

Neuropatie da agenti tossici

Vittorio Rispoli

14.04.2016

Scuola di Specializzazione di Neurologia

Università di Ferrara

Coordinatore: prof. Enrico Granieri

Classificazione

Classificazione ideale in base al tipo di esposizione

- Ambientale
- Occupazionale
- Ricreazionale
- Iatrogena

A volte non è possibile individuare la fonte

A volte la fonte di due o più categorie a seconda del singolo caso

Epidemiologia

Valutazione di incidenza e prevalenza di difficile valutazione

= riduzione esposizione occupazionale in nazioni occidentali, in
incremento nei paesi in via di sviluppo

= aumento di forme iatrogene

= esposizione ad agenti ambientali spesso misconosciuta

Epidemiologia

Difficoltà diagnostiche

- Disfunzione di parte del SNC e/o SNP e/o SNV e/o sistema neuromuscolare → dipende dal tropismo del singolo agente e dal tipo di esposizione (via di contatto e cronologia)
- Latenza temporale tra esposizione ed esordio della sintomatologia
- Esposizione a sostanza riconosciuta come causativa di un determinato quadro sindromico, peggioramento dopo esposizione, miglioramento dopo allontanamento
- Sintomi possono esser non specifici e subdoli
- Patofisiologia spesso sconosciuta

Rapporto di causalità

Criteri di Bradford Hill (non necessaria la presenza di tutti):

- Relazione dose-risposta
- Manifestazioni congrue con quel agente neurotossico
- Relazione temporale (eccetto per efx coasting)
- Miglioramento (o almeno non progressione dopo sospensione) (eccetto per efx coasting)
- Modelli animali per replicare il quadro
- Esclusione di altre cause
- Ricomparsa o riacerbazione in caso di nuova esposizione
- Plausibilità biologica (però spesso reazioni idiosincrasiche)

Rapporto di causalità

- + fattori concomitanti di suscettibilità
 - Neuropatia pre-esistente (genetica o acquisita, può essere smascherata o aggravata)
 - Neurotossine multiple
 - Malattie sistemiche (es. DM, insufficienza renale od epatica – ridotta eliminazione agente tossico + suscettibilità intrinseca allo sviluppo di n.)
 - Farmaci concomitanti

Patofisiologia

SNP risulta molto più vulnerabile rispetto SNC

- Gangli sensitivi delle radici posteriori mancano di BEE
- Vasi epidurali del SNP non hanno le stesse tight junction (fenestrazioni) del SNC
- Mancanza di vasi linfatici (maggiore difficoltà nella rimozione)
- Mancanza di un continuo flusso liquorale

Patofisiologia

Sede lesionale può coinvolgere una o più aree

- Gangli sensitivi delle radici posteriori
- Assoni (quelli sensitivi sono più vulnerabili di quelli motori, neuropatia simmetrica lunghezza dipendente o delle piccole fibre)
- Cellule di Schwann (= demielinizzazione)
- Disautonomia (raro)

Patofisiologia

Varietà di meccanismi

- Neurotossicità diretta (es. vincristina vs microtubuli)
- Induzione di disfunzione mitocondriale
- Deficit vitaminico farmaco-indotto (es. isoniazide)
- Vasculite del SNP (es. bortezomib)

Diagnosi presuntiva

Ottenere la **lista** dettagliata di tutti gli **agenti tossici** (occupazionali e non) con cui presumibilmente viene a contatto il paziente

→ farmaci, supplementi nutrizionali (vitamine), medicinali non convenzionali (anche omeopatia), abuso di sostanze, abitudini di vita ed alimentari

Tipo di esposizione

- via di contatto
- cronologia
- entità
- misure protettive
- contesto ambientale

Diagnosi presuntiva

!!!Disordine neurologico !!!! Solitamente monofacio

“coasting” = Progressione dei sintomi e segni di neuropatia per oltre 2 mesi dopo la sospensione dell'agente tossico

Il miglioramento è possibile solo successivamente e dipende (solitamente) dalla severità clinica

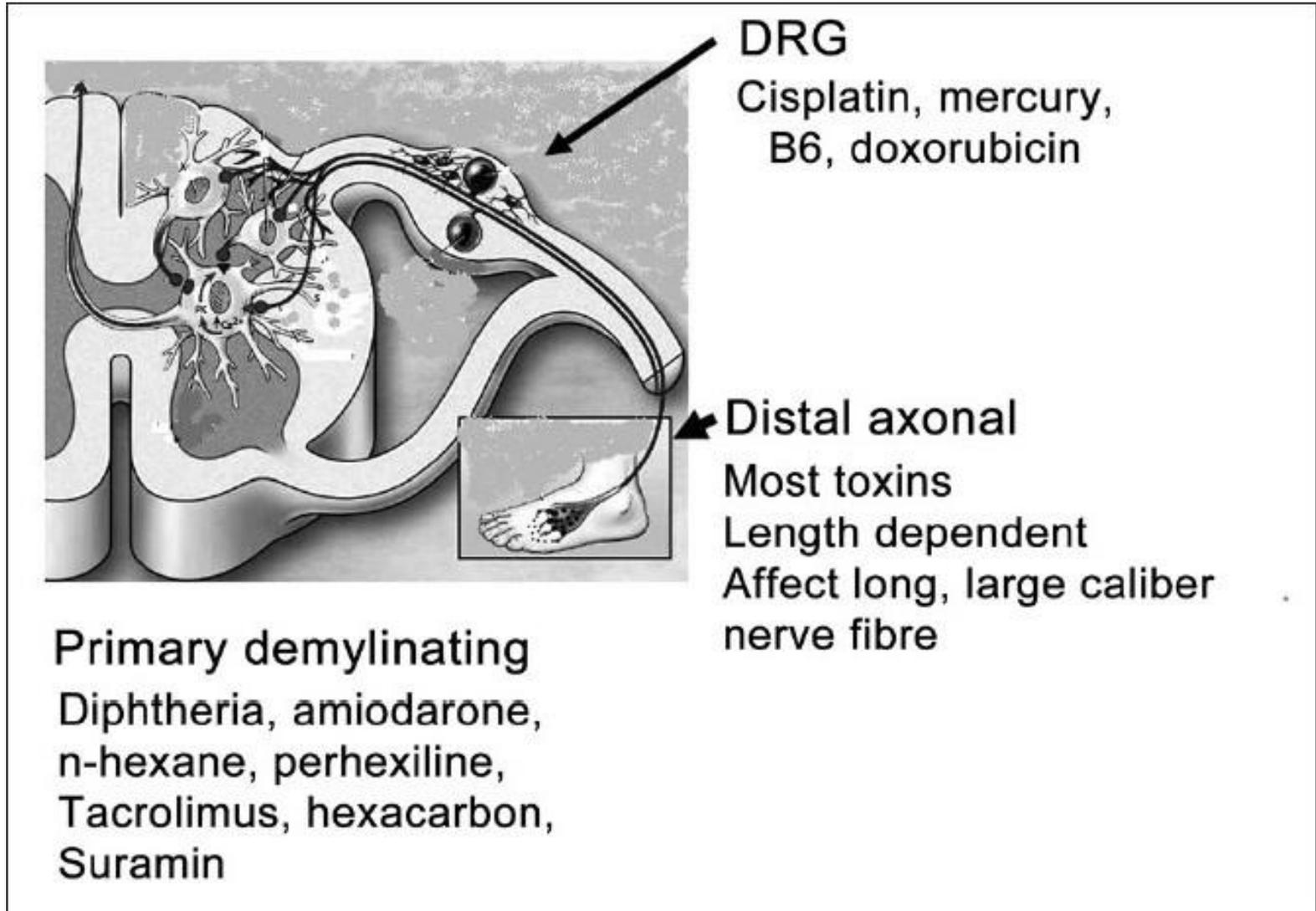
→ Se sospensione in fase precoce la ripresa può esser totale, se tardiva rimangono spesso reliquati

Il peggioramento prolungato a distanza di molto tempo dopo la cessazione dell'esposizione e/o lo sviluppo di nuovi sintomi mesi o anni a distanza depone a sfavore di una genesi neurotossica.

“Single case reports that an agent is neurotoxic
are unreliable, especially when the
neurological symptoms are frequent in the
general population”

Michael J. Aminoff, Yuen T. So 2013

Agenti neurotossici – effetti sul SNP



Agenti neurotossici – effetti sul SNP

Degenerazione assonale simmetrica

con pattern dying-back di tipo lunghezza dipendente
(molte tossine)

→ Fibre lunghe, di grosso calibro, progressione
prossimale con continua esposizione

Spesso questo tipo di tossine agisce anche su SNC
(colonne dorsali, n.ottico)

→ Lesione assonale centrale (ripresa incompleta)

Agenti neurotossici – effetti sul SNP

Degenerazione dei corpi cellulari di gangli delle radici posteriori

- Apoptosi cellulare
- neuropatia sensitiva (spesso) severa ed irreversibile
- ripresa limitata

Agenti neurotossici – effetti sul SNP

Demielinizzazione primaria (meno frequente)

- Possono mimare GBS
- Normale la protidorrachia

- Gif foresta e strega

Motor/motor > sensory neuropathy with or without conduction slowing

Arsenic

Amiodarone

N-hexane

Tacrolimus

Carbon disulphide

Cytosine arabinoside

Methyl n-butyl ketone

Perhexilline

Suramin

Exitotoxin

Saxitoxin

Motor and Motor > sensory neuropathy without conduction slowing

Organophosphate

Vincristine and vinca alkaloids

Nitrofurantoin

Cimetidine

Dapsone

Lead

Sensory neuropathy/neuronopathy without conduction slowing

Thallium

Thalidomide

Cisplatin

Pyridoxine

Ethyl alcohol

Metronidazole

Nitrofurantoin

Acrilamide

Polimeri utilizzati come addensanti o adesivi

Monomero utilizzato anche nell'edilizia e nelle miniere

Neurotossicità: monomero

Esposizione durante produzione o utilizzo

Via di contatto:

inalazione o assorbimento cutaneo (eliminazione renale)

Meccanismo patogeno: non noto

Correlato ad un'inibizione dell'attività del terminale presinaptico presinaptica (fusione delle membrane?, alterazione del tubulovesicolare? Alterazione del trasporto assonale rapido?)

Acrilamide

Manifestazioni cliniche (dosi dipendenti)

Esposizione acuta, dosi elevate: encefalopatia (confusione, allucinazioni, riduzione dell'attenzione, sonnolenza)

Esposizione acuta, dosi ridotte o cronica a basse dosi: neuropatia periferica (assonopatia sensorimotoria lunghezza dipendente)

Acrilamide

Inoltre:

- Iperidrosi / dermatiti (esposizione cutanea)
- Atassia (disordine cerebellare e/o degenerazione delle fibre aff/eff-erenti e cell Purkinje).
- disturbi del cammino sproporzionati rispetto alla sola deafferentazione sensitiva

Fenomeno “coasting”

Miglioramento lento, solitamente rimangono esiti

Acrilamide

Neurofisiologia

Polineuropatia sensitivomotoria di tipo assonale

→ Utilità anche di monitoraggio (lavoratori – SEP si riducono precocemente rispetto alla clinica)

→ interessamento delle fibre centrali (colonne posteriori, fibre spinocerebellari, lemnisco spinale) + fibre simpatiche post-gangliari su gh. Sudoripare

Acrilamide

Istopatologia

- Accumulo di neurofilamenti negli assoni, soprattutto distale
- Degenerazione segmenti più distali di assoni centrali e periferici
- Fibre mielinizzate di grosso calibro colpite prima e più gravemente

Disulfide di carbonio

Solvente contenuto in diserbanti fumogeni, profumi, insetticidi, vulcanizzazione della gomma, film plastici

Via di contatto:

inalazione, ingestione o transdermico

Meccanismo patogeno: non certo

Effetto forse su metaboliti disolfurei del carbonio, inibizione enzimatica diretta o rilascio di radicali liberi con clivaggio dei ponti C-S

Disulfide di carbonio

Manifestazioni cliniche

Esposizione (inalazione) acuta, dosi elevate (>300-440 ppm):
encefalopatia con disturbi comportamentali e dell'umore,
sonnolenza fino all'insufficienza respiratoria

Esposizione cronica a basse dosi (40-50 ppm): effetti
encefalopatici similari di entità variabile, deficit piramidali e/o
extrapiramidali, disturbi visivi, neuropatia ottica e retinopatia
(forse correlata ad una vasculopatia dei piccoli vasi)

Disulfide di carbonio

Neuroimaging

Atrofia corticale prevalentemente frontale

Lesioni del globo pallido e putamen

Neuropatia

Dopo 100-150 ppm per diversi mesi o livelli inferiori per periodi più prolungati

Disulfide di carbonio

Istologicamente

Rigonfiamento assonale focale e accumulo di neurofilamenti

Trattamento

Nessuno disponibile

Evoluzione clinica

Miglioramento progressivo della neuropatia (dopo stop esposizione)

Possibili esiti encefalopatici

Ossido di etilene

Utilizzato per sterilizzazione, agente alchilante nell'industria chimica

Via di contatto: inalazione

Manifestazioni cliniche (dosi dipendenti)

Esposizione acuta, alte dosi: cefalea, nausea, encefalopatia severa e reversibile

Esposizione cronica: polineuropatia sensitivo-motoria assonale e lievi deficit cognitivi.

Evoluzione clinica:

Miglioramento dopo esposizione

Solventi esacarboniosi

Solventi per tinture/vernici, industria della gomma, colla, adesivi, vinili, plastiche acriliche

Via di contatto: inalazione o contatto cutaneo

Meccanismo patogeno:

metabolizzati in 2,5esanedione, colpisce le proteine necessarie per l'integrità neuronale → deficit di trasporto assonale

Solventi esacarboniosi

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta: euforia, allucinazione, cefalea, instabilità, narcosi (**encefalopatia da collanti** – scopo ricreazionale), polineuropatia prevalentemente motoria distale

Esposizione cronica: polineuropatia sensitivo-motoria (prevalentemente motoria) distale progressiva di tipo assonale (+/- blocchi parziali di conduzione, Neuropatia ottica o manulopatia, Neuropatia sensitiva trigeminale

Solventi esacarboniosi

Istopatologia

- Rigonfiamenti assonale multifocale gigante
- Demielinizzazione focale
- accumulo di neurofilamenti
- degenerazione distale negli assoni centrali e periferici

Neurofisiologia

Incremento delle latenze in sede distale, rallentamento marcato delle conduzioni motorie, ridotto coinvolgimento VdC sensitive, EMG segni di denervazione

Evoluzione clinica:

- Fenomeno “coasting”
- Se clinica severa, ripresa parziale delle neuropatia

Metil Bromide

Refrigerante, agente fumogeno, insetticida, in estintori

Via di contatto: inalazione

Meccanismo patogeno: non certo

Inibizione colinesterasi

Metil Bromide

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta, alte concentrazioni (dopo ore): encefalopatia (convulsioni, delirium, iperpiressia, coma, edema polmonare)

Esposizione acuta, basse concentrazioni: confusione, psicosi, disordini affettivi, cefalea, nausea, disartria, tremore, mioclono, atassia, disordini visivi, convulsioni

Esposizione cronica, basse dosi: polineuropatia sensitivo-motoria +/- atassia della marcia

Disordini visivi con atrofia ottica

Segni piramidali

Metil Bromide

Neurofisiologia

Polineuropatia sensitivo-motoria

Evoluzione clinica

Miglioramento progressivo (dopo cessazione dell'esposizione)

Trattamento

Sintomatico e supportivo

→ Dialisi può aiutare l'escrezione di bromide dal sangue

Pesticidi organoclorici

Aldrine, dieldrine, lindane, DDT (diclorodifeniltricloroetilene) – insetticida

Via di contatto: inalazione o ingestione

Meccanismo patogeno: non certo

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta, alte concentrazioni: tremori, convulsioni, coma

Esposizione acuta, basse concentrazioni: non certi

Pesticidi organofosforici

Pesticidi, erbicidi, assitivi dei derivati del petrolio, lubrificanti, antiossidanti, ritardanti (di fiamma)

Via di contatto:

inalazione, transdermica, ingestione (soprattutto in agricoltori)

Meccanismo patogeno:

- inibitori acetilcolinesterasi (mediante fosforilazione) = manifestazioni colinergiche centrali e neuromuscolari.
- Inibizione “neuropathy target esterase” – soprattutto in neuroni

Pesticidi organofosforici

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta, alte concentrazioni: nausea salivazione, lacrimazione, cefalea, debolezza, blefarospasmo, bradicardia, tremore, precordialgia, diarrea, edema polmonare, cianosi, convulsioni, coma

Trattamento:

Pralidoxine (ev) 1 gr + atropina (s.c.) 1 mg

Supporto ventilatorio

Evoluzione clinica: miglioramento dopo 1 settimana

Pesticidi organofosforici

Polineuropatia ritardata

2-3settimane dopo l'esposizione acuta

Manifestazione clinica

- Parestesie e crampi AAI in sede distale associati a progressiva debolezza
- Diffusione disto-proximale in 2 settimane
- Nervi cranici risparmiati

Pesticidi organofosforici

Neurofisiologia

Polineuropatia assonale con parziale denervazione e riduzione cMAP, VdC motorie preservate

Evoluzione clinica

Correlata ad esiti di compromissione del primo motoneurone

Polineuropatia progressivamente migliora

Monitoraggio con neuropathy target esterassi linfocitaria →
predice neuropatia

Terapia: nessuna disponibile

Piretroidi

Insetticidi sintatici (vs canali voltaggio-dipendenti del sodio)

Via di contatto: transdermico, inalatorio

Meccanismo patogeno: canali voltaggio-dipendenti del calcio

Manifestazioni cliniche

Parestesie (=attività ripetuta e prolungata delle correnti del sodio nelle fibre sensitive) + disestesie soprattutto al volto

Trattamento: supportivo

Evoluzione clinica: si risolvono in alcuni giorni

Toluene

Solvente per vernici, collanti, sintesi del benzene, nitrotoluene

Via di contatto: transdermico, inalatorio

Manifestazioni cliniche:

Esposizione cronica: disordini cognitivi, deficit di primo motoneurone, cerebellari, troncoencefalici, nervi cranici e tremore.

Neuropatia ottica, dismetria oculare, opsoclono.

Toluene

Neuroimaging:

RM – atrofia cerebellare, lesioni immetriche dei gangli della base, talamo e giro cingolato

Trattamento: sintomatico

Evoluzione clinica:

La sindrome cerebellare può essere permanente

Tricloroetilene

Solvente, lavaggio a secco, industria della gomma, proprietà anestetiche (uso ricreazionale)

Via di contatto: inalazione

Meccanismo patogeno: non chiaro

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta, basse dosi: cefalea, nausea

Esposizione di alte dosi: disfunzione trigeminale (prima sensitiva poi mastictoria) poi VII nc. +/- ptosi, deficit MOE, deficit motilità corde vocali, disfagia, parkinsonismo

Tricloroetilene

Istopatologia:

perdita neuronale nei nuclei dei NC e sistema nigrostriatale

Evoluzione clinica:

risoluzione sintomi in 1-2 anni, possibile residuo formicolio facciale e disfagia.

Arsenico

Via di contatto: ingestione di arsenico trivalente

Elevato numero di persone cronicamente intossicate da fonti “naturali” con contaminazione delle fonti idriche in India e Pakistan. Preparazioni di medicina tradizionale cinese (solfito di arsenico)

Meccanismo patogeno:

reazione con proteine aventi ponti dissolfuro, interferisce con Coenzima A e nella glicolisi, disaccoppiante in fosforilazione ossidativa → alterazione metabolismo neuronale (danno assonale)

Arsenico

Manifestazioni cliniche

Esposizione acuta: nausea, vomito, dolore addominale, diarrea
ipotensione, tachicardia, lipotimia, disordini di coscienza

Neuropatia da arsenico (dopo 2 settimane-2 mesi da esposizione
acuta/subacuta) neuropatia distale assonale (+/- segni di
demyelinizzazione dopo esposizione acuta).

Esposizione cronica a basse dosi: sindrome gastrointestinale
similare, associata a melanosi e cheratosi cutanea

Arsenico

Neuropatia da arsenico

dopo 2 settimane-2 mesi da esposizione **acuta**

neuropatia distale assonale (+/- segni di demielinizzazione dopo esposizione acuta)

Coinvolgimento sia delle fibre di grosso che di piccolo calibro

Neurofisiologia: Poliradiocoloneuropatia demielinizzante associata successivamente a segni di neuropatia assonale
→ simula GBS sia clinicamente che NFS

Esordio: disestesie dolorose distali seguite da debolezza

Può associarsi ad severo deficit di propriocezione, quindi atassia sensitiva

Possibile compromissione di muscoli respiratori

Arsenico

Neurofisiologia

Fase subacuta **subacuta**

blocchi di conduzione parziale, assenza di risposte F, rallenamento delle velocità di conduzione motorie (poliradicolopatia demielinizzante)

Esposizione **cronica**

neuropatia assonale con risposte evocate ridotte o non elicetabili sia sensitive che motorie, VdC conservate. EMG denervazione di muscoli distali

Biopsia di nervo periferico

Degenerazione assonale (esposizione cronica)

Arsenico

Diagnosi

Dosaggio arsenico in urine nelle 24 ore (entro 6 settimane da un'esposizione acuta ad alta dose o di cronica di bassa dose ancora in corso)

Capelli ed unghie: arsenico si lega a cheratina, visibile dopo mesi o anni dall'esposizione

Segni laboratoristici

- Anemia aplastica fino alla pancitopenia
- iperprotidorrachia

Arsenico

Terapia

Chelanti → derivati idrosolubili di mercaptolo (DMSA o DMPS)
o penicillamina

Efficaci nel controllo dell'intossicazione acuta, possibile prevenzione della neuropatia se somministrata entro poche ore dall'ingestione

Evoluzione clinica

- Spontanea risoluzione graduale nel corso di mesi → outcome dipende dalla severità clinica al momento della sospensione dell'esposizione
- Esiti frequenti

Arsenico

leuconichia striata

3-6settimane dopo esposizione

strie bianche trasverse delle unghie

Segno non specifico di lesione della matrice ungueale



Piombo

Operai in fattorie, fonderie, demolizioni di palazzi/navi, industria di batterie/vernici, industria bellica, elettronica, sigarette/pipe. Produzione casalinga di distillati, rimedi della medicina tradizionale asiatica, proiettili ritenuti, fumo di marijuana

Ora causa rara di neuropatia occupazionale

Via di contatto: ingestione o inalazione di polvere, raramente via transdermica

Piombo

Meccanismo patogeno:

inibisce la deidratasi dell'acido delta-amonolevulinico e altri enzimi della catena delle profirine

= > incremento di protoporfirine nei GR + incremento dell'ac. delta-amonolevulinico e coproporfirina

Modificazione precoce dell'attività mitocondriale in colture cellulari → meccanismo non noto

Piombo

Manifestazioni cliniche – variano a seconda dell'età

Esposizione acuta:

Età pediatrica: disordini gastrointestinali poi modificazioni comportamentali, confusione, sonnolenza, crisi epilettiche, coma con ipertensione endocranica

→ Congestione vascolare con edema cerebrale, essudati perivascolari, perdita neuronale e gliosi.

Piombo

Manifestazioni cliniche – variano a seconda dell'età

Esposizione acuta: Età Adulta

encefalopatia più rara, disordini comportamentali e cognitivi

→ Soprattutto **neuropatia prevalentemente motoria** (a volte)

associata a disordini gastrointestinali ed anemia ipocromica microcitica (+/- iperuricemia)

→ Neuropatia motoria: caduta del polso bilaterale +/- piede cadente bilaterale o atrofia e fascicolazioni distali

→ Neuropatia sensitiva: minoritaria soprattutto dopo esposizione acuta (più importanti se la neuropatia compare in esposizione cronica)

ROT diminuiti o assenti +/-

Linea blu del margine gengivale (incostante)

Piombo

Evoluzione clinica della neuropatia:

Buono se esordio subacuto di neuropatia prevalentemente motoria

Più scadente se cronica e di tipo sensitivo-motorio

Diagnosi:

Dosaggio plasmatico (>70 microg/dl) ed urinario elevato

→ Allontanamento dalla fonte se > 30 microg/dl o due rilevazioni a distanza di almeno 4 settimane >20 microg/dl

→ Incremento dell'escrezione urinaria dopo test di chelazione con acido etilendiaminetetracetico calcico

Piombo

Neurofisiologia

Assonopatia distale delle fibre sensitivo-motorie

Biopsia

Degenerazione assonale

Trattamento

Encefalopatia:

- Corticosteroidi (edema cerebrale)
- Agenti chelanti (dimercaprol o 2,3-dimercatopropano solfato)

Neuropatia

Nessun trattamento specifico né preventivo

Mercurio

Vapori di mercurio o sale inorganico o derivati alchilici a catena corta

= termometri, industria di batterie, industria elettronica, industria di cappelli, fungicida (metilmercurio)

Via di contatto: inalazione

Meccanismo patogeno:

Causa degenerazione neuronale nella lamina granulare della corteccia cerebellare, corteccia calcarina (+/- parietale) e neuroni dei gangli dorsali

Mercurio

Manifestazione clinica

→ soprattutto SNC e neuroni sensitivi dei gangli dorsali posteriori

Esposizione cronica: disturbi sensitivi, contrazione del campi visivo, tremore, atassia progressiva, deterioramento cognitivo (→ NFS: disordine di origine centrale)

Neuropatia periferica prevalentemente motoria (rara)

Eritema cutaneo, iperidrosi, anemia proteinuria, glicosuria, cambiamenti di personalità (“mad as a hatter” – irritabilità, euforia, ansia, labilità emotiva, insonnia, disturbi di attenzione e di vigilanza), tremore intenzionale (“hatter’s shakes”) e debolezza muscolare

Mercurio

Diagnosi

Dosaggio del mercurio urinario

Trattamento

Agenti chelanti incrementano l'escrezione urinaria

Tallio

Sali di tallio – rodenticida, agenti depilatori

Via di accesso: ingestione (tentativi di suicidio)

Meccanismo d'azione: legame con gruppo sulfidrilici o antagonismo degli ioni K sulle membrane cellulari

Tallio

Manifestazione clinica – neuropatia severa e degenerazione SNC

Esposizione acuta e massiva: vomito, diarrea (in alcune ore)

Dolore agli arti e parestesie distali poi debolezza progressiva agli arti (in circa 7 giorni)

Possibile il coinvolgimento dei nc

+/- atassia, corea, alterazioni di coscienza, disordini cardio-circolatori

+/- alopecia (2-4 settimane dopo l'esposizione)

Esposizione cronica a basse dosi: neuropatia prevalentemente sensitiva

Tallio

Elettrocardiogramma:

TS, onde U e T (= deplezione di canali del potassio – interazione con tallio con K)

Neurofisiologia

Degenerazione assonale distale

Biopsia

Assonopatia distale periferica e dei nc

Tallio

Diagnosi

Presenza di tallio nelle urine e nei tessuti

Trattamento

- Lavanda gastrica e agenti catartici (ingestione acuta)
- Blu di prussia (potassio ferrico ferrocianidico) : blocco dell'assorbimento intestinale
- Forzare diuresi
- Emodialisi

Neuropatia alcolica

Una delle più comuni forme di neuropatia

Frequenza tra 12.5-66% in pazienti affetti da abuso cronico

Sindrome neuropatica è indistinguibile rispetto al deficit vitaminico (in particolare di B1) spesso coesistente

Neuropatia alcolica

Manifestazioni cliniche: Esordio insidioso e progressione lente

Esordio: debolezza muscolare distale e progressione disto-proximale

→ Deficit della marcia +/- crampi

→ Disordini sensitivi negativi o positivi (parestesie urenti, iperpatia, disestesie)

Distribuzione: lunghezza dipendente (AAII > AASS)

Perdita ROT, perdita massa muscolare in sede distale, deficit sensitivi per tutte le modalità (a calza e a guanto)

Deficit della marcia nelle fasi avanzate = deficit sensitivo + atassia alcolica cerebellare

Disordini disautonomici: innervazione simpatica e vagale (incremento mortalità)

Neuropatia alcolica

Neurofisiologia

- Polineuropatia sensitivomotoria di tipo assonale
- cMAP moderatamente ridotti,
- SNPs svera riduzione ampiezza o aboliti (soprattutto negli AAIL)
- VdC riduzione in fibre motorie e sensitvice
- EMG: denervazione e cronica reinnervazione dei muscoli distali

= neuropatia sensitivo-motoria assonale lunghezza
dipendente con demielinizzazione secondaria

Neuropatia alcolica

Biopsia del nervo surale

- Perdita di fibre di grosso calibro
- Degenerazione assonale acuta (frequente in pazienti con abusi massivi ed acuti)
- Rigenerazione assonale (frequente in pazienti con abuso cronico)

Eziologia

- Deficit di tiamina e di altre vit. Del gruppo B (introito dietetico non adeguato, riduzione dell'assorbimento, incremento della richiesta funzionale)
- Effetto tossico diretto

Neuropatia alcolica

Trattamento

- Astinenza dall'alcol
- Counselling dell'abuso
- Dieta bilanciata
- Supporto vitaminico

Evoluzione clinica

Miglioramento molto lento (neuropatia assonale)

Neuropatie farmaco-indotte

Neuropatie farmaco-indotte

- Molti farmaci possono indurre neuropatie
- Generalmente reversibili se sospesi
- Premedicazione con neurotrofici può attenuare o prevenire

Diagnosi : attenta anamnesi farmacologica

→ Fattori facilitanti: introito equilibrato dei nutrienti ed eventuale supplementazione

Neuropatie farmaco-indotte

- Tabella 42.1 pagina 730 handbook
- Tabella 42.2 pag 730

Neuropatie farmaco-indotte

- Incidenza di gravi eventi avversi 6.7%, fatali 0.32%
- Neuropatia farmaco-indotta 2-4%

Spesso entità non riconosciute

→ co-esistenza di fattori o patologie possibili responsabili della neuropatia (es. DM)

= vera incidenza/prevalenza di difficile stima

Drugs	Clinical and pathological features	Comments
ANTINEOPLASTIC		
Cisplatin	S, DA, N	Binds to DNA; disrupts axonal transport?
Suramin	SM, DA, SD	DA: inhibits binding of growth factors; SD: immunomodulating effects?
Taxanes (paclitaxel, docetaxel)	S, DA	Promote microtubule assembly; disrupt axonal transport
Vincristine	S>M, M, DA	Interferes with microtubule assembly; disrupts axonal transport
ANTIMICROBIAL		
Chloroquine	SM, DA	Myopathy
Dapsone	M, DA	Optic atrophy
Isoniazid	SM, DA	Pyridoxine antagonist
Metronidazole	S, DA	
Nitrofurantoin	SM, DA	
ANTIVIRAL (NRTIS)		
Didanosine (ddl)	SM, DA	Reversible neuropathy
Fialuridine (FIAU)	S, DA	Irreversible neuropathy; also myopathy
Lamivudine (3TC)	S, DA	Least common NRTI neuropathy
Stavudine (d4T)	SM, DA	More associated with lipodystrophy syndrome
Zalcitabine (ddC)	SM, DA	Single most neurotoxic NRTI
Zidovudine (AZT)	—	Myopathy only
CARDIOVASCULAR		
Amiodarone	SM, SD	Lysosomal lamellar inclusions; myopathy
Hydralazine	SM, DA	Pyridoxine antagonist
Perhexiline	SM, SD	Lipid inclusions
OTHER		
Colchicine	SM, DA	Neuromyopathy, raised creatine kinase levels
Disulfiram	SM, DA	
Gold	SM, DA	Myokymia
Lipid-lowering agents (statins)	SM, DA	May also cause rhabdomyolysis
Nitrous oxide	S, DA	Inhibits vitamin B ₁₂ -dependent methionine synthase; myelopathy
Phenytoin	SM, DA	Asymptomatic in most
Pyridoxine	S, N, DA	Doses >250 mg/day
Thalidomide	S, N	
L-Tryptophan (tainted)	SM, DA	Eosinophilia-myalgia syndrome

CNS, Central nervous system-active drugs; DA, distal axonopathy; M, motor; N, neuropathy; NRTI, nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor; S, sensory; SD, segmental demyelination; SM, segmental axonopathy.

Neuropatie farmaco-indotte: Amiodarone

Antiarritmico di classe III usato per aritmie sopraventricolari e ventricolari refrattarie

In uso cronico, quasi tutti i pazienti soffrono di eventi avversi:

- Tiroidopatia
- fotosensibilità
- epatopatia
- fibrosi polmonare
- Miopatia
- tremore intenzionale
- Encefalopatia
- pseudotumor cerebri
- neuropatia ottica
- Polineuropatia dose dipendente

Neuropatie farmaco-indotte: Amiodarone

Eventi avversi di ambito neurologico circa 2.8% dei pazienti

Polineuropatia circa 1-10%

Manifestazioni cliniche:

Polineuropatia subacuta o cronica sensitivo-motoria con assunzione a lungo termine di amiodarone (400mg/die)

→ Sintomi negativi di grado moderato, ipostenia distale

→ tremore

Fattori di rischio

Lunghezza della terapia

Neurofisiologia

Rallentamento lieve delle VdC e denervazione distale

→ Possono mimare una CIDP (se decorso rapido – GBS)

→ solo in siti senza BEE

Neuropatie farmaco-indotte: Amiodarone

Biopsia

Perdita di fibre mieliniche e non mieliniche, degenerazione assonale, demielinizzazione segmentaria

= inclusioni lamellari nelle cellule di Schwann, fibroblasti, cellule endoteliali (da inattivazione delle sfingomielinasi)

Evoluzione clinica

Miglioramento molto lento (settimane-mesi) dopo la sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Bortezomib

Trattamento del mieloma multiplo = inibitore del proteosoma

Meccanismo neurotossico

Inibizione dell'attivazione NF-kB, blocco trascrizione nerve-GF

Manifestazione clinica

Neuropatia assonale preminentemente sensitiva dose-dipendente – delle piccole fibre +/- compromissione motoria (casi più severi)
(raramente interessa il sistema autonomico – 10-15% casi).

Fattori di rischio

Presistente neuropatia subclinica (es. diabete)

Mieloma multiplo (fattore di rischio indipendente per neuropatia – già di per se aumenta il rischio di mieloma)

Evoluzione clinica

Reversibile dopo sospensione (85% casi) o riduzione di dose

Neuropatie farmaco-indotte: Cloroquina

Antimalarico, usato anche in malattie del tessuto connettivo

Trattamento di lungo decorso:

- Miopatia vacuolare dolorosa con incremento degli indici di miocitolisi
- Lieve neuropatia
- Miocardiotossicità

Biopsia

Inclusioni lamellari nelle fibre muscolari e nelle cellule di Schwann

Neuropatie farmaco-indotte: derivati del platino

Cisplatino (capostipite):

Indicazione = K testicolare, polmonare, vescica, esofago, cervice

→ Dose \geq 540-600 mg/m² sviluppo di neuropatia 70-100% casi

Carboplatino:

Indicazione = K ovarico e mammario – meno neurotossico

Oxaplatino:

Indicazione = K colonrettale, pancreatico, gastrico

→ Dose \geq 750mg/m² sviluppo di neuropatia 10-20% casi

Meccanismo d'azione:

Formazione di addotti nel DNA (sia intra che inter catena)

→ Siti mancanti BEE

Neuropatie farmaco-indotte: derivati del platino

Manifestazione clinica

- Poliganglionopatia sensitiva dose-dipendente (interessamento preferenziale delle fibre di grandi dimensioni mielinizzate) = parestesie, s. di Lhermitte (degenerazione centripeta dei cordoni posteriori), ROT assenti, atassia sensitiva (dose >400 mg/m²)
- Ototossicità (tinnito, perdita dell'udito per alte frequenze)
- Sintomi disautonomici (gastroparesi, vomito) = perdita di cellule dei gangli enterici

Evoluzione

Può esordire fino a 4 mesi dopo la sospensione (coasting)

Successivo miglioramento (possono persistere reliquati)

Neuropatie farmaco-indotte: derivati del platino

Neurofisiologia

Riduzione/assenza SNAPs

Biopsia

Perdita di grandi fibre mielinizzate

Degenerazione assonale

Trattamenti e prevenzione

Neurotrofici - Vitamina E (alfa-tocoferolo 400 mg/die)

Gene therapy (VEGF) – solo sperimentale

Neuropatie farmaco-indotte: Oxaplatino, Nedaplatino, Lobaplatino

Fino al 90% di pz che assumono dose ≥ 540 mg/m² sviluppa una **neuropatia prevalentemente sensitiva +/-Lhermitte**

Durante l'infusione di oxaplatino

Sintomi sensitivi transitori agli arti (ipersensibilità severa al freddo) parestesie regione periorale ed nella gola

= disfunzione temporanea dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio

Neurofisiologia ($\leq 24-48$ ore)

cMAP ripetitivi

Scariche miotoniche

= ipereccitabilità nervosa periferica = canalopatia oxapaltino indotta

Evoluzione clinica

Risoluzione completa in 6-8 settimane in 40%

Neuropatie farmaco-indotte: Colchicina

Utilizzata per il trattamento della gotta → interazione con la mobilità dei neutrofili

Meccanismo neurotossico: non certo

Probabile interazione con trasporto assoplasmico ed assemblaggio microtubulare

Manifestazione clinica

Ipostenia prossimale subacuta + neuropatia assonale distale lieve
(in pazienti affetti a insufficienza renale)

Miotonia al hand-grip e percussione

Scariche mitoniche all'EMG

Incremento indici di miolisi

Neuropatie farmaco-indotte: Colchicina

→ Spesso misdiagnosi con miopatia e neuropatia uremica uremica

Biopsia

Nervo: non cambiamenti specifici

Muscolo: accumulo di lisosomi e vacuoli autofagici

Evoluzione clinica: ripresa dopo sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Dapsone

Utilizzato per lebbra ed altre malattie cutanee

Manifestazione clinica

Neuropatia prevalentemente motoria (ipostenia, atrofia muscolare – soprattutto muscoli intrinseci delle mani)

Neuropatia ottica severa

Neurofisiologia

Riduzione delle velocità di conduzione di nervi motori di grado lieve, presenza di denervazione (neuropatia assonale)

Evoluzione clinica

Miglioramento dopo sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Dideossinucleosidi

Zalcitabine, didanosina, Stavudina

Analoghi nucleosidici – inibizione reversibile della trascrittasi inversa (HIV-1)

→ Uso combinato (es. HAART) incrementa la probabilità di neurotossicità

Meccanismo neurotossico: non chiaro

Probabile disfunzione mitocondriale

Slatentizza neuropatia HIV-correlata

Neuropatie farmaco-indotte: Dideossinucleosidi

Manifestazione clinica

Neuropatia sensitiva dose dipendente (con parestesie)

= neuropatia sensitiva acuta dolorosa (parestesie tipo formicolio, urenti, allodinia)

= progredisce in 3 settimane o mesi dopo la sospensione (coasting)

+/- progressione prossimale

+/- ipostenia piccoli muscoli in sede distale

– sovrapponibile a quella HIV

≠ associazione temporale

≠ neuropatia farmaco-indotta è solitamente più dolorosa

≠ distribuzione preminente AASS

Neuropatie farmaco-indotte: Dideossinucleosidi

Neurofisiologia

VdC normali o come da neuropatia assonale

Soglie termiche patologiche

Biopsia cutanea

Riduzione di densità di fibre nervose intraepidermiche

Fattori di rischio

- HIV in fase avanzata
- età
- Neuropatia pre-esistente
- Diabete mellito
- Potus
- Ridotto dosaggio plasmatico di B12

Neuropatie farmaco-indotte: Dideossinucleosidi

Evoluzione clinica

Dopo riduzione del farmaco, attenuazione della neuropatia
(≠ polineuropatia distale sensitiva associata a HIV-1)

Trattamento

Fattori neurotrofici

Duloxetina

Neuropatie farmaco-indotte: Disulfiram

Usata nel trattamento dell'alcolismo

Meccanismo neurotossico: non noto

Forse una disfunzione mitocondriale mediata dal disulfide di carbonio (metabolita)

Manifestazione clinica

Deterioramento sensitivo distale e tardiva progressiva ipostenia
Encefalopatia con compromissione dei gangli della base

Neuropatie farmaco-indotte: Disulfiram

Neurofisiologia

Neuropatia assonale acuta

Biopsia di nervo

- Degenerazione assonale acuta
- perdita di fibre mieliniche
- Accumulo di neurofilamenti in assoni rigonfi

Evoluzione clinica

Miglioramento dopo mesi dalla sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Derivati dell'oro

I Sali non organici dell'oro sono utilizzati dell'artrite reumatoide

Complicazioni neurotossiche sono comuni

Manifestazione clinica

Polineuropatia distale assonale dose-dipendente

Altri pazienti

- Miochimie
- dolori muscolari
- insonnia
- disfunzione autonoma

Neuropatie farmaco-indotte: Derivati dell'oro

Evoluzione

Miglioramento dopo sospensione

= possono aggravare notevolmente una GBS

Neuropatie farmaco-indotte: Eroina

Manifestazione clinica

Plessopatia brachiale e lombosacrale non traumatica
= dolore intenso (esordio), ipostenia e deficit stenici (meno frequenti)

Evoluzione clinica

Miglioramento nel giro di settimane/mesi
Durante ricadute di abuso dopo sospensione, ricorrenza della sintomatologia in circa 1/3 dei casi

Neuropatie farmaco-indotte: Idralazina

Farmaco ipotensivante

Manifestazione clinica

Polineuropatia sensitiva (circa 15% dei pz)

= parestesie tipo formicolio distali senza altri segni clinici

Fattori di rischio

Deficit di piridossina (vit.B6)

Trattamento

Riduzione di idralazina + basse dosi di vit-B6 (50-100 mg/die)

Neuropatie farmaco-indotte: Idralazina

Farmaco antitubercolare che interferisce con i coenzimi Vit-B6 dipendenti = deficit di vit. B6

Manifestazione clinica

polineuropatia (circa 2% dei pazienti con dosi di 3-5 mg/die)
= parestesie, ipoestesia appendicolare distale ed ipostenia

Biopsia

Degenerazione assonale sia per fibre mieliniche che amieliniche con rigenerazione assonale

Evoluzione clinica

Miglioramento rapido

Pretrattamento con vit. B6 previene la neuropatia

Neuropatie farmaco-indotte: Leflunomide

Farmaco anti-infiammatorio utilizzato nell'artrite reumatoide

Manifestazione clinica

Neuropatia assonale a prevalente espressione sensitiva (mesi dopo l'avvio della terapia)

Evoluzione clinica

Interruzione entro 30 giorni dall'esordio migliorano fino alla scomparsa dei sintomi

Neuropatie farmaco-indotte: Leflunomide

Inibitori della 3-idrossimetilglutaril-CoA-reduttasi

Manifestazioni cliniche

Polineuropatia assonale reversibile sensitivo-motoria (controversa)

Incidenza – 12:100000

Prevalenza – 60:100000

Probabile interferenza patofisiologica delle comorbidità (es. diabete mellito)

Neuropatie farmaco-indotte – Metronidazolo e Misonidazolo

Impiegati nelle infezioni protozoarie e da batteri anaerobi, malattie infiammatorie intestinali, eradicazione di HP, infezioni delle vie urinarie

Meccanismo neurotossico: legame con DNA

Manifestazione clinica

Polineuropatia dolorosa prevalentemente sentiva

Neuronopatia sensitiva conseguente

(uso cronico cumulativo di dosi > 30 g)

Biopsia: Degenerazione assonale sia in fibre mielinizzate che non mielinizzate

Evoluzione clinica: Lento miglioramento dopo sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Nitrofurantoina

Antibiotico a largo spettro utilizzato per infezioni delle vie urinarie

Meccanismo di neurotossicità: non chiaro

Probabile inibizione della sintesi di acetil-CoA

Manifestazione clinica

Polineuropatia sensitivomotoria distale di tipo assonale
(settimane/mesi dopo l'inizio della terapia)

= parestesie ed ipostenia distale

Neuropatie farmaco-indotte: Nitrofurantoina

Fattori di rischio

Insufficienza renale

Diabete mellito

Neurofisiologia

Pattern compatibile con neuropatia assonale distale

Biopsia

Degenerazione assonale

Evoluzione clinica

Miglioramento dopo sospensione

Neuropatie farmaco-indotte: Ossido nitrico

Agente anestetico, propellente per l'industria alimentare

Meccanismo d'azione

Inibizione degli enzimi dipendenti dalla vit.B12 (metionina sintasi) = fenotipo non distinguibile da deficit di B12

Manifestazione clinica

Neuropatia sensitiva associata a mielopatia

= dolore radicolare trafittivo associato ad ipoestesia e parestesie
+/- segno di Lhermitte, iperteflessia, RCP in estensione

Neurofisiologia

Riduzione dell'ampiezza di SNAPs

Neuropatie farmaco-indotte: Fenitoina

Manifestazioni cliniche

Polineuropatia lieve reversibile o asintomatica dopo diversi anni di esposizione

=areflessia delle estremità degli arti inferiori, deficit sensitiva distale

=proporzionali alla durata del trattamento

Neurofisiologia

Lieve riduzione della VdC motoria

Neuropatie farmaco-indotte: Piridossina

Elevati dosaggi (250-3000mg/die)

Manifestazione clinica

- Poliganglionopatia sensitiva severa
- = parestesie dolorose
- = atassia sensitiva
- = parestesie periorali
- = segni di Lhermitte

Neuropatie farmaco-indotte: Piridossina

Neurofisiologia

SNAPs assenti o di ridotta ampiezza

Biopsia

- Deplezione severa di fibre mieliniche
 - Degenerazione assonale acuta
 - Degenerazione dei gangli dorsali (evidenza sperimentale)
- Mancanza di BBE → effetto diretto della piridossina

Neuropatie farmaco-indotte: Tacrolimus

Antibiotico macrolide, ha effetto di potente immunosoppressore

Meccanismo neutossico

Processo immunomediato (migliormento dopo IgIV e PEX)

Neurotossicità

- Crisi epilettiche
- Leucoencefalopatia
- Cefalea occipitale
- Tremore
- Mutismo acinetico

Neuropatie farmaco-indotte: Tacrolimus

Due tipi di neuropatia

- Neuropatia assonale reversibile severa (giorni dopo il trattamento)
- Neuropatia demielinizzate CIDP-like (2-10 settimane dopo il trattamento)

Neuropatie farmaco-indotte: Taxani

Paclitaxel – k ovarico, k polmonare non a piccole cellule, k mammario M+

Docetaxel - k polmonare non a piccole cellule, k mammario M+, k prostatico

Meccanismo neurotossico

Legano le Beta-tubuline dei microtuboli interferendo con l'assemblaggio-disassemblaggio del fuso mitotico = stabilizzazione tramite cross-link

=Interruzione/interferenza con il trasporto aasonale

Danneggiamento mitocondriale (paclitaxel)

Neuropatie farmaco-indotte: Taxani

Manifestazione clinica

Ganglionopatia sensitiva dose-dipendente ($>250\text{mg}/\text{m}^2$)

= parestesie urenti, deficit sensitivi in tutte le modalità, areflessia, atassia sensitiva, ipostenia lieve distale

Trattamento

Neurotrofici (vit.E)

Evoluzione

Miglioramento in diversi mesi

Docetaxel: può causare anche neuropatia sensitiva (+/- sintomi motori)

Neuropatie farmaco-indotte: Talidomide

Agente sedativo-ipnotico, effetti anti-infiammatori ed antiangiogenici

Indicazioni: eritema nodoso della lebbra, graft-versus-host disease, complicazioni in HIV, mieloma multiplo

Meccanismo neurotossico

Inibizione dell'attivazione di NF- κ B + effetti antiangiogenici
= dopo somministrazione di alte dosi per almeno 6 mesi (dose cumulativa >100g)

Neuropatie farmaco-indotte: Talidomide

Manifestazione clinica (circa 50-70%)

Neuropatia assonale sensitiva dolorosa lunghezza dipendente
= parestesie dolorose +/- eritema palmare

Neuropatia sensitiva (meno frequente)

Biopsia

Degenerazione delle cellule dei gangli sensitivi dorsali,
interessamento selettivo delle fibre di grosso calibro

Evoluzione clinica

Miglioramento lento e graduale dopo sospensione, possibile efx
“coasting”

Neuropatie farmaco-indotte: Lenalinomide

Manifestazioni cliniche (\neq rispetto alla Talidomide)

- Poliganglionopatia
- forme neuropatiche più lievi e meno frequentemente

Neuropatie farmaco-indotte: L-Triptofano

In caso di uso cronico di preparazioni contaminate da L-triptofano
→ **Sindrome eosinofilia-mialgia**

Manifestazione clinica

Polineuropatia assonale motoria severa
+/- infiammazione e vasculopatia

Evoluzione clinica

Ripresa lenta ed incompleta

Neuropatie farmaco-indotte: Bloccanti TNF-alfa

TNF-alfa = citochina proinfiammatoria e immunoregolatoria e GF di linf-T

→ Importante ruolo nella presentazione antigenica e regolazione apoptosi in linf-T

Due classi di antagonisti

Etanercept (Enbrel): proteine di fusione della FC del recettore del TNF

Adalimumab (Humire), **Infliximab** (Remicade): anticorpi monoclonali

= immunosoppressori utilizzati per l'artrite reumatoide e altre condizioni reumatologiche

Neuropatie farmaco-indotte: Bloccanti TNF-alfa

Meccanismo neurotossico: non chiaro – ruolo proinfiammatorio

Induce demielinizzazione del SNC (in modo SM-like)
+/- neuropatia demielinizzante periferica (diversi report di GBS classica e Miller-Fisher siero negative per anti-GQ1b, ma anche CIDP e neuropatia multifocale con blocchi di conduzione)

Speculazione

= infusione di TNF triggera presentazione antigenica di epitopi di origine SNP derivanti da sedi mancanti BBE

Neuropatie farmaco-indotte: Bloccanti TNF-alfa

Manifestazione clinica

- Neuropatia sensitivo-motoria o sensitiva pura o motoria pura
- Neurite ottica

+/-demilinnizzazione del SNC

Neurofisiologia

Pattern da polineuropatia demielinizzante sensitivo-motoria o motoria pura, conservazione relativa dell'ampiezza dei potenziali in sede distale e focale rallentamenti VdC con blocchi

Neuropatie farmaco-indotte: Bloccanti TNF-alfa

Biopsia (in CIDP)

Fibre demielinizzate (anche in modo segmentario) +/-
tomaculae

Trattamento

IgIV e PEX

Evoluzione clinica

La sospensione non arresta il processo patogenico immuno
mediato di demielinizzazione innescato (difficile decisione
di sospensione immunosoppressore)

Neuropatie farmaco-indotte: **Alcaloidi della Vinca**

Vincristina, il più utilizzato e capostipite (affinità più elevata con target)

Vinblastina. Vindesina e Vinorelbina (semisintetico) – meno neurotossici.

Indicazioni: linfomi, k. Mammario e polmonare, uroteliale

Meccanismo neurotossico

Inibitori del fuso mitotico

= legano la tubulina interferendo con l'assemblaggio dei microtubuli assonali → deterioramento del citoscheletro neuronale = alterazione trasporto assonale

Neuropatia dose dipendente (>5mg sensitiva e >30-50 mg motoria)

Neuropatie farmaco-indotte: Alcaloidi della Vinca

Manifestazione clinica

Polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza dipendente (= effetto dose-limitante)

= parestesie dolorose con esordio alle estremità degli arti, iperestesia poi ipoestesia ed ipostenia distale

+/- disautonomia (fastroparesi, costipazione, ileo paralitico, ritenzione urinaria, impotenza ipotensione ortostatica)

+/- mononeuropatia (femorale o peroneale)

+/- interessamento n.c.

Neuropatie farmaco-indotte: Alcaloidi della Vinca

Neurofisiologia

Riduzione di ampiezza SNAPs, VdC conservate, denervazione muscolare all'EMG

Biopsia

Degenerazione assonale distale e modificazioni miopatiche (inclusioni sferomembranose)

Evoluzione clinica

Riduzione della dose o sospensione in fase precoce → ripresa parziale

Fino al 60% residuano sintomi sensitivi, ROT assenti, anomalie neurofisiologiche

Bibliografia

- Bradley's Neurology in Clinical Practice – settima edizione [2015]
- Handbook of clinical neurology, vol 115 (3° serie) Peripheral Nerve Disorders
- Toxic neuropathies: Mechanistic insights based on a chemical perspective - Neuroscience Letters 596 (2015) 78–83
- Toxic neuropathy – Hadi Manji - Current Opinion in Neurology 2011, 24:484–490
- Toxic neuropathy - Thirugnanam Umapathi and Vinay Chaudhry - Current Opinion in Neurology 2005, 18:574–580
- Toxic neuropathies - Misra UK, Kalita J. - Neurol India 2009;57:697-705