

# ***Le neuropatie periferiche***

---

[WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ](http://WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ)

# *Premesse epidemiologiche*

---

Incidenza: non è perfettamente conosciuta.

Cause: nei paesi sviluppati, il diabete mellito, l'alcolismo e l'infezione da HIV sono le cause più frequenti di neuropatie periferiche.

Altre cause di neuropatie periferiche sono rappresentate da:

1. l'ereditarietà (malattia geneticamente determinata);
2. i tossici;
3. i difetti del metabolismo;
4. le infezioni e/o le infiammazioni;
5. l'ischemia;
6. i disordini paraneoplastici.

Nella maggior parte dei casi, però, non viene trovata la vera causa determinante la neuropatia.

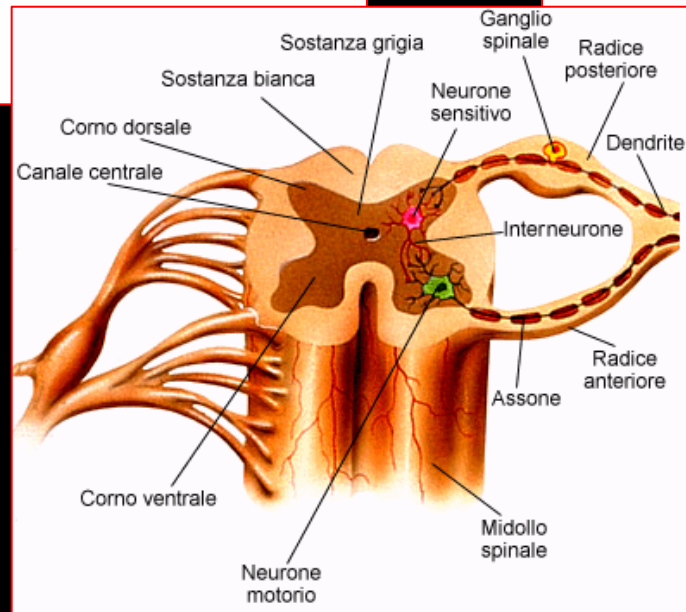
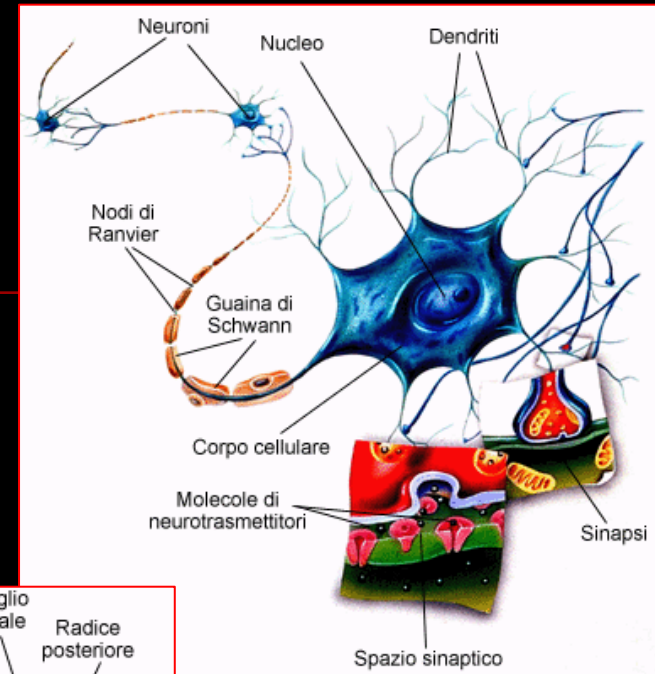
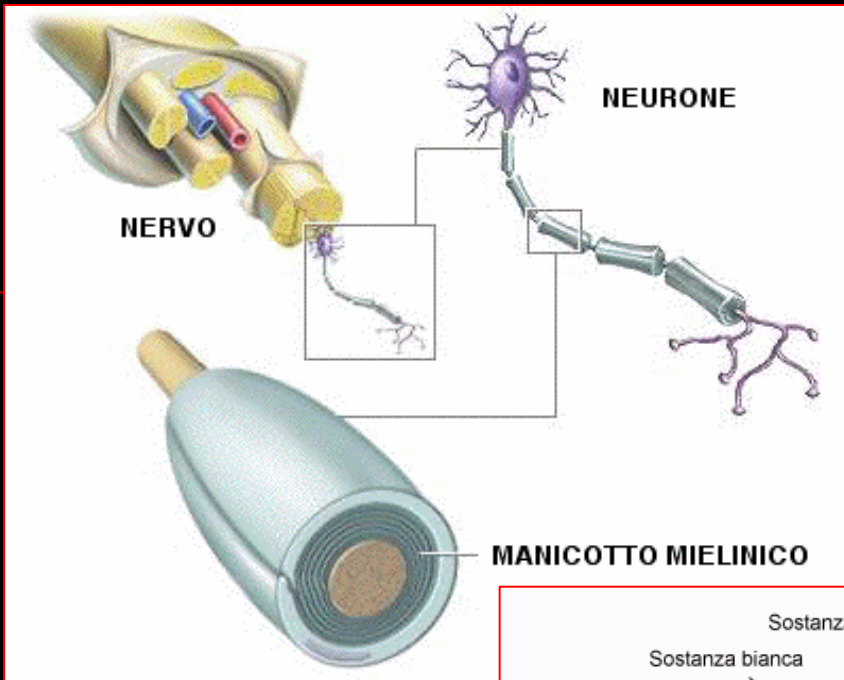
# *Anatomia del Sistema Nervoso Periferico (SNP)*

---

I nervi periferici comprendono i nervi cranici, i nervi spinali, i gangli annessi alle radici dorsali, i tronchi nervosi periferici e le loro diramazioni terminali, il sistema nervoso autonomo.

## *Composizione dei nervi:*

1. assoni larghi e mielinizzati (assoni motori e assoni responsabili della sensibilità vibratoria, propriocettiva e, in parte, tattile);
2. assoni piccoli e mielinizzati (fibre del Sistema Nervoso Autonomo e assoni sensitivi responsabili della sensibilità tattile, termica e dolorifica);
3. assoni piccoli e non mielinizzati (assoni sensitivi, specializzati nel veicolare alcuni sottotipi di informazioni dolorifiche e termiche).



# ***Classificazione eziopatogenetica***

---

- neuropatie disimmuni
- neuropatie genetiche
- neuropatie metaboliche e carenziali
- neuropatie disendocrine
- neuropatie tossiche e medicamentose
- neuropatie paraneoplastiche
- neuropatie traumatiche

# ***Approccio clinico alle Neuropatie***

---

- Semeiologia del deficit
- Modalità di insorgenza
- Distribuzione anatomica
- Distribuzione dei sintomi
- Anatomia del danno
  - motorio
  - sensitivo
  - vegetativo
  - misto

# *Sintomatologia*

---

## - disturbi della motilità

- deficit di forza
- ipotrofia muscolare
- fascicolazioni
- miochimie
- neuromiotonia
- crampi muscolari
- spasmi

## - disturbi della sensibilità

- soggettivi
- oggettivi
- **disturbi neurovegetativi**
  - funzioni viscerali
  - cute e annessi
- **ipo/areflessia profonda**

## ***Modalità di insorgenza***

---

- Acuta (entro 4 settimane)
- Subacuta (tra 4 e 8 settimane)
- Cronica (> di 8 settimane)
- Recidivante (con remissioni e ricadute)



# ***Distribuzione anatomica***

---

- Monoradicolopatia
- Poliradicolopatia
- Plessopatia
- Mononeuropatia
- Mononeuropatia multipla
- Polineuropatia

# ***Mono (radicolo) neuropatie***

---

**Sono condizioni patologiche dovute all'interessamento di un unico nervo.**

**Ricordiamo le neuropatie da:**

- 1. intrappolamento**
- 2. compressione**
- 3. mixedema**
- 4. artrite reumatoide o vasculite**
- 5. amiloidosi**
- 6. acromegalia**
- 7. neuropatie compressive**
- 8. traumi**
- 9. lesioni ischemiche**
- 10. diabete mellito**
- 11. sarcoidosi**
- 12. infiltrazione o compressione neoplastica.**

# ***Neuropatie multifocali***

---

**Sono condizioni patologiche dovute all'interessamento di più nervi in tempi e/o in regioni del corpo diverse. Sono, inoltre, caratterizzate dal fatto che l'interessamento dei nervi periferici è ASIMMETRICO**

**Tra le cause principali, annoveriamo:**

- 1. diabete mellito**
- 2. vasculiti e malattie reumatologiche:**
  - poliarterite nodosa**
  - lupus eritematoso sistemico**
  - sindrome di Sjögren**
- 3. sarcoidosi**
- 4. HIV/AIDS**
- 5. variante multifocale della CIDP**
- 6. forme ereditarie sensibili alla paralisi da compressione.**

# ***Polineuropatie***

---

**Condizione patologica caratterizzata da coinvolgimento simultaneo di più nervi con distribuzione simmetrica.**

**Nel sospetto di una polineuropatia, le domande cui bisogna rispondere sono rappresentate da:**

- **interessamento distale o prossimale?**
- **sintomatologia prevalentemente motoria, sensitiva o dovuta ad interessamento delle piccole fibre?**
- **forma assonale o demielinizzante?**
- **con o senza coinvolgimento dei nervi cranici?**
- **a decorso acuto, subacuto, cronico o con ricadute e remissioni?**

## *Distribuzione dei sintomi*

- Prossimali
- Distali
- Diffusi

## *Localizzazione del danno*

- Assonopatie
- Mielinopatie
- Miste

# ***Patofisiologia***

---

- Distruzione dell'assone: ***ASSONOPATIA***
- Distruzione del corpo cellulare a livello del motoneurone o del neurone sensitivo del ganglio dorsale: ***NEURONOPATIA***
- Distruzione della mielina, su base infiammatoria o ereditaria: ***MIELINOPATIA***

# *Diagnosi di laboratorio*

**La diagnosi di laboratorio delle neuropatie comprende:**

---

## esami di I livello:

1. emocromo con formula
2. proteinemia
3. immunoglobuline totali e frazionate, catene leggere di tipo kappa e lambda
4. glicemia ed emoglobina glicata
5. batteria reumatologica e "vascolari giovani"
6. marcatori paraneoplastici

## esami di II livello:

1. valutazione endocrinologica:  
    ormoni tiroidei e anticorpi  
    GH e IgF1
2. determinazione ematica dell'enzima ACE.

# ***Neuropatie disimmuni***

## ***ACUTE E SUBACUTE***

1. **Sindrome di Guillain Barrè**
2. **Polineuropatia in vasculiti**

## ***CRONICHE***

### **Assonali**

- PN + Ab anti sulfatide**
- PN in vasculiti**
- MGUSP**

### **Demielinizzanti**

- CIDP e varianti**
- MMN**
- MGUSP**
- PN+Ab anti sulfatide**
- POEMS**



# ***Neuropatie disimmuni***

---

- **Le neuropatie disimmuni rappresentano condizioni caratterizzate da un interessamento delle fibre nervose periferiche mediato da meccanismi autoimmunitari.**
- **Possono essere divise in due grandi gruppi: quelle associate ad una patologia sottostante autoimmune o infettiva sistemica e quelle primitive quali la sindrome di Guillain-Barré (GBS) e la poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP).**

# *Forme cliniche principali*

---

- GBS e varianti
- CIDP
- Mononeuropatia motoria multipla (MMN)
- Neuropatie associate ad Ab antiMAG e gammopatia monoclonale IgM
- Neuropatie associate ad Ab anti solfatide ed altri Ab antiglucoconiugati

# *Criteria clinici per la diagnosi di sindrome di Guillain-Barrè*

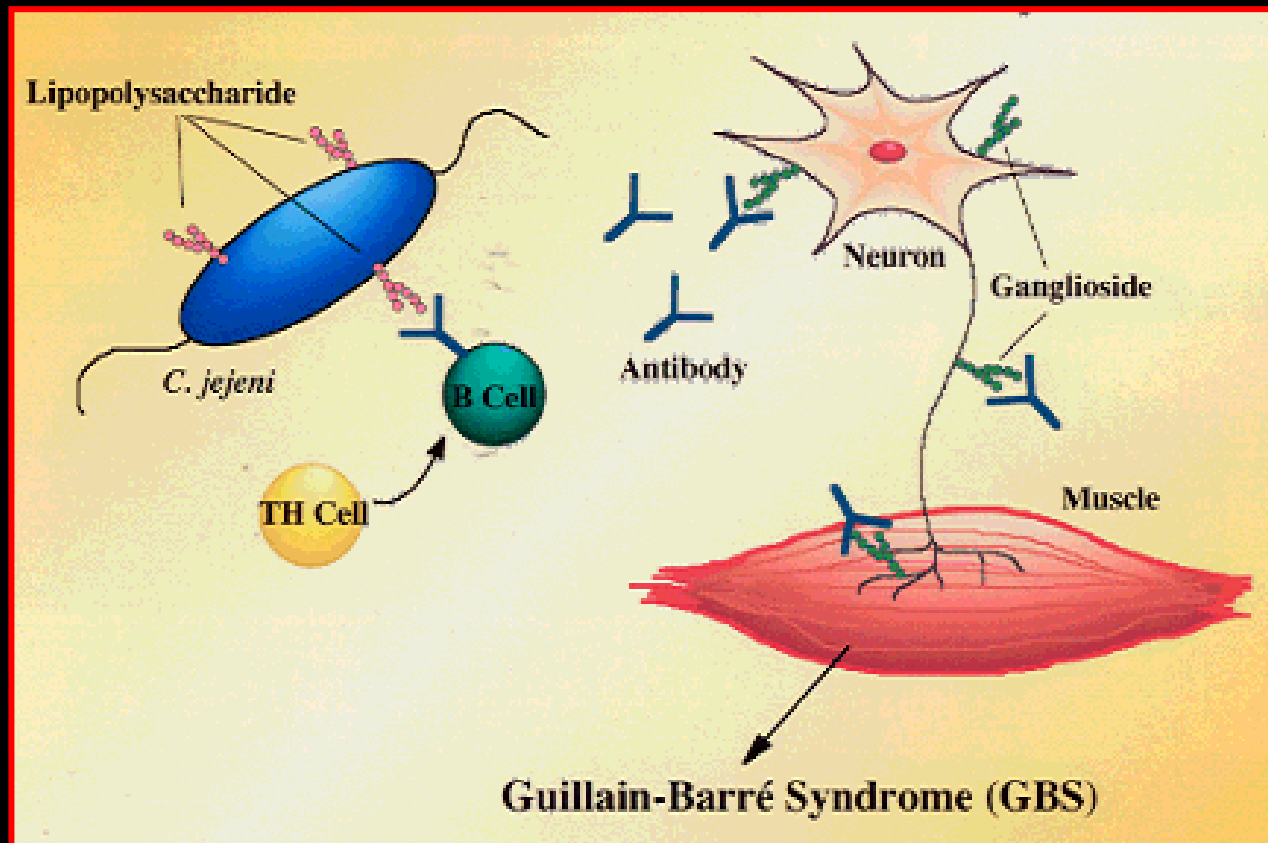
---

## CRITERI INDISPENSABILI

Ipostenia progressiva con:

1. deficit massimo raggiunto entro 4 settimane (forma acuta) o entro 4-8 settimane (forma subacuta);
2. deficit di forza simmetrico;
3. ipo/areflessia osteotendinea.

# Meccanismo patogenetico della GBS



# *Altri criteri per la diagnosi di GBS*

---

## ELEMENTI CHE FANNO SOSPETTARE UNA GBS

### Clinici

Disturbi sensitivi  
Deficit nervi cranici  
Disturbi autonomici  
Assenza di febbre all'esordio  
Infezione antecedente

### EMG

Segni di polineuropatia prevalentemente demielinizzante

## ELEMENTI DI DUBBIO NELLA DIAGNOSI

Ipostenia asimmetrica  
Disturbi sfinterici  
Livello sensitivo  
Pleiocitosi liquorale (PMN)  
Ipostenia mm respiratori predominante all'esordio

# *Diagnosi di laboratorio*

---

- Presenza, nel LIQUOR, di dissociazione albumino-citologica (= aumento delle proteine, in presenza di conta cellulare normale);
- Talora, presenza, nel SANGUE, di anticorpi diretti contro vari gangliosidi quali GM1, GM2 e GQ1b.

E' stata, infatti, evidenziata una cross-reattività di tali autoanticorpi fra alcuni gangliosidi (GM1 e GQ1b) ed alcuni epitopi presenti sul CJ (associato ad insorgenza di GBS). Studi più recenti hanno sottolineato un'associazione fra infezione da CMV e anticorpi anti-GM2.



# ***GBS: sottogruppi clinici, infezioni e ab anti-ganglioside***

---

<b>Clinica</b>	<b>Precedenti infezioni</b>	<b>Ab</b>
Pura motoria No nervi cranici	CJ	GM1
Sensitiva, respiratoria, nervi cranici	CMV	GM2
MFS	CJ	GQ1b
Paresi oculomotoria in GBS		

# ***La sindrome di MILLER-FISHER***

---

E' una variante della Sindrome di Guillain-Barrè.

L'età media di incidenza è 40 anni, ma può comparire in un range esteso dai 13 ai 78 anni. Alta frequenza in Giappone (25% delle GBS).

Infezioni associate: *C. Jejuni* (sierotipo O-2 o O-10) ed *H. Influenzae*.

L'onset tipico è caratterizzato da **diplopia asimmetrica (80%)**, **mialgie e parestesie, sindrome vertiginosa ed atassia (100%)**. Peculiare è **l'areflessia (100%)**, insorgente nel giro di una settimana.

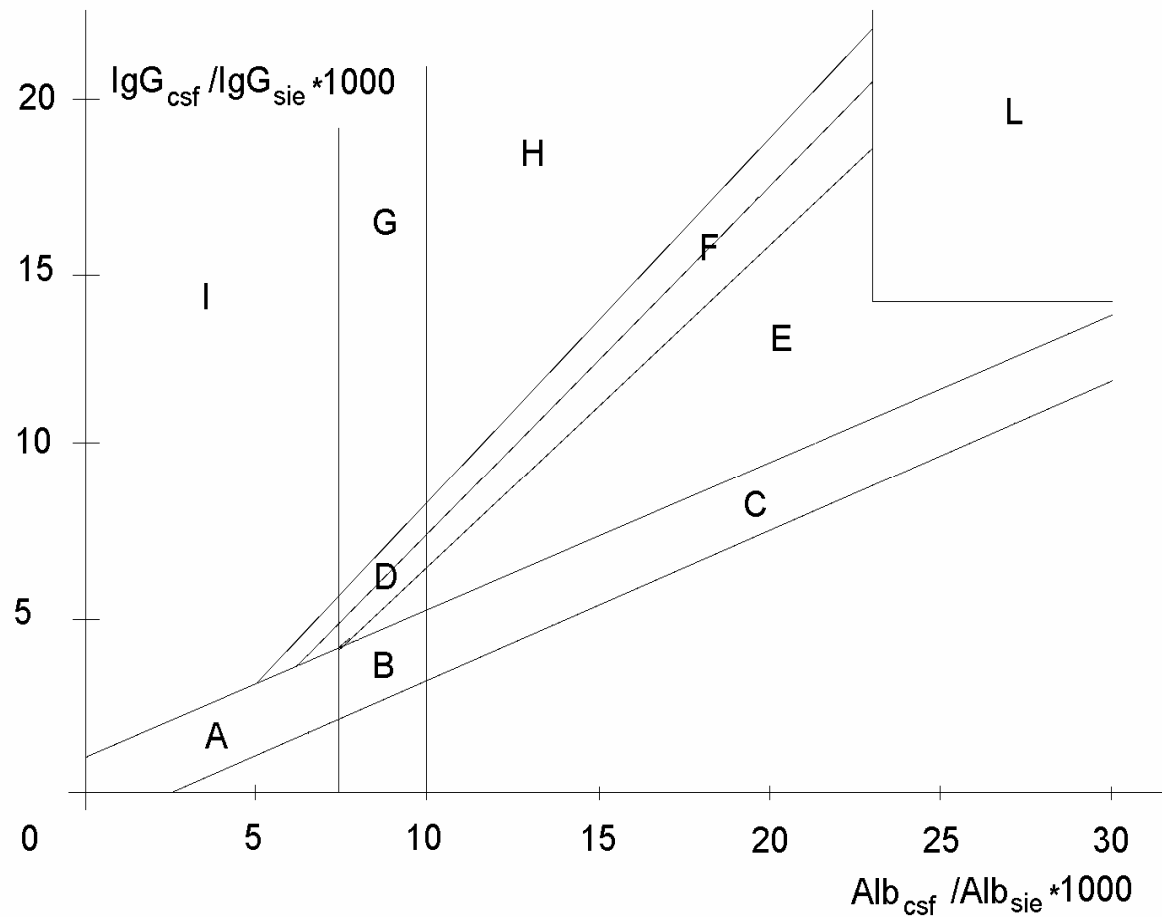
Sintomi accessori sono: parestesie e disestesie facciali, ipoestesia, astenia, sintomi autonomici, ipostenia a carico della **muscolatura orofaringea (26%)** e facciale (32%).



# Esame del Liquor: Aspetti generali

## Nefelometria

## Interpretazione del grafico di Reiber



**A**= Reperto nei limiti della norma.

**B**= Lieve danno barriera ematoliquorale.

**C**= Danno barriera di tipo proporzionale.

**D**= Lieve danno con possibile risposta immune intratecale.

**E**= Danno barriera. Risposta immune non può essere esclusa

**F**= Danno con probabile risposta immune intratecale

**G**= Lieve danno e concomitante risposta immune intratecale.

**H**= Danno e concomitante risposta immune intratecale.

**I**= Risposta immune intratecale con integrità della barriera.

**H**= Netto danno della barriera.

# ***Poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP)***

---

## **CRITERI CLINICI INDISPENSABILI**

1. ipostenia simmetrica prossimale ai 4 arti per almeno 2 mesi
2. deficit sensitivi meno importanti
3. ipo/areflessia profonda
4. talvolta coinvolgimento dei nervi cranici
5. decorso cronico o remissioni e ricadute.

## **DIAGNOSI LABORATORISTICA**

1. Presenza, nel LIQUOR, di dissociazione albumino-citologica.

## **EMG**

1. VdC rallentate
2. Blocchi di conduzione
3. Aumento delle latenze distali

# ***CIDP: principali varianti cliniche***

---

## ■ **CIDP multifocale**

- Ipostenia asimmetrica prevalente agli arti sup distalmente
- Deficit pansensitivo distale raramente di grado severo
- Demielinizzazione multifocale (blocchi multifocali di conduzione)

## ■ **Variante sensitiva (demyelinizzazione)**

- Deficit pansensitivo /algie con forza conservata
- Demielinizzazione sensitivo-motoria (VdC s-m rallentate)
- Scarsa risposta a steroidi e IVIg

## ■ **Altre**

- CIDP infantile
- CIDP + IgM M-protein vs tubulina
- CIDP + IgG o IgA M-protein
- CIDP + Diabete Mellito

# *Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione (MMN)*

---

## CARATTERISTICHE CLINICHE

1. Deficit motorio asimmetrico, prevalentemente distale agli arti superiori
2. frequente ipotrofia muscolare
3. iporeflessia incostante
4. decorso progressivo, più raramente a scalini.

## DATI ELETTROFISIOLOGICI

1. Blocchi di conduzione motoria
2. VdC sensitiva normale
3. Presenza di danno neurogeno, con segni di denervazione in atto

## DATI DI LABORATORIO

1. Presenza di Ab sierici (IgM) anti-GM1 (20-80%).

## ***MMN: caratteristiche elettrofisiologiche:***

---

- Il reperto peculiare della neuropatia motoria multifocale è la presenza di blocchi di conduzione motoria (BCM) multifocali, persistenti, al di fuori delle comuni sedi di compressione nervosa.
- Il BCM viene definito come una riduzione in ampiezza  $> 30\%$  del potenziale di azione muscolare composto (CMAP) al sito prossimale rispetto ai siti distali di stimolazione.
- Il BCM può essere rilevato ad ogni livello dei nervi motori; più spesso è stato descritto nei nervi ulnare e mediano, di solito all'avambraccio, ma anche al braccio e all'ascella; meno frequente è l'interessamento agli arti inferiori, con il coinvolgimento dei nervi peroneo e tibiale posteriore.
- L'altro reperto caratteristico è la presenza di velocità di conduzione sensitiva normale, anche in corrispondenza dei segmenti dei nervi affetti da BCM.

# ***Definizione di Gammopatie Monoclonali***

---

Gruppo di proteine in cui ogni componente monoclonale (proteina M) consiste di due catene polipeptidiche pesanti della stessa classe e sottoclasse + due catene polipeptidiche leggere dello stesso tipo

# ***Definizione di MGUS***

---

Presenza di proteina M in pz. senza evidenza di Mieloma Multiplo, Macroglobulinemia ed Amiloidosi.

Incertezza della definizione: impossibilità di stabilire con sicurezza la non evoluzione clinica di MGUS nelle forme sopracitate

## ***Caratteristiche cliniche delle Neuropatie MGUS-correlate***

---

- Poliradicolopatia o neuropatia simmetrica sensitivo-motoria con inizio insidioso ed evoluzione clinica solitamente progressiva in mesi o anni
- Incidenza maggiore in V-VI-VII decade
- Prevalenza nel sesso maschile
- Importanza di alcuni sintomi tra i quali parestesie, atassia e dolore
- Non coinvolgimento di nervi cranici
- Proteina monoclonale in assenza di mieloma o amiloidosi





# *Inquadramento diagnostico di MGUS*

---

- Concentrazione di proteina M nel siero < 3g/dl
- Presenza di plasmacellule nel M.O. < del 5%
- Assente o minima presenza di proteina M nelle urine
- Assenza di lesioni osteolitiche, anemia, ipercalcemia, insufficienza renale, e, indispensabile, **stabilità della proteina M.**

# ***Neuropatia con IgM anti-MAG***

---

## **CARATTERISTICHE CLINICHE**

1. Deficit pansenitivo simmetrico, prevalentemente distale agli arti inferiori (100% casi);
2. deficit motorio simmetrico, prevalentemente distale agli arti inferiori (70% casi);
3. atassia nella marcia; tremore intenzionale arti superiori (30% casi);
4. decorso lentamente progressivo (anni).

## **DATI DI LABORATORIO**

1. Presenza di Ab sierici (IgM) anti-MAG;
2. proteina M sierica di tipo IgM (85% casi).

# *Neuropatia con IgM anti-solfatide*

---

## CARATTERISTICHE CLINICHE

1. Interessamento sensitivo o sensitivo-motorio prevalentemente simmetrico, distale;
2. Atassia nella marcia;
3. tremore intenzionale arti superiori (50% casi);
4. Decorso lentamente progressivo.

## DATI DI LABORATORIO

1. Presenza di Ab sierici (IgM) anti-solfatide;
2. Proteina M sierica (rara).

# ***TERAPIA neuropatie disimmuni***

<b>NEUROPATIA</b>	<b>TRATTAMENTO</b>
GBS + varianti	PE, IVIg
CIDP	Prednisone, IVIg, Ciclosporina A, PE, altro
MMN	IVIg, PE + Cy, Rituxan
Anti-MAG	PE + Cy, IVIg, Rituxan, Fludarabina
Anti-solfatide	IVIg, PE + Cy

# ***Altre neuropatie acquisite: NEUROPATIA DIABETICA***

---

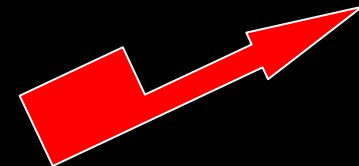
Complicanza del diabete più frequente in assoluto

Spesso trascurata dall'internista

Prevalenza del 15% circa nei primi 5 anni di malattia, del 75% dopo 40 anni

## **Fattori di rischio:**

1. iperglicemia scarsamente controllata
2. durata di malattia
3. sesso maschile
4. ipertensione arteriosa



# ***NEUROPATIA DIABETICA***

---

## **Forme simmetriche**

1. polineuropatia sensitiva e sensitivo-motoria
2. neuropatia vegetativa
3. neuropatia motoria prossimale degli arti inferiori

## **Forme asimmetriche**

1. mononeuropatie craniali
2. mononeuropatie agli arti e al tronco
3. neuropatia motoria asimmetrica agli arti inferiori

# ***Neuropatie tossiche***

---

## **Piombo:**

1. associata ad anemia e dolori addominali
2. legame con i gruppi –SH
3. alterazione metabolismo porfirinico e dell'Hgb
4. azione tossica diretta sul neurone o tramite meccanismo vascolare

**Diagnosi:** Pb nelle urine e nel liquor!

Test al Ca<sup>++</sup>-EDTA con procaina

**Terapia:** Ca<sup>++</sup>-EDTA

Allontanamento dalla sorgente di intossicazione

# *Neuropatie disendocrine*

---

- Distiroidismo
- Neuropatia ipotiroidea
  - disturbi della sensibilità
  - crampi
  - disturbi vegetativi



- Neuropatie associate a neoplasie
- Neuropatie in corso di discrasie ematiche

---

- Neuropatia uremica
- Neuropatia periferica in corso di malattie epatiche
- Neuropatie in corso di vasculiti
- Neuropatie alcolica e carenziale
- Neuropatia associata a sarcoidosi
- Neuropatia in corso di insufficienza respiratoria cronica
- Neuropatie infettive

# *Neuropatie traumatiche*

---

## Mononeuropatie o plessopatie da compressione

- mediano al polso (tunnel carpale)
- ulnare al gomito
- plessopatia brachiale (s. Pancoast-Ciuffini)
- sciatico-popliteo esterno al capitello della fibula
- tibiale posteriore al tunnel tarsale

## Mononeuropatie o plessopatie da lesione da taglio

# ***Neuropatie genetiche***

---

- **Predisposizione ereditaria alla paralisi da compressione**
- **Malattia di Charcot-Marie-Tooth (varie forme)**
- **Polineuropatia amiloide ereditaria**
- Malattia di Fabry
- Malattia di Refsum
- Abetalipoproteinemia
- Atassia di Friedreich
- Leucodistrofia metacromatica
- Neuropatia assonale gigante
- Atassia-teleangectasia

# Neuropatia ereditaria sensibile alla paralisi da compressione (HNPP)

---

Case report

## Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: report of a case and a brief review

Kazushi Ichikawa\*, Atsuo Nezu

*Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan*

Received 24 July 2003; received in revised form 11 November 2003; accepted 19 December 2003

---

### Abstract

We present a 10-year-old female diagnosed having hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). She had suffered from acute, recurrent monoplegic episodes affecting both the sciatic nerves and the left brachial plexus since the age of 7 years. The paresis seemed to be triggered by hiking and athletic training. Electrophysiological studies showed a conduction block in the proximal portions of affected nerves. The FISH method disclosed a deletion of the peripheral myelin protein 22 gene. This school child having HNPP is considered to be susceptible to the influence of abundant physical training, rather than minor trauma or compression at sites of entrapment of peripheral nerves.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

*Keywords:* Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; Charcot-Marie-Tooth disease; Peripheral myelin protein 22 gene; Acute recurrent mononeuropathy; Conduction block

# **Sindrome di Charcot-Marie-Tooth**

## **FORME DEMIENILIZZANTI**

---

1. **CMT1:**

CMT1A, da difetto genetico sul cromosoma 17: duplicazione del gene PMP22 (Proteina Mielinica Periferica);

HNPP, Neuropatia Ereditaria con Predisposizione alle paralisi da compressione: delezione (assenza) dello stesso gene PMP22;

CMT1B: da mutazione del gene della P0 situato sul cromosoma 1;

CMT1C, per esclusione della 1A e 1B;

2. **DEJERINE-SOTTAS**, in questa definizione possono essere raccolte le forme demienilizzanti più gravi ad esordio precoce (nei primi anni di vita), il cui difetto genetico può coinvolgere gli stessi geni della CMT1 A e CMT1B.

3. **CMT4**, sono tutte di tipo demienilizzante. Esistono di tipo A col difetto sul cromosoma 8, di tipo B con difetto sul cromosoma 11, di tipo C con difetto sul cromosoma 5;

4. **CMTX**, mutazione del gene della connessina 32 su cromosoma X. La troviamo anche raramente come forma assonale.

# *Sindrome di Charcot-Marie-Tooth*

---

## FORME ASSONALI:

La **CMT2** che può essere di tipo A, B, C, D, E, suddivisione che è stata resa possibile dall'individuazione delle regioni dette Locus dove si troverebbero i geni colpevoli che però non sono stati ancora completamente identificati.

# Mechanisms of Disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies

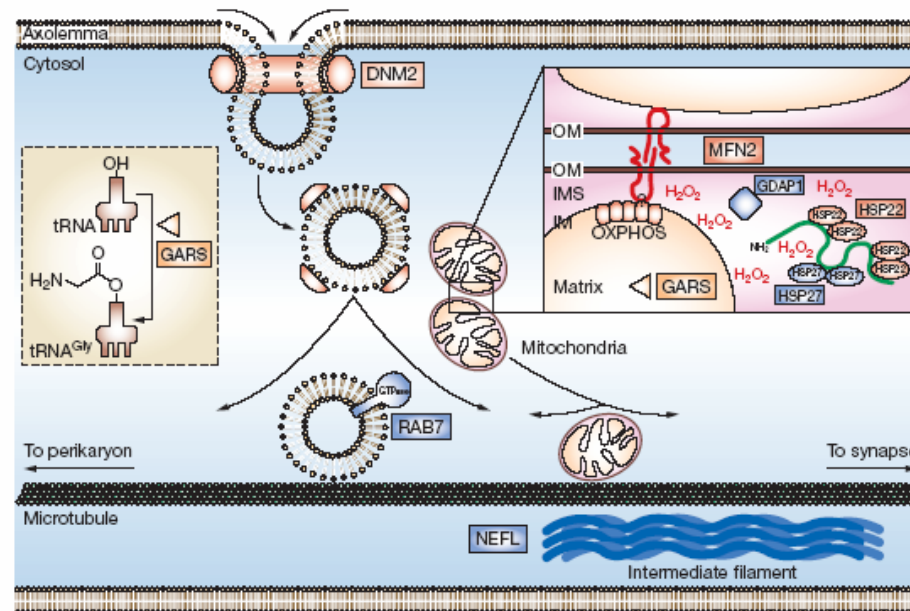
Stephan Züchner\* and Jeffery M Vance

www.nature.com/clinicalpractice/neuro

## GLOSSARY

### PENETRANCE

A gene mutation may not always produce a mutant phenotype, as other genes and environment may modify its effect, in which case it is termed incomplete penetrance; if the mutation always produces a mutant phenotype, it is called completely penetrant



**Figure 1** Schematic of a peripheral nerve axon, illustrating the molecular pathways involved in Charcot-Marie-Tooth disease type 2. Most gene products identified to date are associated with mitochondria and endosomal trafficking. DNMI2, dynamin 2; GARS, glycyI-tRNA synthetase; IM, inner mitochondrial membrane; GDAP1, ganglioside-induced differentiation-associated protein-1; HSP, heat shock protein; IMS, intermembrane space; MFN2, mitofusin 2; NEFL, neurofilament light chain; OM, outer mitochondrial membrane; OXPHOS, oxidative phosphorylation complex; tRNA, transfer RNA.

# ***Charcot-Marie-Tooth tipo x (CMT-x)***

---

Neuropatia periferica ereditaria presente in pazienti con una mutazione nel gene per la Connexina 32 (Cx32).

## **Ruolo della Connexina**

1. Si trova nelle cellule di Schwann e negli oligodendrociti;
2. è implicata nel trasferimento di ioni, secondi messaggeri e metaboliti dalla regione perinucleare alla regione periassonale della cellule di Schwann;
3. regola il processo di mielinizzazione delle cellule di Schwann.



## ***CMTX: sintomi e segni atipici***

---

- Ipoacusia precoce, lieve ritardo intellettivo, movimenti oculari saccadici
- lesioni aspecifiche della sostanza bianca evidenziate alla RM
- alterazioni del visus e delle vie piramidali.

# *Transtiretina*

---

La transtiretina (TTR) è sintetizzata nel fegato e nei plessi coroidei (concentrazione nel plasma 0,2 mg/dl)

Consta di 127 aminoacidi

Trasporta la tiroxina e il retinolo

Sono note più di 80 mutazioni della TTR

(protein data bank: [www.rsch.org/pdb](http://www.rsch.org/pdb))

## ***Polineuropatia amiloidosica familiare***

---

Neuropatia sensitivo-motoria con interessamento del Sistema Nervoso Autonomo (gravi aritmie con rischio di morte cardiaca)

Si associa a cachessia e notevole perdita di peso

Ha elevata incidenza in Portogallo, Svezia e Giappone

La terapia risolutiva è rappresentata dal trapianto di fegato