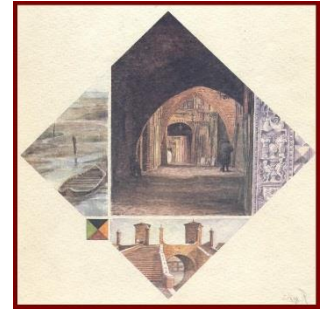




VNIVERSITÀ  
DEGLI·STVDI  
DI·FERRARA



# Neuropatie metaboliche

29 Aprile 2016  
Caterina Ferri

Scuola di Specializzazione di Neurologia  
Università di Ferrara  
Coordinatore: prof. Enrico Granieri

Neuropatie metaboliche → spettro di malattie dei nervi periferici associate a disordini sistemici su base metabolica

- **Diabetes mellitus**
- **Uremia**
- **Hypothyroidism**
- **Acromegaly**
- Hypoglycemia
- amyloidosis
- porphyria
- disorders of lipid/glycolipid metabolism
- nutritional/vitamin deficiencies

Queste neuropatie hanno in comune l'alterazione di struttura o funzione della mielina e degli assoni dovute a disregolazione del pathway metabolico.

Il diabete mellito è la più comune causa di neuropatia metabolica, seguita dall'uremia.

# Neuropatia diabetica (ND)

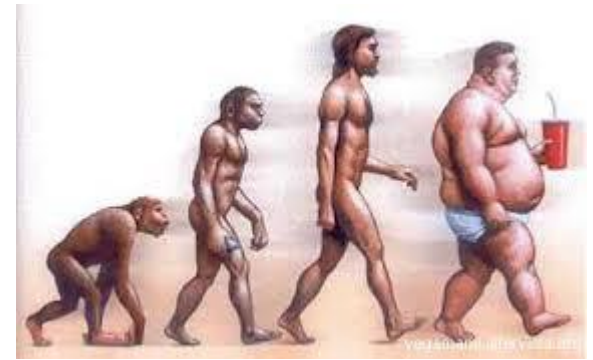
## ***Definizione***

*“the presence of symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in people with diabetes after the exclusion of other causes”*

# Epidemiologia

Il diabete affligge circa 382 milioni di persone nel mondo.

International Diabetes Federation . IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6th ed. (2013).



La ND è la più comune neuropatia nei paesi industrializzati e si associa ad un ampio spettro di manifestazione cliniche.

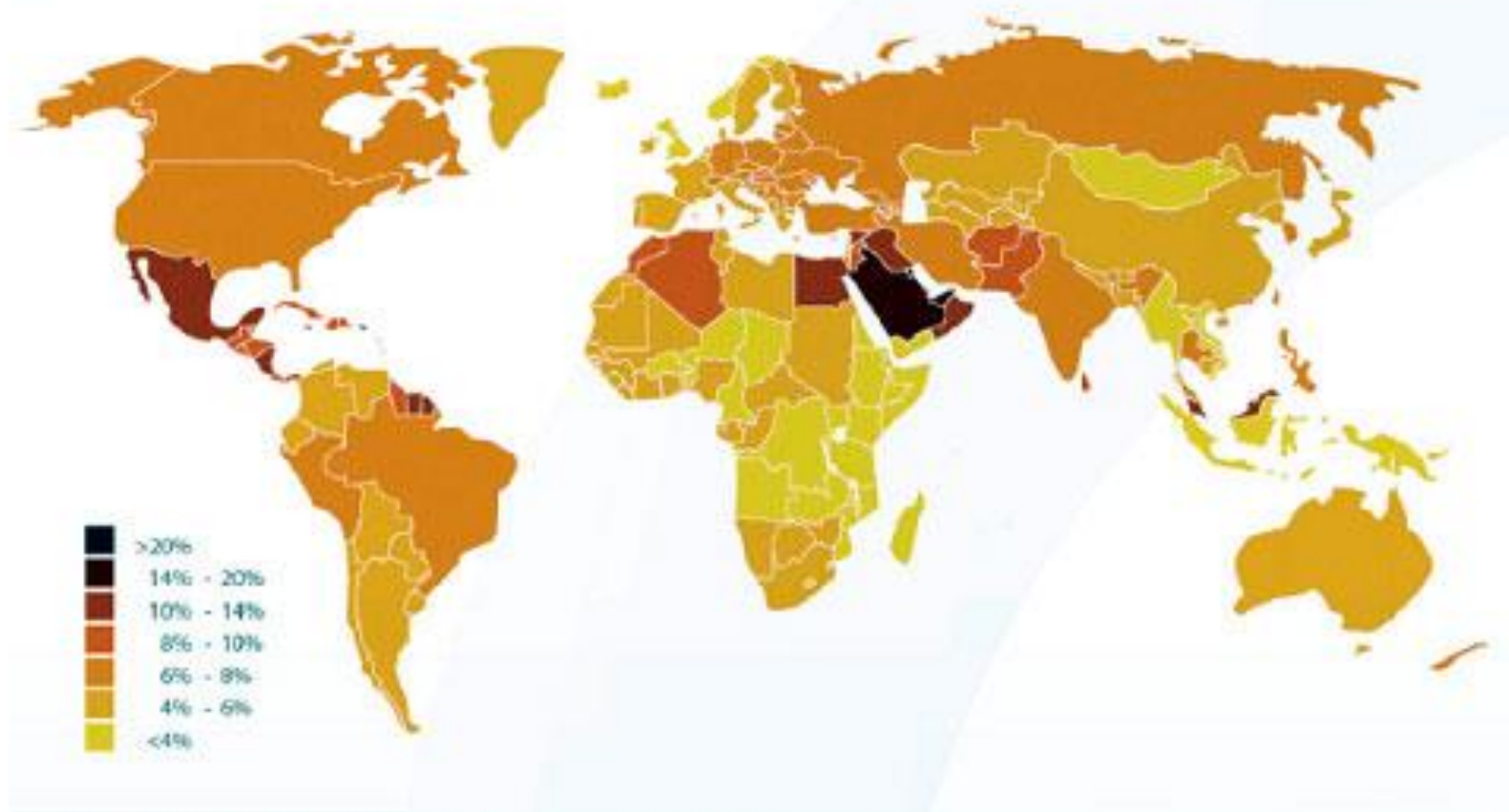
È la più frequente tra le complicanze del diabete.

Interessa circa il 30% dei pazienti affetti da diabete; la prevalenza aumenta con l'età, l'aumentare della durata della malattia, lo scarso controllo dei valori glicemici, l'ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità e l'abitudine tabagica.

Dopo 25 anni di diabete, circa il 50% dei pazienti mostra segni clinici di neuropatia.

La neuropatia può essere già presente al momento della diagnosi di diabete tipo 2, non è mai presente invece alla diagnosi di diabete di tipo 1.

## Prevalence estimates of diabetes, 2007



SOURCE: DIABETES ATLAS THIRD EDITION, © INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006

La ND aumenta il rischio di sviluppare altre complicanze del diabete (piede diabetico), malattie cardiovascolari (cardiopatía ischemica silente), aumenta la velocità di progressione delle complicanze microvascolari (nefropatia) → aumenta la mortalità

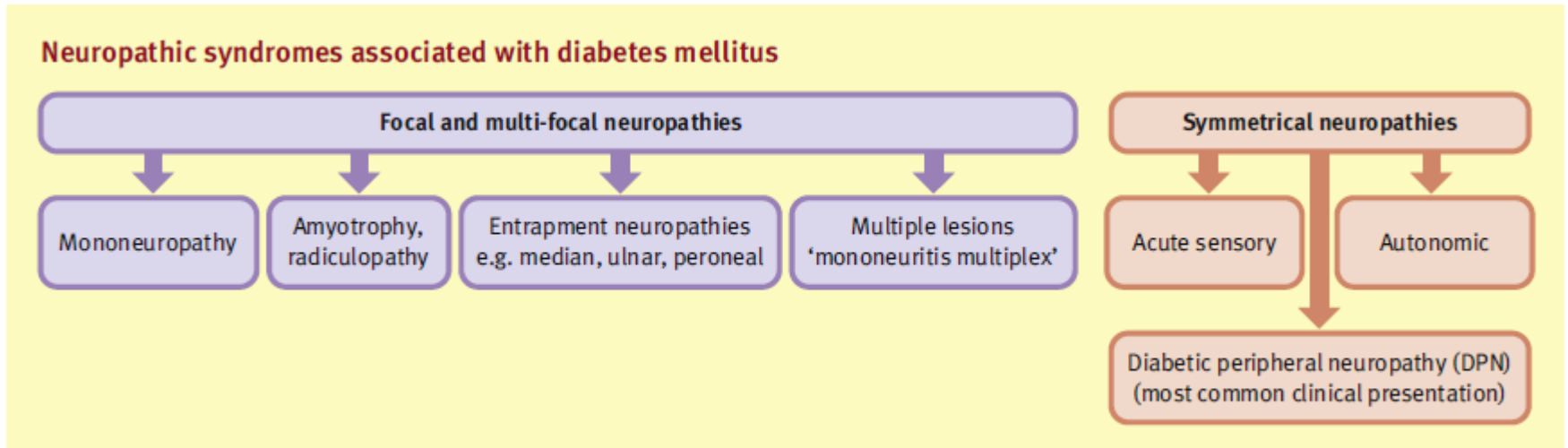
PREVENZIONE → buon controllo dei valori glicemici + correzione dei fattori di rischio modificabili (ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo di sigaretta, abuso di alcol..)

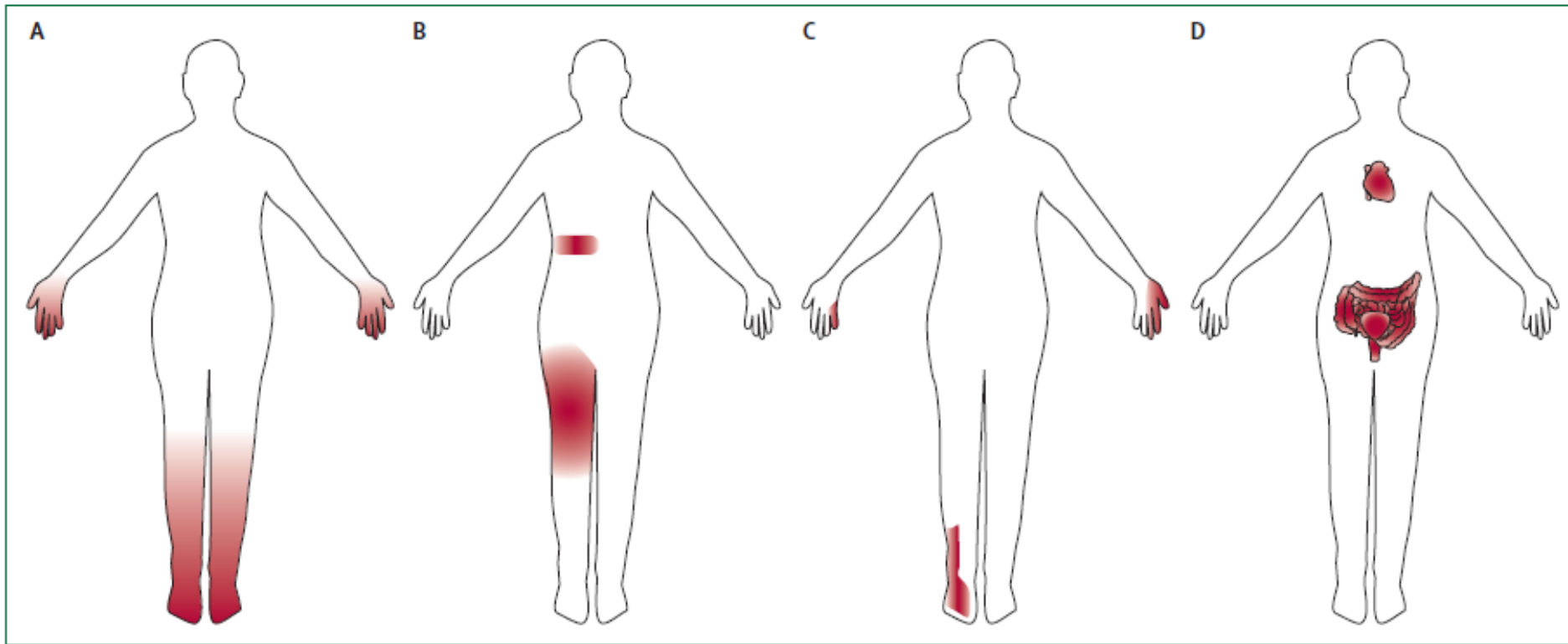
**Table 1** Modifiable and non-modifiable risk factors and associated disorders for Type 2 diabetes

Modifiable risk factors	Non-modifiable risk factors
Overweight* and obesity† (central and total)	Ethnicity
Sedentary lifestyle	Family history of Type 2 diabetes
Previously identified glucose intolerance (IGT and/or IFG)	Age
Metabolic syndrome:	Gender
Hypertension	History of gestational diabetes
Decreased HDL cholesterol	Polycystic ovary syndrome
Increased triglycerides	
Dietary factors	
Intrauterine environment	
Inflammation	

# Quadri clinici

- Polineuropatia distale (Length-dependent diabetic polyneuropathy / diabetic peripheral neuropathy)
- Neuropatia focale e multifocale
- Neuropatia autonoma





**Figure 1: Patterns of nerve injury in diabetic neuropathy**

Clinicians should be aware of all potential patterns of nerve injury because they have implications for the assessment and treatment of patients with diabetes. For example, patients with diabetes can have radiculopathy without a disc herniation or degenerative changes in the spine. This knowledge could prevent unnecessary spine surgery in cases where imaging results are equivocal. Furthermore, patients with diabetes can have more than one pattern of nerve injury, and the clinician needs to ask patients about specific symptoms such as autonomic involvement, which is often overlooked. The following patterns of nerve injury are shown in the figure: distal symmetrical polyneuropathy (DSP), small-fibre predominant neuropathy, and treatment-induced neuropathy (A); radiculoplexopathy and radiculopathy (B); mononeuropathy and mononeuritis multiplex (C); and autonomic neuropathy and treatment-induced neuropathy (D). Small-fibre predominant neuropathy has the same pattern as DSP but neurological examination and electrodiagnostic studies give quite different results, which can help the clinician to distinguish between these types of neuropathy. Diabetic radiculoplexopathy can be responsive to immunotherapy and, in contrast to most nerve injury in patients with diabetes, usually improves with time.<sup>36,37</sup> Treatment-induced neuropathy is an under-recognised disorder.<sup>38</sup> Unlike the other peripheral manifestations of diabetes, this disorder is caused by overaggressive control of glucose levels.

Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments, *Lancet Neurol*, Brian C Callaghan, 2012



## Classification of diabetic polyneuropathy<sup>3</sup>

- **Progressive neuropathies:** these are associated with increasing duration of diabetes and with other microvascular complications. Sensory disturbance predominates and autonomic involvement is common. The onset is gradual and there is no recovery. This group includes DPN, the commonest presentation of neuropathy in diabetes, which is usually associated with autonomic neuropathy.
- **Reversible neuropathies:** these have an acute onset, often occurring at the presentation of diabetes itself, and are not related to the duration of diabetes or other microvascular complications. This group includes acute painful neuropathies ('acute painful neuropathy of poor glycaemic control' and 'acute painful neuropathy of rapid glycaemic control'), cranial nerve palsies and focal neuropathies, such as diabetic amyotrophy. These acute neuropathies recover spontaneously.
- **Pressure palsies:** although these are not specific to diabetes, they tend to occur more frequently in patients with diabetes than in the general population. There is no association with duration of diabetes or other microvascular complications of diabetes. They include carpal tunnel syndrome.

# Polineuropatia distale

- Polineuropatia sensitiva, distale e simmetrica
- Più dell'80% dei pazienti con neuropatia diabetica clinicamente manifesta presenta una forma distale e simmetrica
- Diventa sintomatica dopo anni dall'esordio di DM tipo 1 mentre può essere la prima manifestazione clinica di DM tipo 2
- La sua comparsa e progressione sono legate al controllo glicemico nel tempo
- Prevalenza di segni motori o neuropatia asimmetrica devono suggerire un'origine non diabetica della neuropatia
- Non esiste terapia curativa, il danno è irreversibile indipendentemente dal controllo metabolico; il miglior risultato ottenibile è una stabilizzazione della sintomatologia.
- Possibili complicanze sono la polineuropatia simmetrica dolorosa e la comparsa di alterazioni trofiche, in particolare a livello dei piedi.

# .. clinicamente

- Ampio spettro di gravità della sintomatologia
- Ipoestesia e parestesie persistenti agli AAll, spesso confinate ai piedi e alle gambe, più intense nelle ore notturne
- Nelle fasi più avanzate possono essere interessate anche le mani e la porzione anteriore del tronco
- ROT achillei assenti, i rotulei possono essere ridotti o assenti
- Interessamento precoce delle fibre amieliniche di tipo C: la perdita della sensibilità termica e dolorifica precede quella della sensibilità tattile e profonda
- L'interessamento delle grosse fibre mieliniche comporta perdita della sensibilità tattile e del senso di posizione con atassia: *pseudotabe diabetica* → aumento del rischio di cadute
- Ipostenia muscolare distale si osserva soltanto nei pazienti con lunga storia di polineuropatia, è generalmente lieve; a volte l'interessamento motorio è rilevabile soltanto tramite EMG

- Formicolio, bruciore
  - Dolori lancinanti degli AAll
  - Allodinia, iperalgesia
  - Sensazione di freddo/calore ai piedi
  - Sensazione di camminare sulla sabbia calda o sul marmo
  - Dolori persistenti ai piedi
  - Dolori crampiformi alle gambe
- 
- Intorpidimento
  - Ipo/anestesia

### Symptoms of diabetic peripheral neuropathy

**+ 'Positive' symptoms**

- Persistent burning or dull pain
- Paroxysmal, 'electric shock' type or stabbing
- Dysaesthesias (painful paraesthesias)
- Evoked pain (hyperalgesia, allodynia)

**- 'Negative' symptoms (deficits)**

- Numbness ('dead feeling')
- Hypoalgesia, analgesia
- Hypoaesthesia, anaesthesia

# Polineuropatia simmetrica dolorosa

Colpisce il 16-26% dei pazienti diabetici;

Il dolore è tipicamente più intenso durante la notte, può comportare deprivazione di sonno con peggioramento della qualità di vita, nei casi più severi interferisce con l'attività fisica e con la capacità di lavorare;

Può associarsi depressione.

## **Neuropatia dolorosa acuta (acute painful neuropathy)**

Sindrome neuropatica transitoria caratterizzata dall'esordio acuto di dolore agli arti inferiori. E' poco frequente.

Può presentarsi nel contesto di uno scarso controllo glicemico oppure in seguito ad un rapido miglioramento del controllo metabolico dopo l'avvio di terapia insulinica.

La neuropatia dolorosa acuta con allodinia è stata associata a cachessia e depressione, in particolar modo in giovani pazienti affetti da DM tipo 1.

Generalmente si ha completa risoluzione della sintomatologia nell'arco di 12 mesi.

# Alterazioni trofiche dei piedi



Alcuni pazienti con polineuropatia distale hanno come prima manifestazione clinica la formazione di un'ulcera del piede.

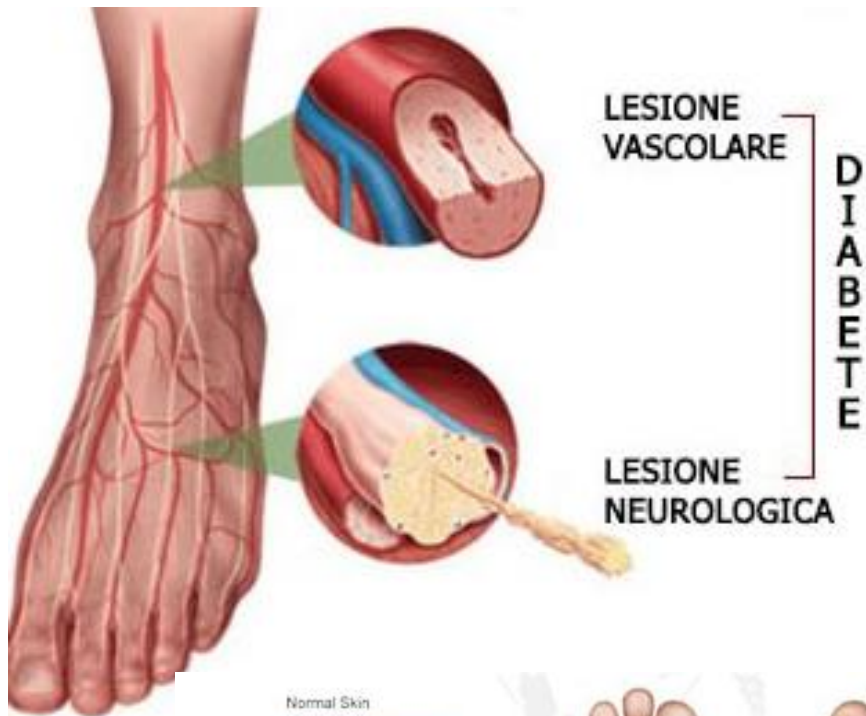
Il piede insensibile è a rischio di danno meccanico/termico.

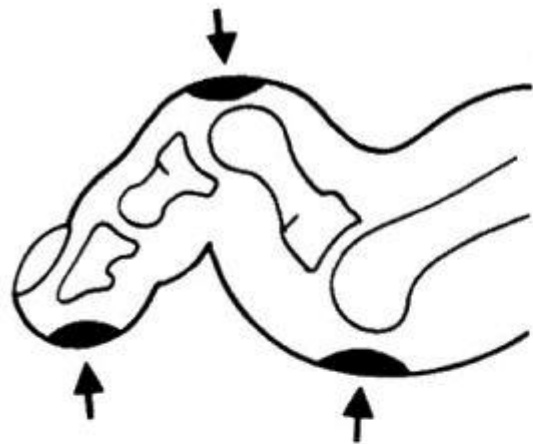
L'alterazione più precoce è il callo che insorge più frequentemente a livello delle teste metatarsali. In altri casi la lesioni primaria è un flittene non doloroso;

Segue la formazione di un'ulcera cronica non dolorosa. La penetrazione di batteri attraverso l'ulcera può causare osteomielite;

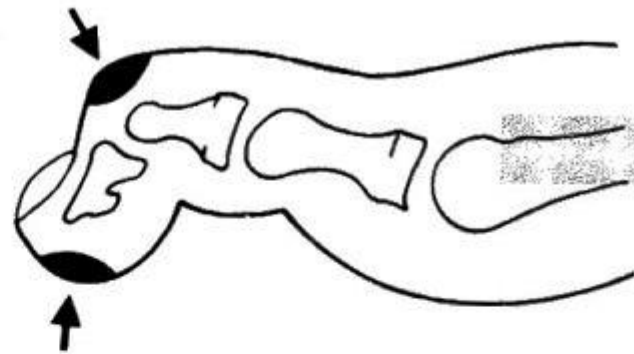
L'osteoartrite può complicare una neuropatia diabetica di lunga data; si caratterizza per la comparsa di deformazioni del piede (artropatia di Charcot). Uno sbilanciamento dei rapporti tra flessori ed estensori causa dita in griffe, prominenza delle teste metatarsali e accentuato cavismo del piede, con incremento della predisposizione alla formazione di calli e ulcere.

# Piede diabetico

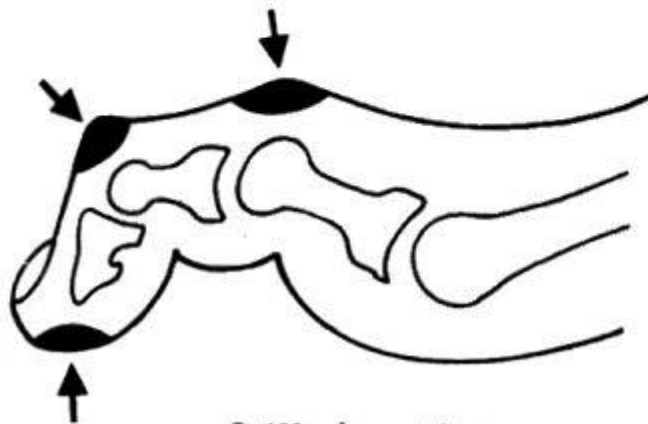




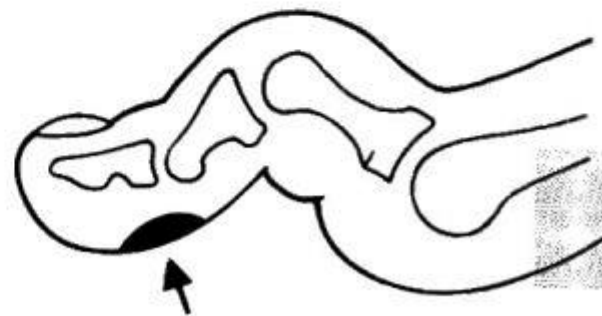
**Dito a martello**



**Griffe distale**



**Griffe invertita**



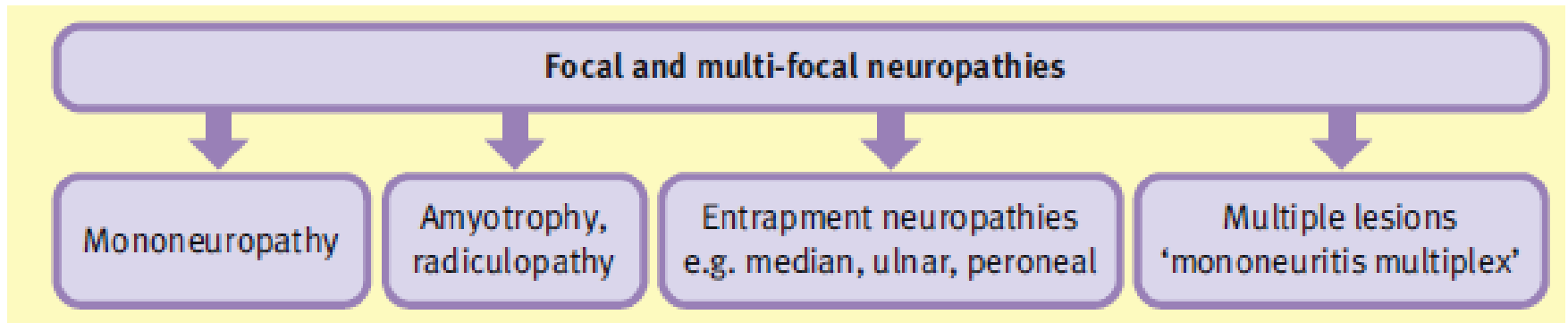
**Griffe totale**



# Neuropatia focale e multifocale

Meno frequente rispetto alla polineuropatia distale; colpisce prevalentemente pz > 50 aa affetti da DM tipo 2.

- Mononeuropatie diabetiche acute: neuropatia craniale, neuropatia focale degli arti o del tronco
- Neuropatia diabetica prossimale degli arti inferiori
- Neuropatia multifocale
- Neuropatie da intrappolamento



# Mononeuropatie diabetiche acute

## Oftalmoplegia diabetica:

Paralisi isolata e dolorosa del III nc; meno spesso VI, IV o VII

Esordio acuto nell'arco di 1-2 giorni

Dolore orbitario seguito da ptosi e l'oftalmoplegia con diplopia

L'innervazione pupillare è di solito risparmiata

Escludere altre cause di paralisi del III (aneurisma cerebrale, tumore)

## Mononeuropatia acuta del tronco o degli arti:

Esordio acuto di dolore/parestesie con distribuzione dermatomeric a livello di torace o addome.

Un interessamento isolato dei nervi periferici degli arti è estremamente raro se si escludono le neuropatie da intrappolamento.

Eziopatogenesi: ischemia del nervo

Evoluzione: guarigione, può richiedere anche diversi mesi

# Neuropatia diabetica prossimale degli AAI

- Neuropatia prossimale degli arti inferiori (Sd di Bruns-Garland / amiotrofia diabetica / mielopatia diabetica)
- Pazienti diabetici > 50 anni, può esordire in concomitanza con un calo ponderale sostanzioso
- Esordio con dolore della coscia; a volte può estendersi fin sotto il ginocchio; è in genere continuo determinando così insonnia e depressione
- Ipostenia e ipotrofia della muscolatura prossimale degli AAI (quadricipite, ileopsoas) con difficoltà nella deambulazione
- È inusuale un deficit di sensibilità
- Abolizione del riflesso rotuleo
- Spesso asimmetrica, la ricorrenza nell'arto controlaterale è rara
- Esordio acuto o subacuto, evoluzione nell'arco di settimane o mesi
- Patogenesi: vasculopatia dei vasa nervorum (è stata ipotizzata una vasculopatia a livello delle radici femorali)
- NFS: aumentata latenza del nervo femorale, segni di denervazione nei muscoli affetti
- Buona prognosi a lungo termine, indipendentemente dal controllo metabolico
- Trattamento sintomatico e di supporto

# Neuropatia diabetica multifocale

- Interessamento successivo delle radici nervose e dei nervi degli arti inferiori, del tronco o delle estremità distali degli arti superiori
- Le porzioni distali degli AAI sono invariabilmente coinvolte, uni o bilateralmente; si associano deficit prossimali nella maggior parte dei pazienti
- Spesso si manifesta in periodi di transizione della malattia diabetica (modifica della terapia, rapida perdita di peso, ipo-iperglicemia)
- Decorso recidivante
- Danno assonale
- Non specifica del diabete → escludere cause sovrapposte di neuropatia

# Neuropatie da intrappolamento

- Sindrome del tunnel carpale: documentata nel 12% dei pazienti diabetici contro 4% della popolazione generale. Dolore e parestesie della mano nel territorio del nervo mediano; nei casi più severi riduzione della sensibilità; ipostenia e ipotrofia dell'eminanza tenar. Trattamento chirurgico (decompressione). La sintomatologia dolorosa tende a recidivare più comunemente che nel paziente non diabetico.
- Intrappolamento del nervo ulnare: compresso a livello del gomito, debolezza dei muscoli interossei in particolare del I interosseo dorsale.
- Compressione del nervo radiale: caduta del polso
- Compressione del nervo peroneo comune: caduta del piede

Spesso non si ha recupero completo

# Neuropatia autonoma

- Disturbi cardiovascolari: tachicardia a riposo, ipotensione posturale, intolleranza all'esercizio fisico
- Gastroparesi: determina sensazione di ripienezza, meno comunemente vomito
- Diarrea notturna / costipazione
- Atonia vescicale con ritenzione urinaria (aumentata suscettibilità alle infezioni urinarie)
- Impotenza
- Disfunzione pupillare: miosi, riduzione del riflesso fotomotore
- Disfunzione lacrimale e della sudorazione (sudorazione gustativa)

# Altre cause di neuropatia nel paziente diabetico

- CIDP: prevalenza del 9% in una popolazione di 100 pz diabetici con neuropatia sintomatica. Esordio acuto o subacuto di polineuropatia demielinizzante, interessamento prevalentemente motorio o delle grosse fibre sensitive con atassia e deficit di sensibilità tattile; difficoltà di diagnosi poiché allo studio elettrofisiologico l'aspetto demielinizzante è in parte mascherato dalla neuropatia diabetica preesistente.
- Neuropatia uremica: la nefropatia diabetica può portare ad IRC.

**Table 1** The main features of different patterns of disabling neuropathies in patients with diabetes.

<b>Feature</b>	<b>Length-dependent polyneuropathy</b>	<b>CIDP in patients with diabetes</b>	<b>Focal and multifocal diabetic neuropathy</b>
Pain	Frequent in distal parts of limbs	Occasional	Present in most cases
Weakness	Minor, distal symmetrical	Common, often severe proximal and distal	Common, nerve or root territory (asymmetric)
Distal symmetrical sensory loss	Length-dependent—predominantly affects pain and temperature sensations	Variable—predominantly affects proprioception	Variable
Sensory ataxia	Rare	Common	Rare
Autonomic dysfunction	Common	Rare	Rare
CSF protein	Variable	Increased	Increased
Electrophysiological test results	Axonal pattern, distal symmetrical	Mixed axonal and demyelinating	Axonal pattern, multifocal
Progression	Years	Weeks or months	Weeks or months
Nerve biopsy findings	Massive axon loss	Variable axon loss and demyelination	Inflammation, vasculopathy and axon loss
Response to high-dose intravenous immunoglobulin	No	Variable	Variable
Response to corticosteroids	No	Good	Good

Abbreviations: CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSF, cerebrospinal fluid.



# Alterazioni patologiche

La degenerazione delle fibre nervose è lunghezza-dipendente.

Un segno precoce è la riduzione delle fibre nervose intraepidermiche, (indagini immunohistochemiche) che risulta già rilevabile nella cute del polpaccio in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio mentre a livello della coscia non vi sono alterazioni.

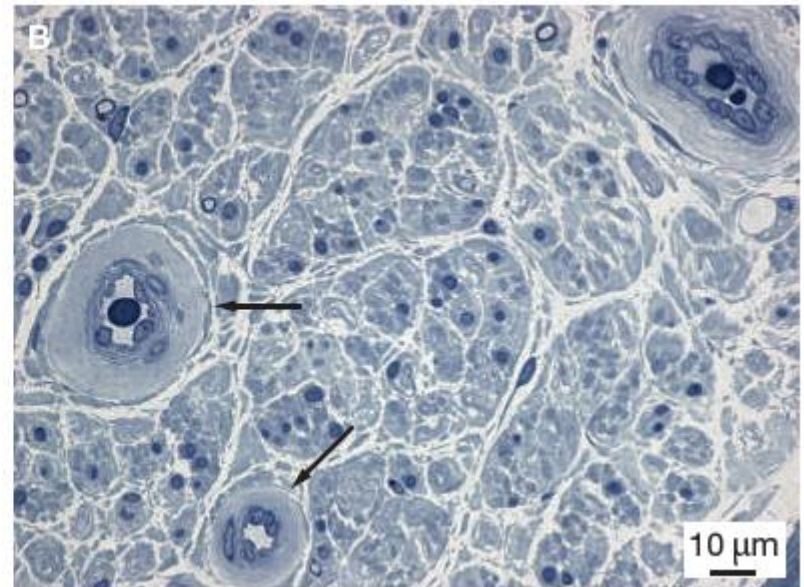
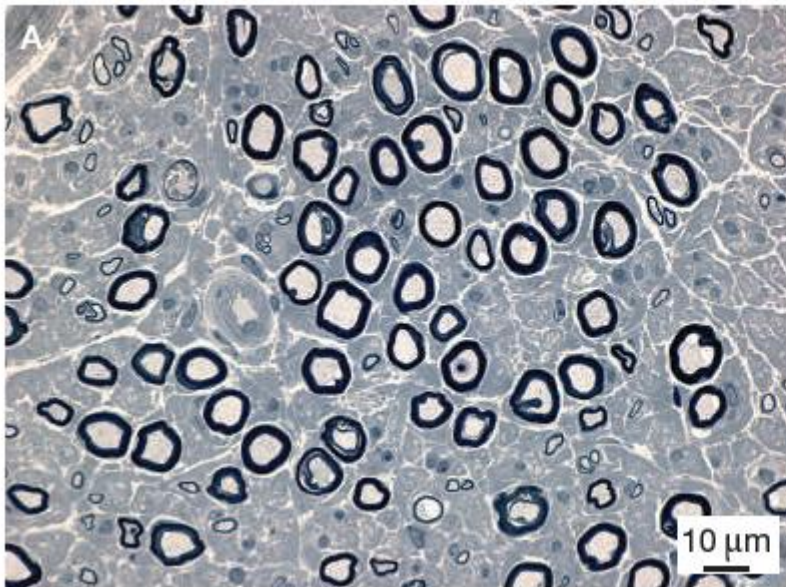
In questa fase possono essere già evidenziabili inoltre alterazioni microangiopatiche, prima ancora che si abbia una vera e propria perdita di fibre nervose.

Pathology and pathogenetic mechanism of diabetic neuropathy: Correlation with clinical signs and symptoms, Yagihashi S et al, 2007

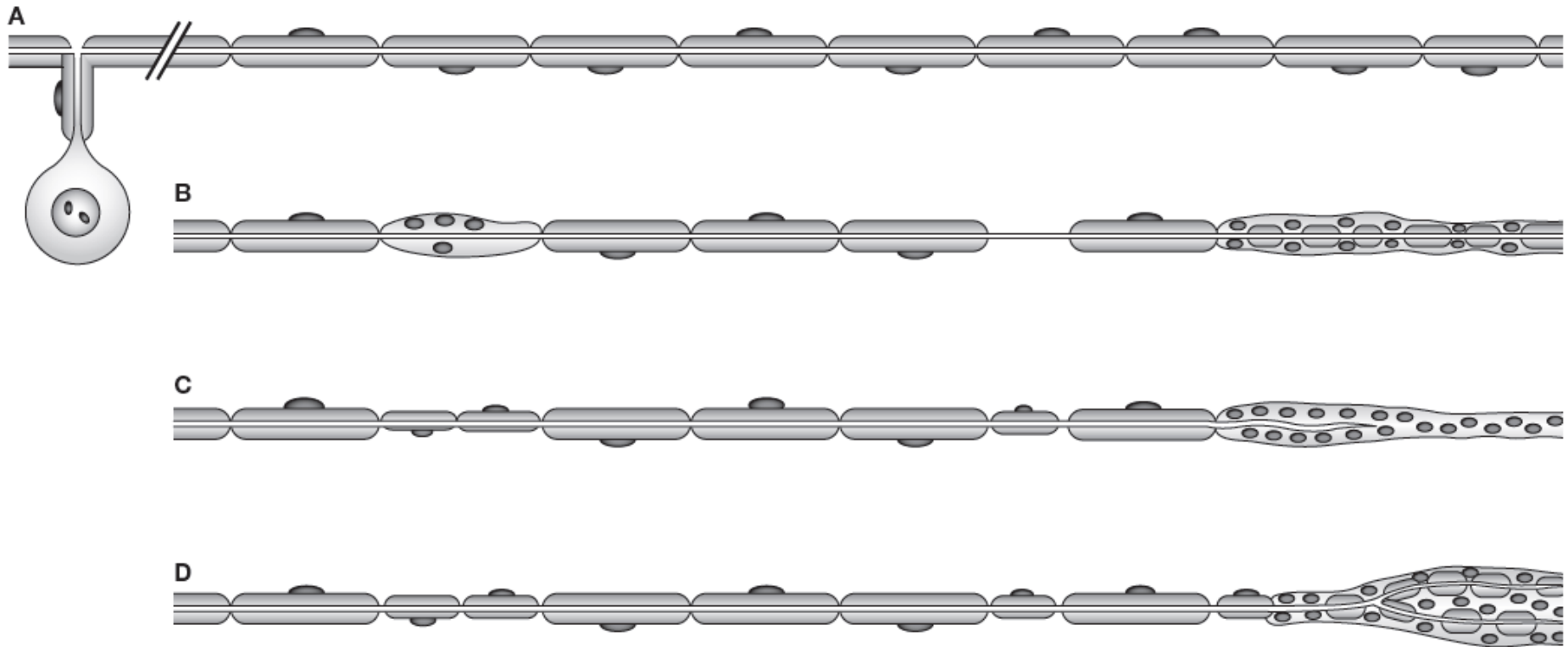
Neuropatia autonoma → vacuoli e depositi granulari nei neuroni dei gangli autonomi; perdita delle fibre mieliniche nei nervi vago e splancnico e nei rami comunicanti; perdita di neuroni delle colonne intermediolaterali del midollo spinale

## Polineuropatia distale simmetrica

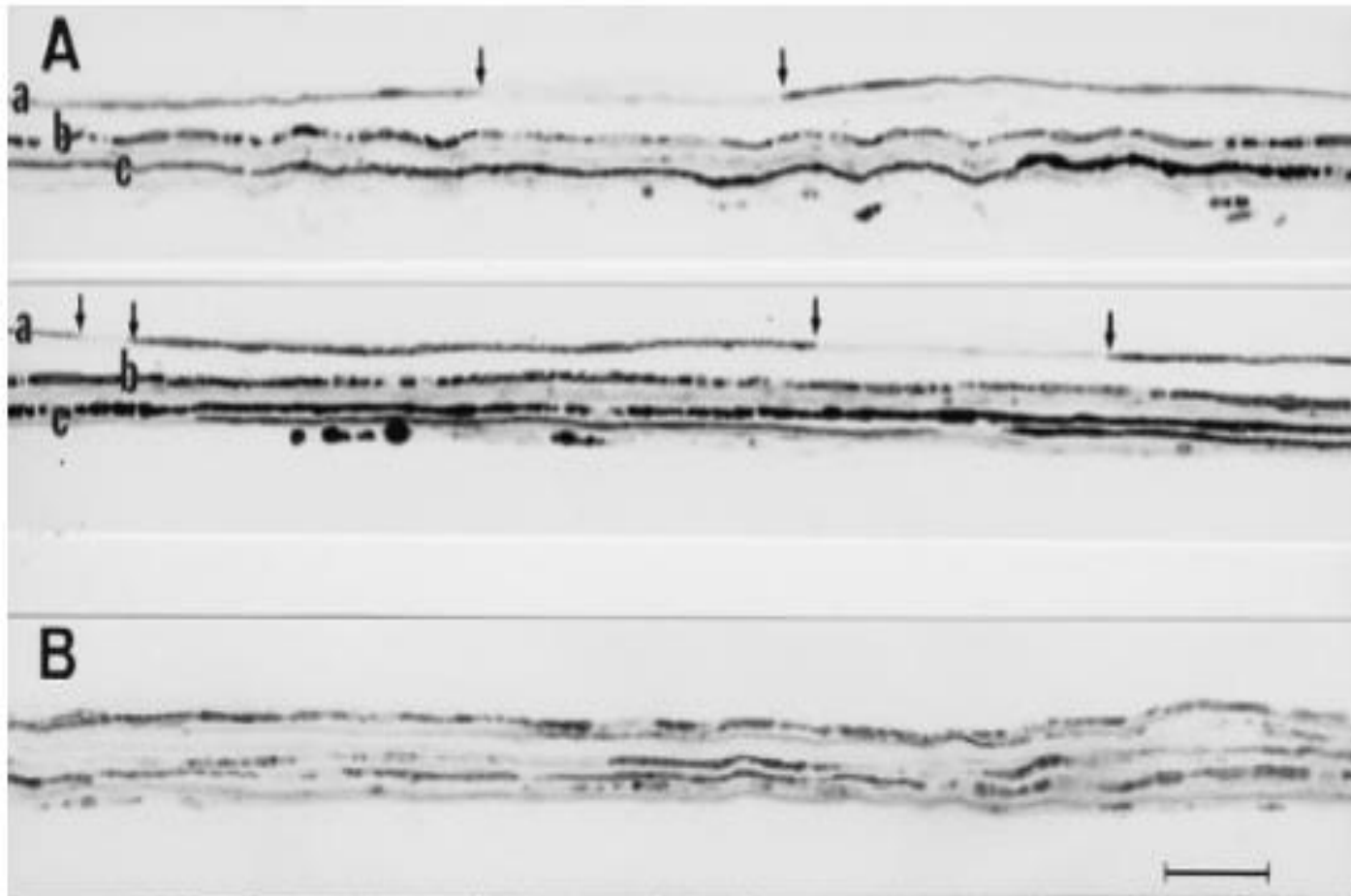
- Degenerazione assonale
- Demielinizzazione primaria da disfunzione delle cellule di Schwann
- Demielinizzazione secondaria segmentale correlata alla compromissione del controllo assonale della mielinizzazione
- Rimielinizzazione segmentale con comparsa di formazioni a «bulbo di cipolla» (costituite da cellule di Schwann e fibroblasti)
- Proliferazione delle cellule di Schwann
- Ipertrofia della lamina basale



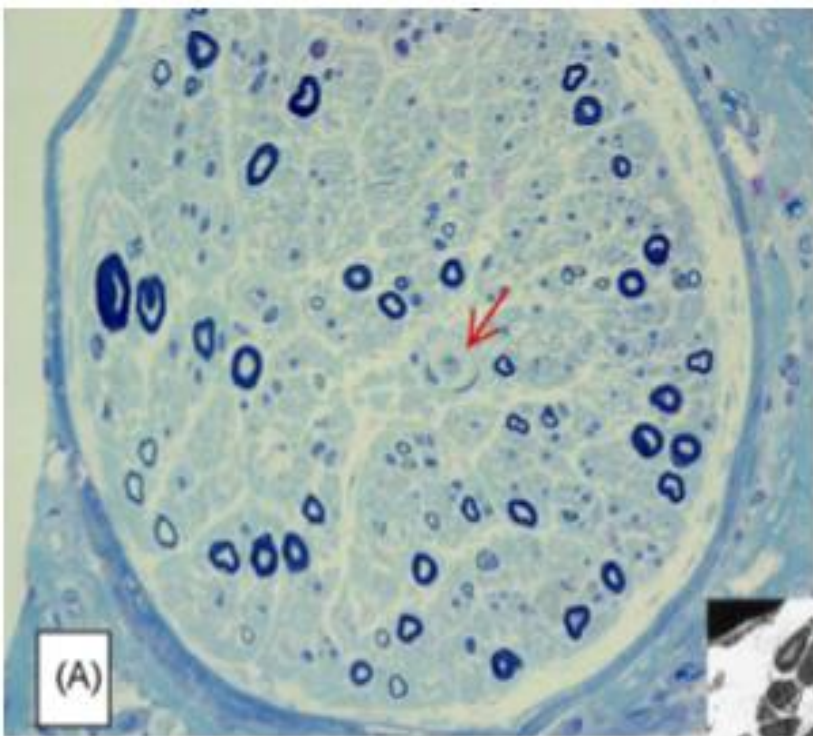
Dying-back fibers and fibers with distal sprouting of the proximal stump subsequent to degeneration of the distal axon have also been identified in LDDP



**Figure 3** Abnormalities of isolated fibers in length-dependent diabetic polyneuropathy. This schematic diagram illustrates the types of abnormalities observed on osmicated isolated fibers.<sup>9,62</sup> Osmium tetroxide stains myelin in shades of gray to black depending on the thickness of the myelin sheath. **(A)** The fiber at the top of the figure is normal, with regularly spaced nodes of Ranvier. **(B)** The second fiber from the top shows segmental demyelination associated with distal axonal degeneration. **(C,D)** Subsequent remyelination with replacement of the original internode with two shorter internodes and axonal regeneration by sprouting of the proximal axonal stump occurs (C), with remyelination of axon sprouts of the fiber (D).

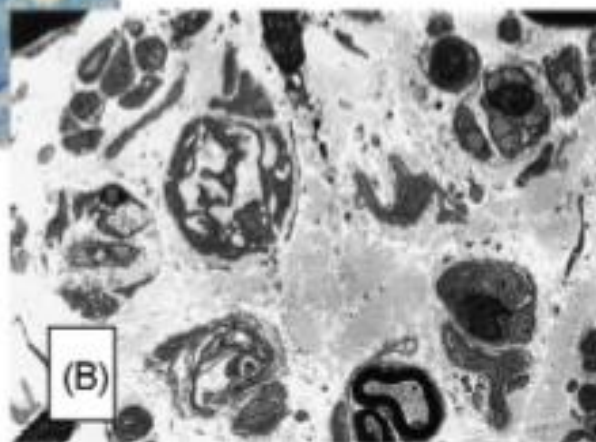


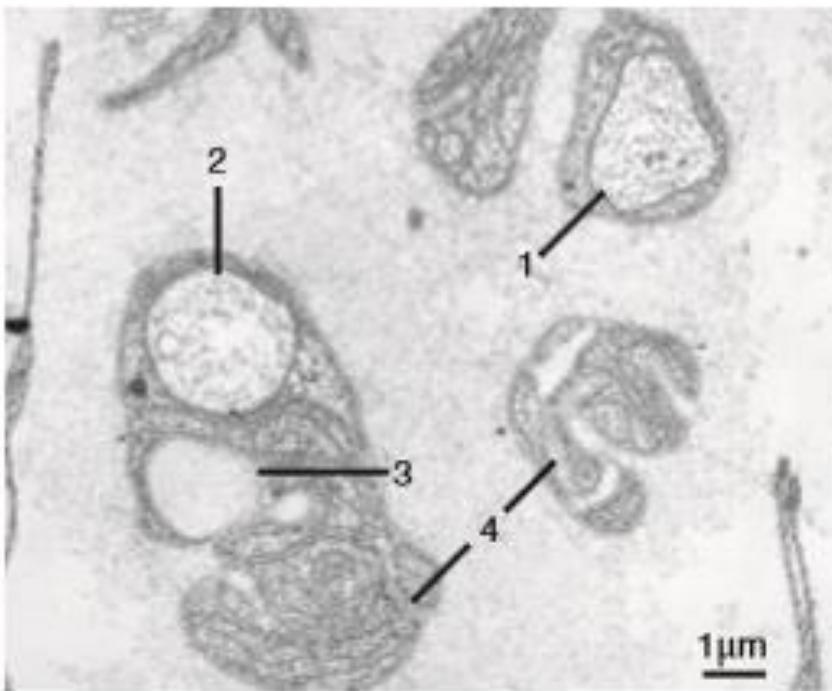
**Fig. 1** Multifocal diabetic neuropathy. Teased fibre preparations of the endoneurial content after osmication. (A) Patient 14: the first two rows show fibres at different stages of Wallerian degeneration and one fibre (fibre a) showing three demyelinated segments (between



Perdita di fibre mieliniche di piccolo e grosso calibro; alterazioni microangiopatiche dei vasi endoneurali (ispessimento parietale) – A

Marcata perdita di fibre mieliniche - B

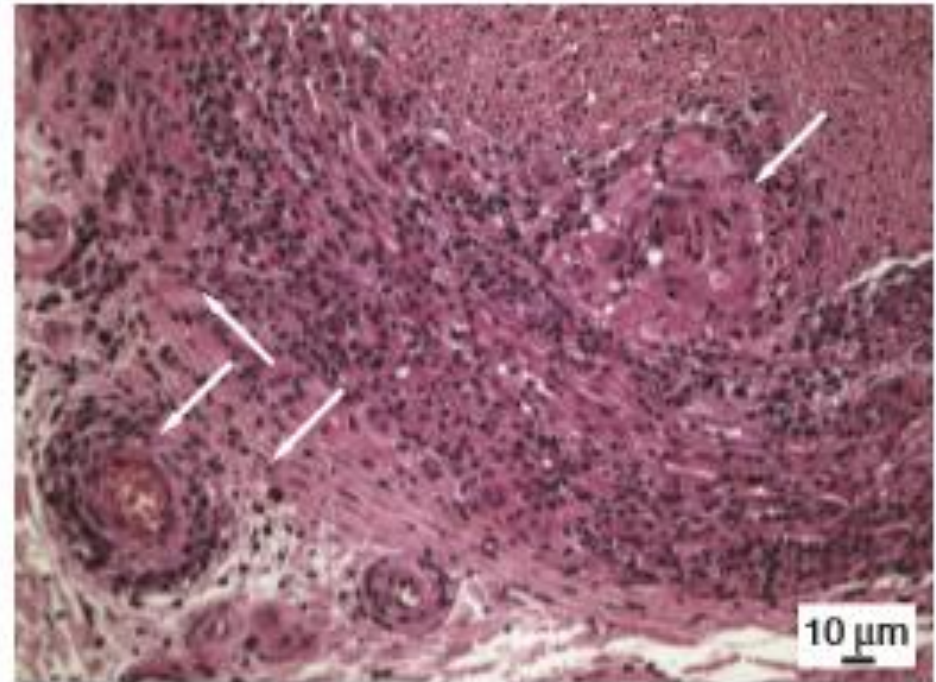




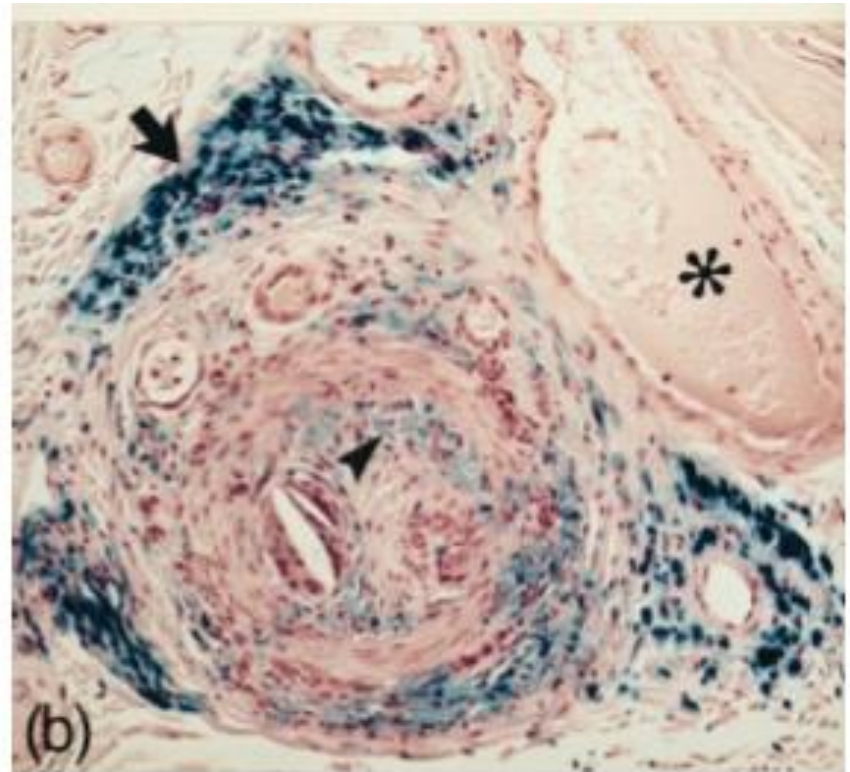
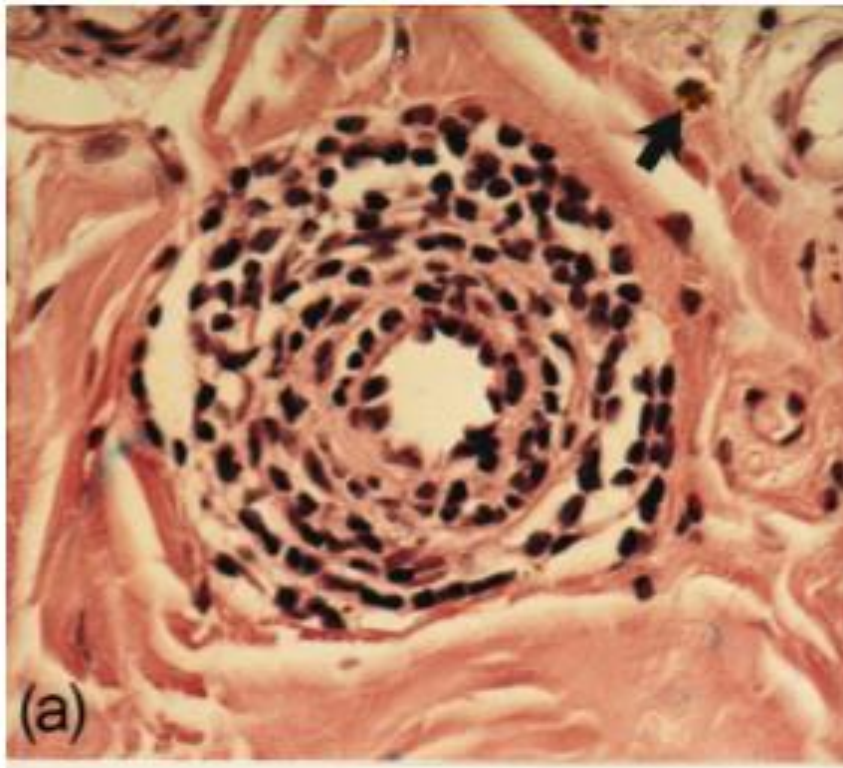
**Figure 2** Abnormalities of unmyelinated fibers in severe length-dependent diabetic polyneuropathy. Electron micrograph of a superficial peroneal nerve biopsy specimen from a patient with a severe length-dependent sensory and autonomic diabetic polyneuropathy, illustrating degeneration of unmyelinated fibers. Stained with uranyl acetate and lead citrate. (1) Normal unmyelinated fiber. (2) Degenerating unmyelinated fiber. (3) Pocket of collagen occupying the space left empty by degenerated unmyelinated fiber. (4) Denervated bands of Schwann cells.

Neuropatie focali e multifocali → la biopsia di nervo mostra infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare a livello del perinevrio e attorno gli adiacenti vasi sanguigni, si associa nella maggior parte dei casi stravaso di globuli rossi endoneurale o segni di pregresso sanguinamento.

Tali lesioni prevalgono a livello delle radici spinali lombari, del plesso lombare e dei nervi degli arti inferiori; il motivo di tale distribuzione non è noto.



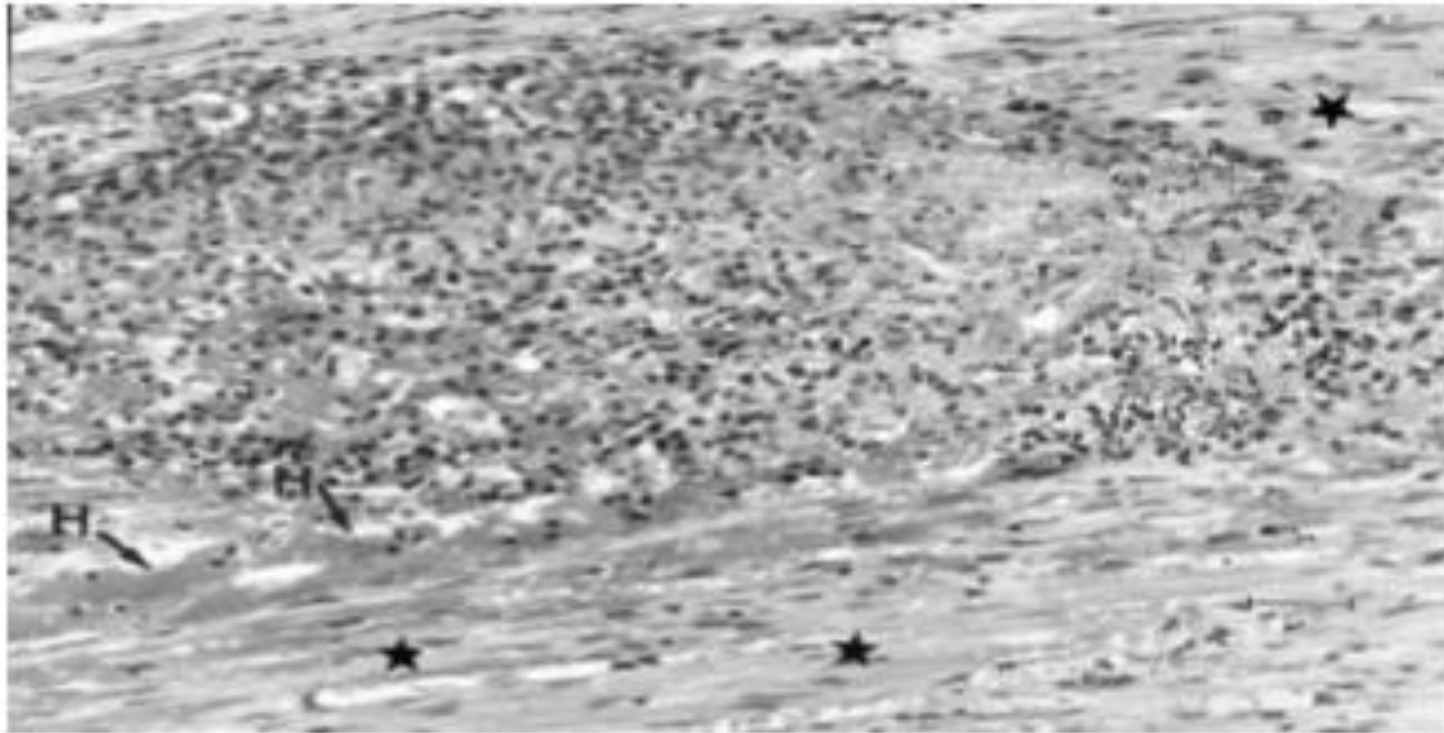
**Figure 4** Multifocal diabetic neuropathy. Cross section of a paraffin-embedded superficial peroneal nerve specimen from a patient with a subacute progressive multifocal diabetic neuropathy, showing massive lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate of the perineurium and nerve blood vessels (arrows). Stained with hematoxylin and eosin.



**Figure 1.** Transverse paraffin sections of sural nerves from patients with diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy (DLRPN) showing epineurial microscopic vasculitis. (a) (hematoxylin–eosin) mononuclear cell infiltration and separation of smooth muscle of a small epineurial arteriole. The arrow shows a deposit of hemosiderin. (b) (turnbull blue) an epineurial arteriole with intimal thickening, adventitial scarring, recanalization, and perivascular hemosiderin deposition. The asterisk shows fresh blood (pink), whereas the arrow shows previous bleeding (hemosiderin) that stained blue. The arrowhead shows intimal proliferation.<sup>49</sup>

Sensory manifestations of diabetic neuropathies:  
 Anatomical and clinical correlations, Mohamed  
 Kazamel and Peter J Dyck, 2014





**Fig. 3** Vasculitis and endoneurial haemorrhage in patient 18. Longitudinal section of a paraffin-embedded nerve showing an important inflammatory infiltrate with mononuclear cells around and within the wall of an epineurial blood vessel. Massive endoneurial haemorrhage was present in this patient (H). Note that the nerve fibres are undergoing axonal degeneration. Endoneurial space (star). Haematoxylin and eosin staining. Bar: 50  $\mu$ m.

# Patogenesi

**DANNO METABOLICO**

**DANNO ISCHEMICO**

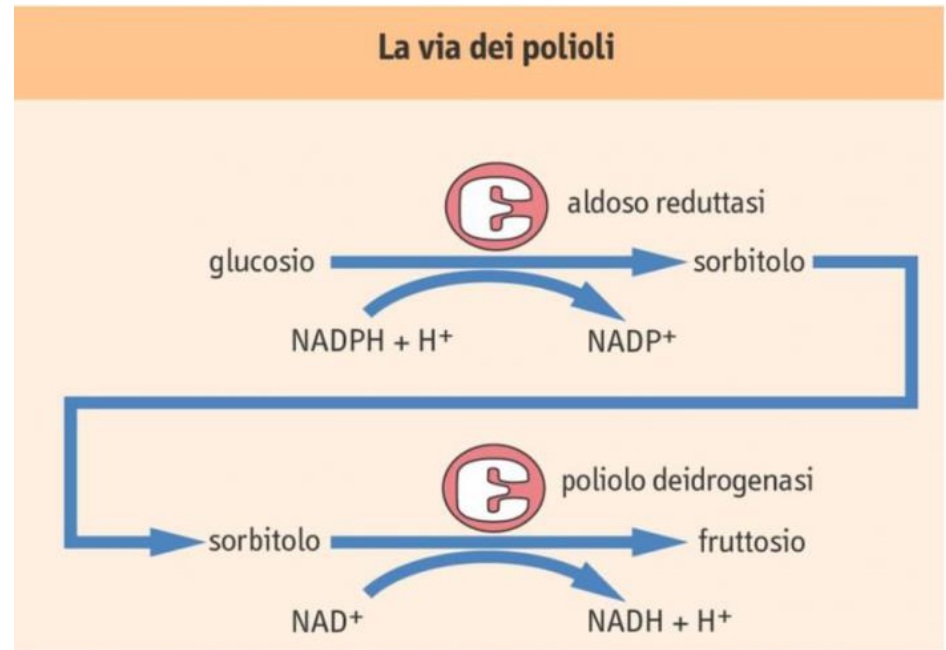
Meccanismi:

- **Attivazione della via dei polioli**
- **Attivazione della via dell'esosamina**
- **Attivazione della PKC**
- **Glicazione non enzimatica delle proteine**
- **Attivazione dell'enzima PARP**
- Aumento dello stress ossidativo
- Carenza di espressione di fattori di crescita

# Via dei polioli

L'iperglicemia stimola la via dei polioli mediante un incremento dell'attività dell'aldoso reduttasi che utilizza NADPH come cofattore.

Il glucosio viene convertito in sorbitolo.



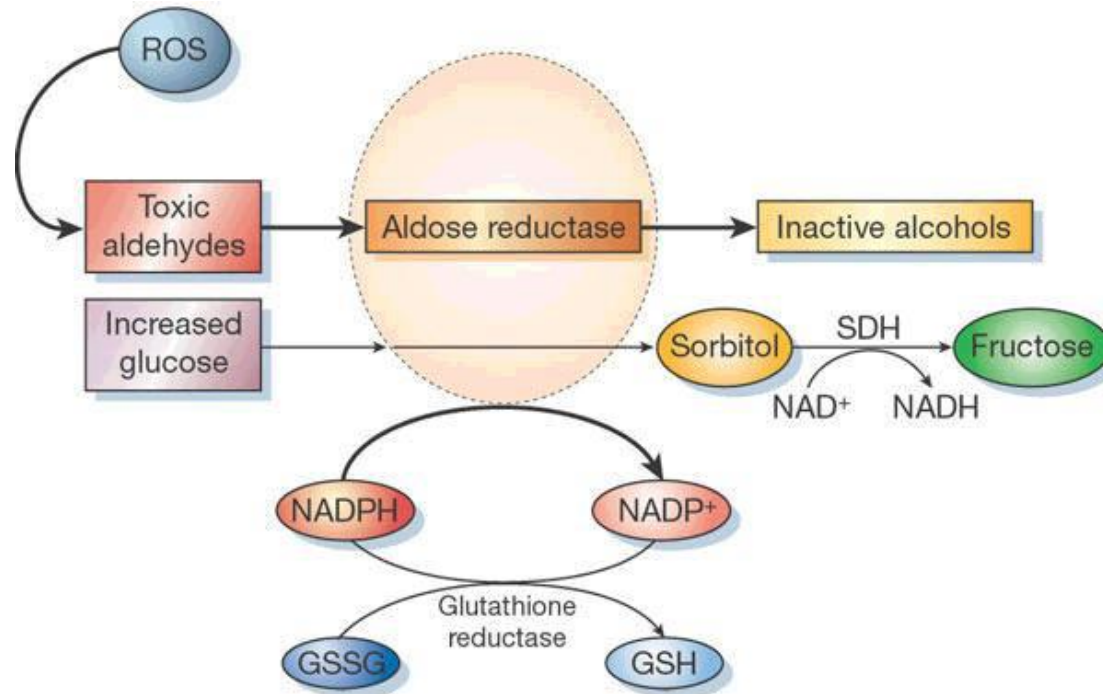
L'aumento della concentrazione citosolica di sorbitolo comporta:

- riduzione del contenuto intracellulare di mioinositolo, importante per la regolazione dell'attività della pompa Na-K ATPasi che quindi risulterà deficitaria → **RIDOTTA VELOCITA' DI CONDUZIONE NERVOSA**
- riduzione del contenuto intracellulare di taurina che è coinvolta nella difesa cellulare contro il danno indotto dai radicali liberi → **STRESS OSSIDATIVO**
- formazione di fruttosio → **MAGGIORE GLICAZIONE PROTEICA**

L'attivazione dell'aldoso reduttasi causa inoltre una riduzione della produzione e del trasporto assonale di neurotrofina 3 → alterazione dell'omeostasi del calcio con disfunzione mitocondriale nei neuroni sensitivi.

Una riduzione di NADPH comporta:

- riduzione del glutathione ridotto (principale antiossidante cellulare) → **STRESS OSSIDATIVO**
- ridotta formazione di NO con conseguente effetto vasocostrittore → **RIDOTTO FLUSSO EMATICO**

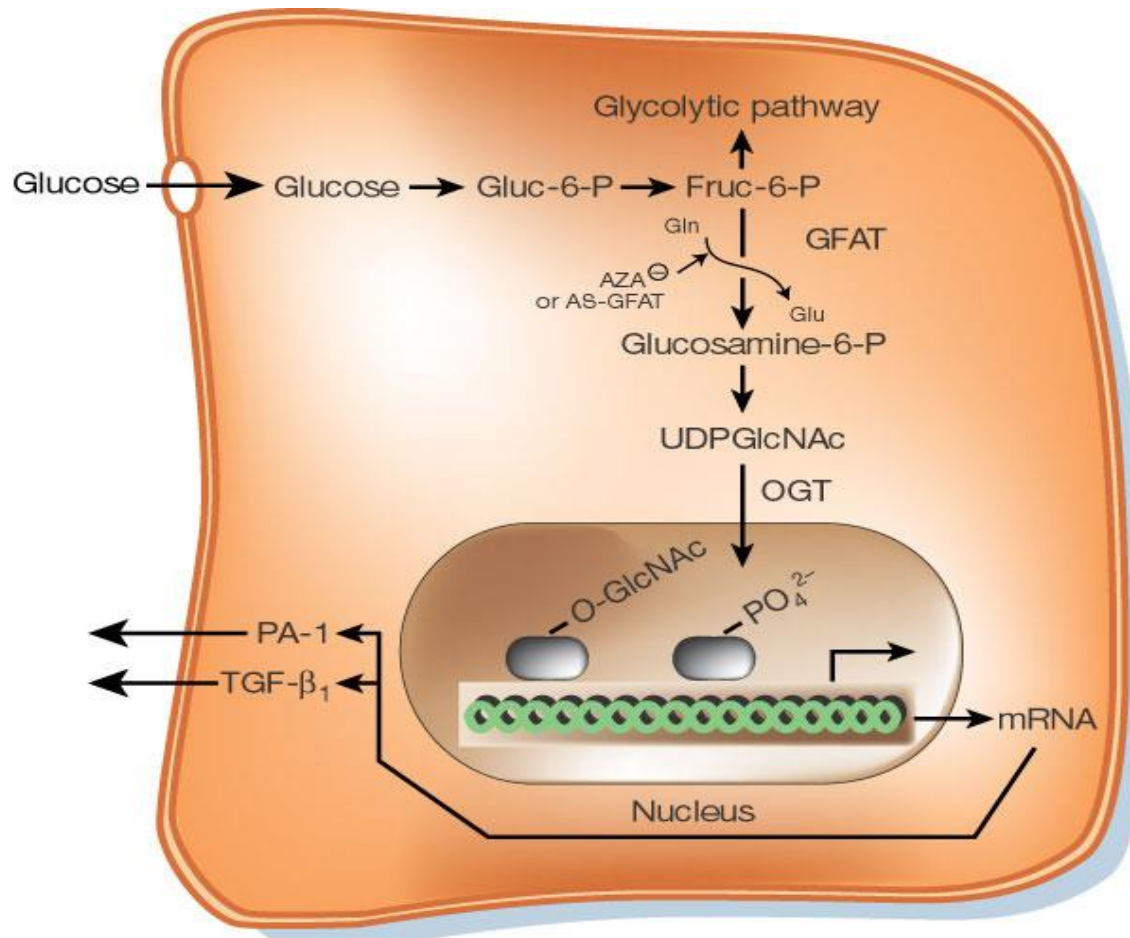


I livelli di espressione dell'enzima aldoso reductasi (gene AKR1B1) sono in parte determinati da polimorfismi genetici, dalla funzione del promotore genico e da meccanismi epigenetici.

Le misurazioni dei livelli di aldoso reductasi negli eritrociti mostrano una maggiore prevalenza di complicanze diabetiche nei pazienti con più alti livelli dell'enzima.

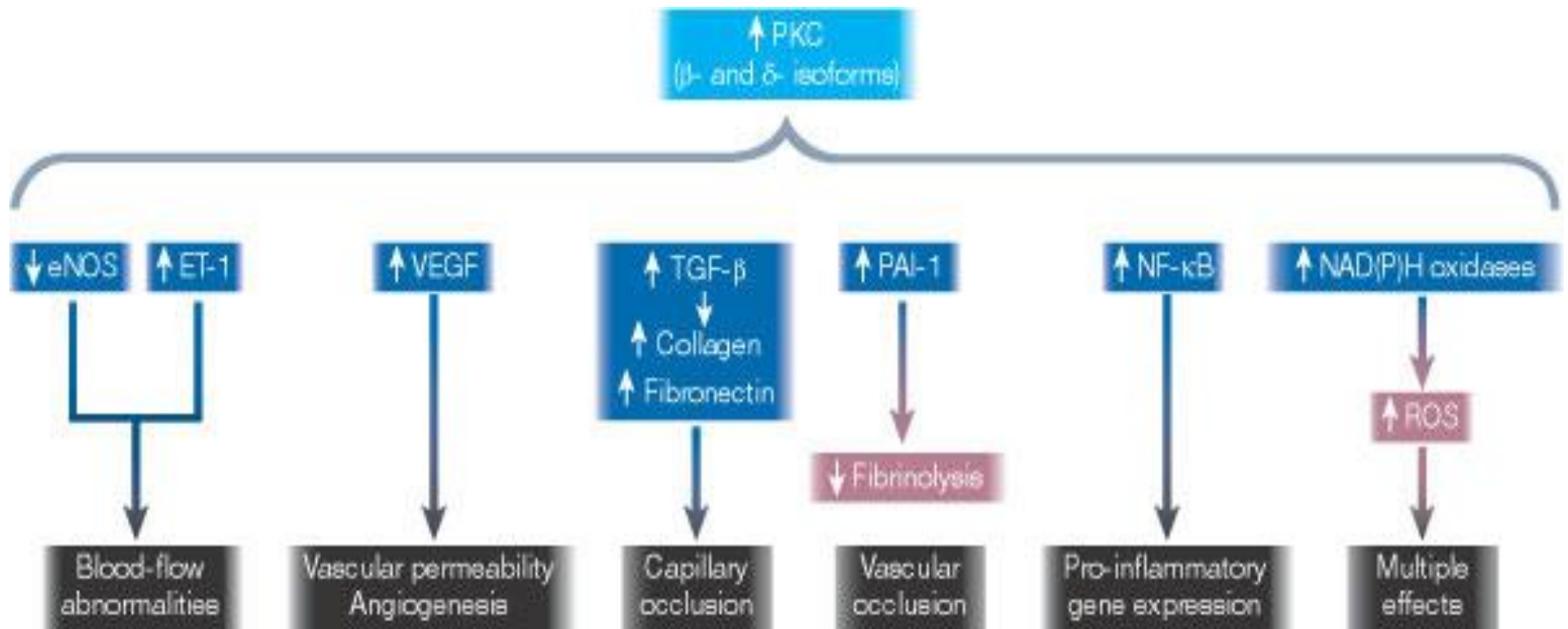
# Via dell'esosamina

N-acetil-glucosamina bifosfato provoca aumento dell'espressione di diversi geni fra cui quelli che portano alla sintesi di TGF- $\beta$ 1 e di PAI-1 che inducono aumento della produzione della matrice del collagene e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni → ATEROSCLEROSI



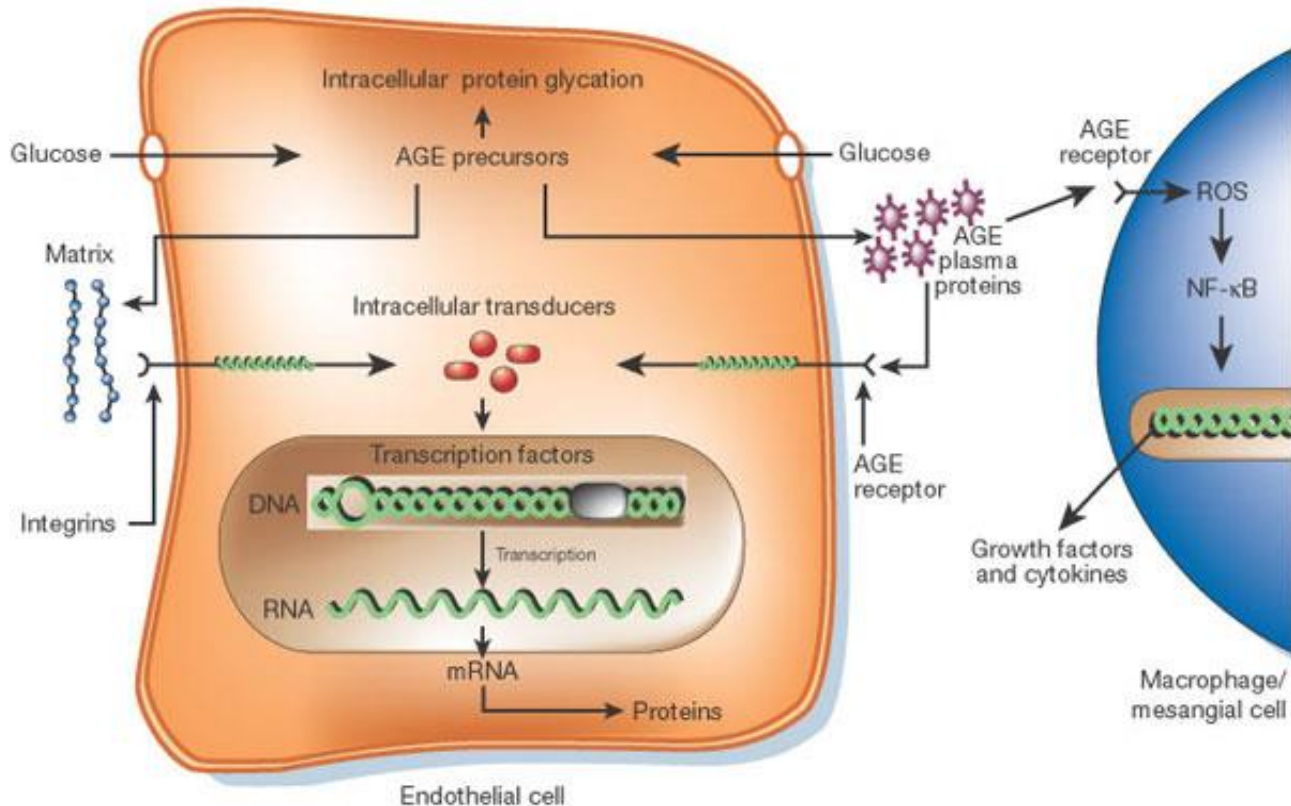
# Attivazione di PKC

L'iperglicemia causa incremento del diidrossiacetonefosfato, prodotto intermedio della glicolisi, che può essere convertito in diacilglicerolo (DAG). DAG attiva la PKC che influenza l'espressione di vari fattori di crescita inducendo così vasocostrizione, proliferazione endoteliale, aumento di spessore della membrana basale → RIDOTTO FLUSSO EMATICO



# AGE

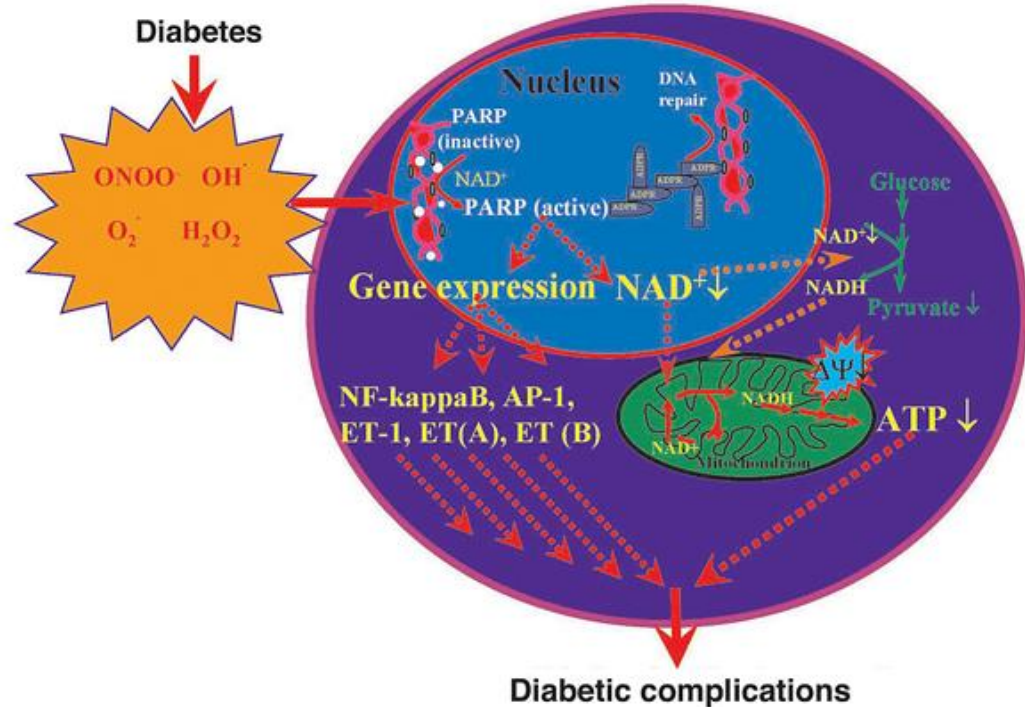
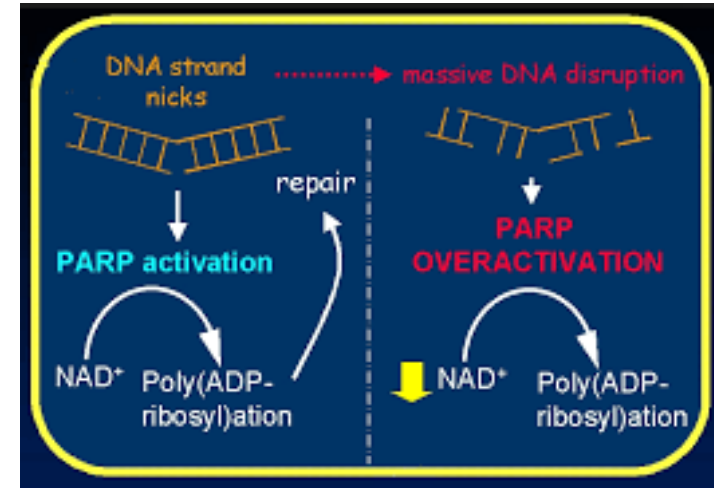
L'accumulo dei prodotti terminali della glicazione non enzimatica (AGE), intra ed extracellulare, si verifica normalmente con il processo di invecchiamento ma è accelerato in caso di iperglicemia e stress ossidativo. Gli AGE formano cross-link con varie proteine con alterazione della loro struttura e funzione → alterazione della matrice cellulare e della membrana basale, danneggiamento della catena respiratoria mitocondriale, ridotta attività di fattori di crescita.



# Attivazione di PARP

L'enzima PARP (poli-ADPriboso polimerasi) viene attivato in seguito a danno del DNA.

L'attivazione di PARP, indotta dall'iperglicemia tramite l'aumento dei radicali dell'ossigeno, comporta deplezione di NAD<sup>+</sup> e attivazione di una risposta proinfiammatoria.





# Stress ossidativo e oxLDL

Lo stress ossidativo sostiene lo sviluppo del danno vascolare e del tessuto nervoso. Col progredire dell'età e della malattia le capacità antiossidanti dei sistemi cellulari diminuiscono mentre aumentano i prodotti di perossidazione lipidica (oxLDL).

Il recettore LOX1 per le oxLDL è over-espresso proporzionalmente all'iperglicemia e all'iperlipidemia. L'effetto della stimolazione recettoriale è l'aumento di specie reattive dell'ossigeno.

Il danno indotto dallo stress ossidativo comporta il rilascio di fattori proapoptotici → apoptosi delle cellule di Schwann

# Deficit di fattori di crescita

NGF (Nerve growth factor): è aumentato negli stadi iniziali di neuropatia diabetica, è responsabile dell'aumentata nocicezione causa dell'allodinia e iperalgesia. Quando i neuroni dei gangli delle radici dorsali iniziano a degenerare e compare insensibilità, l'espressione di NGF è marcatamente ridotta.

NT-3 (Neurotrofina 3), NT-4 (Neurotrofina 4), BDNF (brain derived neurotrophic factor) e CNTF (ciliary neurotrophic factor) → la loro riduzione, per ridotta produzione e trasporto, è alla base del fallimento della rigenerazione assonale periferica nella neuropatia diabetica.

IGF-I: in vitro è in grado di prevenire la formazione di ROS indotta dall'iperglicemia e il danno mitocondriale; l'induzione della neovascolarizzazione può però accelerare la retinopatia diabetica.

VEGF: induce la proliferazione delle cellule di Schwann, promuove la sopravvivenza neuronale e stimola la ricrescita assonale. La sua somministrazione porta a miglioramento della sintomatologia.

# Peptide C

In corso di iperglicemia è aumentata la sua secrezione insieme a quella d'insulina.

Il peptide C tende ad accumularsi insieme a macrofagi e monociti a livello delle lesioni aterosclerotiche.

Nel DM tipo 1 si ha una riduzione di peptide C circolante.

Nel DM tipo 2, come conseguenza dell'iperinsulinemia, il peptide C è marcatamente aumentato nei siti di aterosclerosi; non è noto se abbia effetto protettivo o dannoso.

L'esposizione delle cellule endoteliali al Peptide C promuove l'espressione e l'attività di eNOS e favorisce la neoangiogenesi. Il suo ruolo nella promozione dei meccanismi proinfiammatori può avere un effetto protettivo ma un suo eccessivo incremento può comportare un danno infiammatorio.

# Autoimmunità

I nervi sono una ricca fonte di potenziali antigeni (glicoproteine, lipopolisaccaridi,..); in condizioni normali sono protetti dall'azione del sistema immunitario tramite le tight junctions dell'endotelio capillare ed il perinevrio.

I pazienti con DM tipo 1 che esprimono HLA-DR3 e DR-4 hanno una forte predisposizione all'autoimmunità.

La presenza di autoanticorpi nel siero è stata per lo più dimostrata nel caso di pazienti con DM tipo 1.

Gli anticorpi anti-GAD65 sono un fattore predittivo di sviluppo di DM tipo 1 (Winer S et al, 2003); molti studi hanno però fallito nel dimostrare una correlazione tra questi autoanticorpi e lo sviluppo di neuropatia diabetica.

Milicevic et al hanno riportato una incidenza del 12% di neuropatia a prevalente espressione motoria nei pazienti diabetici con anticorpi anti ganglioside GM1 nel siero.

Anti-ganglioside GM1 antibody and distal symmetric diabetic polyneuropathy with dominant motor features, Diabetologia, Milicevic Z et al, 1997

Pittenger et al hanno riportato che il siero di pz diabetici tipo 1 è tossico per le colture cellulari di neuroblastoma. La presenza di IgG specifiche per Fas nel siero è stato ritenuto essere uno dei meccanismi mediatori della distruzione cellulare (il legame dell'anticorpo con Fas induce apoptosi cellulare).

The neuronal toxic factor in serum of type 1 diabetic patients is a complement-fixing autoantibody, Diabetic Med, Pittenger GI et al, 1995.

The apoptotic death of neuroblastoma cells caused by serum from patients with insulin-dependent diabetes and neuropathy may be Fas-mediated, J Neuroimmunol, Pittenger GI et al, 1997.

Vinik et al hanno scoperto che il siero con alto titolo di anticorpi antifosfolipasi ha azione neurotossica inibendo in vivo la crescita e la differenziazione delle colture cellulari di neuroblastoma; tuttavia non vi è evidenza che tali anticorpi possano contribuire al danno del nervo in quanto potrebbero formarsi anche solo come conseguenza della liberazione di antigeni in seguito a danno tissutale.

Antibodies to Neuronal Structures: innocent bystanders or neurotoxins? Diabetes Care, Vinik AI et al, 2005.

# Autoimmunità e neuropatia autonoma

Al contrario che per la neuropatia distale, per la neuropatia autonoma c'è una forte evidenza di associazione con la presenza di autoanticorpi; la correlazione tra autoimmunità e lo sviluppo di neuropatia autonoma è stata per la prima volta suggerita nei primi anni '80.

Autoanticorpi diretti contro strutture autonome sono frequentemente presenti nel siero di pazienti diabetici, anche se più rari nel DM tipo 2, e vi sono evidenze di una loro associazione con disautonomia.

Lo studio Granberg et al (2005) supporta il ruolo dell'autoimmunità come meccanismo patogenetico della neuropatia autonoma: autoanticorpi circolanti nel siero di pazienti con DM tipo 1 reagiscono con strutture nervose autonome (in particolare con i gangli simpatici e con il nervo vago); la loro presenza si associa a sviluppo e progressione di neuropatia autonoma.

## **Autoantibodies to Autonomic Nerves Associated With Cardiac and Peripheral Autonomic Neuropathy**

VIKTORIA GRANBERG, MD<sup>1</sup>  
NIELS EJSKJAER, MD, PHD<sup>2</sup>

MARK PEAKMAN, MD, PHD<sup>3</sup>  
GÖRAN SUNDKVIST, MD, PHD<sup>1</sup>

and peripheral neuropathy are similar in  
this context and thus that metabolic and

Un recente studio ha voluto indagare la correlazione tra autoimmunità e polineuropatia diabetica distale → correlazione significativa tra neuropatia diabetica e la presenza di Ab anti nucleo (ANA)

## Diabetic peripheral neuropathy, is it an autoimmune disease?



Noor M. Janahi<sup>a,b,\*</sup>, Derek Santos<sup>a</sup>, Christine Blyth<sup>a</sup>, Moiz Bakhiet<sup>c</sup>, Mairghread Ellis<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Queen Margaret University, Musselburgh EH21 6UU, Edinburgh, Scotland, UK

<sup>b</sup> Department of Podiatry, Orthopaedic Department, Royal Medical Services, Bahrain Defense Force Hospital, PO Box 28743, West Riffa, Bahrain

<sup>c</sup> Department of Molecular Medicine, Princess Al-Jawhara Center for Genetics and Inherited Diseases, Arabian Gulf University, Manama 26671, Bahrain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 30 January 2015

Received in revised form 28 July 2015

Accepted 14 September 2015

Available online 16 September 2015

#### Keywords:

Diabetic peripheral neuropathy

Autoimmune disease

Antinuclear antibody

Diabetic peripheral neuropathy

pathogenesis

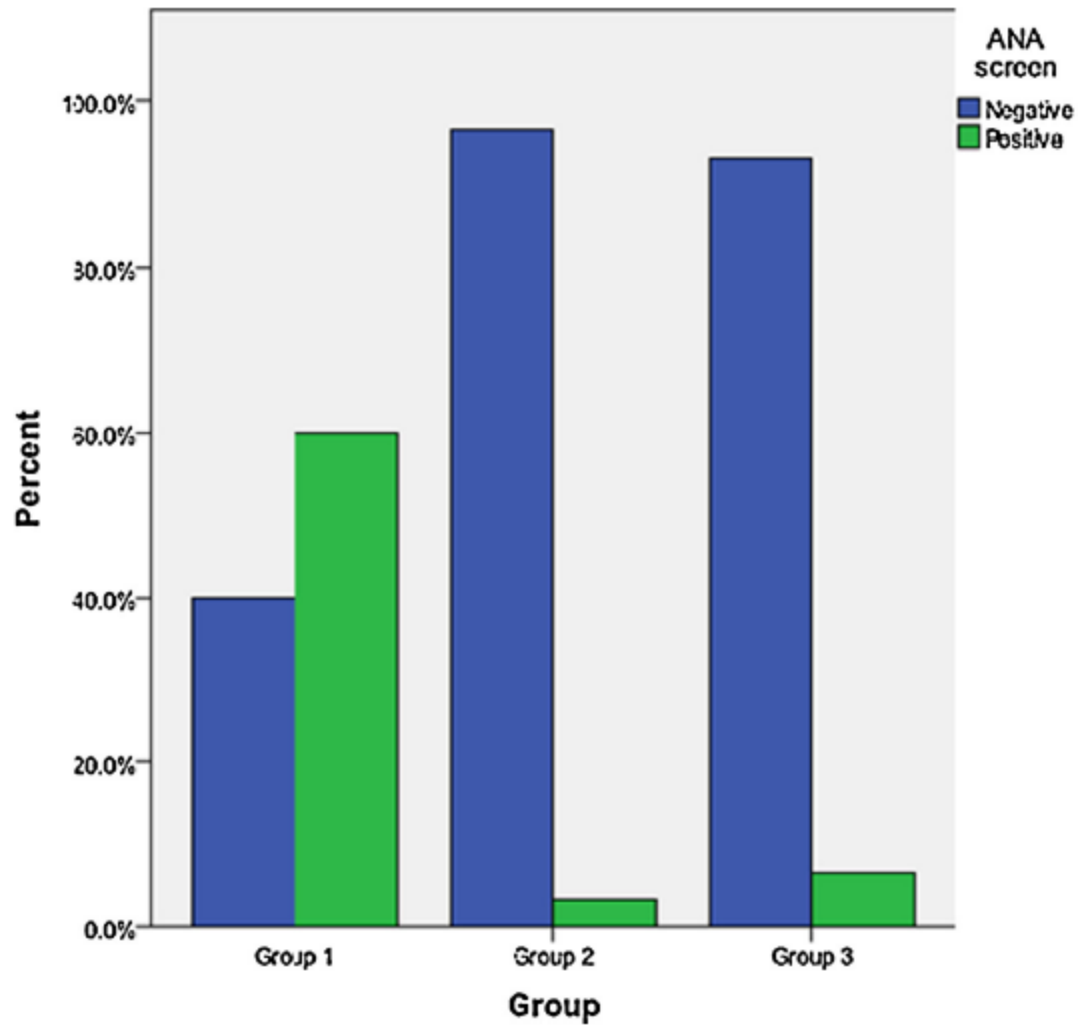
Autoimmunity

### ABSTRACT

**Background:** Autoimmunity has been identified in a significant number of neuropathies, such as, proximal neuropathies, and autonomic neuropathies associated with diabetes mellitus. However, possible correlations between diabetic peripheral neuropathy and autoimmunity have not yet been fully investigated. **Objectives:** This study was conducted to investigate whether autoimmunity is associated with the pathogenesis of human diabetic peripheral neuropathy.

**Research design and methods:** A case-control analysis included three groups: 30 patients with diabetic peripheral neuropathy, 30 diabetic control patients without neuropathy, and 30 healthy controls. Blood analysis was conducted to compare the percentages of positive antinuclear antibodies (ANA) between the three groups. Secondary analysis investigated the correlations between the presence of autoimmune antibodies and sample demographics and neurological manifestations. This research was considered as a pilot study encouraging further investigations to take place in the near future.

**Results:** Antinuclear antibodies were significantly present in the blood serum of patients with diabetic peripheral neuropathy in comparison to the control groups ( $p < 0.001$ ). The odds of positive values of ANA in the neuropathy group were 50 times higher when compared to control groups. Secondary analysis showed a significant correlation between the presence of ANA and the neurological manifestation of neuropathy (Neuropathy symptom score, Neuropathy disability score and Vibration Perception Threshold).



Gruppo 1: pz diabetici con diagnosi di neuropatia

Gruppo 2: pz diabetici senza neuropatia

Gruppo 3: volontari sani



# Diagnosi

Diabetici di tipo 2 dalla diagnosi

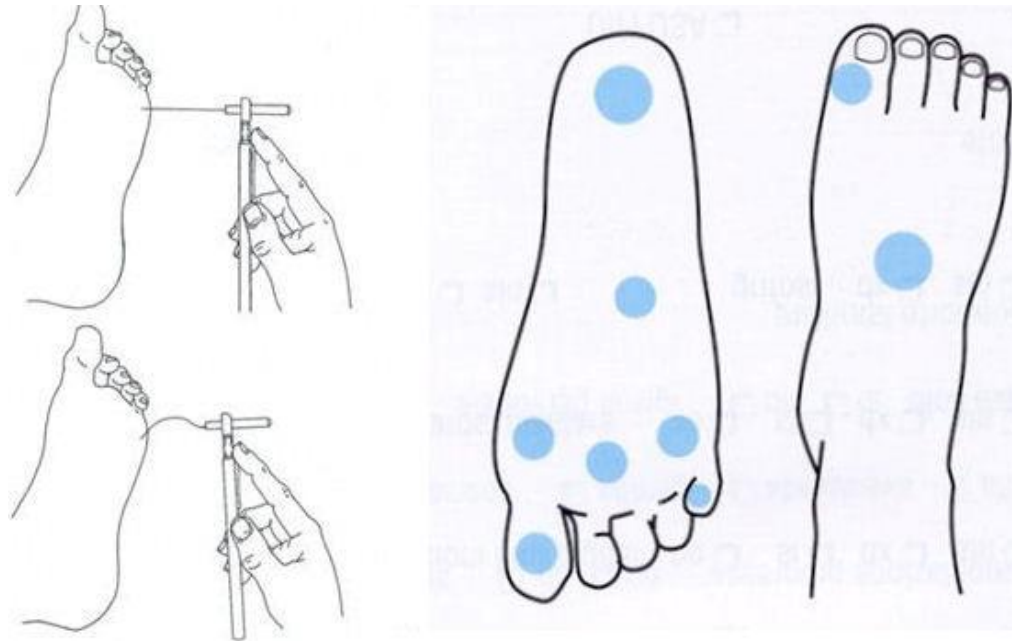
Diabetici di tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi

- Storia clinica del paziente (anamnesi, sintomi positivi e negativi)
- Esame neurologico - sensibilità pressoria (monofilamento di Semmes-Weinstein), sensibilità vibratoria (diapason 128 Hz), riflessi achillei
- Ispezione accurata di piedi e arti inferiori
- Test strumentali: possono confermare la presenza di neuropatia senza però identificarne la causa; nella maggior parte dei casi non sono necessari

# Monofilamento di Semmes-Weinstein

La sensibilità può essere valutata semiquantitativamente con il monofilamento di Semmes-Weinstein (filo di nylon di diametro predeterminato) che viene premuto sul piede.

Insensibilità quando il paziente non avverte la pressione del monofilamento in  $\geq 6$  aree.



# EMG

Riduzione delle velocità di conduzione delle fibre sensitive e motorie.

Limiti: dà risultati poco attendibili in pazienti con vasculopatie periferiche, ulcere trofiche, edema, obesità, soprattutto se anziani; non evidenzia alterazioni delle piccole fibre e l'esame può essere normale nelle neuropatie dolorose

- **indicata**

- in presenza di sintomi atipici
- in caso di prevalenza di sintomi motori

- **non indicata**

- come test di screening o di monitoraggio nei pazienti diabetici asintomatici con esami delle sensibilità negativi
- come conferma diagnostica in caso di diagnosi già acquisita clinicamente

## Differential diagnosis of distal symmetrical neuropathy

### Metabolic

- Diabetes
- Amyloidosis
- Uraemia
- Myxoedema
- Porphyria
- Vitamin deficiency (thiamin, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, pyridoxine)

### Drugs and chemicals

- Alcohol
- Cytotoxic drugs (e.g. vincristine)
- Chlorambucil
- Nitrofurantoin
- Isoniazid

### Neoplastic disorders

- Bronchial or gastric carcinoma
- Lymphoma

### Infective or inflammatory

- Leprosy
- Guillain—Barré syndrome
- Borreliosis (Lyme disease)
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)
- Polyarteritis nodosa

### Genetic

- Charcot—Marie—Tooth disease
- Hereditary sensory neuropathies

# TERAPIA

**Controllo dei valori glicemici** → può modificare la storia naturale della malattia; consente di prevenire l'insorgenza o arrestare la progressione del danno neurologico.

Un buon controllo metabolico fin dai primi anni di malattia consente di ridurre del 71% il rischio di sviluppare una neuropatia clinica e del 59% quello di presentare a distanza di 5 anni anomalie della conduzione nervosa dei nervi sia motori sia sensitivi degli arti nei diabetici di tipo 1. Nei pazienti con DM tipo 2 l'evidenza è di gran lunga inferiore.

Un lungo periodo di euglicemia ottenuto con il trapianto di pancreas è in grado di arrestare il peggioramento della neuropatia diabetica già conclamata (*Navarro et al, Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy, 1997*).

**Trattamento dei fattori di rischio modificabili** → ipertensione arteriosa; dislipidemia, obesità, abitudine al fumo di sigaretta.

**PREVENZIONE del PIEDE  
DIABETICO:**  
adeguata pulizia del piede,  
autoesame quotidiano del  
piede, controllo delle  
calzature

**Foot care for patients with diabetic neuropathy**  
When nerves to the feet are damaged, regular foot care is important.



Clean feet daily and use moisturizing lotions.



Perform daily foot self-examination. Use a mirror if you cannot directly see the bottom of your feet.



Check shoes for tears and sharp edges.



Daily foot self-examination should include careful inspection for redness, cuts, swelling, and blisters.



*K. Fischer*

# Terapie patogenetiche

Le molteplici alterazioni metaboliche indotte dall'iperglicemia, che sono state dimostrate nel nervo periferico di modelli murini di diabete, hanno portato alla sperimentazione nell'uomo di diversi farmaci, con risultati finora insoddisfacenti.

Per molti di questi è stata dimostrata l'efficacia nei modelli sperimentali di diabete, in termini sia di prevenzione sia di terapia della neuropatia periferica, ma per nessuno è certa l'efficacia nell'arrestare la progressione e/o migliorare la neuropatia nell'uomo.

Tra i farmaci più studiati vi sono gli **inibitori dell'aldoso reduttasi (ARI)**; l'unico attualmente in commercio (solo in Giappone) è *epalrestat*. L'utilità di tali farmaci è ridotta se si è già strutturato un danno del nervo periferico.

Altra categoria di farmaci in studio sono gli **antiossidanti** tra cui l'*acido alfa-lipoico* che è in grado eliminare radicali ossidrilici, perossilici e superossido, e di rigenerare glutatione. La sua assunzione migliora la velocità di conduzione nervosa e ha degli effetti positivi anche sulla sintomatologia neuropatica.

Nei triali clinici con **L-acetil carnitina** i pazienti che migliorano maggiormente, sia dal punto di vista clinico che per quanto riguarda le misurazioni strumentali (soglia di percezione della vibrazione), sono quelli con durata di malattia minore. Essi hanno anche una maggiore rigenerazione di fibre nervose.

Gli **ACE-inibitori** possono migliorare la perfusione del nervo prevenendo il danno ischemico, inoltre riducono lo stress ossidativo e le complicazioni microvascolari.



**Tabella 1** Farmaci proposti per il trattamento della polineuropatia distale simmetrica basato sui meccanismi patogenetici individuati nei modelli sperimentali di diabete e oggetto di sperimentazione clinica controllata di fase II-III.

Classe farmacologica	Composto	Commenti
Inibitori della via dei polioli	Sorbinil, tolrestat, ponalrestat, epalrestat, fidarestat, lidorestat, zopolrestat, zenarestat, ranirestat	Sperimentazione sospesa per effetti collaterali (sorbinil, tolrestat, zenarestat, lidorestat) o per inefficacia (ponalrestat, zopolrestat); epalrestat commercializzato solo in Giappone; in corso studi di fase III per ranirestat
Inibitori della via della esosamina	Benfotiamina	Effetti marginali sui sintomi in uno studio di fase III
Inibitori della glicazione proteica	Aminoguanidina	Sperimentazione sospesa
Inibitori della PKC $\beta$	Ruboxistaurin	Sperimentazione sospesa per risultati non soddisfacenti
Acidi grassi essenziali	Acido $\gamma$ -linolenico	Sperimentazione sospesa; efficace in uno studio di fase II
Attivatori del metabolismo lipidico	Acetil carnitina	Effetti positivi su alcuni parametri nervosi in una analisi combinata di due studi clinici di fase III
Antiossidanti	Acido $\alpha$ -lipoico, vitamina E	Riduzione dei sintomi (acido $\alpha$ -lipoico); effetti positivi su due parametri elettrofisiologici in uno studio di fase II (vitamina E)
Fattori di crescita o neurotrofici	<i>Nerve growth factor</i> , C-peptide, <i>vascular endothelial growth factor</i>	Sperimentazione sospesa per inefficacia (NGF); risultati positivi in studi di fase II (C-peptide); in corso studi di fase III (VEGF)
ACE-inibitori	Trandolapril, quinapril	Effetti positivi su alcuni parametri nervosi in studi di fase II

# Terapie sintomatiche

**Trattamento sintomatico del dolore neuropatico** → alcune varianti di neuropatia hanno un decorso favorevole (neuropatia focale e multifocale, neuropatia dolorosa acuta) con spontaneo recupero; nonostante ciò possono necessitare di trattamento sintomatico: antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina), duloxetina, farmaci antiepilettici (carbamazepina, gabapentin, pregabalin)

## **ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI**

L'amitriptilina e la desipramina sono gli antidepressivi triciclici più studiati nel trattamento del dolore neuropatico in pazienti con neuropatia diabetica. Le dosi necessarie per ottenere un effetto significativo sono in genere intorno o superiori a 100 mg/die, e a questi livelli è frequente anche l'insorgenza di effetti collaterali.

## **DULOXETINA**

Circa il 50% dei pazienti trattati presenta una riduzione  $\geq 50\%$  dell'intensità del dolore;

l'effetto analgesico è evidente fin dalla prima settimana di trattamento; nella maggioranza dei casi la dose di 60 mg/die è in grado di ottenere risultati clinicamente rilevanti; aumentare la dose a 120 mg/die può portare ulteriori vantaggi in quei pazienti con minore risposta clinica alla dose inferiore; entrambi i dosaggi efficaci sono ben tollerati.

Il più comune effetto collaterale è la nausea.

## **PREGABALIN**

Circa il 45% dei pazienti trattati con pregabalin ha sperimentato una riduzione  $\geq 50\%$  del dolore;

i miglioramenti sono avvertiti fin dalla prima settimana di terapia;

le dosi efficaci del pregabalin sono comprese fra 300 e 600 mg/die, a queste dosi il farmaco è ben tollerato;

come conseguenza della diminuzione dell'intensità del dolore, anche il riposo notturno, l'umore e l'ansia tendono a migliorare.

## **GABAPENTIN**

La sua efficacia nel trattamento del dolore neuropatico è stata dimostrata; per raggiungere l'effetto desiderato deve essere utilizzato ad alto dosaggio, fino a 3600 mg/die suddiviso in più somministrazioni.

## **TRAMADOLO**

Agonista dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, si è dimostrato efficace nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa; oltre che del dolore, il tramadolo ha portato a un miglioramento anche di alcuni aspetti della qualità della vita.

Il fattore limitante l'uso a lungo termine degli oppiacei è l'insorgenza di dipendenza ed effetti collaterali importanti. Un modo per ovviare a questo problema potrebbe essere quello di utilizzarli in combinazione con altri farmaci.

## Pharmacological treatment of painful DPN

- Tricyclic antidepressants (TCAs)
  - Amitriptyline 10–75 mg/day
  - Imipramine 10–75 mg/day
- Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)
  - Duloxetine 30–120 mg/day
- Anticonvulsants
  - Gabapentin 200–3600 mg/day
  - Pregabalin 300–600 mg/day
- Opioids
  - Tramadol 200–400 mg/day
  - Oxycodone 20–80 mg/day
  - Morphine sulphate SR 20–80 mg/day
- Capsaicin cream
  - (0.075%) applied sparingly 3–4 times per day
- Lidocaine
  - 5 mg/kg given IV over 1 h with ECG monitoring

## **Terapie sintomatiche topiche e fisiche**

- **Capsaicina**: le sue proprietà antalgiche sono legate alla capacità di svuotare le terminazioni nervose delle piccole fibre amieliniche di tipo C, sia nella cute sia nel midollo spinale, dei granuli di sostanza P inibendo in tal modo la trasmissione del dolore.
- **Lidocaina**
- **Agopuntura**
- **TENS** (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator)
- **Stimolazione elettrica del midollo spinale (SCES)**

**Tabella 3** Sintesi delle linee guida per il trattamento del dolore neuropatico.

Società (anno)	Farmaci di I <sup>a</sup> scelta	Farmaci di II <sup>a</sup> scelta	Farmaci di III <sup>a</sup> scelta
ASPE (2006)	Duloxetina Pregabalin Antidepressivi triciclici Ossicodone	Gabapentin Tramadolo Lamotrigina Venlafaxina Carbamazepina	Capsaicina Lidocaina topica Citalopram Topiramato
EFNS (2006)	Antidepressivi triciclici Pregabalin Gabapentin	Duloxetina Venlafaxina Tramadolo Ossicodone	Capsaicina Mexiletina Oxcarbazepina Topiramato Fluoxetina Citalopram
IASP (2007)	Duloxetina Venlafaxina Pregabalin Gabapentin Antidepressivi triciclici Lidocaina topica	Tramadolo Ossicodone	Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbazepina Topiramato Citalopram Mexiletina Capsaicina

ASPE, American Society of Pain Educators

EFNS, European Federation of Neurological Societies

IASP, International Association for the Study of Pain

# Terapia della neuropatia autonoma

## Ipotensione ortostatica

- Terapia comportamentale
- Terapia farmacologica:  
fludrocortisone;  
Nei casi più severi:  
midodrina (alfa 1 agonista),  
efedrina (simpaticomimetico)

**TABLE 4. Stepwise Approach to Treat Orthostatic Hypotension**

Eliminate iatrogenic causes of orthostatic hypotension

Antihypertensives during the day

Diuretics

Alpha-blockers used to treat prostate hyperplasia

Heavy meals

Nonpharmacological measures

Increase fluid intake, 16 oz tap water

Avoid standing quickly or standing motionless

Abdominal binder or waist-high pressure stockings

Raise head of the bed by 6–9 inches during nighttime

Avoid supine position during the daytime

Improve central volume

Treat anemia even if mild

Use recombinant erythropoietin if necessary

Fludrocortisone 0.1–0.3 mg every day with increased salt intake

Add NaCl tablets 1 gram with meals if necessary

Short acting pressor agents PRN

Midodrine 5–10 mg

Yohimbine 5.4 mg

Indomethacin 50 mg

Pyridostigmine 60 mg

Others

Ergotamine 1 mg/cafeine 100 mg

Octreotide (12.5 mg–25 mg)

Shibao et al

(*Hypertension*. 2005;45:469-476.)



# Terapia della neuropatia autonoma

## **Sintomatologia gastro-intestinale**

Gastroparesi → pasti piccoli, frequenti e poveri di grassi; metoclopramide, domperidone, eritromicina; stimolazione elettrica gastrica; nei casi estremi digiunostomia.

Ipomotilità intestinale → incrementare la quantità di fibre e liquidi nella dieta, lassativi osmotici.

Ipermotilità intestinale → restrizione di lattosio; dieta priva di glutine; colestiramina; clonidina; enzimi pancreatici; metronidazolo.

## **Sintomatologia genito-urinaria**

Ritenzione urinaria → svuotamenti programmati con autocateterismo; piridostigmina, betanecolo.

Impotenza → inibitori della fosfodiesterasi-5, prostaglandina E, dispositivi meccanici, protesi peniena.

Dispareunia → lubrificanti, creme agli estrogeni.

**Iperidrosi** → anticolinergici; glicopirrolato; tossina botulinica; simpatectomia.

# Neuropatia uremica

È una delle complicanze più comuni dell'insufficienza renale cronica. Lo sviluppo di neuropatia cronica dipende dalla durata e dalla gravità dell'insufficienza renale e dell'uremia sintomatica.

Oggi l'incidenza di neuropatia uremica è inferiore rispetto al passato grazie al miglioramento delle tecniche di dialisi e al trapianto renale.

Maggiormente colpito il sesso maschile.

I pazienti diabetici con IRC che effettuano dialisi sono una popolazione particolarmente a rischio di sviluppare neuropatia.

L'incidenza è variabile tra il 10 e l'83%.

È evidente nel 20-30% dei pazienti dializzati cronici.

La neuropatia si sviluppa in genere quando il volume di filtrato è molto ridotto.

# Manifestazioni cliniche

- Polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica lentamente ingravescente
- Interessa prima gli arti inferiori poi quelli superiori
- Può esordire con disestesie urenti dei piedi o con sensazioni di formicolio e di strisciamento o di puntura alle gambe e alle cosce che tendono a peggiorare nella notte e ad alleviarsi con il movimento → Restless Legs Syndrome
- Crampi muscolari a livello della muscolatura distale degli AAll; sono un segno precoce di interessamento del II neurone di moto
- Neuropatia autonoma: rimane subclinica nella maggior parte dei casi
- In casi rari polineuropatia uremica acuta:
  - pazienti diabetici con IRC terminale in dialisi peritoneale
  - progressione nell'arco di poche settimane con ipostenia generalizzata e parestesie distali
  - può simulare una GBS

# Sindrome del tunnel carpale

Frequente complicanza dell'emodialisi.

La sintomatologia tende ad accentuarsi nel corso della seduta dialitica.

Si verifica prevalentemente a carico dell'arto dove si trova la fistola artero-venosa la quale causa un'ipertensione venosa e, in alcuni casi, edema dell'avambraccio.

Altro meccanismo implicato è l'amiloidosi, complicanza dell'emodialisi nel lungo termine; la proteina precursore è la beta2microglobulina.

Trattamento: chiusura della fistola, intervento di decompressione

# PATOGENESI

Accumulo di sostanze tossiche del peso molecolare di 300-2000 Dalton. La concentrazione di queste sostanze (metilguanidina, mioinositolo,..) correla con il grado di neurotossicità; sono meglio eliminate mediante dialisi peritoneale rispetto ad emodialisi ma appaiono sensibilmente ridotte soltanto in seguito a trapianto renale. Nonostante ciò non sembra esserci correlazione tra i livelli plasmatici di queste sostanze e la gravità della neuropatia.

È stato dimostrato che varie sostanze dializzabili agiscano inibendo l'attività di vari enzimi come la transchetolasi.

La transchetolasi è un enzima presente nelle cellule di Schwann e nel SNC, la sua attività risulta aumentata negli eritrociti di pazienti dopo trattamento dialitico; è stato ipotizzato che la dialisi rimuovesse una tossina sconosciuta con effetto inibente sull'enzima.

...

In corso di uremia aumenta la produzione di PTH, ciò può contribuire allo sviluppo della neuropatia; nei pazienti con più alti livelli di PTH la velocità di conduzione nervosa appare significativamente ridotta rispetto a coloro che presentano livelli normali o solo lievemente elevati.

Una conseguenza dell'IRC è l'iperkaliemia; questa alterazione elettrolitica è causa nei pazienti uremici di uno stato di depolarizzazione cronica del potenziale di membrana del neurone incrementando così la sua eccitabilità; in seguito a trattamento dialitico il potenziale di membrana si normalizza.

Il mantenimento dei livelli di kaliemia nei limiti di norma tra una seduta dialitica e la successiva permette di ridurre l'incidenza e la severità della neuropatia uremica.

## CARATTERISTICHE ANATOMO-PATOLOGICHE

Si osserva sia degenerazione assonale che demielinizzazione.

La demielinizzazione si verifica a livello di quelle fibre che già presentano segni di degenerazione assonale → disordine primariamente assonale, la demielinizzazione è secondaria.

Sono coinvolte prevalentemente le grosse fibre mieliniche.

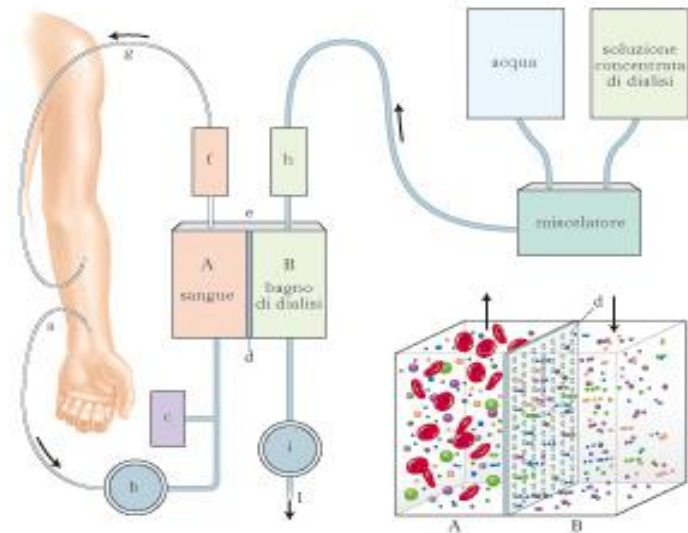
- NEUROFISIOLOGIA

Rallentamento della velocità di conduzione in assenza di blocchi di conduzione.

Anomalie subcliniche della conduzione nervosa sono rilevate in pressoché tutti i pazienti in dialisi ma non sono predittive di sviluppo di una neuropatia sintomatica.

Non risulta indicato uno screening neurofisiologico nel paziente dializzato asintomatico per neuropatia; né è necessario il follow-up neurofisiologico nel paziente con neuropatia, il modo migliore per valutare l'evoluzione della malattia è l'esame obiettivo.

# DIALISI



Dopo l'inizio dell'emodialisi, i sintomi e i segni di neuropatia possono stabilizzarsi o addirittura migliorare.

Non è stata dimostrata una maggiore efficacia dell'emodialisi rispetto alla dialisi peritoneale o viceversa per quanto riguarda il trattamento della neuropatia uremica.



# TRAPIANTO RENALE

Dopo trapianto renale si osservano due distinte fasi di recupero della neuropatia:

Prima fase: rapido miglioramento clinico ed incremento nella velocità di conduzione nervosa (pochi giorni); dovuta alla rimielinizzazione

Seconda fase: recupero più lento, correlato alla rigenerazione.

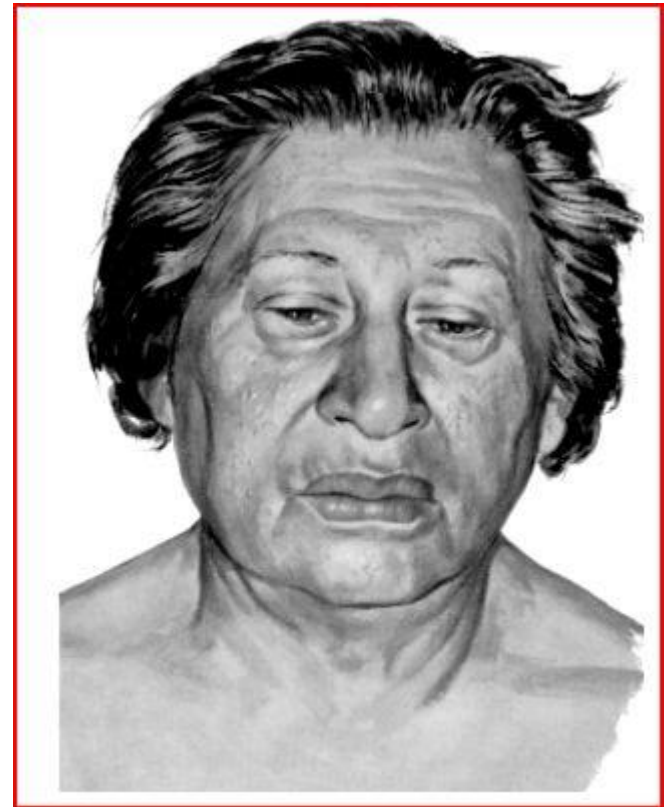
È possibile un recupero completo nell'arco di 6-12 mesi; permangono sequele solo nei pazienti con neuropatia severa.

# NEUROPATIA TIROIDEA

Più frequente in pazienti con mixedema di lunga data

Mixedema → sd caratteristica dell'insufficienza tiroidea; deposizione di glicosaminoglicani, acido ialuronico e mucopolisaccaridi nel tessuto sottocutaneo con edema del derma.

Raramente l'ipertiroidismo può essere associato a polineuropatia.



# Manifestazioni cliniche

## Polineuropatia cronica sensitivo motoria assonale

- Indebolimento e torpore di piedi, gambe e mani
- Perdita dei riflessi
- Riduzione della sensibilità tattile, della pallestesia e chinestesia
- Ipostenia distale degli arti
- Raramente si hanno manifestazioni neuropatiche gravi

## Sd del tunnel carpale

L'ipotiroidismo si associa ad un'aumentata incidenza e prevalenza di sd del tunnel carpale.

Secondo Karne e collaboratori, la presenza di questo disturbo sembra correlare in maniera indipendente con l'incremento del BMI in pazienti ipotiroidei, non correla invece con genere, età, durata di malattia, livelli di TSH, eziologia dell'ipotiroidismo e terapia ormonale sostitutiva.

- **PATOGENESI**

Diversi studi hanno mostrato un danno ischemico microvascolare in corso di patologia tiroidea, simile a quello in corso di diabete.

- **ALTERAZIONI ANATOMO-PATOLOGICHE**

L'alterazione più precoce è l'infiltrazione edematosa proteica dell'endonevrio e perinevrio (deposito di mucopolissacaridi).

Si associano segni di demielinizzazione segmentaria e al microscopio elettronico sono stati segnalati aumento del glicogeno e dei mucopolisaccaridi acidi con accumulo di aggregati di glicogeno e corpi laminari citoplasmatici nelle cellule di Schwann.

- NEUROFISIOLOGIA

Velocità di conduzione nervose rallentate.

- LIQUOR

Iperproteinorrachia fino a 100 mg/dl dovuta a incremento delle proteine sieriche che si verifica negli stati di ipotiroidismo.

- TERAPIA

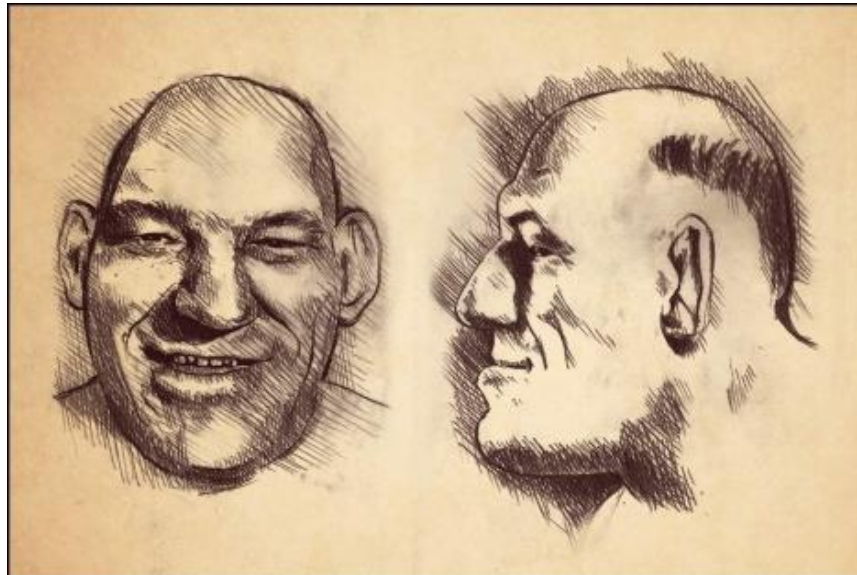
Il trattamento ormonale sostitutivo porta a miglioramento soggettivo della sintomatologia e a scomparsa dei segni di neuropatia.

# ACROMEGALIA e NEUROPATIA

- Sindrome da intrappolamento nervoso → in più del 50% dei pazienti con acromegalia
- Polineuropatia → parestesie e ipotrofia dei muscoli distali degli AAll

I nervi appaiono ingranditi per ipertrofia dei tessuti endoneurale e perineurale.

Nei casi di estremo gigantismo è riportata grave polineuropatia, talvolta associata ad articolazioni di Charcot.



Grazie