

NEUROPATIE

e

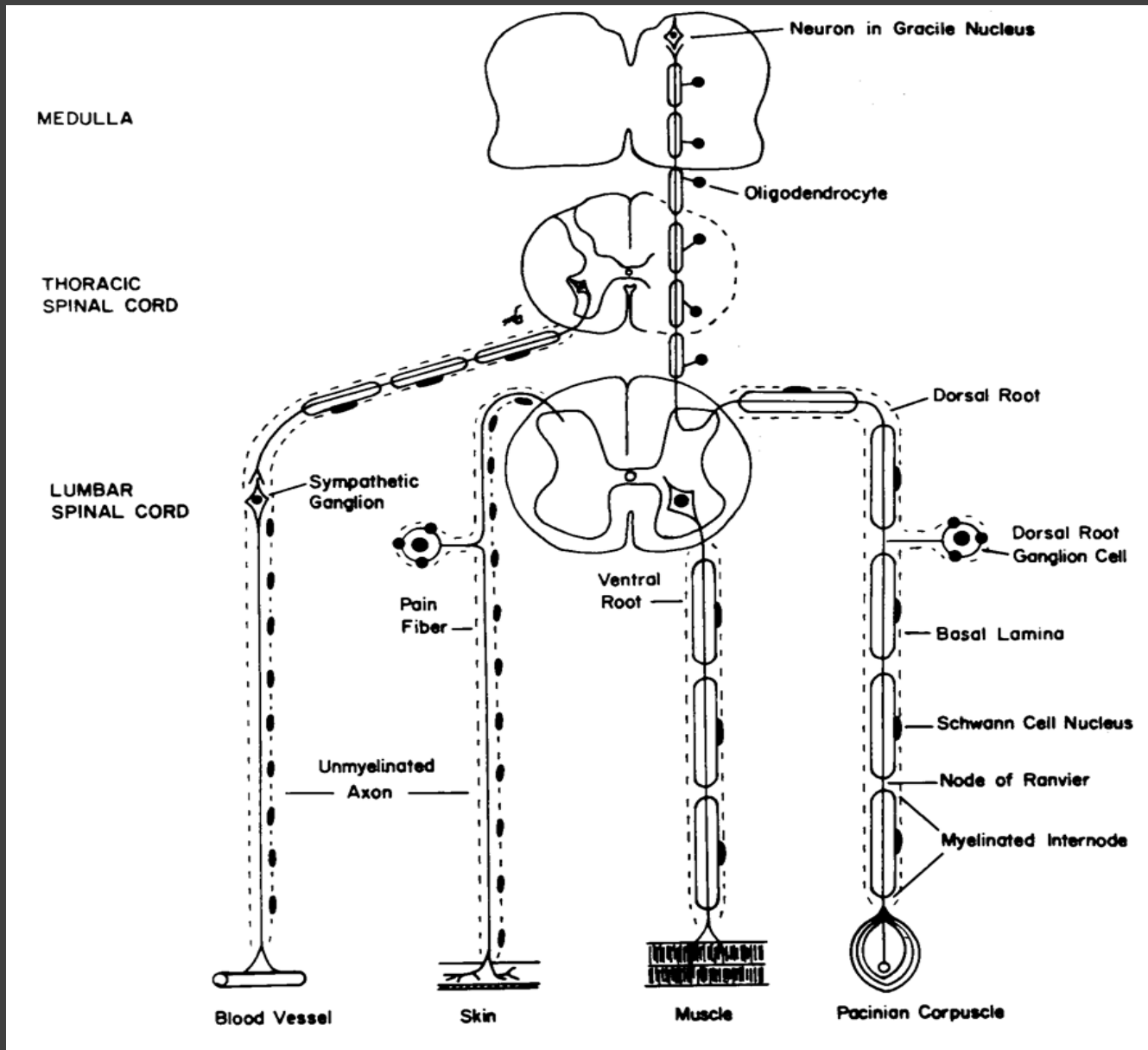
MALATTIE EMATOLOGICHE

Dott Bruno Ferrero

SCDU Neurologia 2

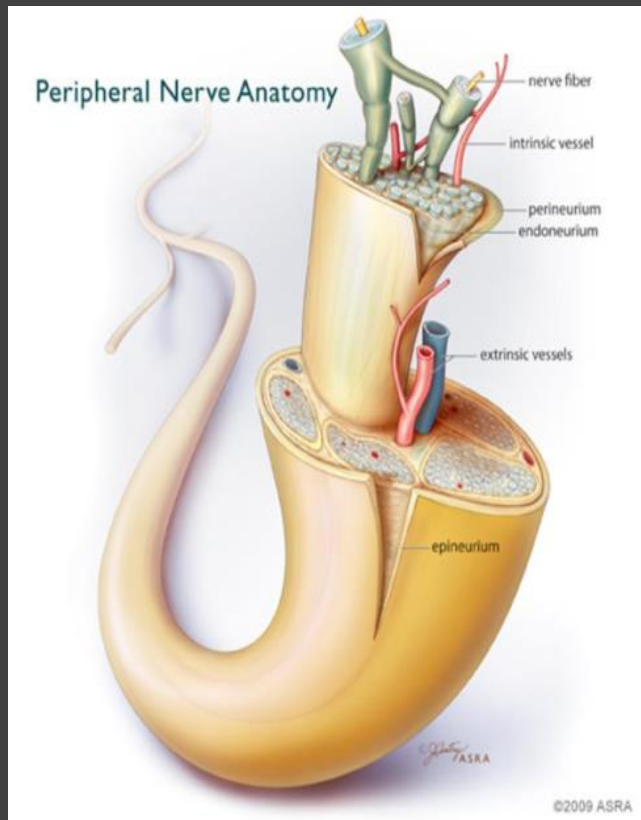
Città della Salute e della Scienza di Torino

Organizzazione generale del SNP



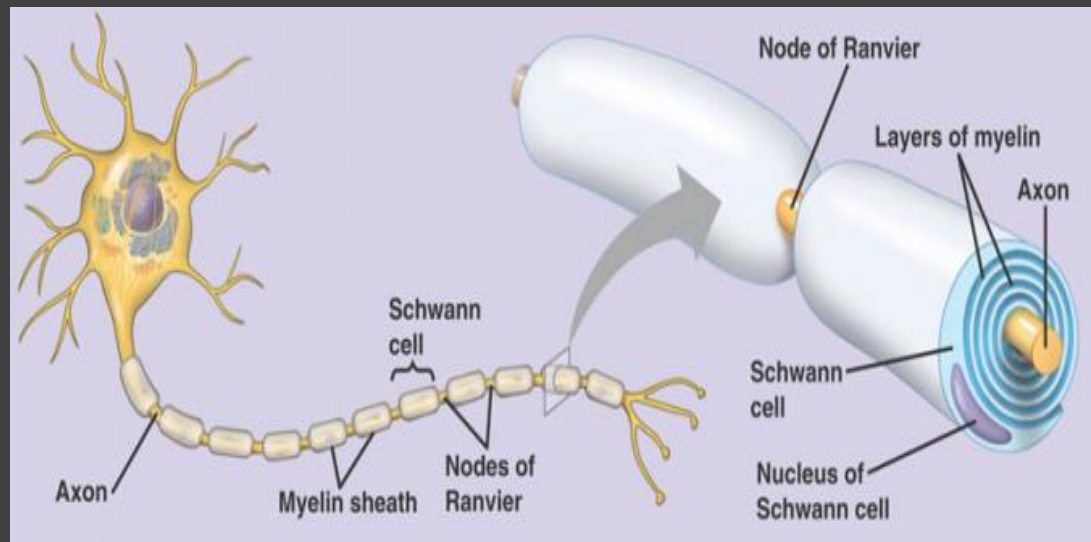
Struttura del nervo

Costituito da migliaia di “fili” (**assoni**) spessi 1/10 di capello e lunghi da pochi millimetri a più di un metro, il tutto avvolto da strutture di protezione e vasi: gli assoni sono i prolungamenti di cellule (neuroni) che originano dal midollo (neuroni motori) o dai gangli ai lati del midollo (neuroni sensitivi)

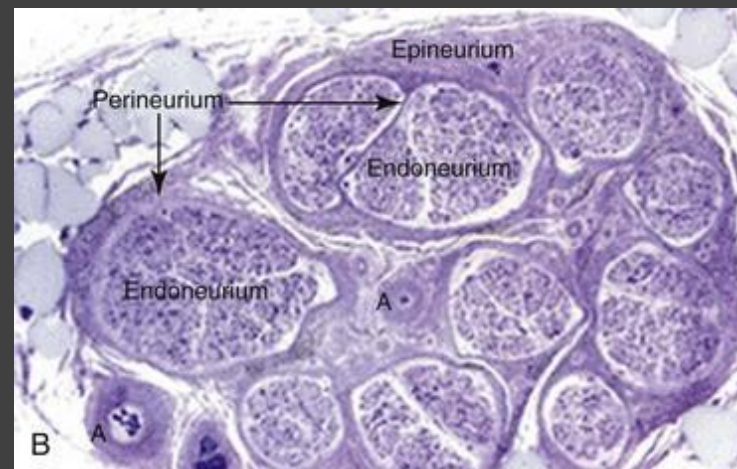
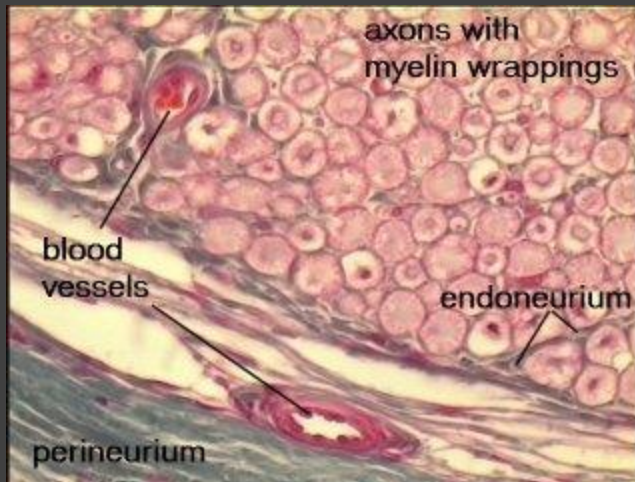
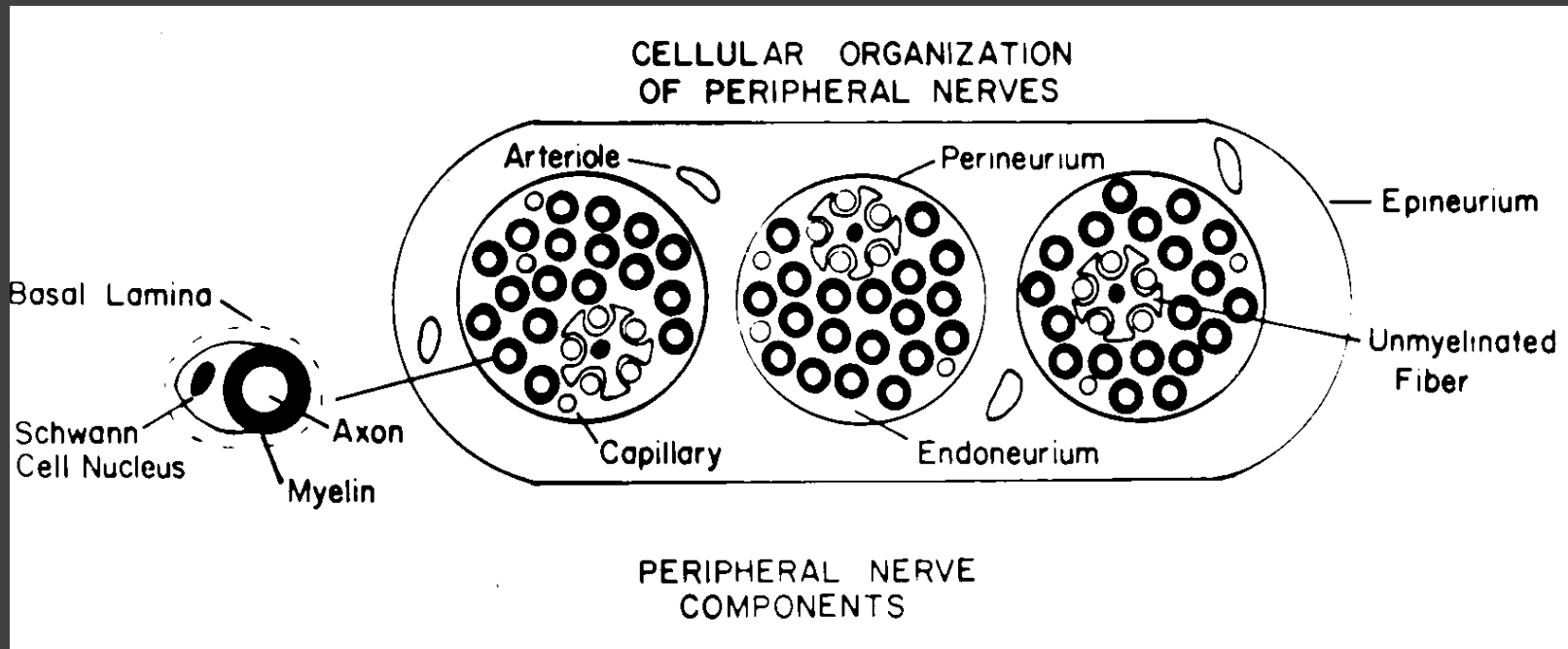


Diversi tipi di nervi con diverse funzioni:

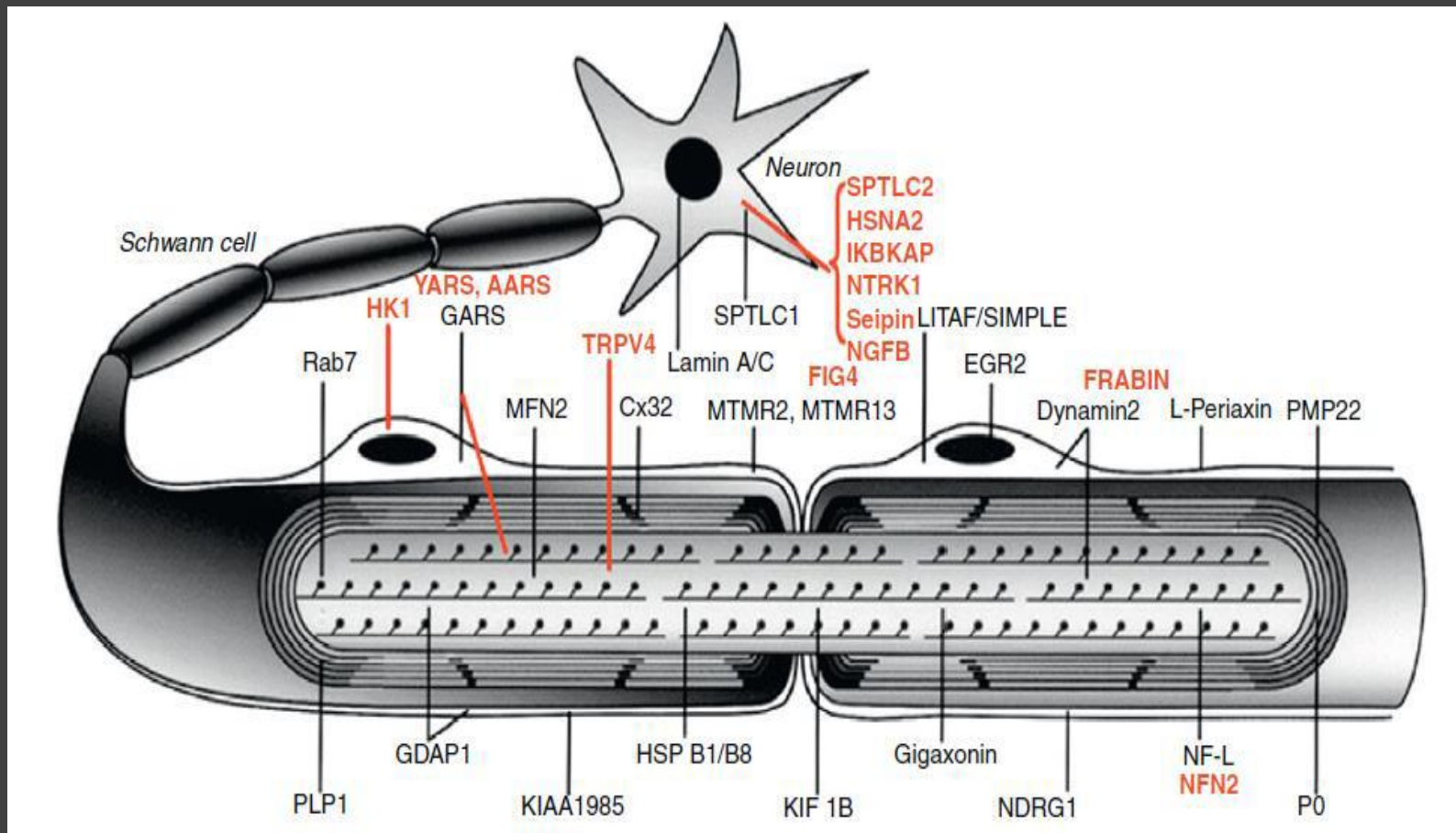
- **motori**, **sensitivi**, misti; **autonomici**
- **mielinici**: assoni di grosso o piccolo diametro
- **amielinici**: sono le “piccole fibre” (dolore)



Organizzazione microscopica del SNP



- Sia l'assone che la mielina sono costituiti da **svariate proteine** (canali, PMP22, P0....) che hanno una distribuzione selettiva (ad es solo in nervi mielinizzati), funzioni specifiche e sensibilità diverse a vari tipi di insulti esterni: questo spiega a volte la "selettività" di sintomi (solo sensitivi, solo motori...)



Struttura fondamentale è la “mielina”

Gli assoni mielinizzati sono caratterizzati da un'alternanza di:

a) Nodi di Ranvier : assone non coperto da mielina; 0,1% superficie nervo; bassa densità di KCN e alta densità ($1000-2000/\mu\text{m}^2$) di vg-NaCN (legati alla spectrina citoscheletrica dell'assone tramite ancorina-G e alla gliomedina dei villi delle cell di Schwann tramite N-CAM e **neurofascina-186**).

b) Internodi: distinti in

- **Internodo propriamente detto**: bassa densità di slow-fast KCN e di NaCN ($25/\mu\text{m}^2$); pompa Na-K ATP-asi; recettori glutammato
- **Paranodo**: CASPR-2 , contattina e **neurofascina-155** formano una struttura compatta che separa completamente nodo e paranodo.
- **luxtapanodo**: diametro maggiore; alta densità di vg-KCN fast: ancorati a TAG-1 (transient-axonal-glycoprotein) dell'assone e di Schwann tramite CASPR-2 (contactin-associated-protein2) cruciale per la clusterizzazione.

La mielina che avvolge l'assone fra 2 nodi di Ranvier presenta zone più compattate (**mielina compatta**) alternate a zone di **mielina non compatta** (zone attorno ai nuclei e a livello delle incisure di Schmidt-Lanterman): questi due tipi di mielina hanno una composizione proteica diversa:

- nella mielina compatta prevalgono **PMP-22, P0 e MBP**;
- nella mielina non compatta prevalgono **MAG, Cx32, E-caderina**

Queste differenze strutturali si ripercuotono su differenze di **proprietà “elettriche”** dei segmenti del nervo (periodi, refrattario, elettotono, soglia di eccitazione...)

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).

un processo patologico che causa la neuropatia può coinvolgere

1) Varie strutture che formano il nervo:

- Corpo cellulare (midollo o gangli)
- Assone
- Mielina
- Arterie che vascolarizzano il nervo
- Connettivo
- Componenti strutturali/molecolari del nervo

2) Con diverse modalità patogenetiche di danno:

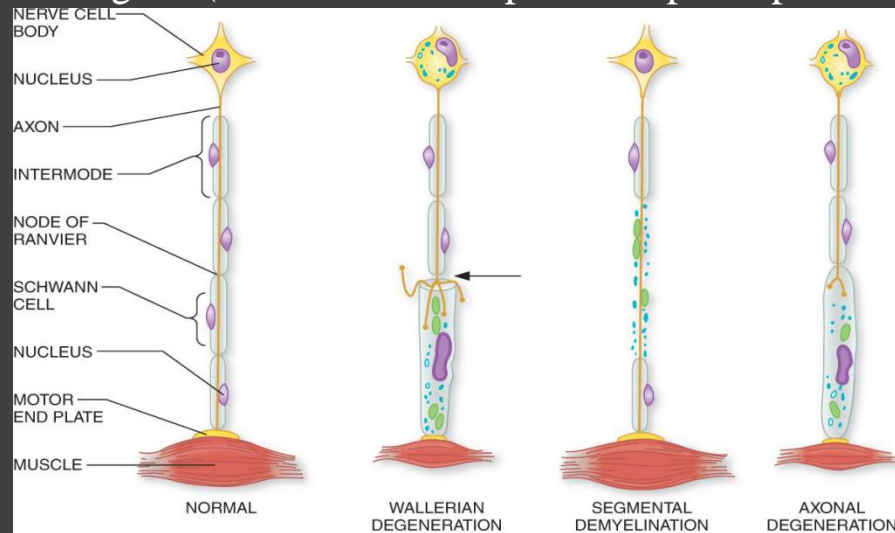
- alterazioni strutturali di proteine di assone o mielina (**genetiche**)
- traumatismi (ad es STC)
- metaboliche** (diabete, insufficienza renale; disvitaminosi; distiroidismi)
- infettive (lebbra, HIV, epatite, borrelia; difterite)
- tossiche (chemioterapici; alcool; metalli pesanti; solventi)
- disimmuni** (S di Guillain Barrè; CIDP, MMN)
- interessamento dei vasa nervorum (vasculiti)
- associate a gammopatie (**anti-MAG**)
- neoplastiche o paraneoplastiche

Quadri anatomopatologici del neurone

MIELINA	DEMIELINIZZAZIONE SEGMENTARIA
ASSONE	DEGENERAZIONE WALLERIANA NEUROPATIA ASSONICA (da “morte retrograda”)

- **Degenerazione Walleriana** per interruzione dell'assone o del nervo (assonotmesi) con mantenimento di tessuto connettivale: dopo 48 ore si ha rigonfiamento dell'assone, distruzione della mielina e fagocitosi; dopo alcuni giorni gemmazioni terminali per tentativo di rigenerazione (1 mm al giorno).
- **Degenerazione assonale** per danno metabolico: colpisce inizialmente le parti distali della fibra con lenta progressione in senso prossimale, dying-back.

Demielinizzazione segmentaria per danno primitivo alle cellule di Schwann (metabolico, infiammatorio, tossico): rallentamento dell'impulso, fino al blocco (>3 internodi); successiva sofferenza assonale e tentativo di remielinizzazione da parte di nuove cellule proliferanti: susseguirsi di processi di demielinizzazione e riemilizzazione causa un ispessimento della fibra per interposizione di fibroblasti e collagene (onion-bulb delle polineuropatie ipertrofiche)



Epidemiologia

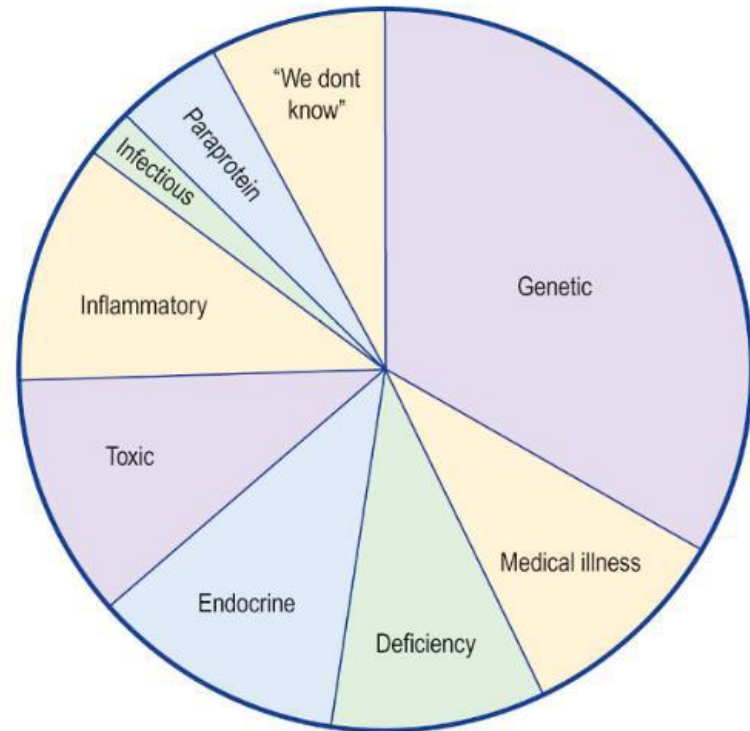
Prevalenza: 2-5% della popolazione, ma 10-13% pz >55 anni

Cause: nei paesi sviluppati, il diabete mellito, i tossici (alcolismo, chemioterapia), le forme disimmuni e quelle genetiche sono le cause più frequenti

30-35% di tutte le neuropatie sono correlabili al **diabete**

L'incidenza di neuropatie nel diabetico è pari a circa il
20% dal punto di vista clinico
ma raddoppia considerando le forme subcliniche diagnosticate con EMG

Distribuzione eziologica delle neuropatie escludendo quella diabetica



Overview of polyneuropathy

In circa il 10-15% dei casi non si trova la causa: forme “idiopatiche”

Per inquadrare dal punto di vista diagnostico, prognostico e terapeutico una neuropatia
“**le tre pietre angolari**” sono:

- Inquadramento **anamnestico** (comorbidità...)
- Inquadramento **clinico** (modalità di insorgenza, tipi di nervi coinvolti...)
- Inquadramento **neurofisiologico** (assonale/demielinizzante; multi/polineuropatia...)

Questo approccio nella maggior parte dei casi indirizza già verso la corretta diagnosi

APPROCCIO CLINICO ALLE NEUROPATIE

Sintomi/segni motori

Negativi: astenia, paresi/plegia, atrofia muscolare

Positivi: fascicolazioni, crampi, spasticità

Sintomi/segni sensitivi

Negativi: ipoestesia, anestesia (TA/TE/DO/PA)

Positivi: parestesie, iperalgesia, allodinia

Quindi quando un nervo è alterato si potranno avere svariati sintomi **a seconda della selettività** più o meno spiccata di interessamento della componente sensitiva, motoria, mielinizzata o amielinica, e **a seconda del grado di alterazione** (irritativa, degenerativa): si parla quindi di sintomi “positivi” o “negativi”

disturbi della motilità

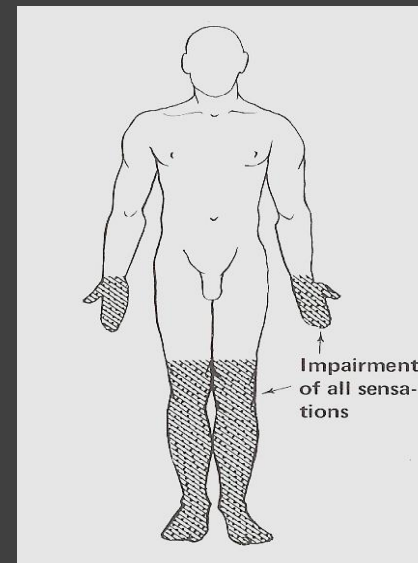
- deficit di forza
- Ipo-atrofia muscolare
- flaccidità
- Fascicolazioni
- crampi muscolari

disturbi neurovegetativi

- funzioni viscerali
- disautonomie (Fc;PAO)
- deformità ossee
- cute e annessi

disturbi della sensibilità

- ipoestesia TA, TE, DO
- atassia (sensitiva)
- tremore
- parestesie
- iperalgesia: wind up; after sensation
- allodinia: meccanica, termica



APPROCCIO NEUROFISIOLOGICO ALLE NEUROPATIE

L'ELETTROMIOGRAFIA rimane l'**approccio strumentale fondamentale**

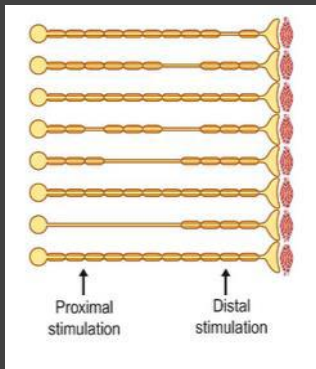
-per la **diagnosi** di neuropatia

-per definirne diverse **caratteristiche** che non sempre emergono dalla clinica, indispensabili per l'inquadramento diagnostico

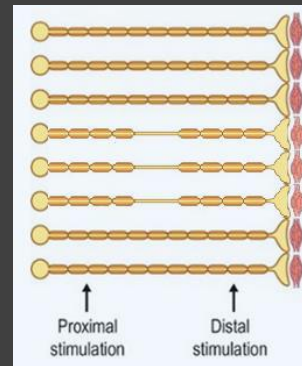
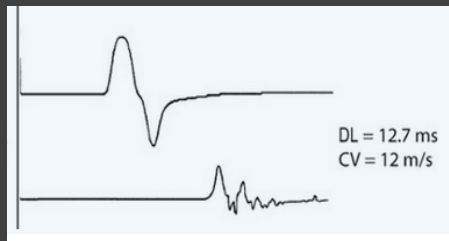
INFATTI

- Permette di evidenziare un coinvolgimento motorio, sensitivo, misto, disautonomico;
- Permette di precisare se si tratti di mono, multi o polineuropatia, valutandone anche il grado di simmetria e di omogeneità (>distale; >prossimale)
- Permette di evidenziare un danno "demielinizzante" o "assonale"
- Permette di dare una valutazione sull'acuzie o cronicità
- Permette a volte di stabilire la gravità e/o segni di reinnervazione
- Permette di valutare l'evoluzione nel tempo della neuropatia

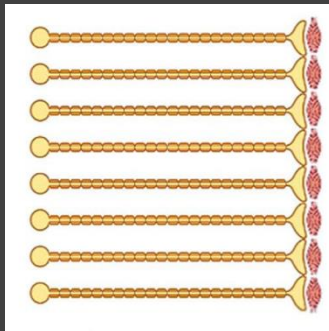
Principali quadri ENG patologici



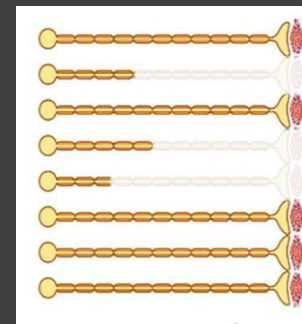
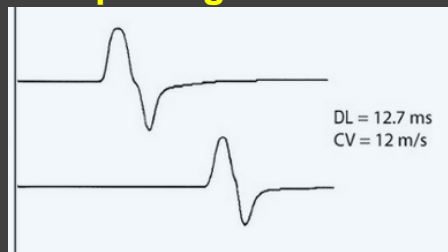
Pattern demielinizzante neuropatie acquisite



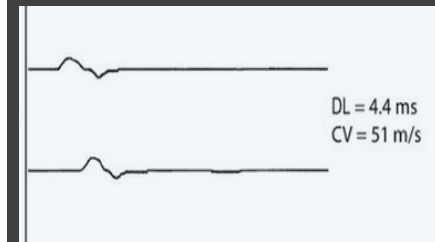
Blocco di conduzione



Pattern demielinizzante neuropatie genetiche



Danno assonale



... per cui si potranno classificare in...

- mononeuropatie, multineuropatie, polineuropatie
- poliradicolopatie, plessopatie
- neuropatie motorie, sensitive o miste
- neuropatie disautonomiche
- neuropatie demielinizzanti o assonali (più gravi)

In base poi alla **rapidità dell'insorgenza** e della progressione della neuropatia potremmo avere:

- neuropatie acute: **< 4 settimane**
- neuropatie subacute: 4-8 settimane
- neuropatie croniche: **> 8 settimane**
- recidivanti

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?

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***

Neuropatie disimmuni

- Le neuropatie disimmuni rappresentano condizioni caratterizzate da un interessamento delle fibre nervose periferiche mediato da meccanismi autoimmunitari.
- **Patogenesi diversa:** anticorpo mediata o cellulo mediata
- Possono essere divise in due grandi gruppi:
 - a) quelle **secondarie** cioè associate ad una patologia sottostante autoimmune sistemica (ad es Lupus)
 - b) quelle **primitive** quali:
 - **sindrome di Guillain-Barré (GBS):**
 - idiopatica o secondaria (m linfoproliferative)
 - **CIDP** (poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizzante).
 - neuropatia motoria multifocale (**MMN**)
 - neuropatie in corso di gammopatie (forma **da anti-MAG**)

Neuropatie da anti-MAG

neuropatie correlate a gammopatie monoclonali (neuropatia da anti-MAG)

- Poliradicolopatia o neuropatia simmetrica sensitivo-motoria con inizio insidioso ed evoluzione clinica solitamente progressiva in mesi o anni
- Importanza di alcuni sintomi tra i quali parestesie, tremore, atassia con scarsa sintomatologia algica (per cui diagnosi tardiva a volte)
- Proteina monoclonale in assenza di mieloma o amiloidosi
- **Terapie poco efficaci** rispetto alle altre neuropatie disimmuni, soprattutto se effettuate tardivamente: importanza di una **stretta collaborazione fra neurologo e ematologo** e di terapia precoce
- Nuovi markers nel monitorare rischio di evoluzione o risposta a terapia (**MYD88**)

Criteria elettrofisiologici per PNP da anti-MAG

Table 4. Electrophysiological features associated with IgM PDN.

1. Uniform symmetrical reduction of conduction velocities; more severe sensory than motor involvement
 2. Disproportionately prolonged DML. This may be quantified as terminal latency index (defined as distal distance/[motor conduction velocity \times DML]; i.e., 'distal velocity'/'intermediate segment velocity') ≤ 0.25
 3. Absent sural potential (i.e., less likely to have the 'abnormal median, normal sural' sensory action potential pattern)
 4. Partial motor conduction block (i.e., proximal/distal CMAP amplitude ratio < 0.5) and marked distal CMAP dispersion are very rare
-

CMAP, compound muscle action potential; DML, distal motor latency; PDN, paraproteinemic demyelinating neuropathy.

Considerazioni

- Non vi sono raccomandazioni forti su una specifica terapia
- **Varie terapie** sono state provate (IVIg, PEX, Rituximab, ciclofosfamide, fludrabin, corticosteroidi) in casistica più o meno ampia e risultati talora discordanti
- Risultati più significativi usando **terapie combinate** (o più aggressive), soprattutto nei casi di peggioramenti acuti (o modifiche della malattia di base), ma maggiori collateralità
- Probabile **eterogeneità** delle forme di polineuropatia da anti-MAG: diversi **fenotipi clinici** (sensitiva-algica; atassica; sensitivo-motoria; cronica o con riacutizzazioni), **diversi patterns ENG** (CIDP-like o tipico sensitivo-distale), **diversa istologia** (evidenza o meno del tipico slaminamento della mielina periferica), **variabile titolo** degli anti-MAG (> o < 10-15.000 U)
- **Scale di valutazione** clinica probabilmente inadeguate
- **Necessità di tempi di osservazione** dei pazienti più lunghi
- **Necessità di multicentrica per reclutare pz omogenei**

– Take home message

- PNP da anti-MAG: probabilmente eterogenea
- Necessità di Scale idonee di valutazione
- **FONDAMENTALE**: sapere individuare quando vi è progressione: clinica e neurofisiologica (attendibilità e ripetibilità di esame: operatore dipendente!)
- **Trattare** solo quando vi sono evidenze di progressione, con terapie “personalizzate” e probabilmente aggressive quando serve.

Esempio di algoritmo terapeutico

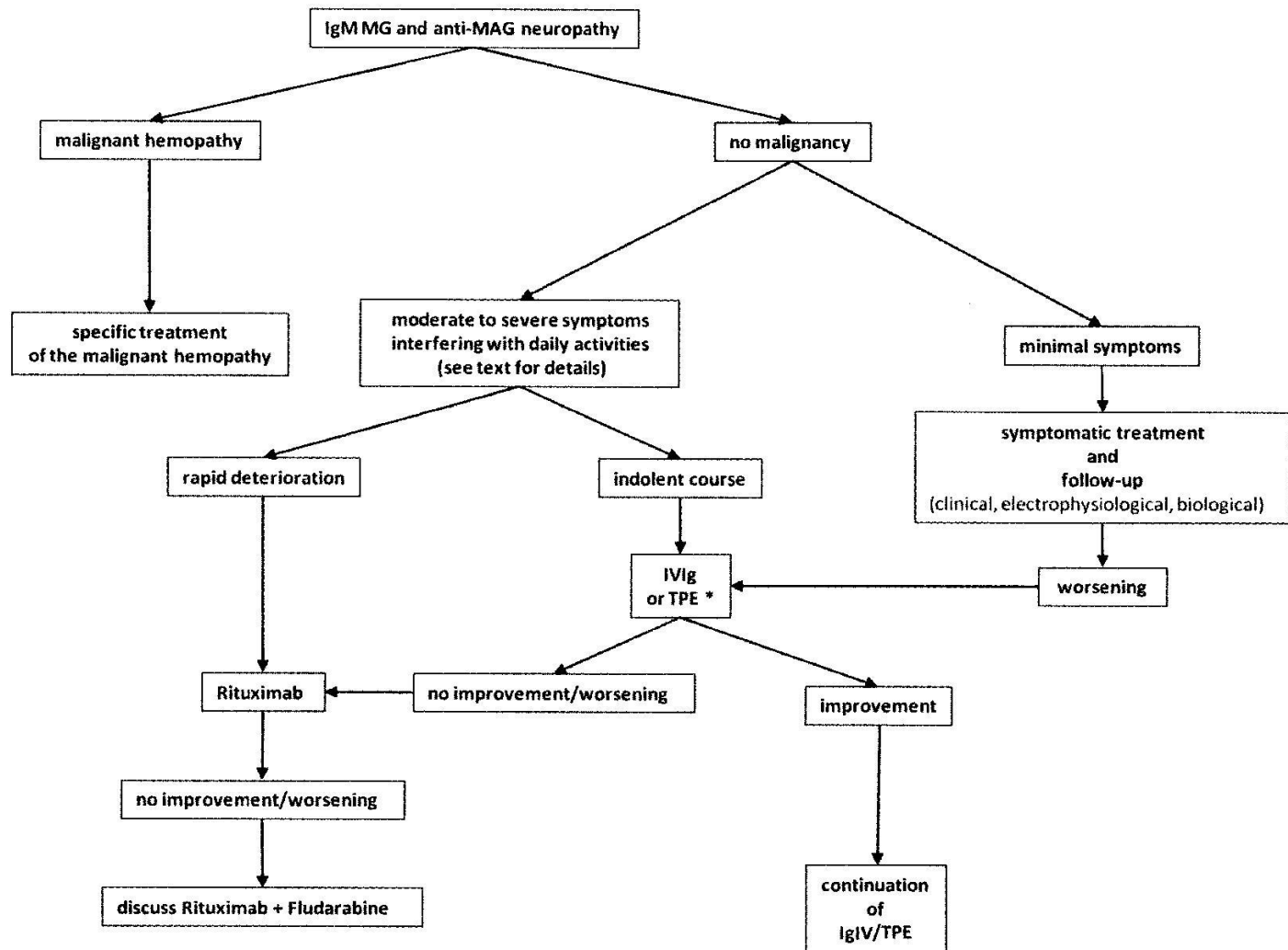


Figure 2. Proposed algorithm for management of anti-MAG neuropathy (*: IVig is usually the preferred treatment option).

Polineuropatia amiloïdosa 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

Terapia

1. Tafamidis: stabilizzatore tetramero di transtiretina

2. Oligonucleotidi antisense (siRNA): si legano a specifiche sequenze RNA “silenziando” la produzione proteica