

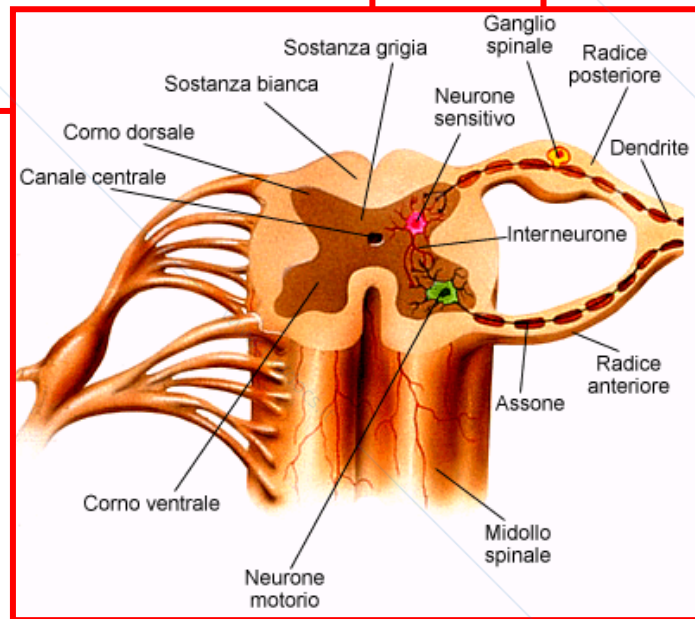
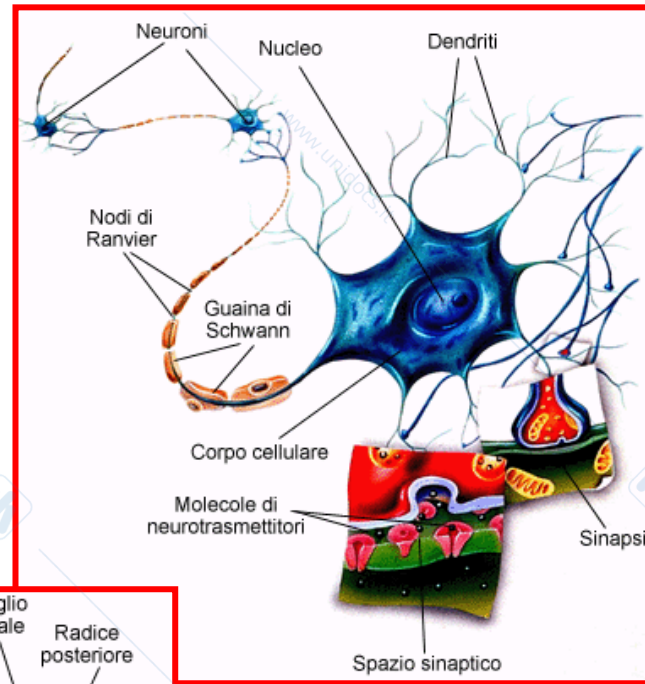
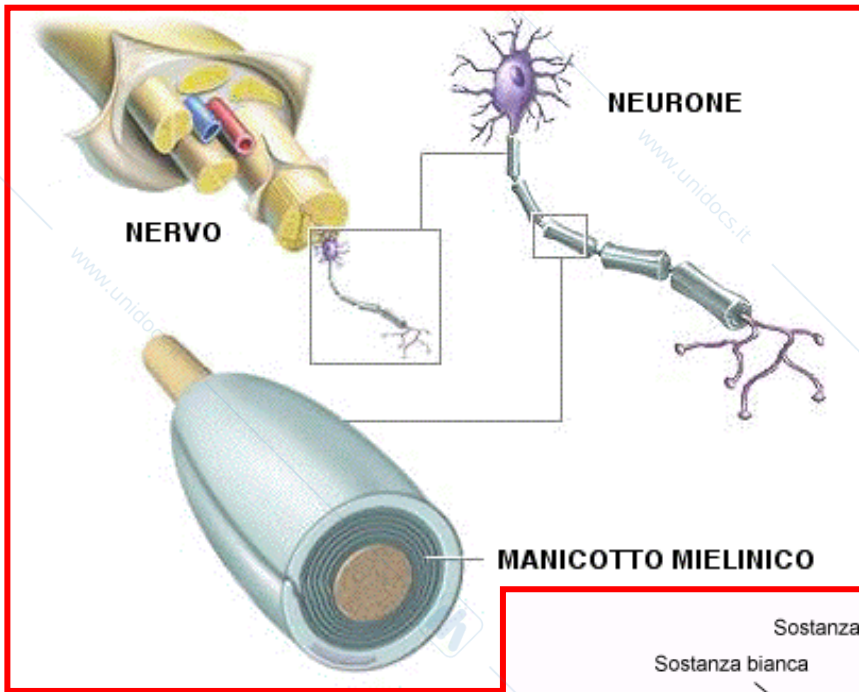
# ***Neuropatie PERIFERICHE***

# 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)

## DEMIELINIZZAZIONE

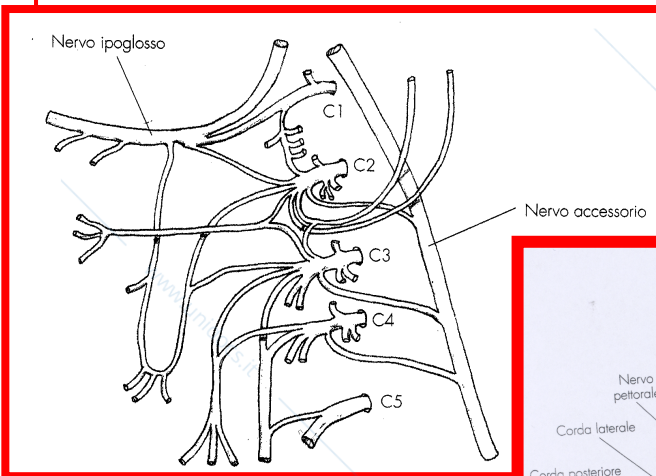
Dovuta alla scomparsa della guaina mielinica in uno o piu segmenti L'assone mantiene la sua continuita'. (es processi infiammatori che colpiscono la mielina)

(riduzione della velocita' di conduzione)

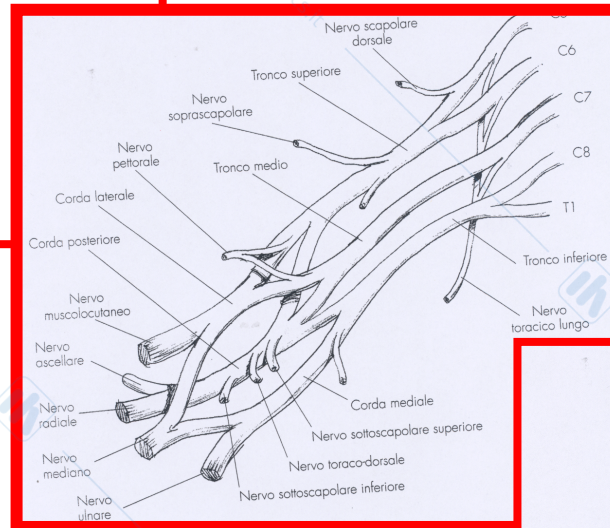
# ***Distribuzione anatomica***

- 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)

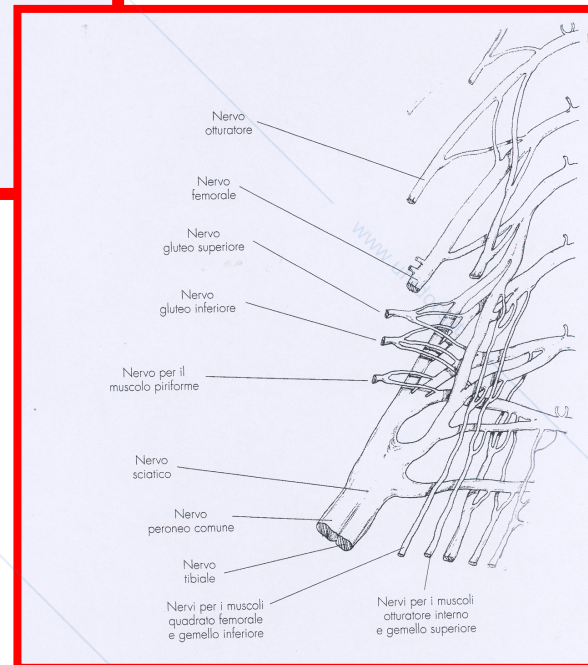
# Plessi



**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:**

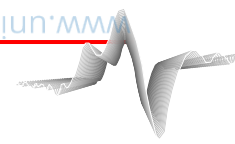
- 1. emocromo con formula**
- 2. proteinemia**
- 3. immunoglobuline totali e frazionate, catene leggere di tipo kappa e lambda**
- 4. glicemia ed emoglobina glicata**
- 5. batteria reumatologica e "vascolari giovani"**
- 6. marcatori paraneoplastici**

### **esami di II livello:**

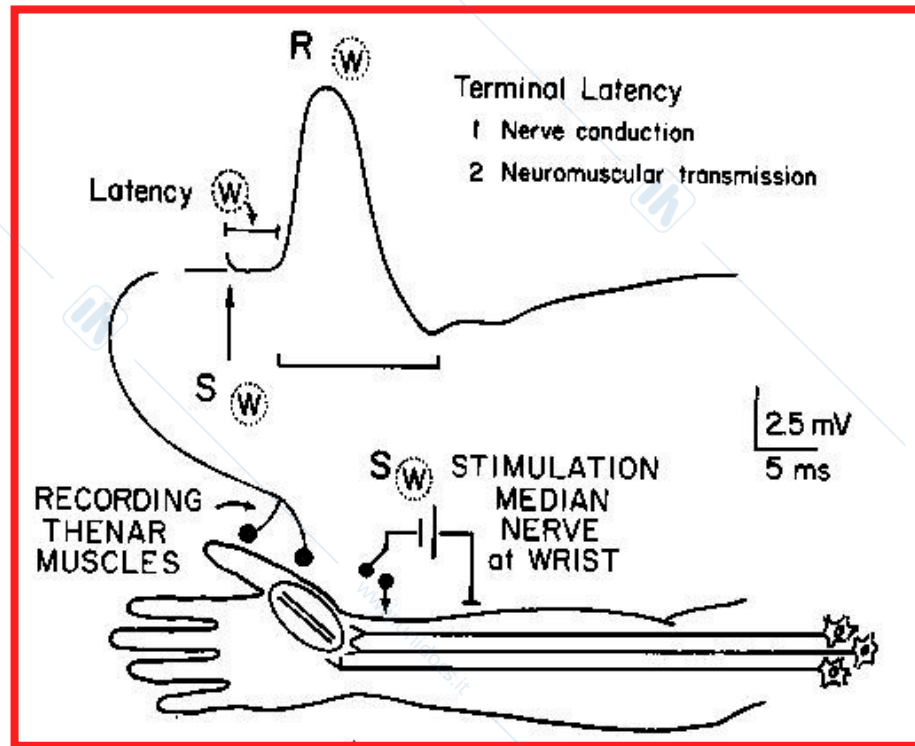
- 1. valutazione endocrinologica:  
    ormoni tiroidei e anticorpi  
    GH e IgF1**
- 2. determinazione ematica dell'enzima ACE.**

# ***ELETTRONEUROGRAFIA (Velocità di conduzione)***

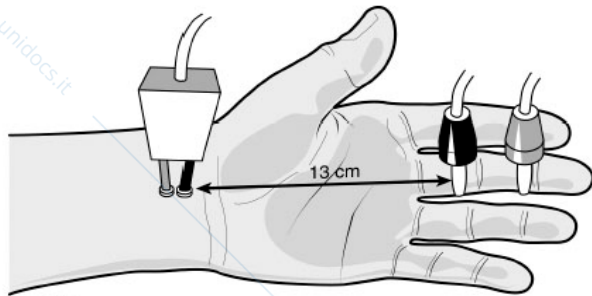




# STUDI DI CONDUZIONE NERVOSA MOTORIA

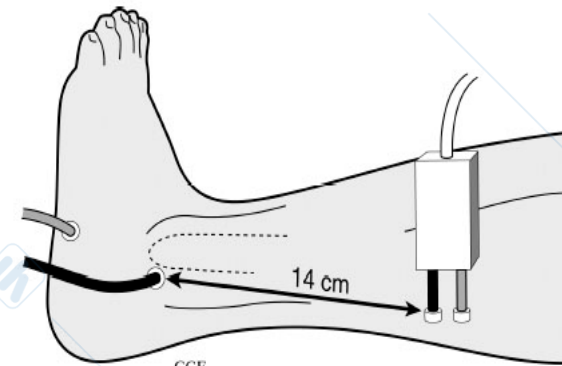


# STUDI DI CONDUZIONE NERVOSA SENSITIVA



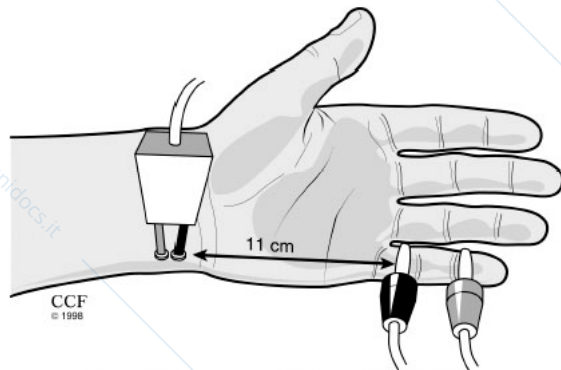
CCF © 1998  
Figure 3. Median sensory NCS, recording middle finger.

**n. mediano**



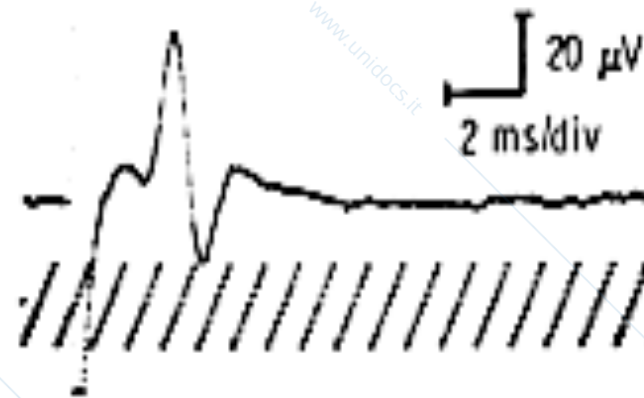
CCF © 1998  
Figure 11. Sural NCS.

**n. surale**



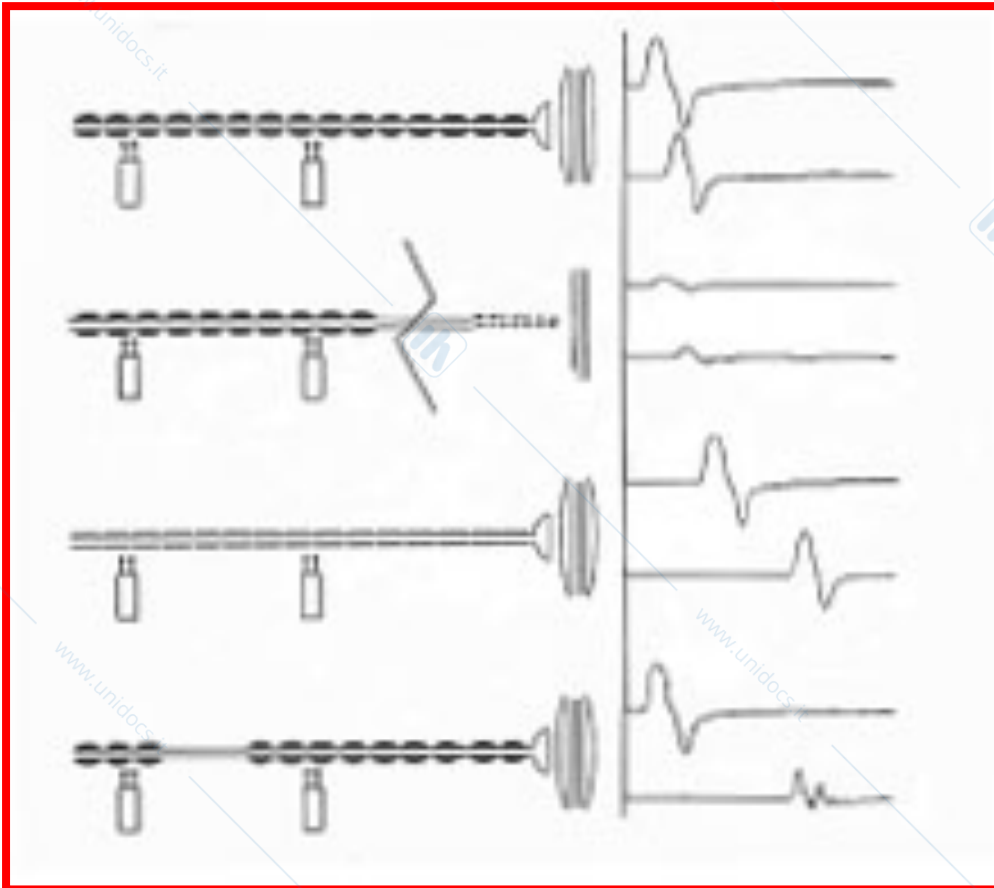
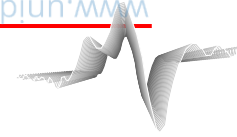
CCF © 1998  
Figure 1. Ulnar sensory NCS, recording fifth finger.

**n. ulnare**



**Potenziale sensitivo (SAP)**

# VDC: ESEMPI



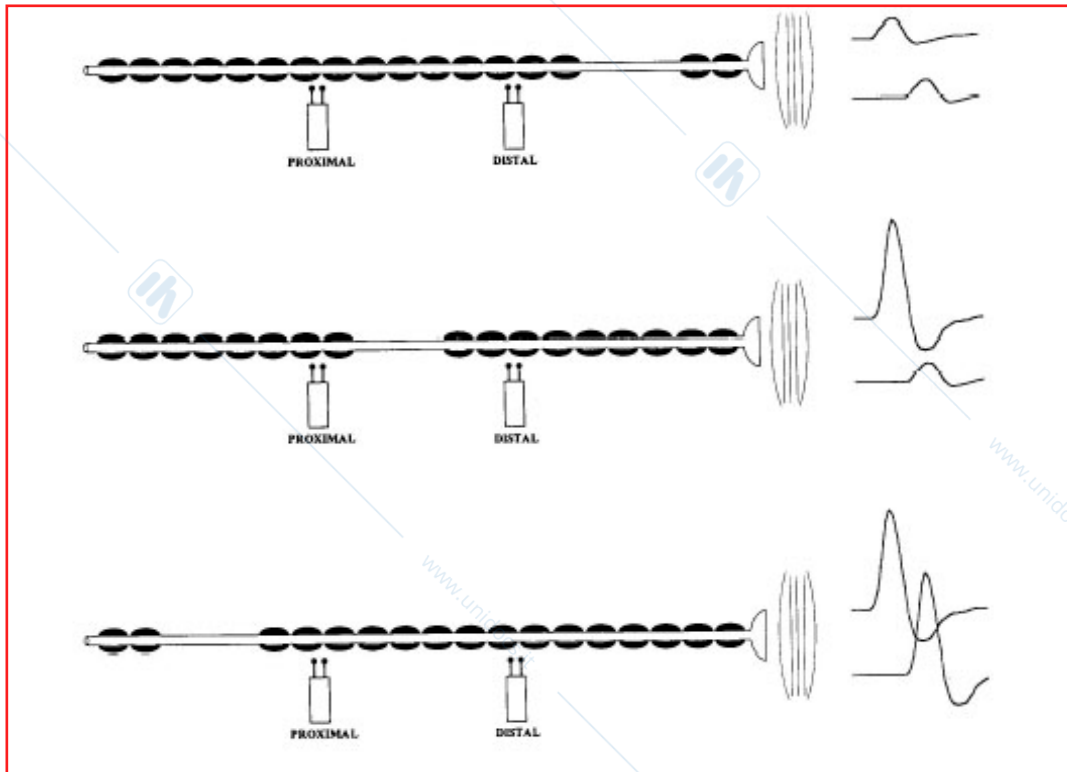
**normale**

**Danno assonale (ampiezze ridotte, latenze normali)**

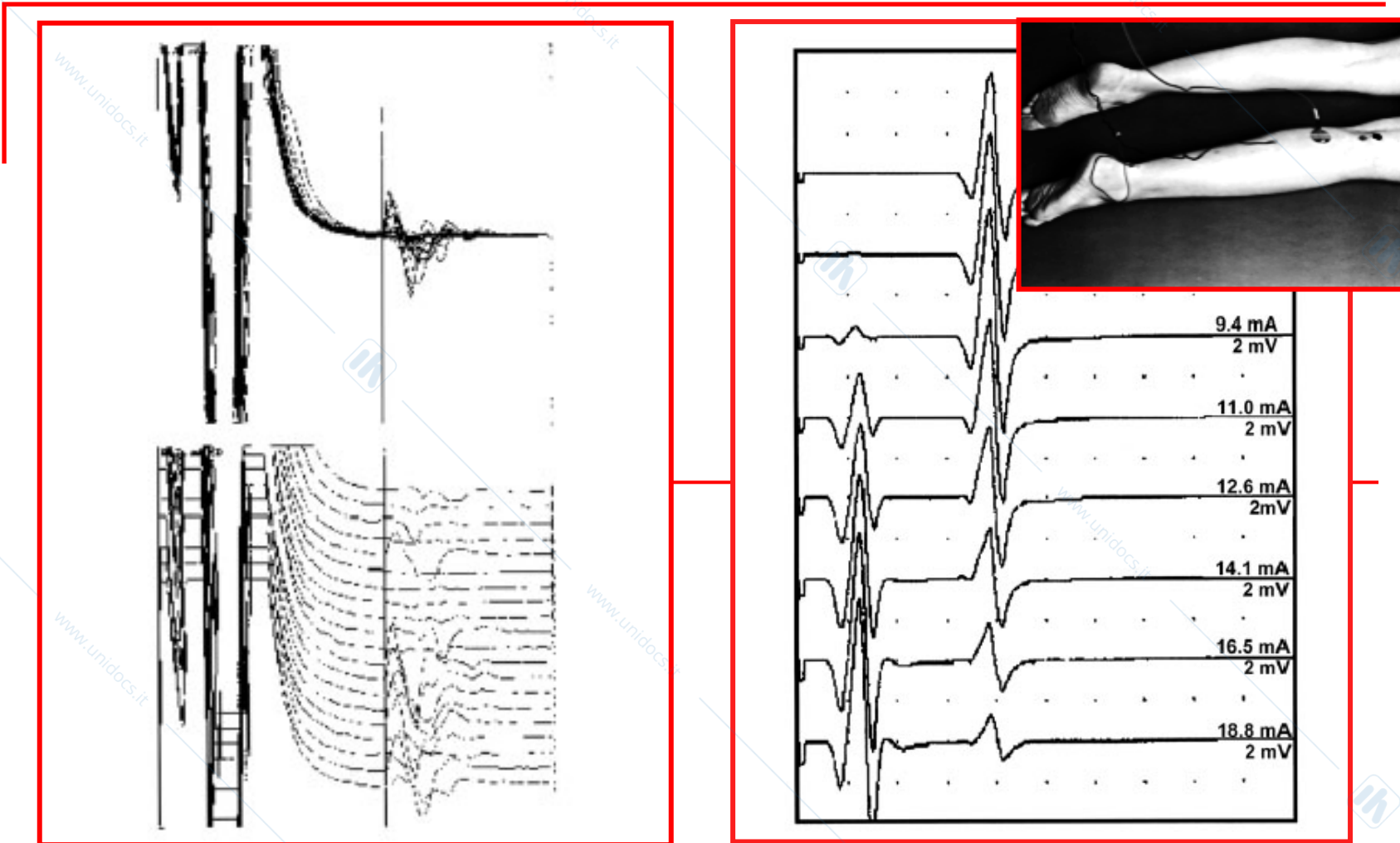
**Demielinizzazione uniforme (ampiezze normali, latenze distali e prossimali aumentate)**

**Demielinizzazione con blocco di conduzione**

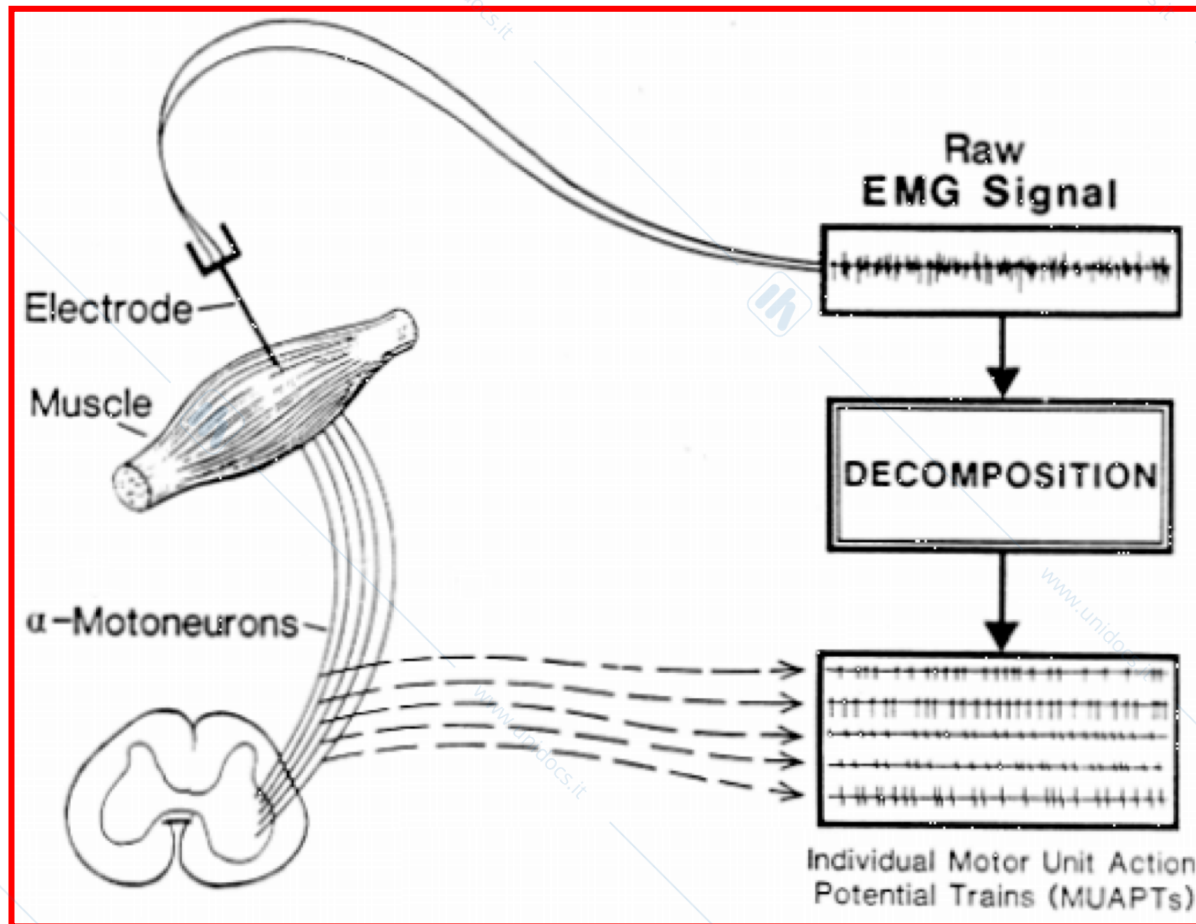
# DEMIELINIZZAZIONE: BLOCCO DI CONDUZIONE



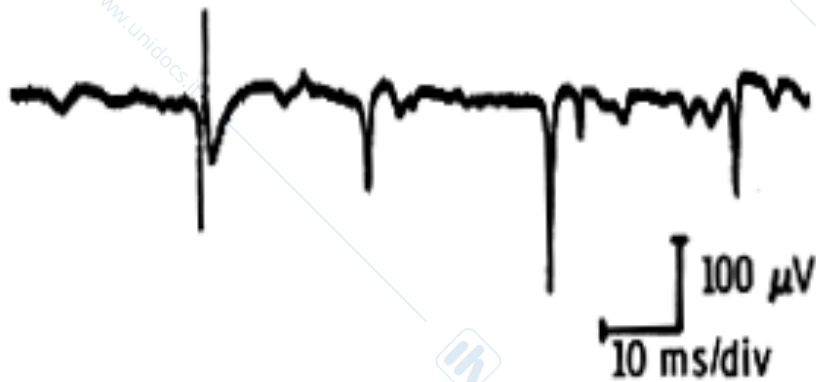
# RISPOSTE TARDIVE E RIFLESSE



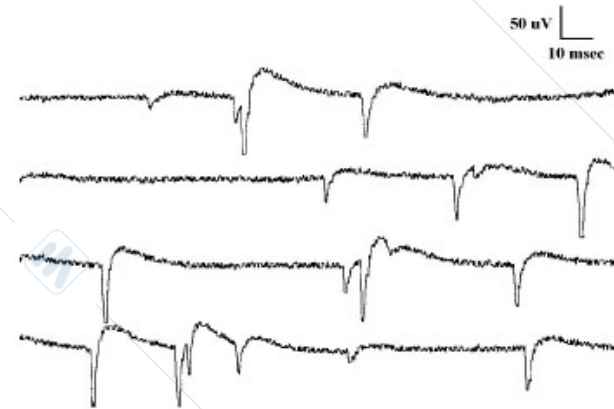
# ELETTROMIOGRAFIA



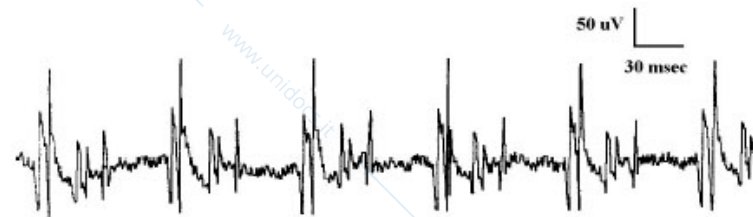
# ELETTROMIOGRAFIA: ATTIVITÀ SPONTANEA



**fibrillazioni**



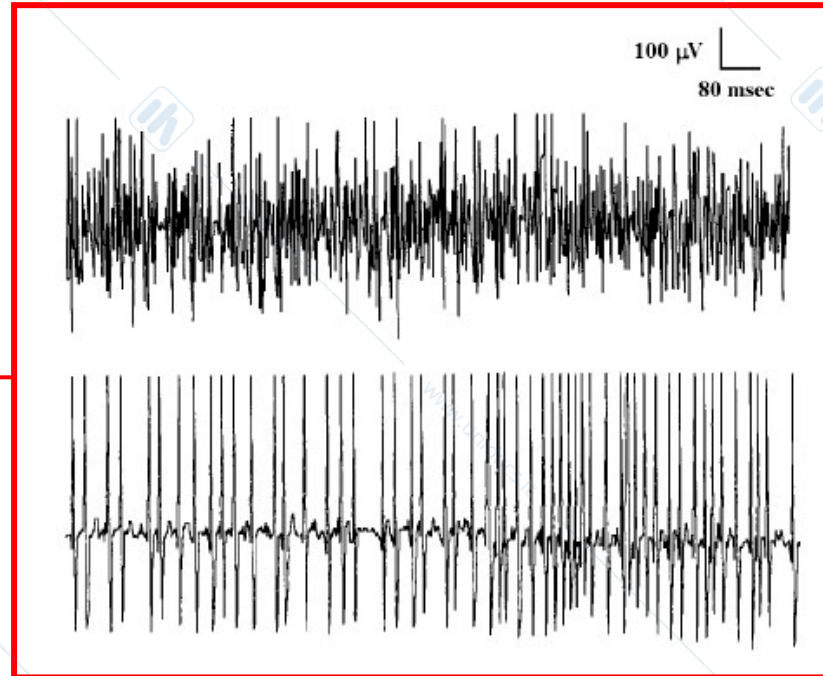
**onde lente positive**



**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 demielinizante**

## **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**

- Poliradiculopatia 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

## 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)

<b>Disease Name <sup>1</sup></b>	<b>Pathology</b>	<b>Mode of Inheritance</b>	<b>Proportion of all CMT <sup>2</sup></b>
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) <sup>1</sup>	Gene	Protein Product
CMT1A	70%-80%	<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22
CMT1B	10%-12%	<i>MPZ</i>	Myelin P <sub>0</sub> 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).

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

Locus	Proportion of CMT2 <sup>1</sup>	Gene / Chromosomal Locus <sup>2</sup>	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 <sub>0</sub> 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

→ 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 <sup>1</sup>	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 <sub>0</sub> 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 <sup>1</sup>	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