

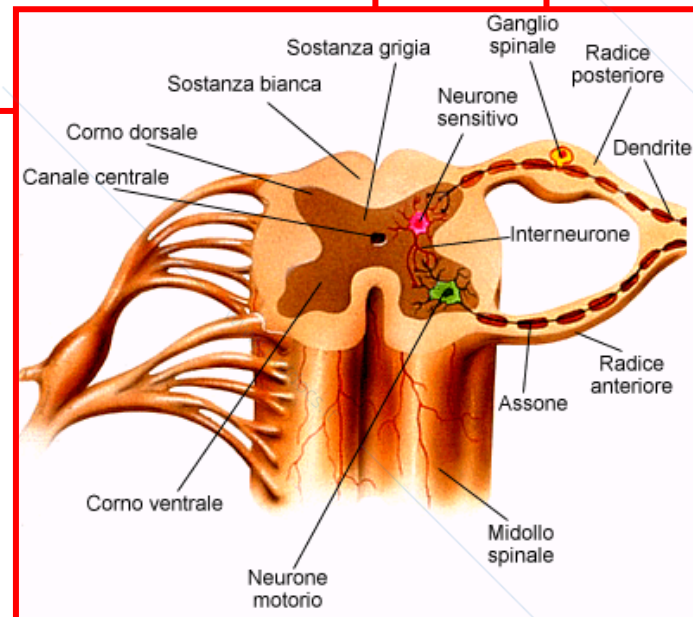
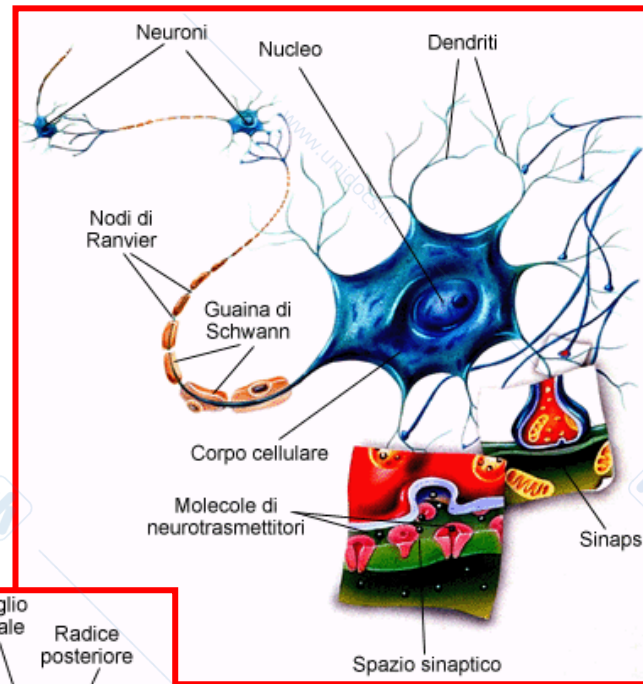
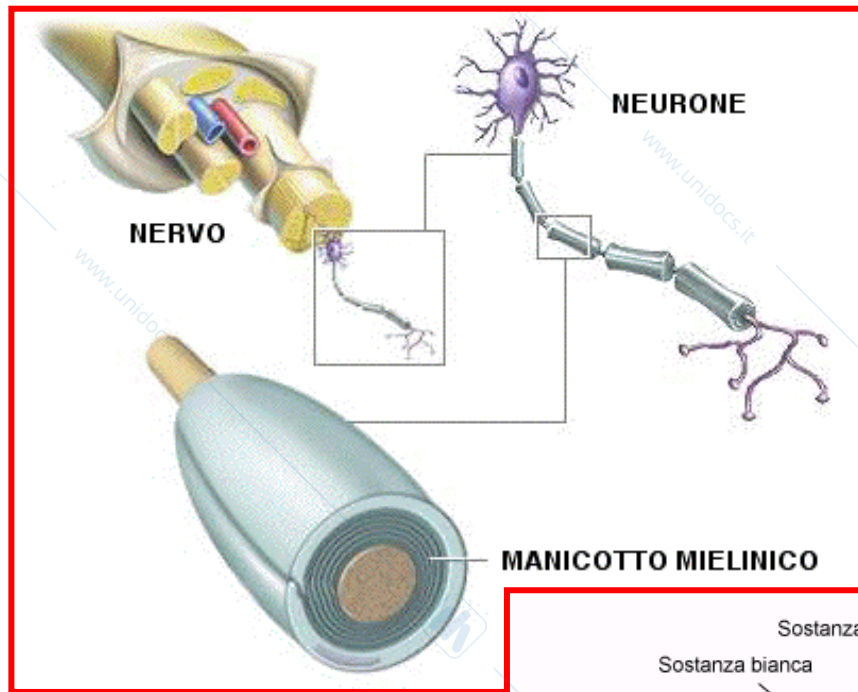
Neuropatie PERIFERICHE

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).



Premesse epidemiologiche

Incidenza: non è perfettamente conosciuta.

Cause: nei paesi sviluppati, il diabete mellito, le alterazioni idiopatiche del sistema immunitario (autoimmunità), l'alcolismo e l'infezione da HIV sono le cause più frequenti di neuropatie periferiche.

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

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
- 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)

Lesioni anatomopatologiche

■ DEGENERAZIONE WALLERIANA

Bersaglio e' l'assone, la mielina e' colpita solo secondariamente. E' la conseguenza dell'interruzione dell'assone con lesioni focali (es ischemia nel diabete, processi degenerativi infiammatori)

Rigenerazione assonale e' lenta 1-3 mm/die.

(riduzione di ampiezza del potenziale)

DEMYELINIZZAZIONE

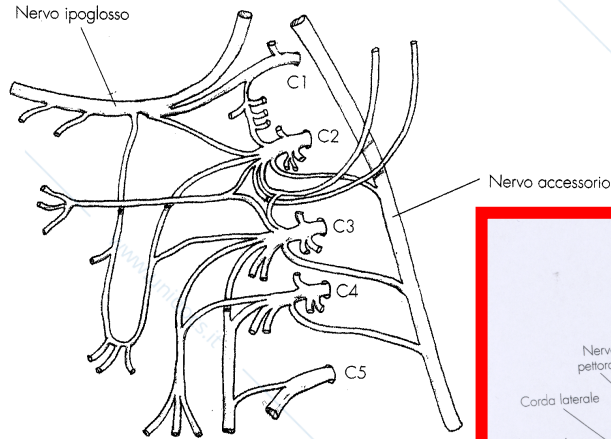
Dovuta alla scomparsa della guaina mielinica in uno o piu segmenti L'assone mantiene la sua continuita'. (es processi infiammatori che colpiscono la mielina)

(riduzione della velocita' di conduzione)

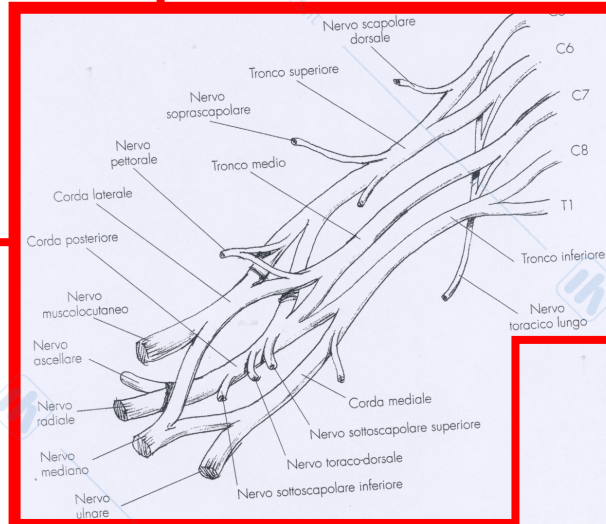
Distribuzione anatomica

- Monoradicolopatia (interessamento di una radice, es L4)
- Poliradicolopatia (interessamento di più radici)
- Plessopatia (interessamento di un plesso)
- Mononeuropatia (interessamento di un nervo, es n. mediano)
- Mononeuropatia multipla (es interessamento di due nervi)
- Polineuropatia (interessamento di tutti i nervi es degli arti inferiori)

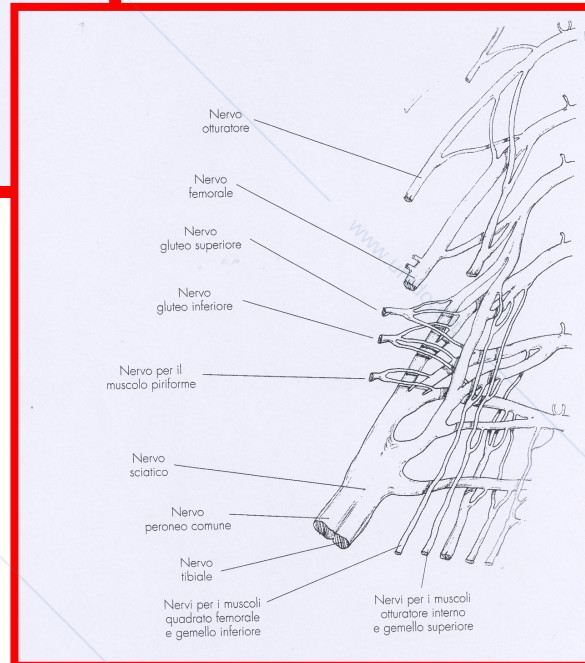
Plessi



**Plesso cervicale
(C1-C5)**



**Plesso brachiale
(C5-T1)**



**Plesso lombare
(L2-S2)**

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?**

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:

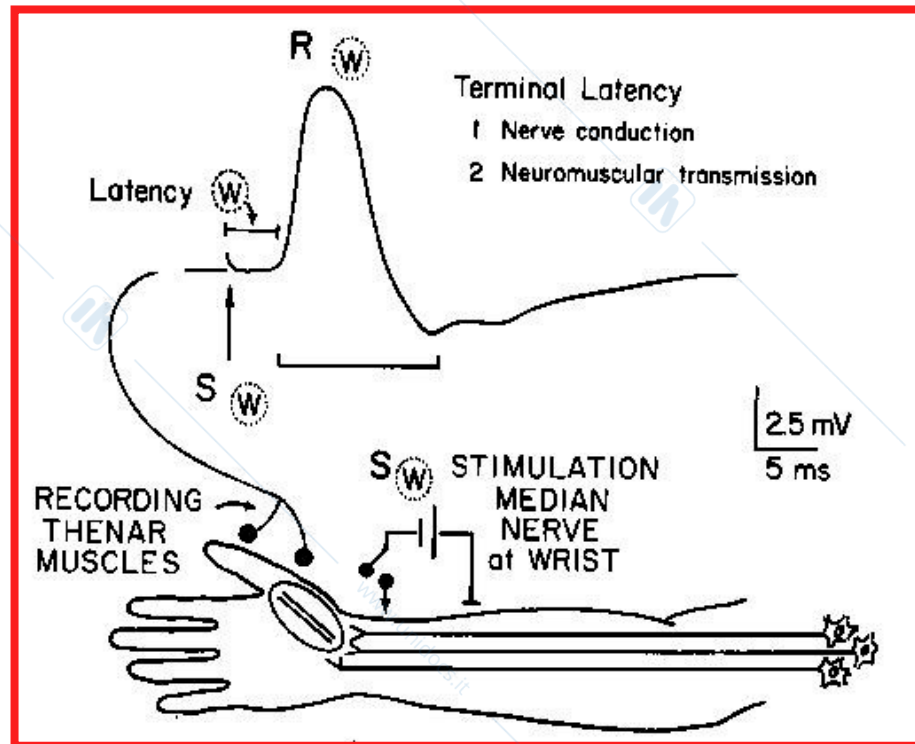
- 1. valutazione endocrinologica:
 ormoni tiroidei e anticorpi
 GH e IgF1**
- 2. determinazione ematica dell'enzima ACE.**

ELETTRONEUROGRAFIA

(Velocità di conduzione)



STUDI DI CONDUZIONE NERVOSA MOTORIA



STUDI DI CONDUZIONE NERVOSA SENSITIVA

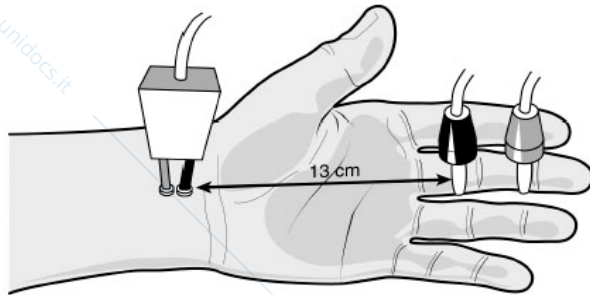


Figure 3. Median sensory NCS, recording middle finger.

n. mediano

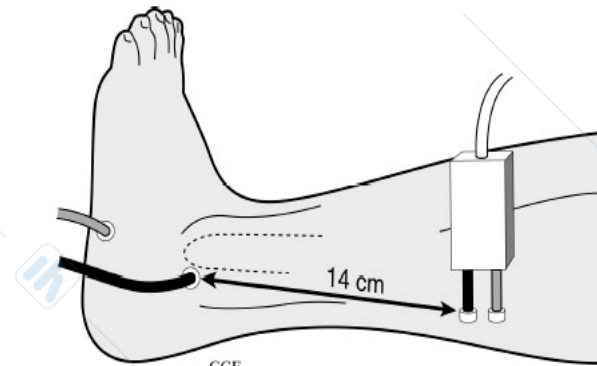


Figure 11. Sural NCS.

n. surale

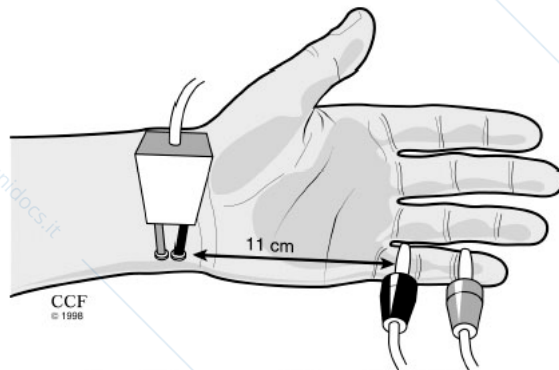
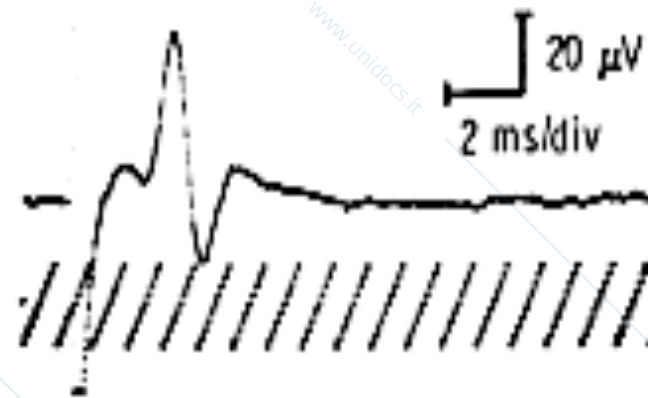


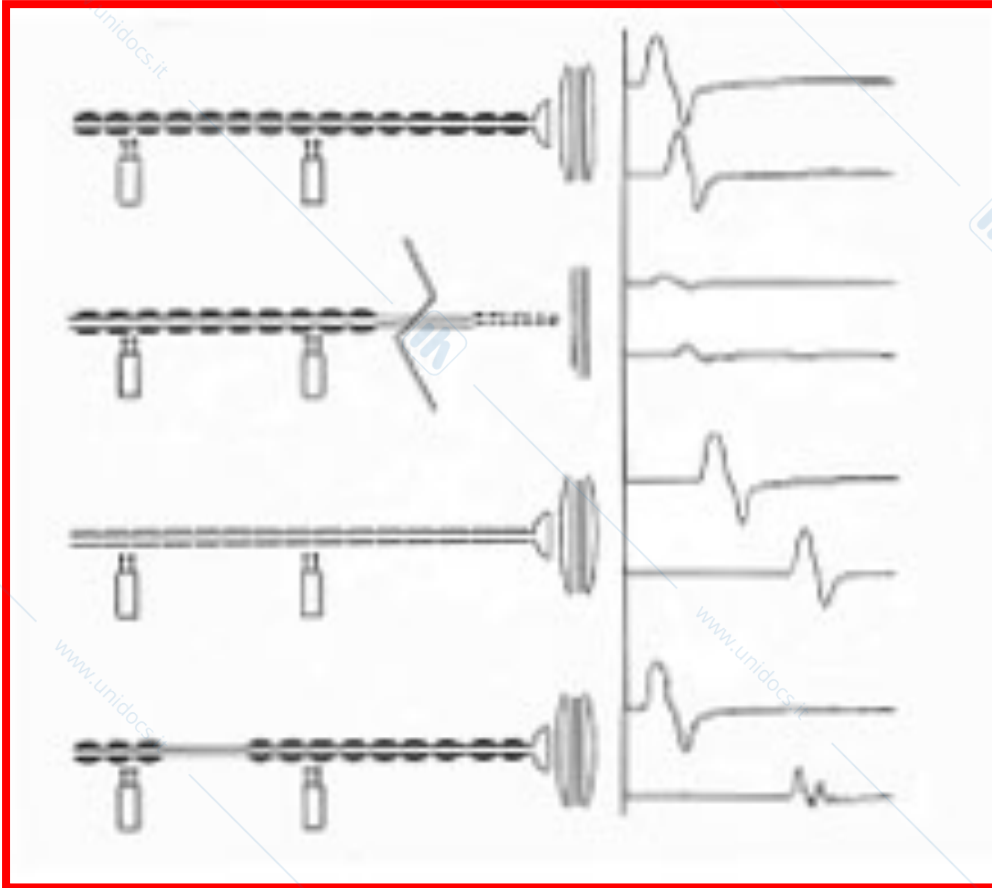
Figure 1. Ulnar sensory NCS, recording fifth finger.

n. ulnare



Potenziale sensitivo (SAP)

VDC: ESEMPI



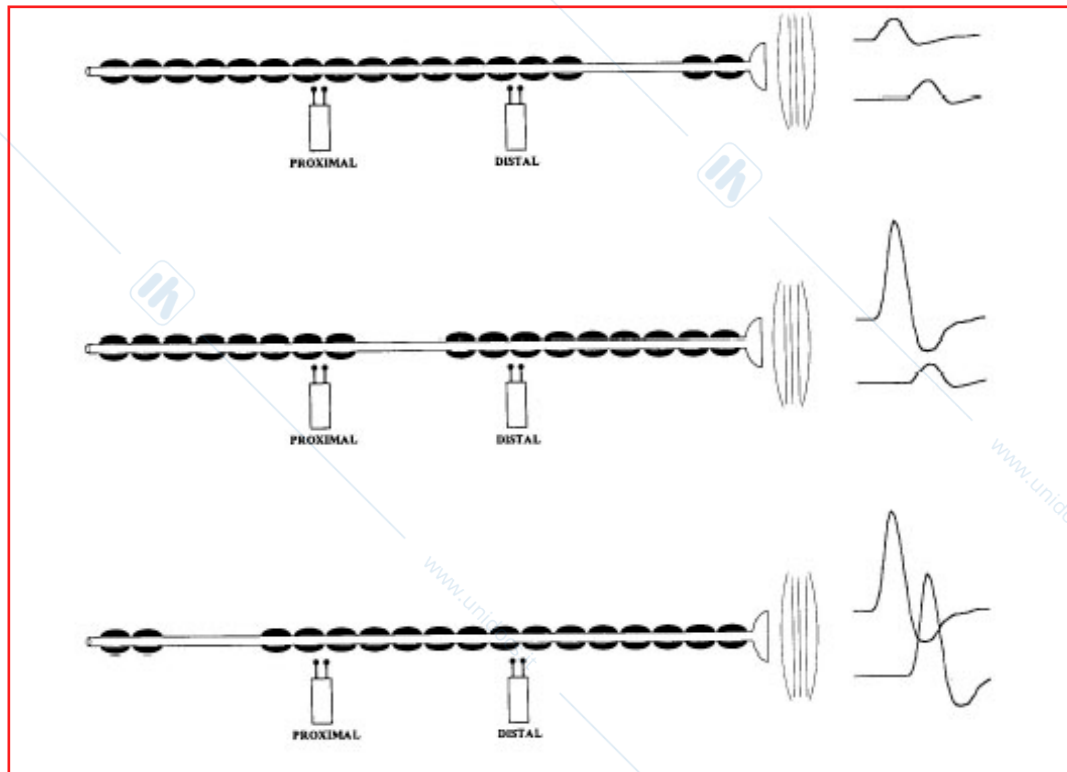
normale

Danno assonale (ampiezze ridotte, latenze normali)

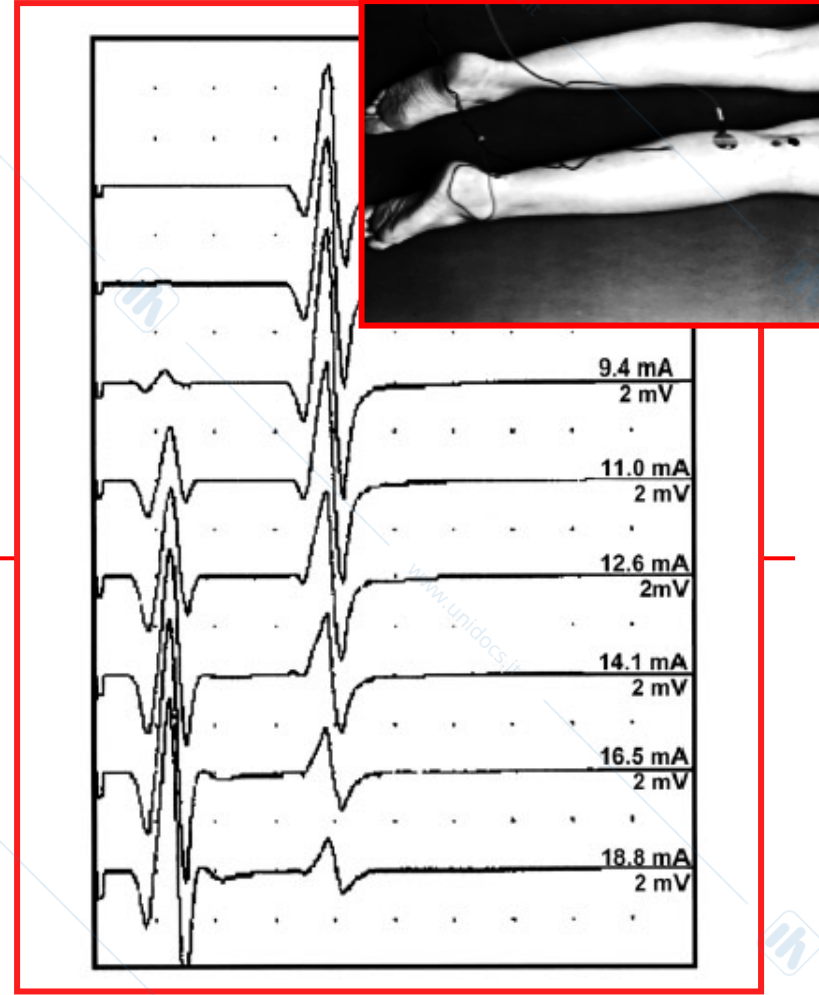
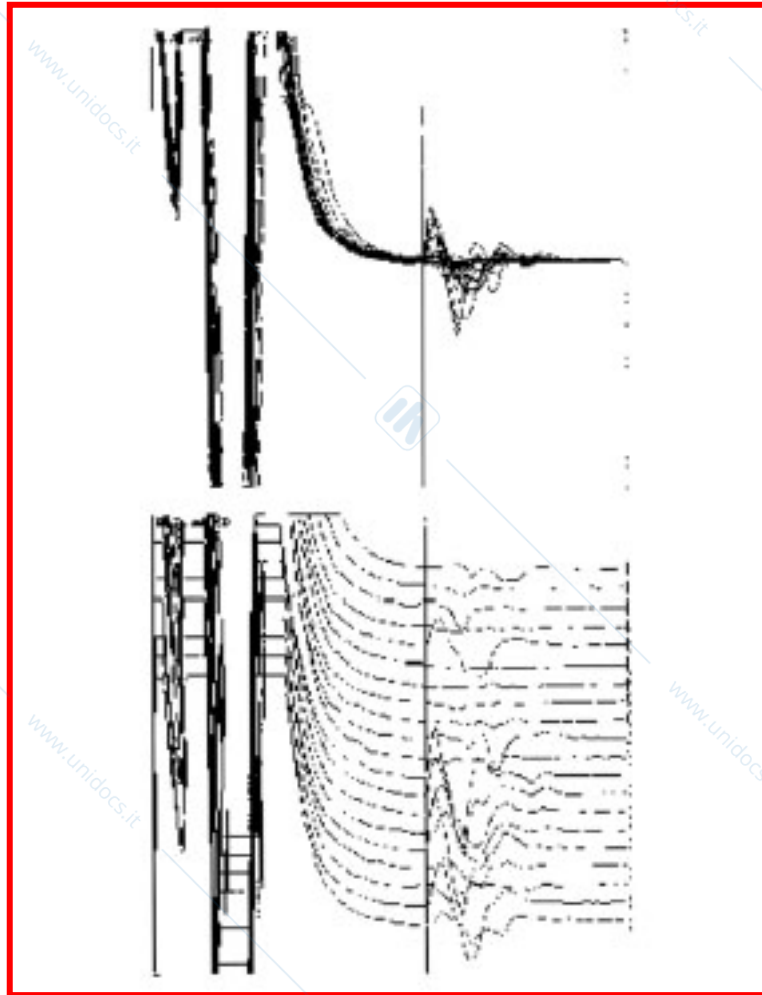
Demyelinizzazione uniforme (ampiezze normali, latenze distali e prossimali aumentate)

Demyelinizzazione con blocco di conduzione

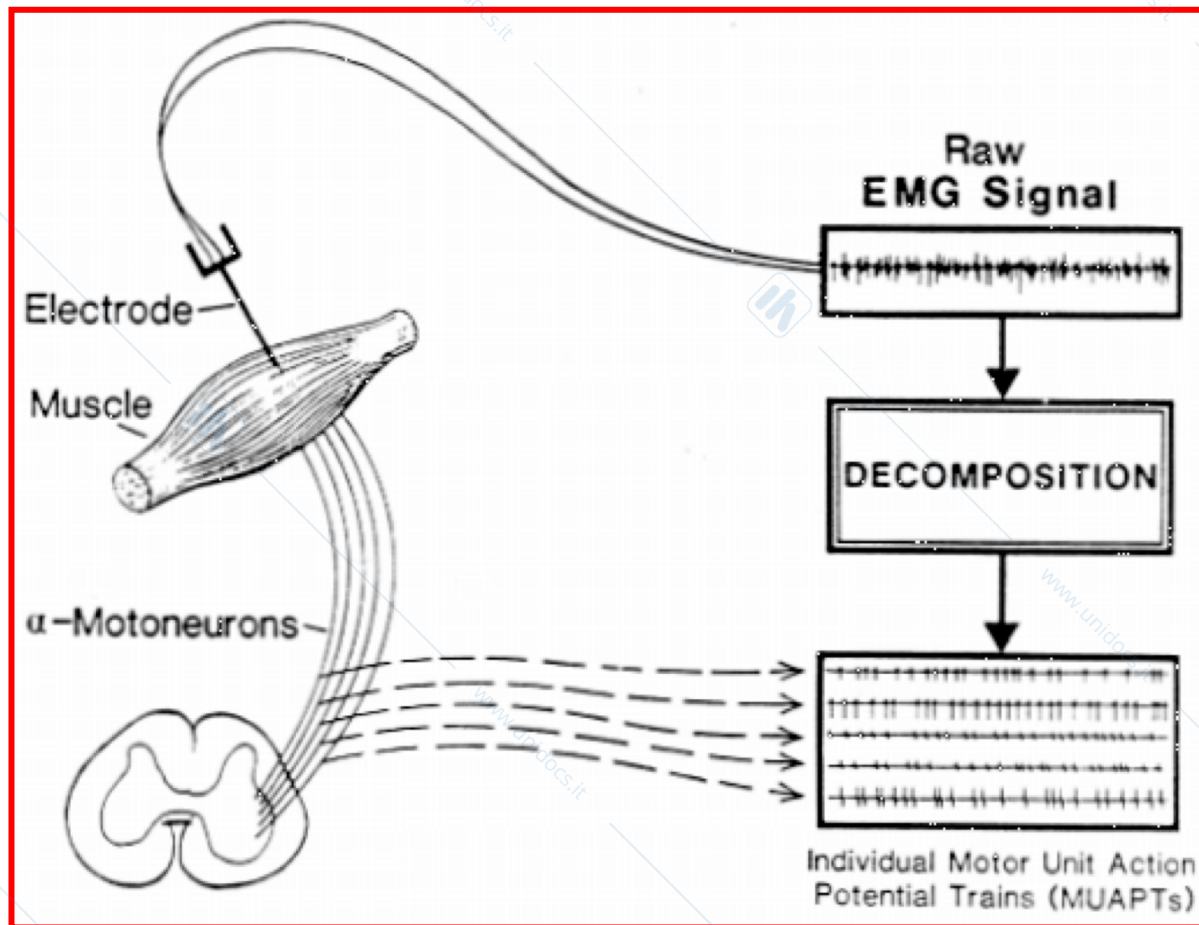
DEMYELINIZZAZIONE: BLOCCO DI CONDUZIONE



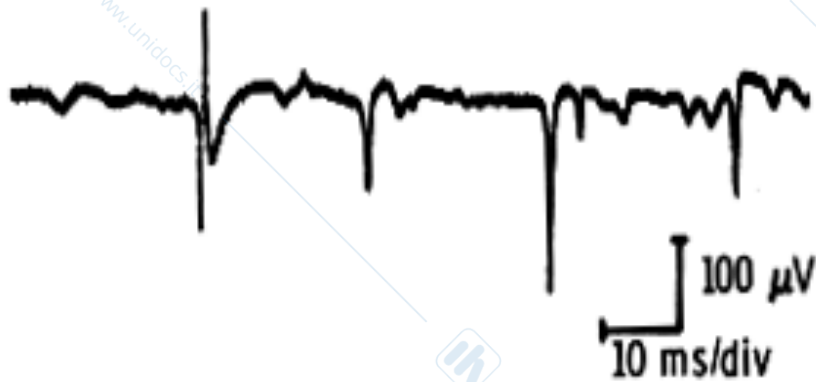
RISPOSTE TARDIVE E RIFLESSE



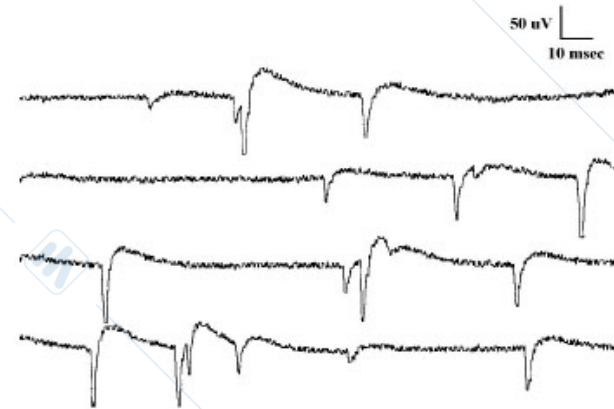
ELETTROMIOGRAFIA



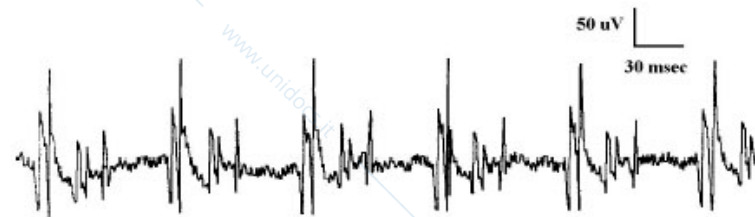
ELETTROMIOGRAFIA: ATTIVITÀ SPONTANEA



fibrillazioni



onde lente positive

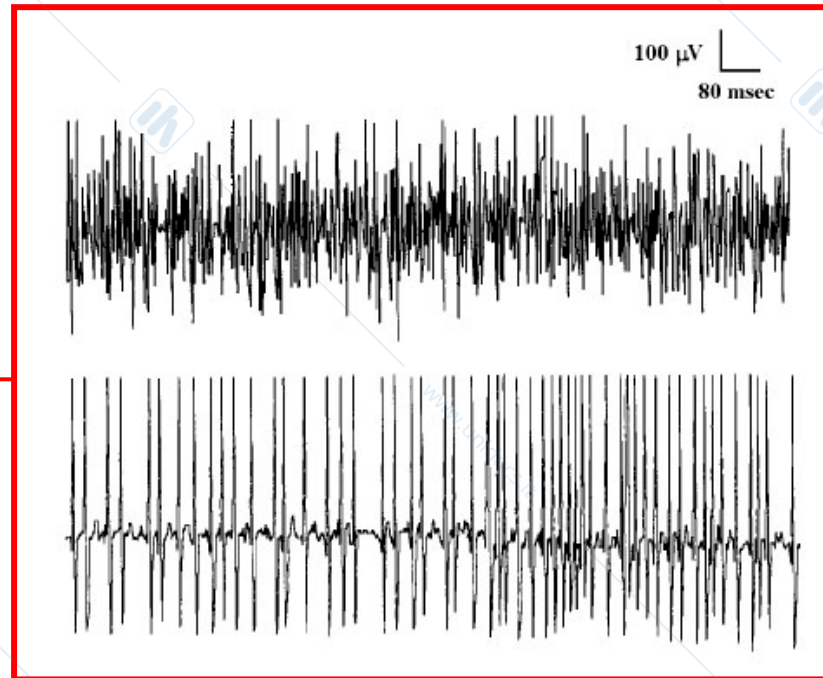


scariche ripetitive bizzarre

ELETTROMIOGRAFIA: TRACCIATO INTRFERENZIALE NORMALE E PATOLOGICO

normale

neuropatico



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**

Classificazione eziopatogenetica

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

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 gammo-patia monoclonale IgM
- Neuropatie associate ad Ab anti solfatide ed altri Ab antiglucoconiugati

Criteri 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.

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.



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 diploia asimmetrica (80%), mialgie e parestesie, sindrome vertiginosa ed atassia (100%).
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%).

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

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%).

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 $< 3\text{g/dl}$
- Presenza di plasmacellule nel M.O. $< \text{del } 5\%$
- 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 pansensitivo 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

NEUROPATIA

TRATTAMENTO

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

NEUROPATIE EREDITARIE

Autosomal dominant disorders with neuropathy

- **Amyloid neuropathies**
- **Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)**
- **Familial brachial plexus neuropathy** (hereditary neuralgic amyotrophy)

Autosomal recessive disorders with neuropathy

- **Metachromatic leukodystrophy**
- **Friedreich ataxia.**
- **X-linked disorders with neuropathy**

Hereditary motor neuropathies (HMN)

Hereditary sensory neuropathies (HSN)

Mitochondrial disorders associated with peripheral neuropathy

- **NARP** (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa). A mitochondrial disorder caused by mutations in mitochondrial DNA (mtDNA)
- **MNGIE** (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy)

Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Disease Name ¹	Pathology	Mode of Inheritance	Proportion of all CMT ²
CMT1	Abnormal myelin	AD	40%-50%
CMT2	Axonopathy	AD	10%-15%
Intermediate form	Combination of myelinopathy and axonopathy in individual	AD	Rare
CMT4	Either myelinopathy or axonopathy	AR	Rare
CMTX	Axonopathy with secondary myelin changes	XLD	10%-15%

CMTX1 may present with a relatively axonal form of CMT that may be confused with CMT2.

Charcot Marie Tooth Type 1 (CMT1)



- Demyelinating
- Distal muscle weakness and atrophy, sensory loss
- Slow nerve conduction velocity (typically 5-30 m/sec; normal: >40-45 m/sec).
- Usually slowly progressive
- Often associated with pes cavus foot deformity and bilateral foot drop.
- Affected individuals usually become symptomatic between ages five and 25 years.
- Fewer than 5% of individuals become wheelchair dependent.
- Life span is not shortened

Locus Name	Proportion of CMT1 (excluding CMTX) ¹	Gene	Protein Product
CMT1A	70%-80%	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22
CMT1B	10%-12%	<i>MPZ</i>	Myelin P ₀ protein
CMT1C	~1%	<i>LITAF</i>	Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor
CMT1D	Unknown	<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2
CMT1E	~1%	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22 (sequence changes)
CMT1F/2E	Unknown	<i>NEFL</i>	Neurofilament light polypeptide



1. Saporta et al [2011]

Charcot Marie Tooth Type 2 (CMT2)

→ axonal (non-demyelinating)

→ distal muscle weakness and atrophy;
→ Peripheral nerves are not enlarged or hypertrophic.

→ Nerve conduction velocities are usually within the normal range; occasionally they fall in the low-normal or mildly abnormal range (35-48 m/sec).

Locus	Proportion of CMT2 ¹	Gene / Chromosomal Locus ²	Protein Product
CMT2A1	Unknown	<i>KIF1B</i>	Kinesin-like protein KIF1B
CMT2A2	20%	<i>MFN2</i>	Mitofusin-2
CMT2B	Unknown	<i>RAB7A</i>	Ras-related protein Rab-7
CMT2B1	Unknown	<i>LMNA</i>	Lamin A/C
CMT2B2	Unknown	<i>MED25</i>	Mediator of RNA polymerase II transcription subunit 25
CMT2C	Unknown	<i>TRPV4</i>	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4
CMT2D	3%	<i>GARS</i>	Glycyl-tRNA synthetase
CMT2E/1F	4%	<i>NEFL</i>	Neurofilament light polypeptide
CMT2F	Unknown	<i>HSPB1</i>	Heat-shock protein beta-1
CMT2G	Unknown	12q12-q13	Unknown
CMT2H/2K	5%	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1
CMT2I/2J	Unknown	<i>MPZ</i>	Myelin P ₀ protein
CMT2L	Unknown	<i>HSPB8</i>	Heat-shock protein beta-8
CMT2N	Unknown	<i>AARS</i>	Alanyl-tRNA synthetase, cytoplasmic
CMT2O	Unknown	<i>DYNC1H1</i>	Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1
CMT2P	Unknown	<i>LRSAM1</i>	E3 ubiquitin-protein ligase LRSAM1
CMT2S	Unknown	<i>IGHMBP2</i>	DNA-binding protein SMUBP-2
CMT2T	Unknown	<i>DNAJB2</i>	DnaJ homolog subfamily B member 2
CMT2U	Unknown	<i>MARS</i>	Methionine--tRNA ligase, cytoplasmic

A threshold of 38 m/sec for median motor nerve conduction is often used clinically to distinguish CMT1 from CMT2.

CMT2B, is associated with prominent sensory loss

→ both abnormal myelin and axonopathy.
 → Nerve conduction velocities (NCVs) overlap those observed in CMT1 and CMT2 [Nicholson & Myers 2006]. → Motor NCVs usually range between 25 and 50 m/sec.

Autosomal Dominant Intermediate CMT

Locus Name	Proportion of Intermediate CMT	Gene / Chromosomal Locus ¹	Protein Product	Reference
DI-CMTA	Unknown	10q24.1-q25.1	Unknown	Verhoeven et al [2001]
<i>DNM2</i> -related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (DI-CMTB)		<i>DNM2</i>	Dynamin 2	Kennerson et al [2001], Züchner et al [2005]
<i>YARS</i> -related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (DI-CMTC)		<i>YARS</i>	Tyrosyl-tRNA synthetase	Jordanova et al [2003], Jordanova et al [2006]
<i>MPZ</i> -related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (DI-CMTD)		<i>MPZ</i>	Myelin P ₀ protein	
<i>GNB4</i> -related intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy (DI-CMTF)		<i>GNB4</i>	Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-4	Soong et al [2013]

Charcot-Marie-Tooth type 4 (CMT4)

- autosomal recessive
- axonal and demyelinating
- progressive motor and sensory
- typical CMT phenotype of distal muscle weakness and atrophy associated with sensory loss frequently, pes cavus foot deformity



Locus Name	Proportion of CMT4	Gene	Protein Product
CMT4A	Unknown	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1
CMT4B1		<i>MTMR2</i>	Myotubularin-related protein 2
CMT4B2		<i>SBF2</i>	Myotubularin-related protein 13
CMT4C		<i>SH3TC2</i>	SH3 domain and tetratricopeptide repeats-containing protein 2
CMT4D		<i>NDRG1</i>	Protein NDRG1
CMT4E		<i>EGR2</i>	Early growth response protein 2
CMT4F		<i>PRX</i>	Periaxin
CMT4H		<i>FGD4</i>	FYVE, RhoGEF and PH domain-containing protein 4
CMT4J		<i>FIG4</i>	Phosphatidylinositol 3, 5 biphosphate

X-Linked CM

Disease Name	Proportion of X-Linked CMT	Gene / Chromosomal Locus ¹	Protein Product
CMTX1	90%	<i>GJB1</i>	Gap junction beta-1 protein (connexin 32)
CMTX2	Unknown	Xp22.2	
CMTX3		See footnote 2	Not applicable
CMTX4/Cowchock syndrome		<i>AIFM1</i>	Apoptosis-inducing factor 1
CMTX5		<i>PRPS1</i>	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1
CMTX6		<i>PDK3</i>	Pyruvate dehydrogenase kinase isoform 3

- CMTX1**
- Moderate to severe motor and sensory neuropathy in affected males
 - Usually mild to no symptoms in carrier females.
 - Sensorineural deafness and central nervous system symptoms in some families

CMTX2 Intellectual disability

CMTX3 Spasticity and pyramidal tract signs

CMTX4 Deafness and intellectual disability

CMTX5 Deafness and optic neuropathy

- CMTX6**
- Males have childhood onset of a slowly progressive motor and sensory neuropathy that is largely axonal (variable mild conduction slowing) with steppage gait and absent tendon reflexes.
 - Carrier females may have a mild sensory motor axonal neuropathy