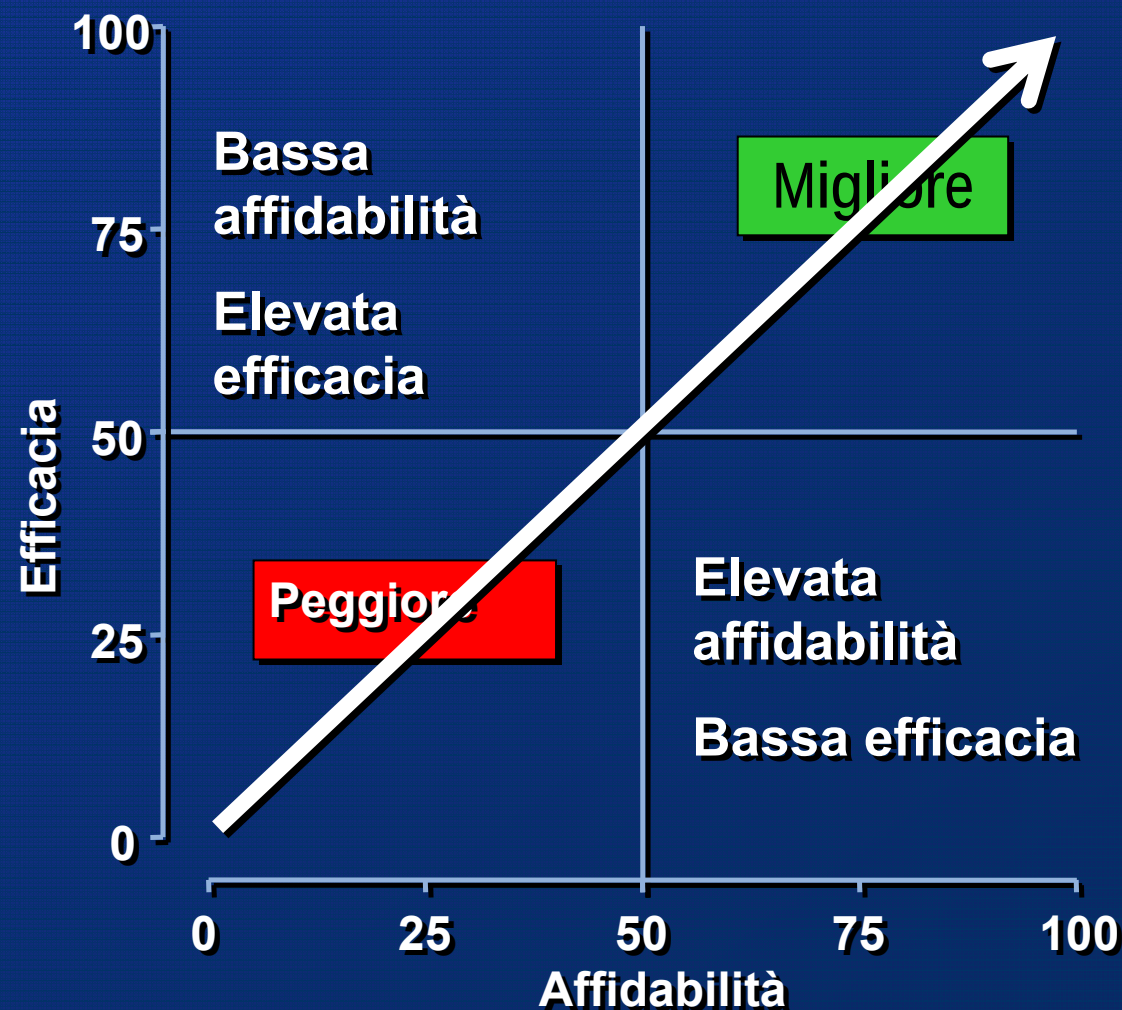
<i>Drug reliability</i>	<i>No. of patient s with active (No. of trials)</i>	<i>Respon- ders in active group (range)</i>	<i>Respon- ders in control group (range)</i>	<i>Relative risk (95% CI) or NS</i>	<i>Dropout with active (range)</i>	<i>Dropout with placebo (range)</i>	<i>Effectiv e Gain</i>	<i>Comment</i>
Preg/GBP 90	435 (5)	48% (39-56)	20% (14-31)	1.53 (1.4-1.7)	8% (7-10)	5% (3-7)	25	High-quality RCTs with ample sample size
SNRI 61	415 (3)	48% (27-52)	26% (7-33)	1.36 (1.2-1.5)	13% (4-22)	5% (4-5)	14	Top-quality RCTs with ample sample size
TCA 60	225 (10)	56% (37-89)	10% (0-24)	2.57 (2.2-3.1)	10% (0-24)	2% (0-6)	38	High-quality RCTs, each with small sample size
Opioids 57	131 (3)	57% (32-68)	26% (9-36)	1.88 (1.5-2.4)	18% (14-21)	5% (1.5-12)	18	Top-quality RCTs with small sample size
Valproate 35	60 (2)	53%	14%	2.26 (1.6-3.2)	5%	2%	36	Two high-quality RCTs with small sample size
AED-SCB 30	149 (3)	52% (35-74)	20% (0-26)	1.80 (1.4-2.3)	14% (0-28)	4% (0-8)	22	Variable-quality RCTs with small sample size
LTG 400mg 27	29 (1)	41%	17%	1.74 (1.1-2.8)	7%	7%	24	Another study in 100 NP patients found no difference between LTG 200 mg and placebo (McCleane 1999)
Topiramate -	214 (1)	35%	21%	1.23 (1.1-1.4)	24%	8%	- 4	Another study in 1259 PPN patients found no difference between topiramate 100-400 mg and placebo (Thienel 2004)
Capsaicin -	236 (5)	54% (47-89)	45% (18-65)	NS	9%	2%	-	Medium-quality RCTs with variable sample size
Mexiletine	220 (4)	66% (50-68)	45% (27-68)	NS	9%	9%	-	Variable-quality RCTs with variable sample size
NMDA- antagonists	38 (2)	58% (47-68)	37% (37)	NS	2%	0%	-	Two high-quality RCTs with very small sample size
SSRI	81 (3)	43% (20-50)	28% (15-41)	NS	6%	2%	-	Medium/high-quality RCTs, small sample size

Oral symptomatic therapy of painful neuropathy

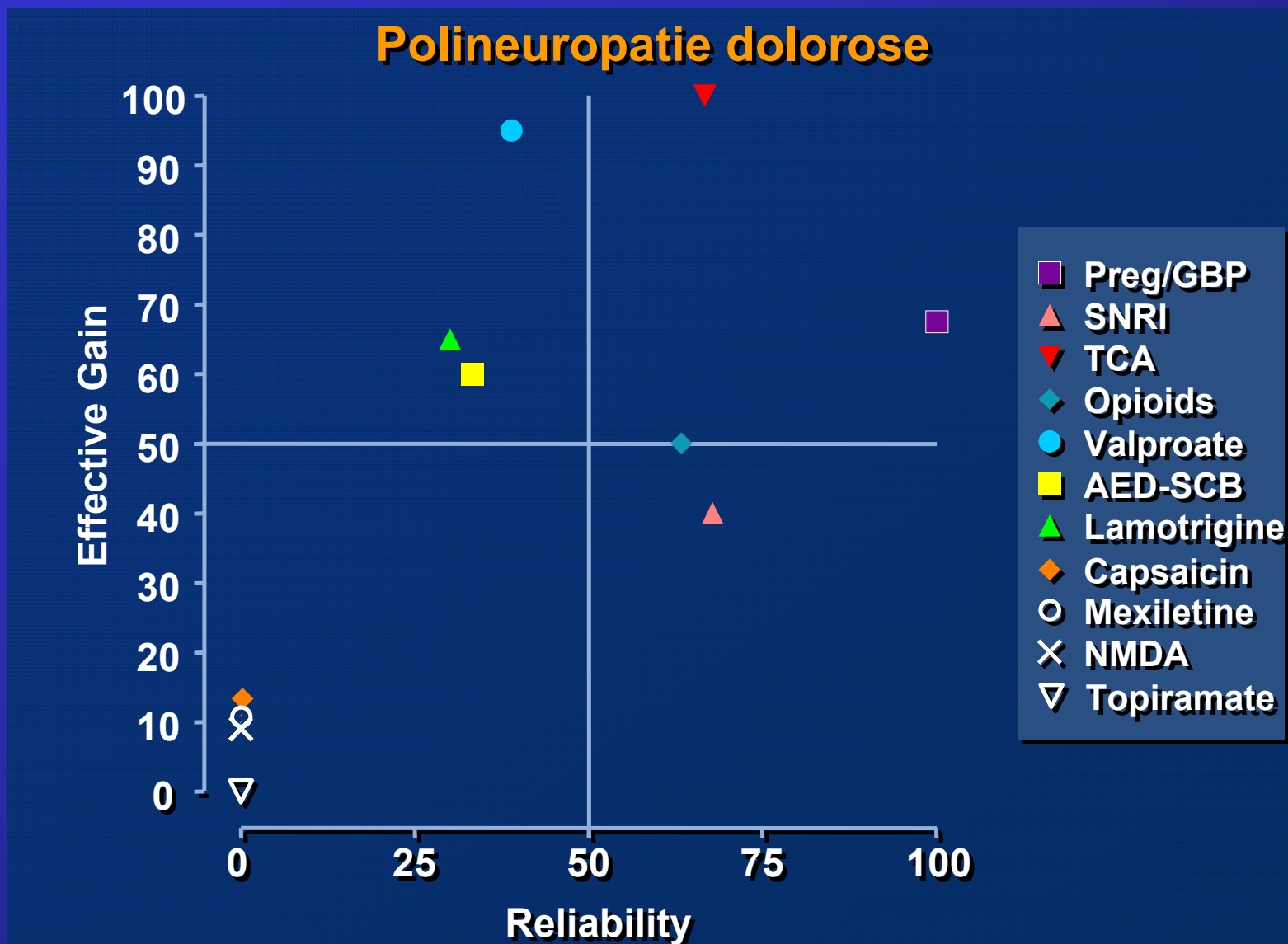
Drug class	Drug	Daily dose (mg)	NNT	NNH	Side effects
Tricyclics	Amitriptyline	25–150	2.4 (2.0–3.0)	2.7 (2.1–3.9)	++++
	Imipramine	25–150	2.4 (2.0–3.0)	2.7 (2.1–3.9)	++++
SSRIs	Paroxetine	40	ND	ND	+++
	Citalopram	40	ND	ND	+++
Anticonvulsants	Gabapentin	900–1,800	3.7 (2.4–8.3)	2.7 (2.2–3.4)	++
	Pregabalin	150–600	3.3 (2.3–5.9)	3.7	++
	Carbamazepine	200–400	3.3 (2.0–9.4)	1.9 (1.4–2.8)	+++
	Topiramate	Up to 400	3.0 (2.3–4.5)	9.0	++
Opioids	Tramadol	50–400	3.4 (2.3–6.4)	7.8	+++
	Oxycodone CR	10–60	ND	ND	++++

Data are median (range) unless otherwise indicated. ND, not determined; NNH, number needed to treat to harm one patient; NNT, number needed to treat to achieve pain relief in one patient; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

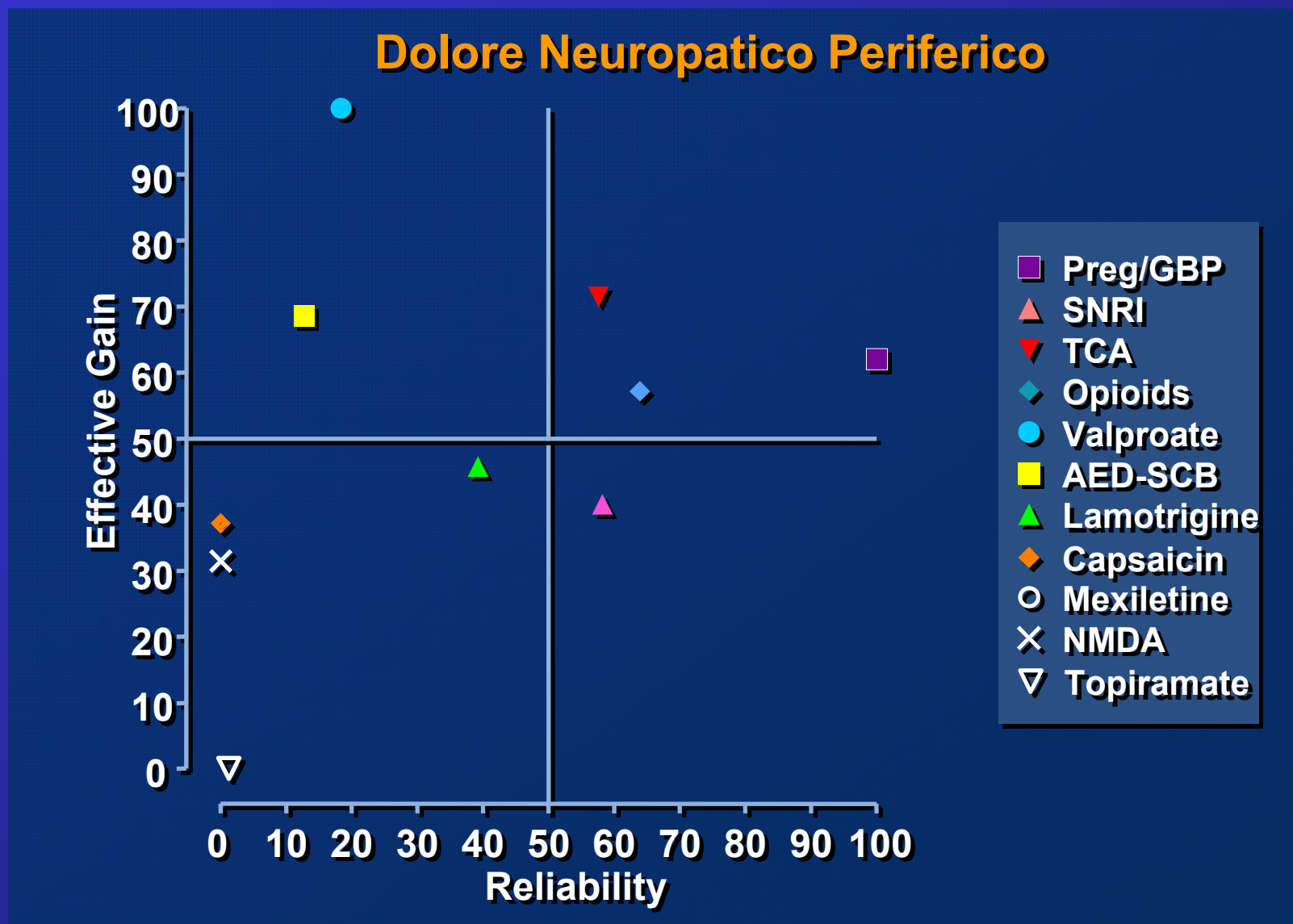
Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



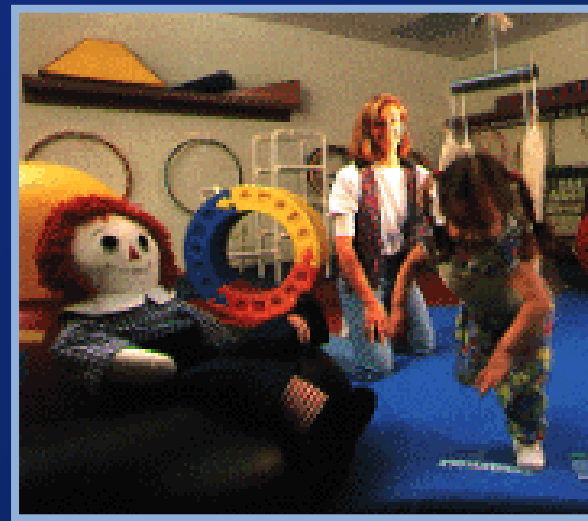
Diagrammi di Affidabilità/Efficacia



EFNS Guidelines on Neuropathic Pain Assessment and Outcome measures: raccomandazioni circa la Qualità di Vita

In tutti i trial farmacologici, si considera sempre endpoint primario la riduzione del dolore. Ma nella pratica clinica l'obiettivo del medico è restituire al paziente una vita decente.

**Di conseguenza si
raccomanda
di valutare sempre l'effetto
del trattamento anche sul
sonno, il tono dell'umore, le
capacità funzionali o più in
generale sulla Qualità di Vita**



Comorbidità e QoL

Circa le comorbidità e la qualità di vita, solo **gabapentina** e **pregabalin** sono stati studiati in modo adeguato e con risultati positivi. Pertanto dovrebbero essere preferiti in pazienti in cui il dolore cronico ha prodotto un impatto severo sulla qualità di vita, il sonno o il tono dell'umore (raccomandazione di grado A)

L'altra classe di farmaci adeguatamente valutata per gli effetti su comorbidità e QoL è quella degli **oppioidi**, ma i risultati sono stati negativi in tutti i trial tranne uno

Pregabalin

MECCANISMO D'AZIONE

Legame con la subunità alfa 2 delta dei canali del calcio voltaggio dipendenti

FARMACOCINETICA

Lineare

LEGAME PROTEICO

Trascurabile

BIODISPONIBILITÀ

$\geq 90\%$

Pregabalin

METABOLISMO

- **Metabolismo epatico inferiore al 2%**

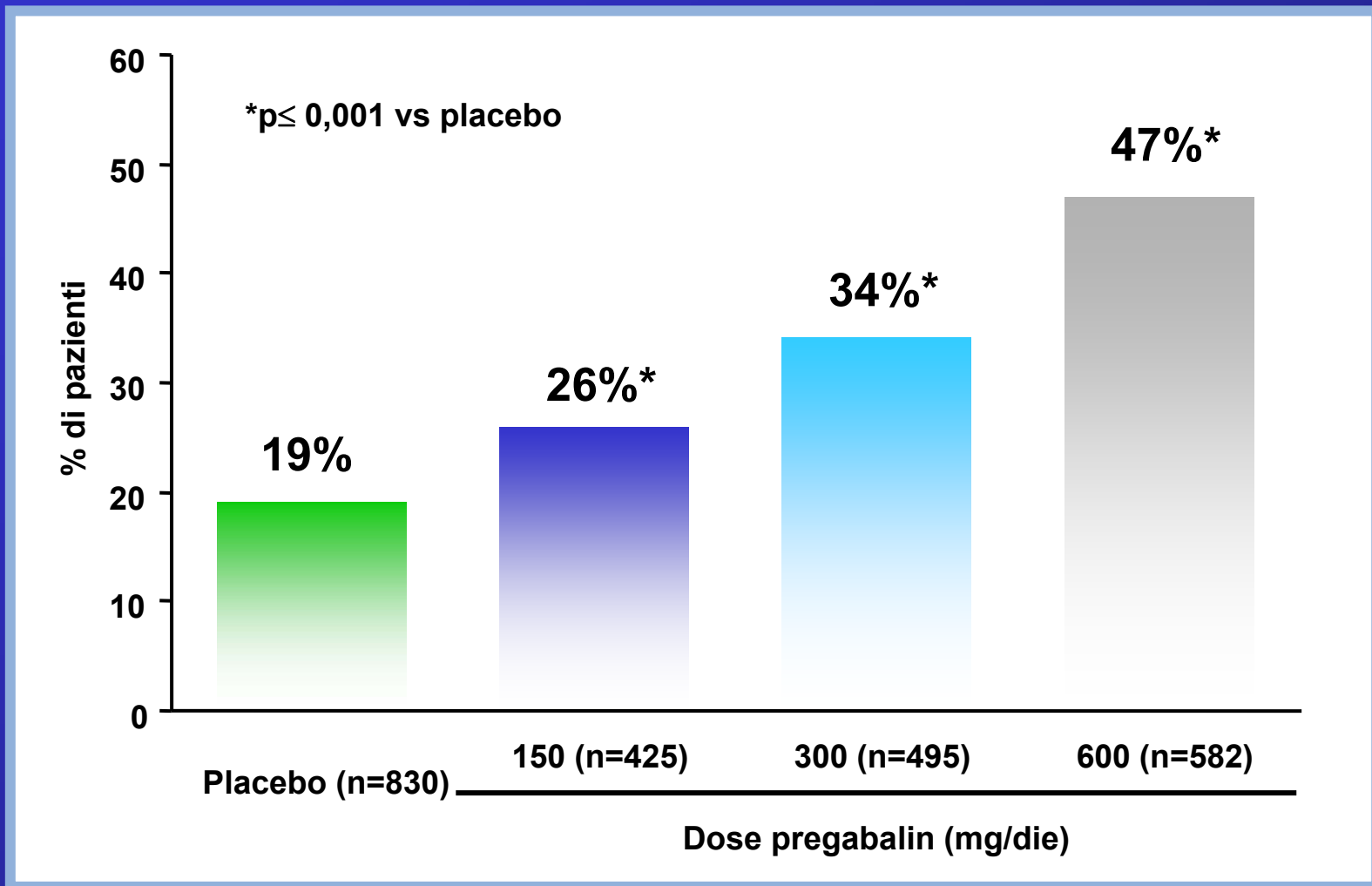
ELIMINAZIONE

- **Renale**

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

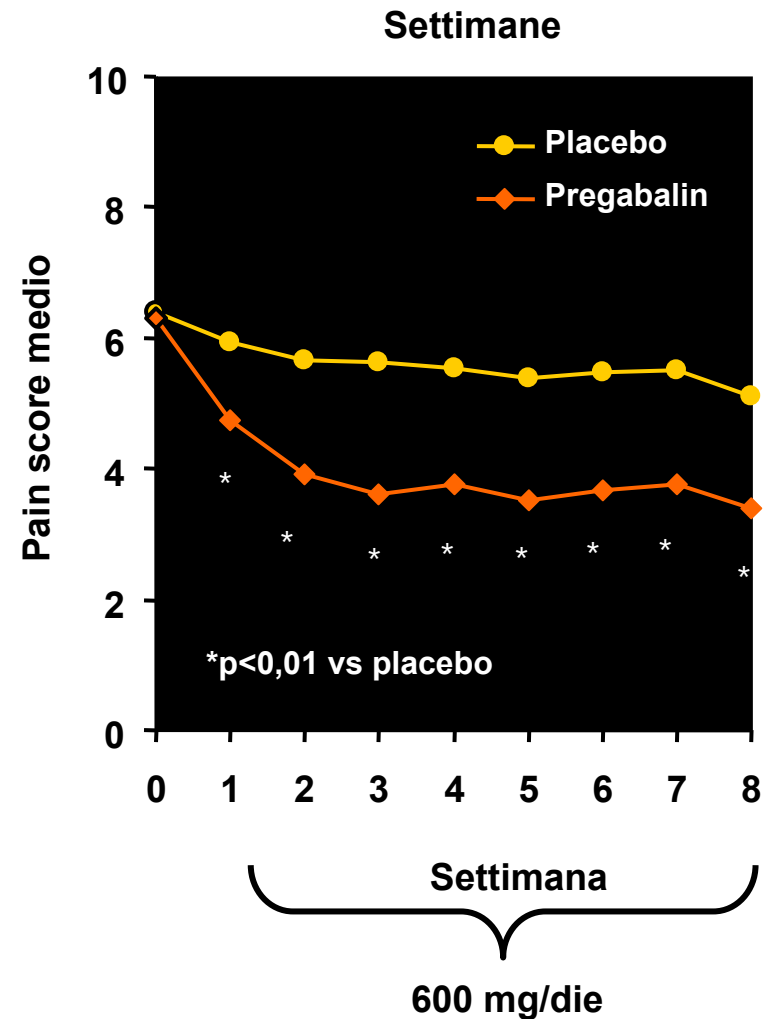
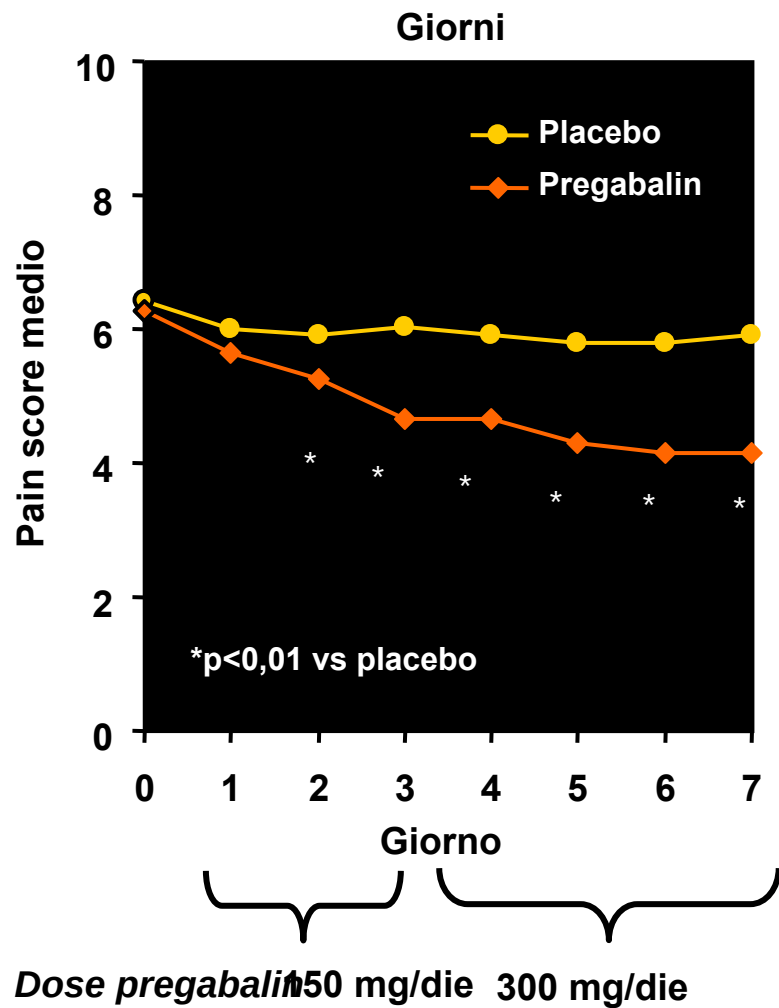
- **Assenza di interazioni farmacologicamente rilevanti**

Tassi di risposta: riduzione del dolore $\geq 50\%$

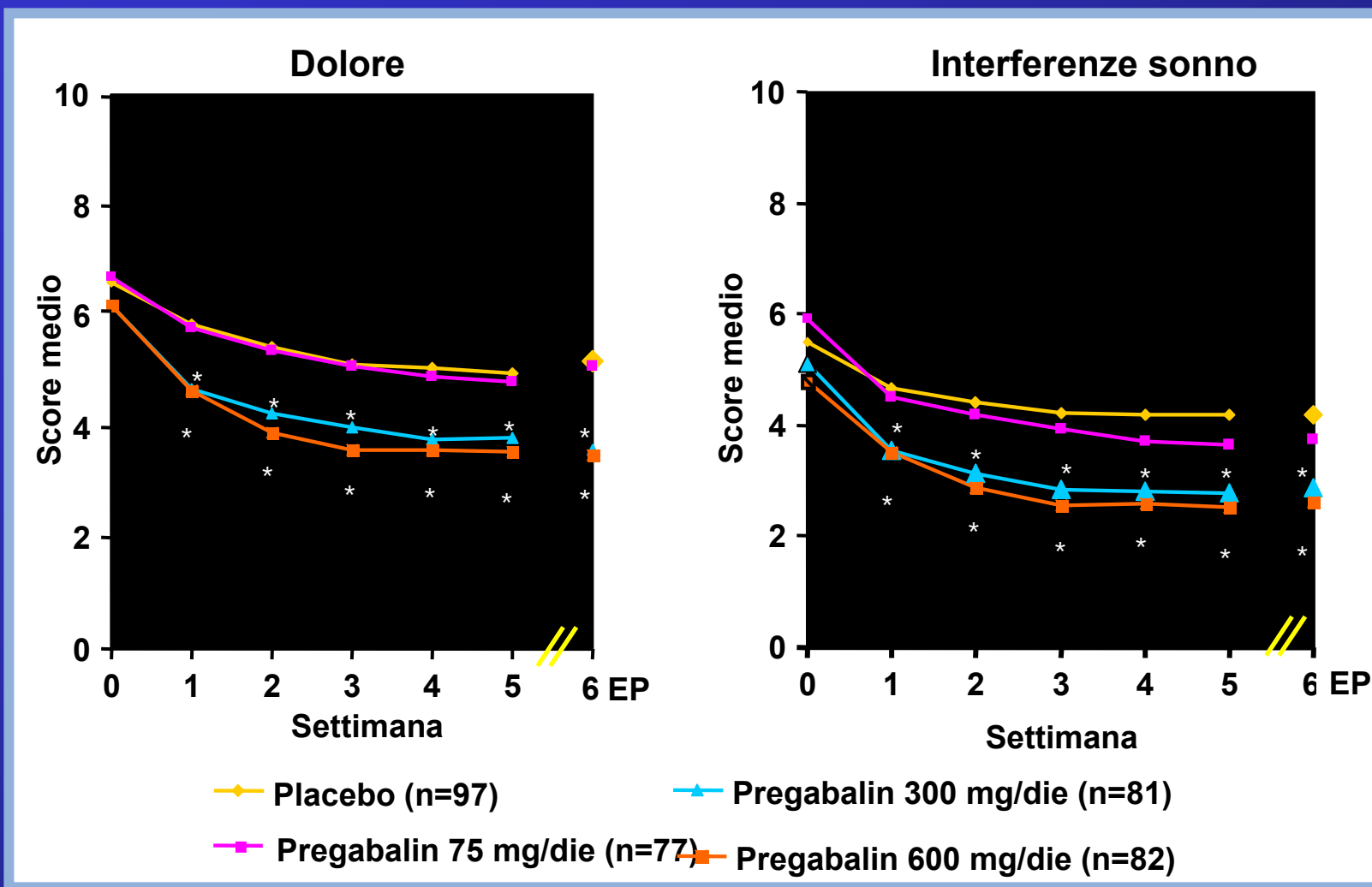


Risultati di 10 studi clinici RCT, sul dolore neuropatico periferico

Pregabalin è efficace sulla PHN: rapido sollievo dal dolore



Studio DPN: miglioramento del dolore e riduzione delle interferenze con il sonno associate al dolore



*p ≤ 0,001 vs placebo

Lesser et al. Neurology 2004; 63 (11): 2104-2110

Studi prolungati in aperto nella DPN e PHN

- **Nei 10 studi condotti con pregabalin 80% dei pazienti ha scelto di continuare il trattamento in aperto**
- **Consentita somministrazione pregabalin a dosaggio flessibile: 150-600 mg/die**
- **Durante il trattamento solo 8,9% dei pazienti ha abbandonato per mancanza di efficacia e 15,5% per l'insorgenza di eventi avversi**

Efficacia di pregabalin nel dolore neuropatico periferico: conclusioni

- **Efficacia di pregabalin dimostrata in studi in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su più di 10.000 pazienti**
- **Significativa riduzione del dolore già dopo la prima settimana**
- **Efficacia a lungo termine mantenuta negli studi in aperto ≥ 1 anno**
- **Semplicità posologica BID: 150-600 mg/die**
- **Significativa riduzione delle interferenze con il sonno, associate al dolore, già dopo la settimana 1**
- **Effetti indesiderati generalmente lievi o moderati che tendono a risolversi spontaneamente**