

POLINEUROPATIE IN CORSO DI MALATTIE REUMATOLOGICHE O NEUROPATIE VASCULITICHE

Dott.ssa Sabrina Rossi

Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università di Ferrara

Anno Accademico 2015 - 2016

DEFINIZIONI

VASCULITI : Le vasculiti comprendono molteplici quadri patologici a carattere sistemico e multiorgano caratterizzati da fenomeni flogistici e necrotici a carico della parete dei vasi ematici e nel distretto perivascolare, con un secondario danno ischemico ai tessuti coinvolti.

NEUROPATIE VASCULITICHE (NV): Le neuropatie vasculitiche si verificano quando sono colpiti i vasa nervorum sono colpiti con impedimento all'afflusso di sangue e conseguente necrosi ischemica del tessuto nervoso.

CLASSIFICAZIONE

Vengono classificate in:

1. Neuropatie vasculitiche *sistemiche* primarie 50 %
2. Neuropatie vasculitiche *sistemiche* secondarie
3. Neuropatie vasculitiche *NON sistemiche*: localizzate a un singolo organo o tessuto senza successiva progressione alla malattia sistemica. Possono interessare potenzialmente tutti gli organi 21 %
 1. Sistema nervoso periferico
 2. Cute
 3. Reni
 4. Occhi
 5. Muscoli
 6. Cuore
 7. Polmoni
 8. Cuore
 9. Tratto gasatrountestinale

EPIDEMIOLOGIA

F > M, età media di esordio 60%

Le neuropatie vasculitiche sono rare perché le vasculiti sistemiche stesse sono malattie infrequenti.

È un importante fattore di disabilità negli anziani: fino al 23 % dei pazienti ne è affetto – sia NV sistemiche che isolate

- Vasculiti sistemiche più frequentemente associate a neuropatia:
 - Poliarterite nodosa (PAN): NV nel 60% dei casi.
 - Artrite reumatoide
 - Churg strauss: NV nel 65 -70% dei casi.
 - Lupus erythematosus sistemico: 10% dei casi.

VASCULITI SISTEMICHE

Le vasculiti sistemiche primarie vengono di solito classificate a seconda delle *dimensioni* dei vasi colpiti prevalentemente

Le vasculiti che colpiscono i *piccoli o medi vasi* spesso coinvolgono il SNP. E' invece raro il coinvolgimento neuropatico nelle vasculiti dei larghi vasi come nell'arterite a cellule giganti.

EZIOPATOGENESI DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

LESIONI ELEMENTARI DEL NERVO PERIFERICO

- lesioni a carico dell'assone
 - alterazioni METABOLICHE che interessano tutto il neurone periferico che si manifestano spesso nelle proiezioni distali dell'assone → *dying back neuropathy*
 - Degenerazione walleriana
- lesioni a carico della mielina → di solito hanno cause GENETICHE o INFIAMMATORIE, oppure sono secondarie al danno assonale
- Lesioni a carico dell'**interstizio** (epinevrio, perinevrio oppure endonevrio):
 - AMILOIDOSI
 - **VASCULITE**
 - INFEZIONI

STRUTTURA DEL NERVO

Endonervio

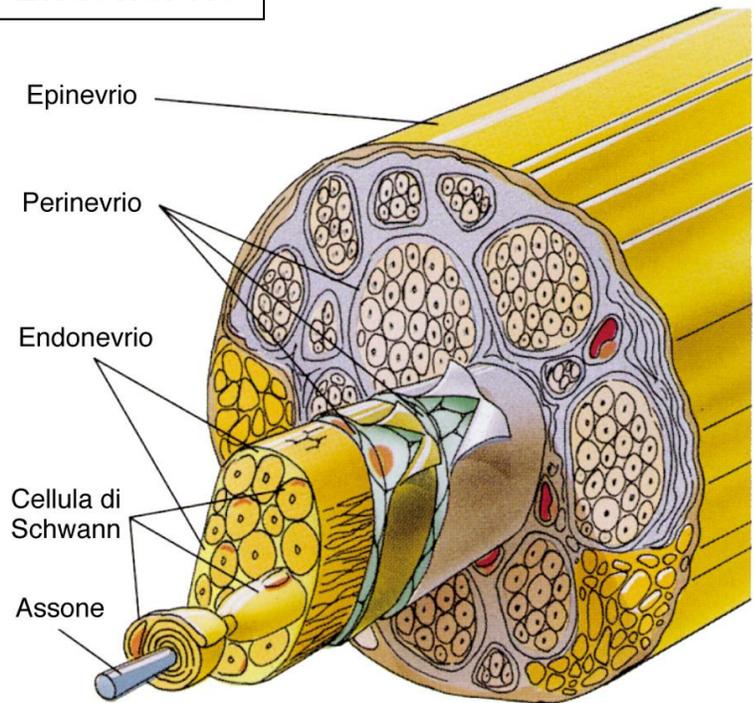
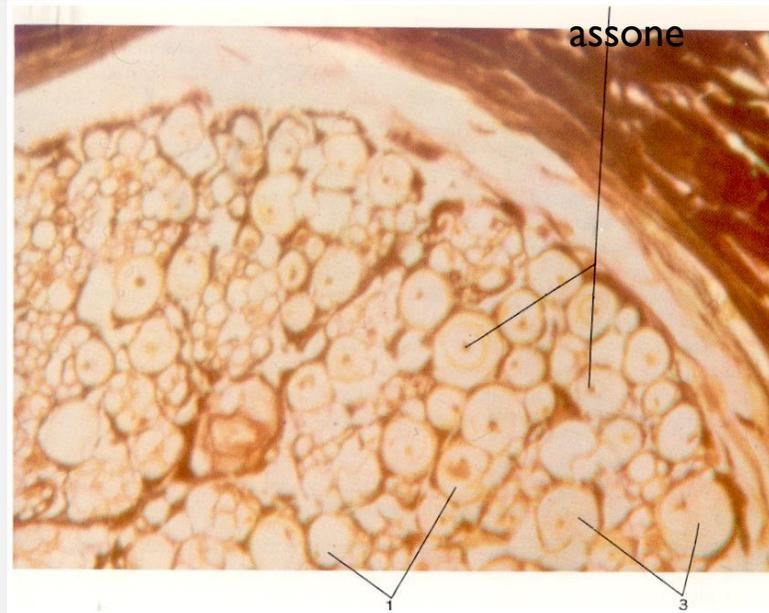


Figura 9-22

Perinervio: strati di cellule epitelioidei perimetrali dotate di tight junction su sottile strato di connettivo denso. Funge da barriera emato-neurale.

Epinervio: guaina esterna di tessuto fibroso denso contenente i **vasa nervorum**



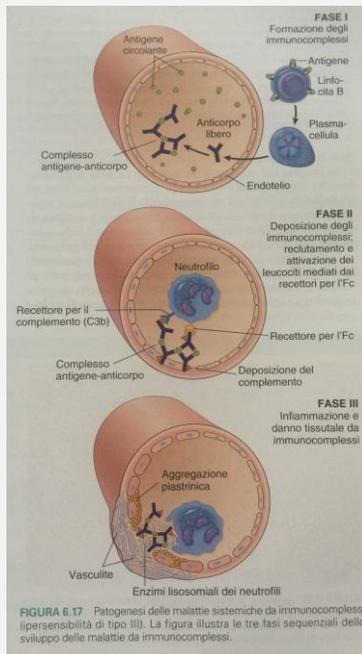
EZIOPATOGENESI DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

Le arterie che irrorano il nervo seguono una direzione parallela al decorso del nervo stesso e sono estesamente **anastomizzate** tra di loro. Dalle arterie dell'epinevrio si distaccano a livelli multipli le collaterali che penetrano all'interno dei singoli fascicoli, si anastomizzano riccamente tra loro e danno origine a una rete di capillari tra loro comunicanti. Questa organizzazione garantisce una **buona capacità di supplenza** nei processi di vasculiti sistemiche.

EZIOPATOGENESI DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

Ipersensibilità del III tipo

Precipitazione di immunocomplessi nella parete dei vasa nervorum



Ipersensibilità del IV tipo

Vasculiti associate a ipersensibilità mediata da cellule T cd4 e cd8

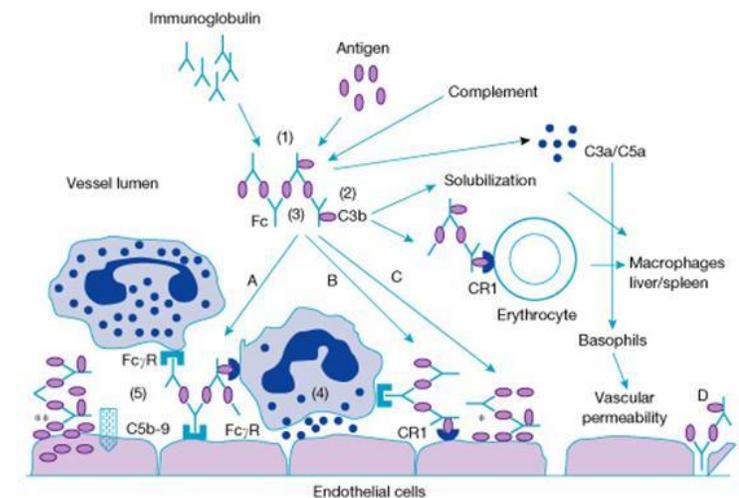
Ipersensibilità del II tipo

Anticorpi diretti contro antigeni che sono i costituenti (principalmente enzimi) dei granuli primari dei neutrofili, dei lisosomi dei monociti e delle cellule endoteliali.

base all'antigene bersaglio sono distinti in

- * anti mieloperossidasi (p-anca)
- * anti preotenasasi 3 (c-anca)

Malattia autoimmune. Meccanismi possibili



EZIOPATOGENESI DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

Ipersensibilità del III tipo

Ipersensibilità del IV tipo

Ipersensibilità del II tipo

Precipitazione di immunocomplessi nella parete dei vasa nervorum

Anticorpi diretti contro i costituenti (principalmente enzimi) dei granuli primari dei neutrofili, dei lisosomi dei monociti e delle cellule endoteliali.

In base all'antigene bersaglio sono distinti in
* anti mieloperossidasi (p-anca)
* anti preotainasi 3 (c-anca)

Danno vascolare immunomediato

Danno diretto dei vasi in seguito a infezione

Vasculite acuta necrotizzante

VASCULITE ACUTA NECROTIZZANTE

infiltrati trasmurali di cellule
infiammatorie nella parete arteriose

necrosi della parete vasale

Necrosi fibrinoide

Emorragia intramurale

trombosi

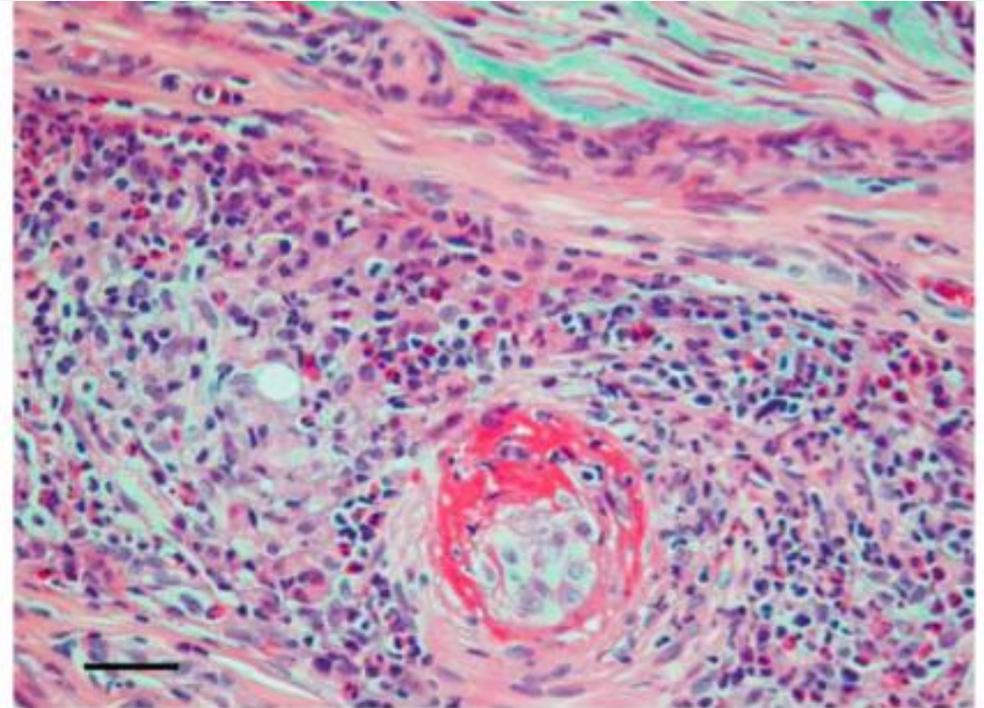


Fig. 1 Longitudinal section of a superficial peroneal nerve biopsy specimen showing necrotizing arteritis of an epineurial artery with focal fibrinoid necrosis, transmural inflammatory infiltrate with a high proportion of eosinophilic polymorphonuclear cells. The patient had mononeuritis multiplex in the context of polyarteritis nodosa. H & E staining. Bar: 50 μ m

VASCULITE ACUTA NECROTIZZANTE

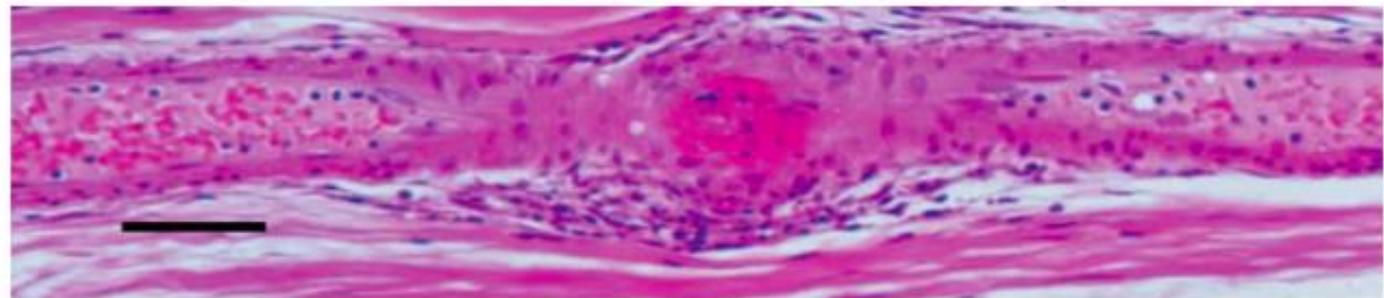
infiltrati trasmurali di cellule
infiammatorie nella parete arteriose

necrosi della parete vasale

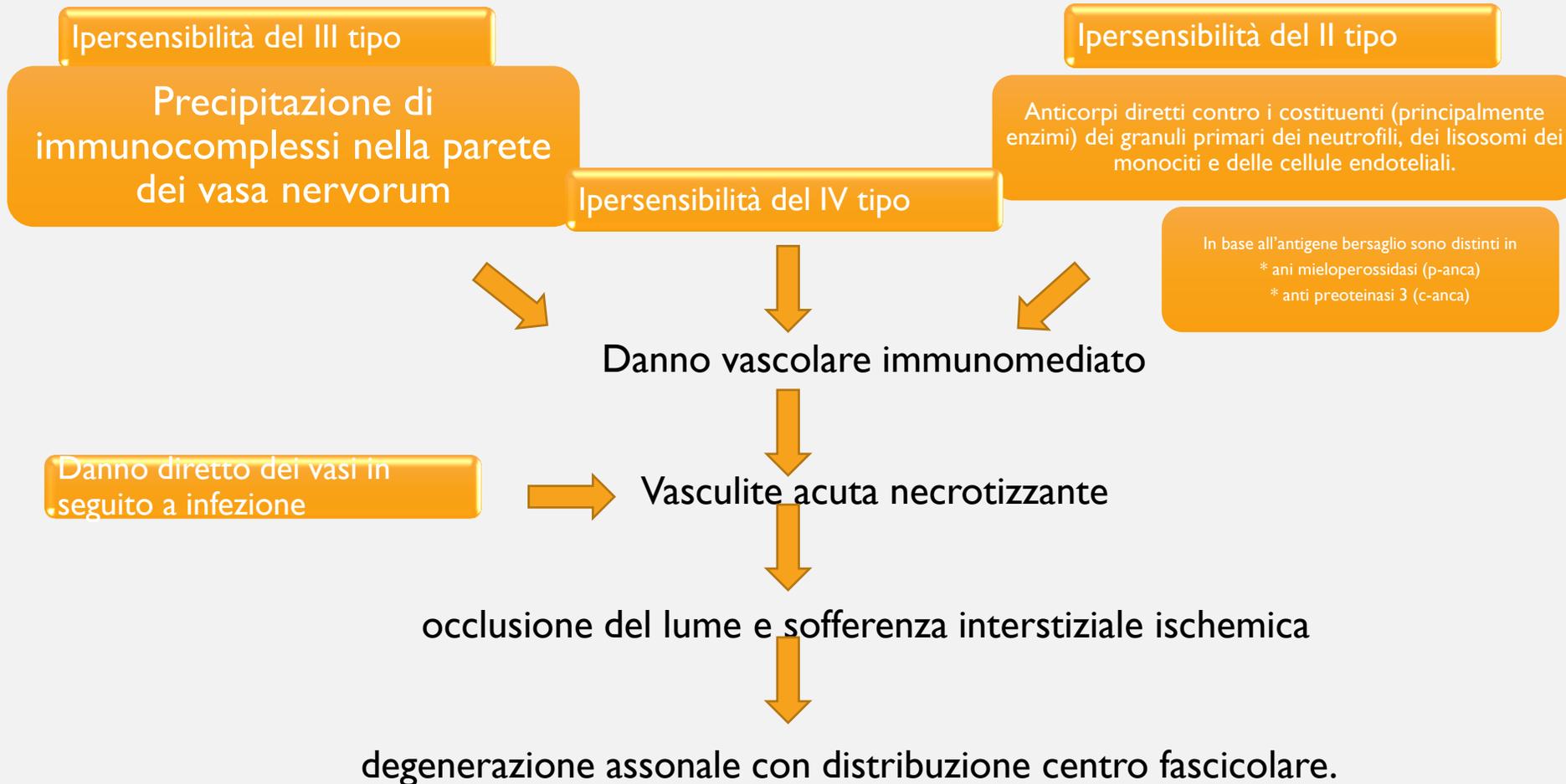
Necrosi fibrinoide.

Emorragia intramurale

trombosi



EZIOPATOGENESI DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE



DEGENERAZIONE ASSONALE CON DISTRIBUZIONE CENTRO FASCICOLARE.

- Gli assoni sono più vulnerabili all'ischemia rispetto alle cellule di Schwann, perineurali e i fibroblasti → necrosi di singole fibre o infarto ischemico del fascicolo nervoso.
- Distribuzione dell'ischemia: siccome ogni fascicolo nervoso è supplito dal più arteriole, la degenerazione di fibre ha una distribuzione settoriale all'interno del fascicolo, realizza cioè **quell'aspetto di degenerazione per piccoli focolai nell'area fascicolare**, aspetto questo molto importante per la diagnosi di neuropatia ischemica
 - Nella parte prossimale del nervo si vede la necrosi **centrofascicolare**,
 - nella parte distale diventa **multifocale** perchè le parti di tali dei neuroni si mescolano.

Questo aspetto è importante per fare diagnosi di neuropatia ischemia quando la sezione esaminata non contiene arterie coinvolte nel processo infiammatorio

DEGENERAZIONE ASSONALE CENTROFASCICOLARE

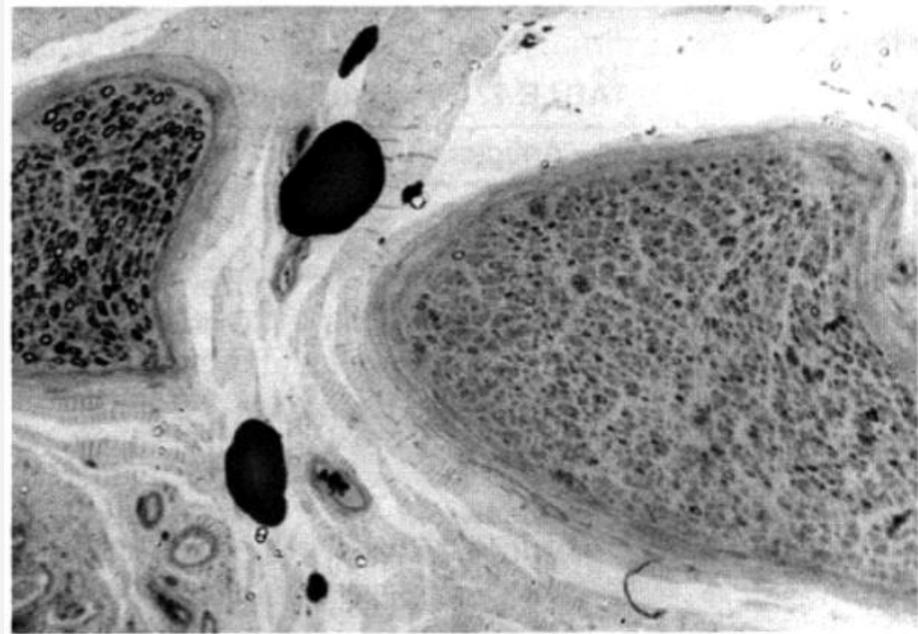


FIG. 4. Superficial peroneal nerve specimen from patient with rheumatoid vasculitis and vasculitic neuropathy showing marked asymmetry in the degree of myelinated fiber loss. The fascicle on the right demonstrates severe myelinated fiber loss, whereas that on the left is less affected (epoxy resin-embedded, toluidine blue stained, $\times 450$).

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

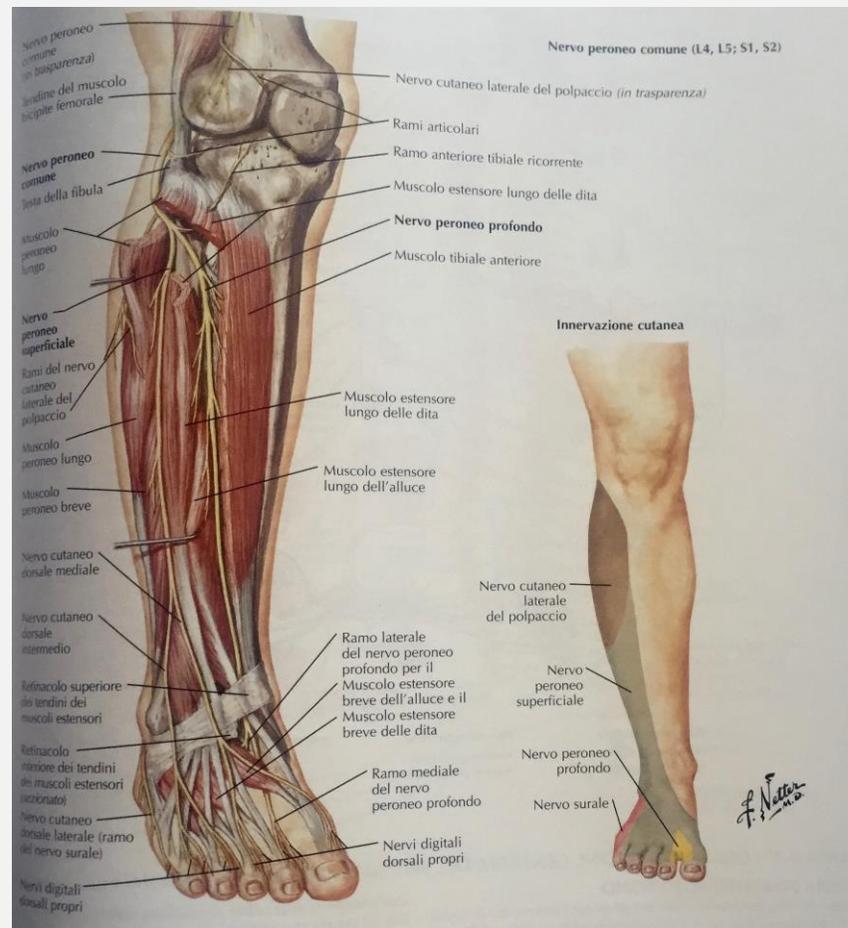
MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE

- **Multineuropatia sensitivo-motoria**

- Esordio acuto o subacuto con deficit neurologico severo
- Deficit sensorio-motorio improvviso associato a dolore
- Territorio di uno o più nervi, distribuzione asimmetrica, soprattutto AAll e distale
- Coinvolgimento cranico frequente nelle WG e nella SCC
- Meno frequentemente: deficit puramente sensitivo, neuropatia a piccole fibre, disfunzioni autonome
- Guarigione richiede mesi. Comune è il dolore residuo e può essere difficile distinguerlo da una ricaduta di neuropatia
- **STORIA NATURALE**
 - Lenta progressiva specie negli anziani
 - lenta progressiva con successiva stabilizzazione
 - andamento monofasico
 - andamento fulminante evolve in settimane – mesi (simil SGB).
 - intermitto-remittente anche con anni liberi da malattia

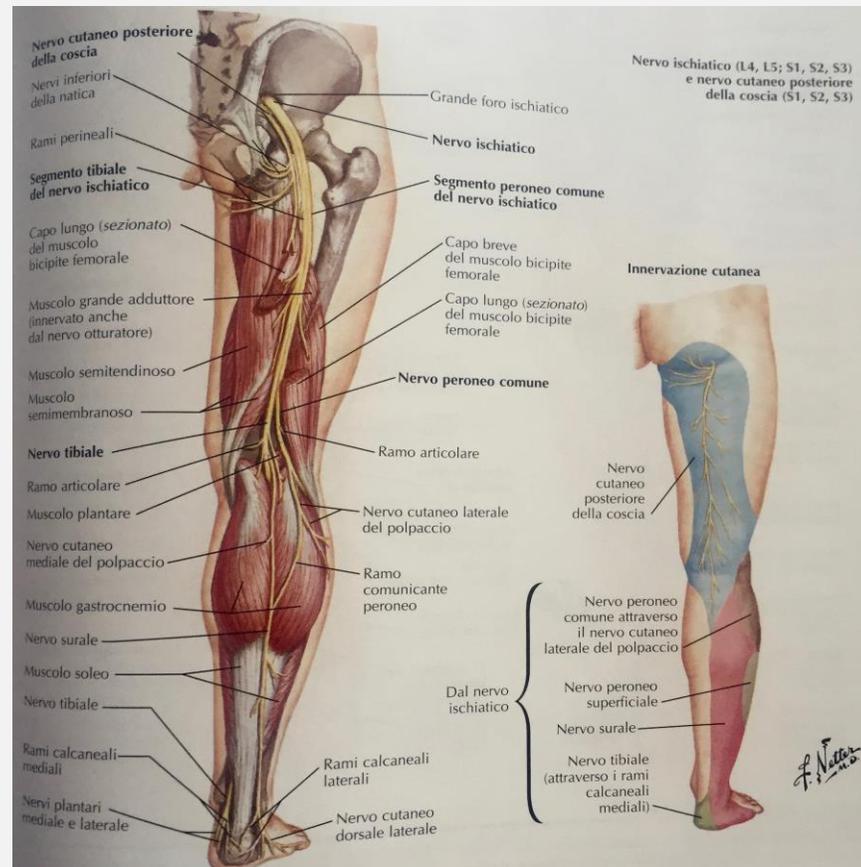
MULTINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA

N. peroneale: unilateralmente nel 27%,
bilateralmente nel 30%



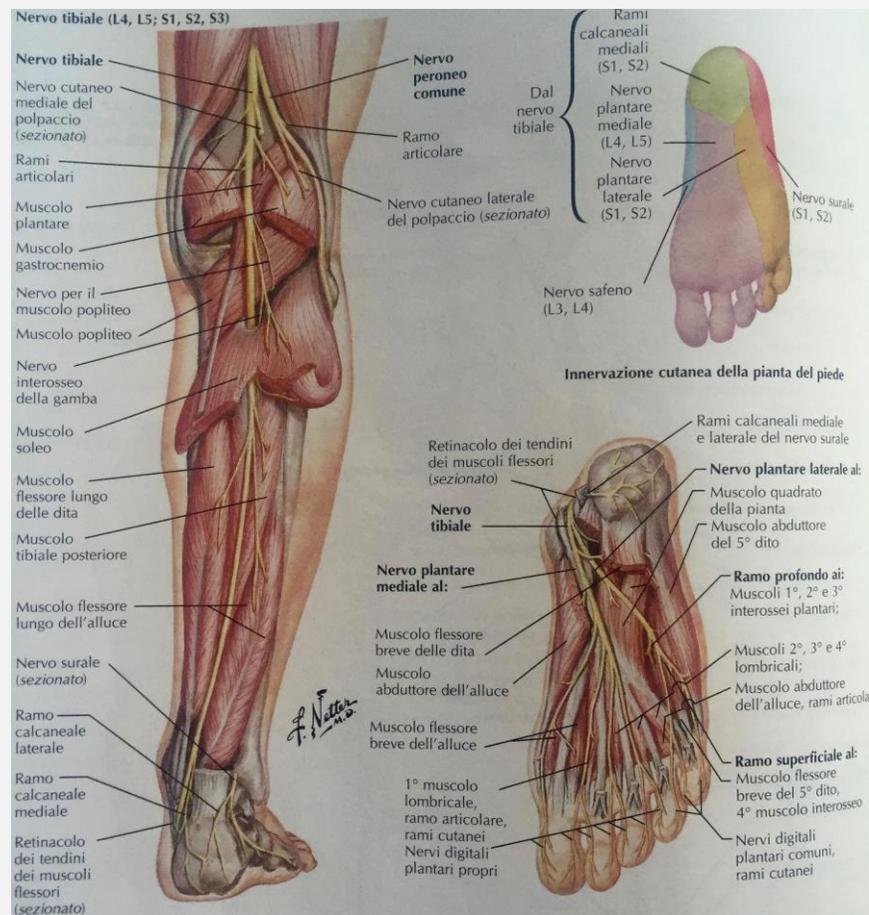
MULTINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA

N. surale



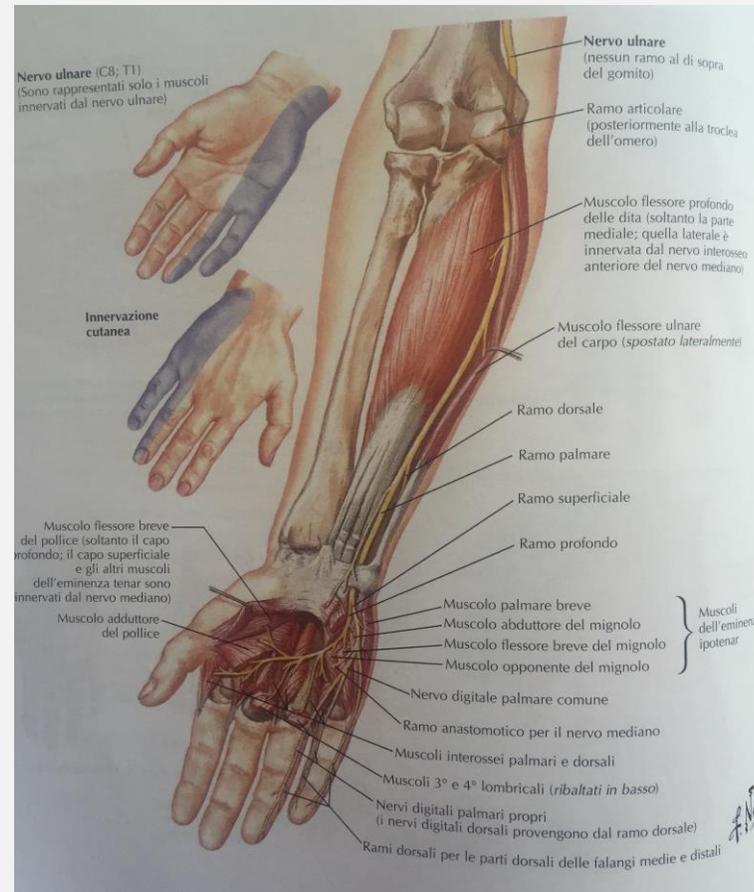
MULTINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA

N. tibiale



MULTINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA

Arti superiori: i nervi più coinvolti sono, in ordine: n. ulnare → mediano → radiale



MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE: VARIANTI CLINICHE

- **Radicolo-plessopatia lombosacrale diabetica o amiotrofia diabetica**

- È una variante *localizzata* distinta che si verifica nell'1% dei diabetici
- Tipica dei pazienti diabetici, di solito > 50 anni, anche in caso di buon compenso glicemico (rari casi nei non diabetici)
- Clinica
 - Nel 90 % arti inferiori. I distretti prossimali sono più comunemente coinvolti dei distali (ileopsoas, quadricipite f. e adduttori)
 - Clinica prima unilaterale poi diffonde bilateralmente nel 90%.
 - Esordisce acutamente con dolore all'anca o alla coscia
 - Nei giorni successivi compare ipostenia e ipotrofia
 - Scarso deficit di sensibilità
 - Spesso i pazienti perdono peso
- Storia naturale: miglioramento spontaneo. Clinica progredisce per settimane o mesi poi si stabilizza e spontaneamente si riduce. E' comune che residui: debolezza, amiotrofia, deficit di sensibilità e areflessia del ROT rotuleo. Può recidivare controlateralmente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE: VARIANTI CLINICHE

- **Radicolo-plessopatia NON diabetica**
 - rara
 - Sindrome analoga. Differisce perché:
 - Colpisce i non diabetici
 - È progressiva
 - Più spesso lombosacrale, raramente coinvolgimento brachiale plesso brachiale

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE NEUROPATIE VASCULITICHE: VARIANTI CLINICHE

- **Neuropatia vasculitica associata a coinvolgimento cutaneo**
 - Spesso si tratta di una forma frusta della PAN, con esclusivo coinvolgimento di cute, muscoli e nervi
 - Lesioni cutanee agli AAll: noduli dolorosi che possono ulcerare; livedo reticularis; lesioni bollose; orticaria.
 - Multineuropatia con la stessa distribuzione delle lesioni cutanee

MANIFESTAZIONI CLINICHE DI TUTTE LE VASCULITI SISTEMICHE

- *Sintomi generali*, per lo stato infiammatorio: malessere, astenia, perdita di peso, febbre
- *interessamento multisistemico*:
 - cutaneo (quasi sempre presente!)—> porpora e petecchie. Sono lesioni di natura emorragica
 - articolare —> dolori articolari
- *sintomi d'organo specifici*
 - manifestazioni neurologiche (multineuriti)
 - insufficienza renale acuta (GN necrotizzante con crescents)
 - insufficienza respiratoria acuta (alveolite emorragica)
 - manifestazioni gastroenteriche (colite ischemica)
 - manifestazioni cardiologiche (sindromi coronariche)

CLASSIFICAZIONE

Vengono classificate in:

1. Neuropatie vasculitiche *sistemiche* primarie.
2. Neuropatie vasculitiche *sistemiche* secondarie
3. Neuropatie vasculitiche *NON sistemiche*: localizzate a un singolo organo o tessuto senza successiva progressione alla malattia sistemica, come ad esempio il SNP

21 %

CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI PRIMARIE E SECONDARIE IN BASE ALLA GRANDEZZA DEI VASI MAGGIORMENTE COINVOLTI (JENNETTE ET AL . 1994; JENNETTE AND FALK 1997)

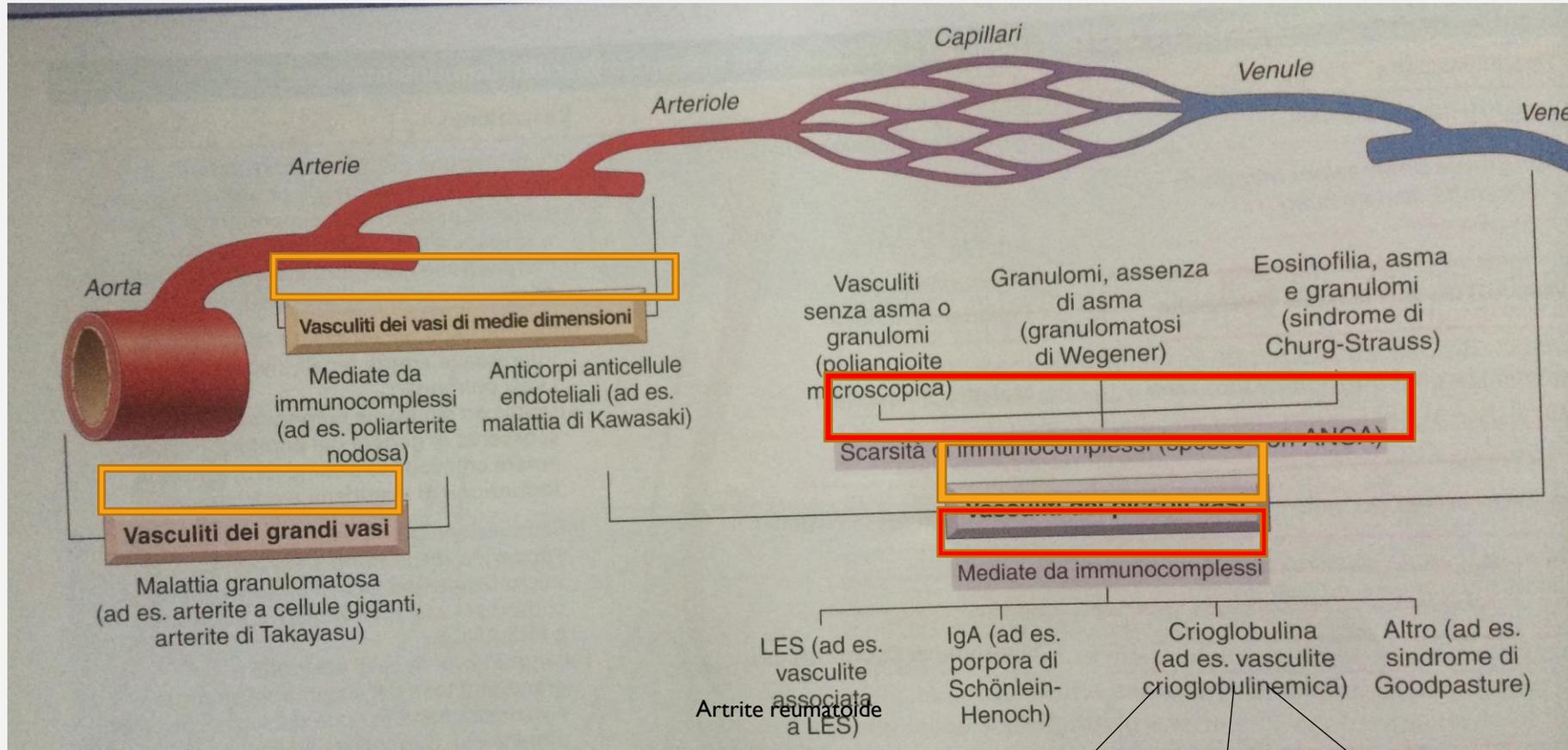


FIGURA 11.22 Rappresentazione schematica dei siti vascolari tipici interessati nelle forme di vasculite più comuni, nonché delle presunte eziologie. ANCA, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili; LES, lupus eritematoso sistemico. (Modificato da Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:10, 2007)

15% tipo I: IgM monoclonali - da sd linfoproliferative
 60% tipo II: IgM come FR e IGG policlonali
 - macroglobulinemia
 - Connettiviti
 - Infezioni batteriche e virali
 30% III tipo: policlonali

VASCULITI SISTEMICHE

Prevalente coinvolgimento dei grandi vasi (*aorta e sue maggiori diramazioni*)

- arterite a cellule giganti

Prevalente coinvolgimento dei medi vasi (*arterie muscolarizzate di calibro intermedio*):

- Poliarterite nodosa (PAN)

Prevalente coinvolgimento dei piccoli vasi (*arteriole, capillari e venule*)

- non associati a IC; pauciimmuni. Spesso anca +.
 - Infiammazioni granulomatosi
 - granulomatosi di Wegener c-anca
 - Churg Strauss p-anca
 - Infiammazione non granulomatosa: poliangiite microscopica
- associati a IC
 - Porpora Schonlein Henoch. vasculite da IgA
 - vasculite crioglobulinemica essenziale

Primarie

- vasculite crioglobulinemica secondaria (HCV, connettivite, malattie linfoproliferative)
- vasculite associate a malattie del connettivo
 - Artrite reumatoide
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Sindrome di Sjogren
 - Sclerodermia
 - Dermatomiosite
 - Connettivite mista
- vasculite da immunocomplessi indotti da agenti esogeni come farmaci o tossici
- vasculite da immunocomplessi indotti da agenti infettivi (HBV, HCV, CMV, Lebbra, Lyme, HTLV-I)
- Vasculite legata alla sarcoidosi
- Malattia di Bechet
- vasculite paraneoplastica
- Vasculite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale
- vasculite cutanea leucocitoclastica
- Sindrome di Goodpasture
- Malattia da siero
- Vasculite ANCA-associata indotta da farmaci

Secondarie

VASCULITI SISTEMICHE PRIMARIE

POLIARTERITE NODOSA

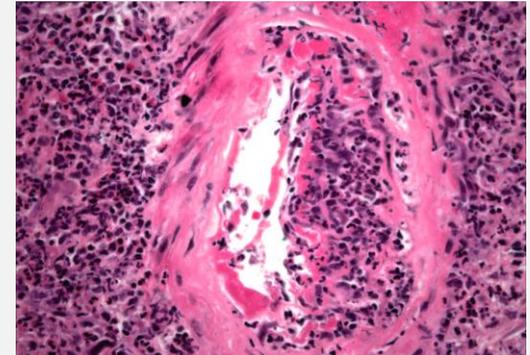
- interessamento di arterie di medio e piccolo calibro della **cute e degli organi interni**,
- si connota per formazione di caratteristici **microaneurismi**
- può associarsi a tumori (mixoma atriale, leucemia, linfomi, ...) → paraneoplastica
- si diagnostica in base a elementi clinici ed istologici (biopsia di una piccola arteria) o anche su arteriografia selettiva
- si tratta con corticosteroidi da associare eventualmente a ciclofosfamide. In presenza di forme virali sono utili la plasmaferesi, la vidarabina e l'interferone

POLIARTERITE NODOSA

Presenza di almeno 3 criteri tra:

- Perdita di peso > 4 Kg
- Dolore muscolare,astenia
- Livedo reticularis
- Mono o multineuropatia
- Dolore testicolare
- P diast > 90 mmHg
- IRA
- Arteriografia anomala
- Biopsia arteriosa
- HBSAg/HCV

PMN



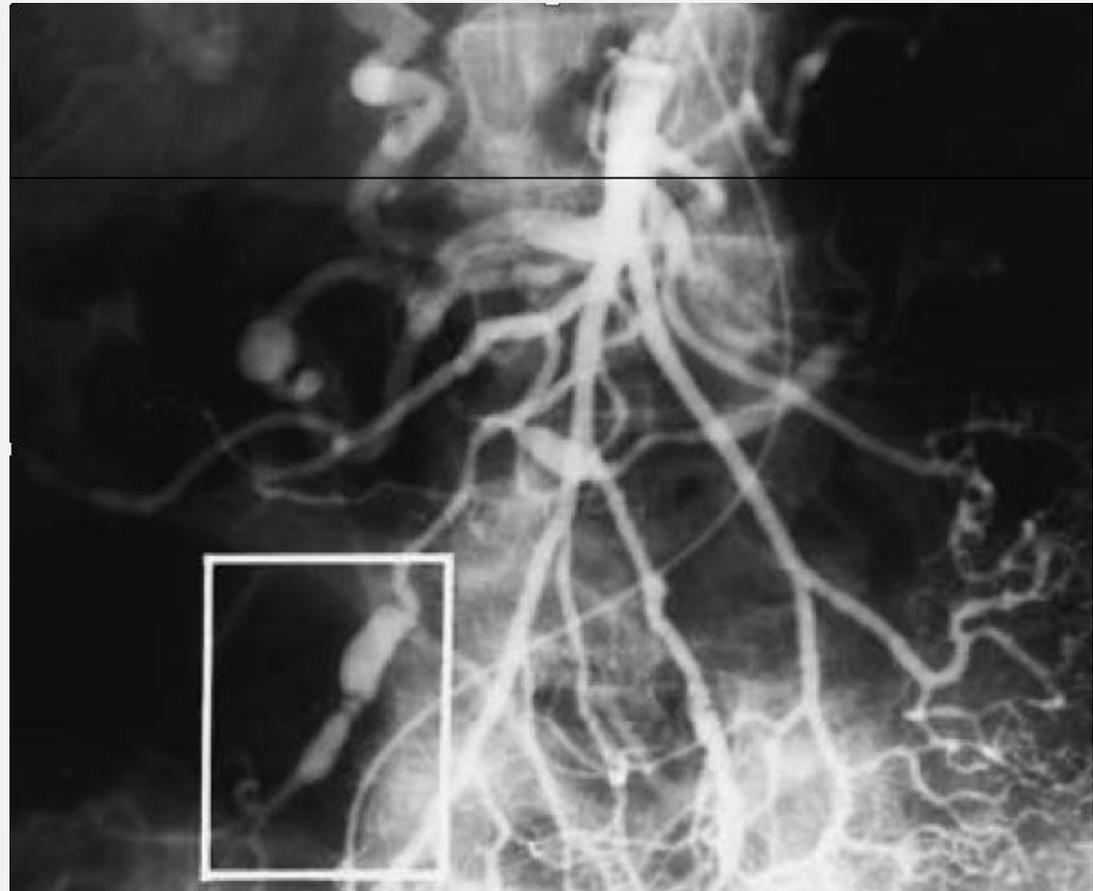
POLIARTERITE NODOSA

- Livedo reticularis
 - È la più comune manifestazione non neurologica



POLIARTERITE NODOSA

- Dilatazioni aneurismatiche all'angiografia mesenterica



POLIARTERITE NODOSA

- La neuropatia può essere una manifestazione singola isolata o nel contesto di malattia sistemica. Colpisce fino al 50% dei pazienti con PAN

VASCULITI PAUCIMMUNI

VASCULITE DI CHURG-STRAUSS

p -anca

sensibilità del nel 50%

granulomi più piccoli con infiltrato eosinofilo

- **Prodromica:** malattia atopica (rinite, asma incurabile, infiltrati polmonari migranti) che può durare mesi o anni
- **Eosinofilia ematica e tissutale**
- **Fase vasculitica:** vasculite necrotizzante di polmone, cuore, cute, nervi periferici. Poco coinvolti i reni

GRANULOMATOSI DI WEGENER

Patogomonico

C -anca

Istologia: granulomi

- **Triade**
 - Tratto respiratorio superiore: rino- sinusite cronica, ulcere orali
 - tratto respiratorio inferiore: alveolite emorragica
 - Rene → GN rapidamente progressiva

VASCULITI PAUCIMMUNI

VASCULITE DI CHURG-STRAUSS

p -anca

- Neuropatia si sviluppa nella maggioranza dei casi (65%) e può essere la caratteristica iniziale nel 20 - 65% dei casi. Spesso coinvolgimento dei nervi cranici (2°,3°,5°,6°,7°)

GRANULOMATOSI DI WEGENER

C -anca

- Neuropatia nel 40% dei casi e caratteristica iniziale nel 25% dei casi. Spesso coinvolgimento dei nervi cranici.

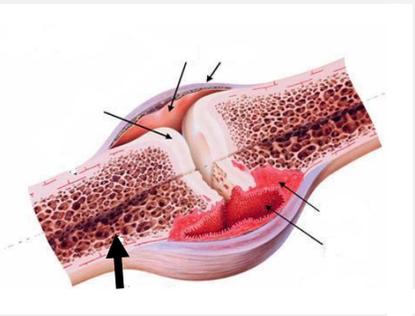
Deformità a sella del naso e lesione del VI in granulomatosi di Wegener



VASCULITI SISTEMICHE SECONDARIE

ARTRITE REUMATOIDE (AR)

- Malattia infiammatoria cronica che colpisce le articolazioni diartrodiali, anche se può potenzialmente coinvolgere ogni distretto dell'organismo.
- Bersaglio : sinovia
- Clinicamente: poliartrite (> 4 articolazioni) a distribuzione simmetrica, a carattere erosivo.
- AR è la seconda causa per frequenza di vasculite associata a multineuropatia. La presenza di vasculite necrotizzante peggiora l'outcome di questi pazienti.
- NV sia solo sensitiva distale simmetrica, che mononeuropatie multiple subacute Spesso anche s. del tunnel carpale.



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Table 311-3. The 1982 Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus, Updated 1997

1. Malar rash	<ul style="list-style-type: none"> Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences
2. Discoid rash	<ul style="list-style-type: none"> Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur
3. Photosensitivity	<ul style="list-style-type: none"> Exposure to UV light causes rash
4. Oral ulcers	<ul style="list-style-type: none"> Includes oral and nasopharyngeal, observed by physician
5. Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	<ul style="list-style-type: none"> Pleuritis or pericarditis documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria > 0.5 g/dl or >3+, or cellular casts
8. Neurologic disorder	<ul style="list-style-type: none"> Seizures without other cause or psychosis without other cause
9. Hematologic disorder	<ul style="list-style-type: none"> Hemolytic anemia or leukopenia (< 4000/cc) or lymphopenia (< 1500/cc) or thrombocytopenia (< 100,000/cc) in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	<ul style="list-style-type: none"> Anti-dsDNA, anti-Sm, and/or anti-phospholipid
11. Antinuclear antibodies	<ul style="list-style-type: none"> An abnormal titer of ANA by I-IF or equivalent assay at any point in time in the absence of drugs known to induce ANA

If 4 of these criteria are present at any time during the course of the disease, a diagnosis of SLE can be made with 98% specificity and 97% sensitivity

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Table 2. Neuropsychiatric syndromes observed in systemic lupus erythematosus

Central nervous system

- Aseptic meningitis
- Cerebrovascular disease
- Demyelinating syndrome
- Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
- Movement disorder (chorea)
- Myelopathy
- Seizure disorders
- Acute confusional state
- Anxiety disorder
- Cognitive dysfunction
- Mood disorder
- Psychosis

Peripheral nervous system

- Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
- Autonomic disorder
- Mononeuropathy, single/multiplex
- Myasthenia gravis
- Neuropathy, cranial
- Plexopathy
- Polyneuropathy

Nel 15% PNP distale sensitiva a lenta progressione talora demielinizzante o neuropatia pura delle piccole fibre

NEUROPATIE VASCULITICHE SECONDARIE A INFEZIONE

- HBV e HCV
 - Clinicamente simile a vasculiti primarie (PAN): l'80% dei pz con PAN associata a HBV hanno NV
 - Può essere associata a crioglobulinemia
- HTLVI → NV nel 7%
- HIV
- CMV

NEUROPATIE VASCULITICHE SECONDARIE A NEOPLASIE

- Raro
- NV a prognosi peggiore
- Linfoma a cellule T → Istologia: proliferazione angiocentrica dei linfociti T e conseguente necrosi del vaso e ischemia del nervo
- Carcinoma a piccole cellule del polmone
- Tumore renale
- Carcinoma colonrettale

NEUROPATIE VASCULITICHE *NON*
SISTEMICHE

NEUROPATIE VASCULITICHE *NON SISTEMICHE*

- Nel **21 %**
- Clinica:
 - Febbre e perdita di peso
 - Manifestazione clinica isolata: segni clinici di vasculite necrotizzante
 - assenza di segni **clinici** di coinvolgimento di altri organi
- Spesso biopsia di nervo + e biopsia muscolare + → a dimostrazione che ci possono essere lesioni vascolari clinicamente silenti anche al di fuori del tessuto nervoso
- **Apparente** neuropatia vasculitica localizzata
- Prognosi migliore rispetto alle forme sistemiche
- Eziopatogenesi poco chiara

DIAGNOSI

DIAGNOSI

- Una diagnosi di neuropatia vasculitica è importante perchè potenzialmente trattabile.
 - Clinica
 - Neurofisiologia
 - Esami di laboratorio
 - Biopsia

DIAGNOSI DIFFERENZIALE PER LE NEUROPATIE ACUTE/SUBACUTE MULTIFOCALI

Nonsystemic vasculitic neuropathy / M.P. Collins & M.I. Periquet

Table IV. Differential diagnosis of acute/subacute multifocal or asymmetric neuropathy.

- Vasculitic Neuropathies (see Table II)
- Other Inflammatory Conditions
 - Sarcoidosis
 - Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (Lewis-Sumner syndrome)
 - Neuralgic amyotrophy, brachial or lumbosacral
 - Multifocal variants of Guillain-Barre syndrome
 - Hypereosinophilic syndrome
 - Graft versus host disease
 - Hashimoto thyroiditis
- Infectious neuropathies
 - Leprosy
 - Lyme disease
 - Human immunodeficiency virus/cytomegalovirus
 - Human T-lymphotropic virus-I
 - Varicella Zoster Virus
 - Septicemia
- Genetic neuropathies
 - Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies
 - Hereditary neuralgic amyotrophy
 - Porphyria
 - Tangier disease
- Neuropathies related to malignancy
 - Direct neoplastic infiltration
 - Multifocal peripheral nervous system mass lesions
 - Lymphomatoid granulomatosis
 - Primary amyloidosis
- Other
 - Sensory perineuritis
 - Cholesterol emboli syndrome
 - Atrial myxoma
 - Intraneural hemorrhage (*e.g.*, hemophilia, leukemia, idiopathic thrombocytic purpura)

INDAGINI NEUROFISIOLOGICHE

Scopo:

- permettono di caratterizzare simmetria, distribuzione delle lesioni, sensitive e/o motorie, differenziando le forme demielinizzanti da quelle assonali, escludendo i casi di patologie primitivamente muscolari.
- Utile nel follow up
- Per scegliere il miglior nervo per la biopsia

INDAGINI NEUROFISIOLOGICHE

- Di solito si riscontra all'ENG un pattern primitivamente **assonale, sensitivo-motorio, multifocale**.
 - ↓ ampiezze dei MAP e dei SAP
 - velocità di conduzione normali o lievemente ridotte
 - latenze normali o lievemente aumentate
 - Normale latenza dell'onda F o lievemente aumentata
 - Possibili pseudo-blocchi di conduzione
 - Rari segni di demielinizzazione ischemia indotta parziale motoria con blocchi di conduzione
 - Blocchi di conduzioni → malattie demielinizzanti da intrappolamento o autoimmuni.
- EMG a distribuzione territoriale multifocale segni di denervazione parziale → potenziali di fibrillazione

ESAMI DI LABORATORIO

Scopi:

1. Individuare danno d'organo non neurologico
2. Misurare il grado di infiammazione sistemica
3. Individuare la causa della neuropatia vasculitica

TABLE 6. Laboratory studies in patients with suspected vasculitic neuropathy

Test	Associated conditions
<i>Nonspecific measures of inflammation and organ involvement</i>	
Complete blood count	Anemia: all systemic vasculitides ~40–50% Leukocytosis: all systemic vasculitides ~70% Thrombocytosis: all systemic vasculitides 40–65%
Erythrocyte sedimentation rate	Mild ↑ in ~60% of isolated PNS vasculitis; marked ↑ in ~85% of all systemic vasculitides
Chemistry panel	↑ BUN, creatinine: renal involvement ↑ LFTs: liver involvement; hepatitis ↑ Glucose: diabetes mellitus
Urinalysis	Proteinuria, hematuria, RBC casts: renal involvement or underlying connective tissue disease/malignancy
Chest films	Pulmonary involvement, sarcoidosis, malignancy, or lymphoproliferative lesions
Antinuclear antibody (ANA)	(+)>90% connective tissue diseases; ~30% systemic and ~20% nonsystemic vasculitis
Serum complements	↓ in >60% SLE, RV, EMC, Sjögren's; ~25% classic PAN
Rheumatoid factor	(+) >90% RV, EMC; 40–60% Wegener's, Sjögren's, PAN, MPA, CSS
<i>More specific studies frequently useful</i>	
Cryoglobulins	(+) in EMC/hepatitis C, plasma cell dyscrasias, lymphoproliferative disorders, PAN, connective tissue diseases, hepatitis B, other chronic infections
Eosinophil count	↑ in CSS (>>MPA, PAN), eosinophilia-myalgia syndrome, eosinophilic fasciitis, hypereosinophilic syndrome, some infections and drug reactions
Protein immunofixation, electrophoresis	Monoclonal protein: plasma cell dyscrasia, lymphoma, leukemia
Anti-dsDNA	(+) in SLE
Anti-Ro and -La	(+) in SLE and Sjögren's syndrome
Anti-Sm	(+) in SLE
Anti-Sc 70 and -centromere	(+) in scleroderma
Hepatitis B serologies	Surface antigen (+) in hepatitis B-associated PAN
Hepatitis C serology or RNA	(+) circulating antibodies and/or RNA in hepatitis C-associated EMC
Glycosylated hemoglobin	↑ in diabetes mellitus
<i>More specific studies obtained selectively</i>	
HIV serology	(+) in HIV infection, CMV multifocal neuropathy
HTLV-I serology	(+) in HTLV-I infection
Lyme serology	(+) in Lyme disease
cANCA (anti-proteinase 3)	(+) in Wegener's >> MPA, CSS (pANCA is too nonspecific to be useful)
Serum angiotensin-converting enzyme	↑ in sarcoidosis (leprosy, chronic hepatitis, lymphoma, diabetes, RV, scleroderma)

BUN, blood urea nitrogen; cANCA, classic antineutrophil cytoplasmic autoantibody; CSS, Churg-Strauss syndrome; EMC, essential mixed cryoglobulinemia; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; LFTs, liver function tests; MPA, microscopic polyangiitis; PAN, polyarteritis nodosa; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibody; PNS, peripheral nervous system; RV, rheumatoid vasculitis; SLE, systemic lupus erythematosus; HTLV-I, human T-cell lymphotropic virus type I; RBC, red blood cell.

I tumori sono una causa rara di NV

Indagini laboratoristiche, marker neoplastici, BOM e imaging di screening per neoplasie andrebbero eseguite solo se ci sono elementi clinici, anamnestici o laboratoristici che lo suggeriscono.

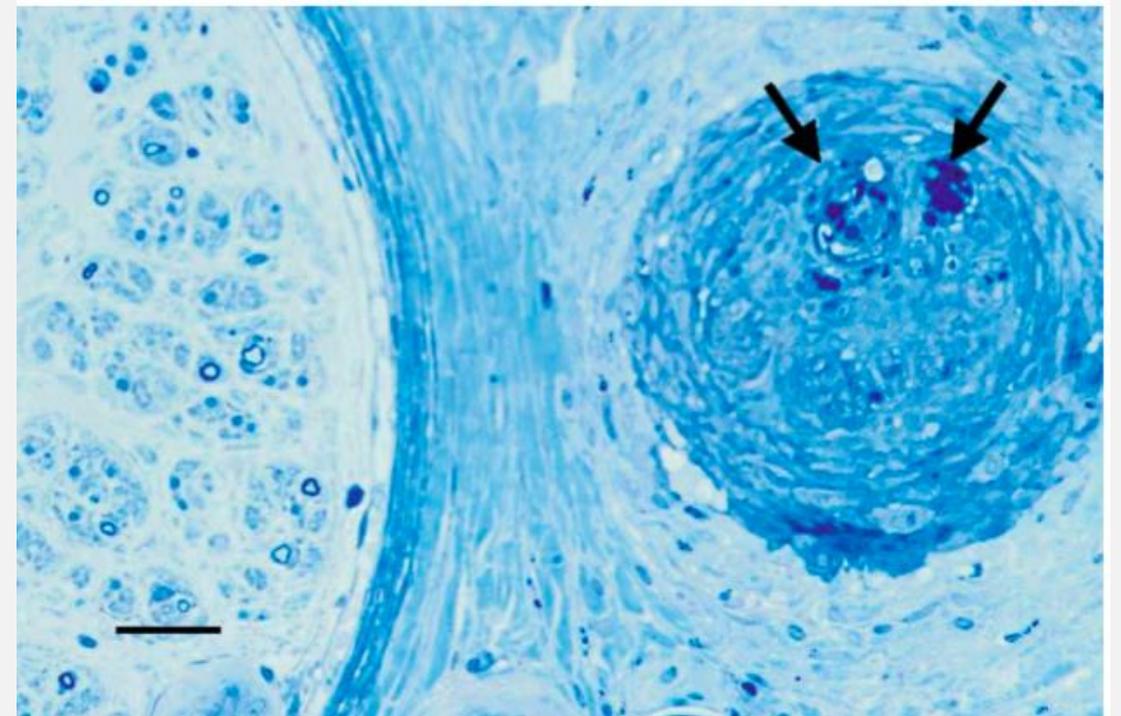
BIOPSIA DI NERVO

Gold standard

- Nella diagnosi di PNP oggi è usata poco per l'avvento di tecniche diagnostiche alternative.
- Risulta tuttavia ancora importante per raggiungere una diagnosi eziologica **definita** nel sospetto di una vasculite, perchè la biopsia del nervo associata alla biopsia muscolare risulta meno invasiva rispetto alla biopsia renale o alla aortografia. Inoltre perché rispetto alla biopsia renale ha una sensibilità maggiore (anche quando c'è nefropatia)
- Sensibilità: 70%
- Quando fare la biopsia di nervo?
 - In assenza di specifici marker laboratoristici o se profilo clinico dubbio
 - Quando non disponibile una lesione specifica cutanea da biopsiare
- Quale nervo sottoporre a biopsia?
 - Di solito si sceglie un nervo sensitivo e superficiale come il nervo surale.
 - in più rari casi si opta per il nervo peroneo superficiale, la cui biopsia si può associare a quella del muscolo peroneo breve, migliorando la possibilità di diagnosi in caso di vasculite sistemica e localizzata
- Essendo una malattia a distribuzione segmentale, una biopsia negativa non permette di escludere NV

BIOPSIA DI NERVO

- Evidenza di infiammazione nei vasi. Quasi sempre nell'epinevrio:
 - Infiltrato infiammatorio trasmurale
 - necrosi fibrinoide,
 - degenerazione endoteliale,
 - frammentazione della lamina interna ,
 - degenerazione della tonaca muscolare,
 - emorragie
 - trombosi acuta
 - Fibrosi dei vasi, ricanalizzazione, depositi di emosiderina (segni di danno cronico)
- Perdita di assoni con pattern centrofascicolare o multifocale



LIQUIDO CEFALO-RACHIDIANO

- Non aiuta nella diagnosi
- Di solito LCR nella norma
- Nel 25% lieve rialzo di proteine. Non specifico

TRATTAMENTO

TRATTAMENTO DELLA FASE DI REMISSIONE

- Glucocorticoidi per os:
 - Prednisone 1-2 mg/Kg/die
 - Per 6 – 8 settimane, poi decalage in 6 - 10 mesi (non ridurre più di < 15mg al di nei primi tre mesi)
 - Monitoraggio laboratoristico degli indici di flogosi (VES, PCR, eosinofili, neutrofilo, ANCA per Wegener)
- ASSOCIATO A ciclofosfamide 2 mg/Kg/die
 - Maggiore efficacia del solo prednisone
 - Associarlo alla profilassi per P.jiroveci
- OPPURE A methotrexate 15 mg/settimana poi 25 mg/settimana per almeno due mesi
- Indometacina 100 mg/die se cortisonico insufficiente
- Cortisonico ev
- Report di casi isolati trattati con plasmaferesi e IVIg
- Infliximab e rituximab

TRATTAMENTO DELLA FASE DI MANTENIMENTO

- Prednisone 10 mg/die o meno
- ASSOCIATO a azathioprina (2 mg/Kg/die), methotrexate (25 mg/sett) o leflunomide (20 – 30 mg/die)
- *Se vasculiti HCV o HBV relate*, antiretrovirale + prednisone + plasmaferesi

TRATTAMENTO

- Recupero motorio può giovare della fisioterapia
- Dolore residuo è comune

BIBLIOGRAFIA

- Robbins, le basi patologiche delle malattie.
- Collins MP, Periquet (2008) Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. Clin Exp Rheumatol;
- Mancardi GL, Tagliavini F, Vita G (2007): Trattato di neuropatologia.
- Netter, Atlante di neuroanatomia
- Said G, Krarup C. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series) Peripheral Nerve Disorders. Amsterdam. Elsevier BV. 2013. Cap 26.