

Neuropatia diabetica
Inquadramento e strumenti diagnostici
Alfredo La Cara
UOSD Neurofisiopatologia
Asl Roma 5
Ospedale S. Giovanni Evangelista Tivoli

Congresso Regionale AMD-SID Lazio
"Alleanza strategica nella gestione del paziente
diabetico: attori a confronto"
Roma 5-6 maggio 2017

CONGRESSO REGIONALE AMD - SID

Alleanza strategica nella gestione del paziente diabetico: attori a confronto Roma, 5-6 maggio 2017

- Il dr. A. La Cara dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Note epidemiologiche

- Il Diabete è la causa più comune di neuropatia nei paesi industrializzati (*Said 2007*)
- L'interessamento diffuso o focale del SNP è complicanza frequente del diabete tipo I e II
- Prevalenza variabile dall'8% delle nuove diagnosi al 50% dei pazienti con lunga durata di malattia (*Boulton et al 2005*)
- La classificazione è basata sulla distribuzione del deficit.



Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association

Diabetes Care 2017;40:136–154 | DOI: 10.2337/dc16-2042

Rodica Pop-Busui,¹ Andrew J.M. Boulton,²
Eva L. Feldman,³ Vera Bril,⁴ Roy Freeman,⁵
Rayaz A. Malik,⁶ Jay M. Sosenko,⁷ and
Dan Ziegler⁸

Diabetic neuropathies are the most prevalent chronic complications of diabetes. This heterogeneous group of conditions affects different parts of the nervous system and presents with diverse clinical manifestations. The early recognition and appropriate management of neuropathy in the patient with diabetes is important for a number of reasons:

1. Diabetic neuropathy is a diagnosis of exclusion. Nondiabetic neuropathies may be present in patients with diabetes and may be treatable by specific measures.
2. A number of treatment options exist for symptomatic diabetic neuropathy.
3. Up to 50% of diabetic peripheral neuropathies may be asymptomatic. If not recognized and if preventive foot care is not implemented, patients are at risk for injuries to their insensate feet.
4. Recognition and treatment of autonomic neuropathy may improve symptoms, reduce sequelae, and improve quality of life.

Among the various forms of diabetic neuropathy, distal symmetric polyneuropathy (DSPN) and diabetic autonomic neuropathies, particularly cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), are by far the most studied (1–4). There are several atypical forms of diabetic neuropathy as well (1–4). Patients with prediabetes may also develop neuropathies that are similar to diabetic neuropathies (5–10). Table 1 provides a comprehensive classification scheme for the diabetic neuropathies.

Due to a lack of treatments that target the underlying nerve damage, prevention is the key component of diabetes care. Screening for symptoms and signs of diabetic neuropathy is also critical in clinical practice, as it may detect the earliest stages of neuropathy, enabling early intervention. Although screening for rarer atypical forms of diabetic neuropathy may be warranted, DSPN and autonomic neuropathy are the most common forms encountered in practice. The strongest available evidence regarding treatment pertains to these forms.

This Position Statement is based on several recent technical reviews, to which the reader is referred for detailed discussion and relevant references to the literature (3,4,11–16).

¹Division of Metabolism, Endocrinology & Diabetes, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI

²University of Manchester and the Royal Infirmary, Manchester, U.K.

³Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, MI

⁴Department of Neurology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁵Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA

⁶Department of Medicine, Weill Cornell Medicine-Qatar, Doha, Qatar and New York, NY

⁷Division of Endocrinology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL

⁸German Diabetes Center Düsseldorf, Leibniz

Table 1—Classification for diabetic neuropathies

Diabetic neuropathies

A. Diffuse neuropathy

DSPN

- Primarily small-fiber neuropathy
- Primarily large-fiber neuropathy
- Mixed small- and large-fiber neuropathy (most common)

Autonomic

Cardiovascular

- Reduced HRV
- Resting tachycardia
- Orthostatic hypotension
- Sudden death (malignant arrhythmia)

Gastrointestinal

- Diabetic gastroparesis (gastropathy)
- Diabetic enteropathy (diarrhea)
- Colonic hypomotility (constipation)

Urogenital

- Diabetic cystopathy (neurogenic bladder)
- Erectile dysfunction
- Female sexual dysfunction

Sudomotor dysfunction

- Distal hypohydrosis/anhidrosis,
- Gustatory sweating

Hypoglycemia unawareness

Abnormal pupillary function

B. Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)

Isolated cranial or peripheral nerve (e.g., CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)

Mononeuritis multiplex (if confluent may resemble polyneuropathy)

C. Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)

Radiculoplexus neuropathy (a.k.a. lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy)

Thoracic radiculopathy

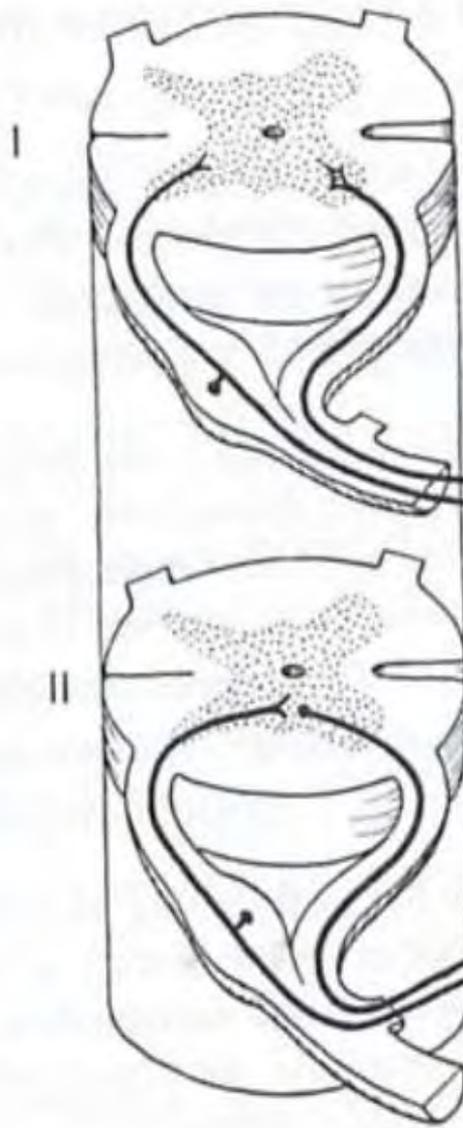
Nondiabetic neuropathies common in diabetes

Pressure palsies

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Radiculoplexus neuropathy

Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)



Motricité des muscles striés.
Sensibilité superficielle.
Sensibilité profonde.

Motricité des muscles lisses.
Sécrétion.
Trophicité.
Sensibilité viscérale.



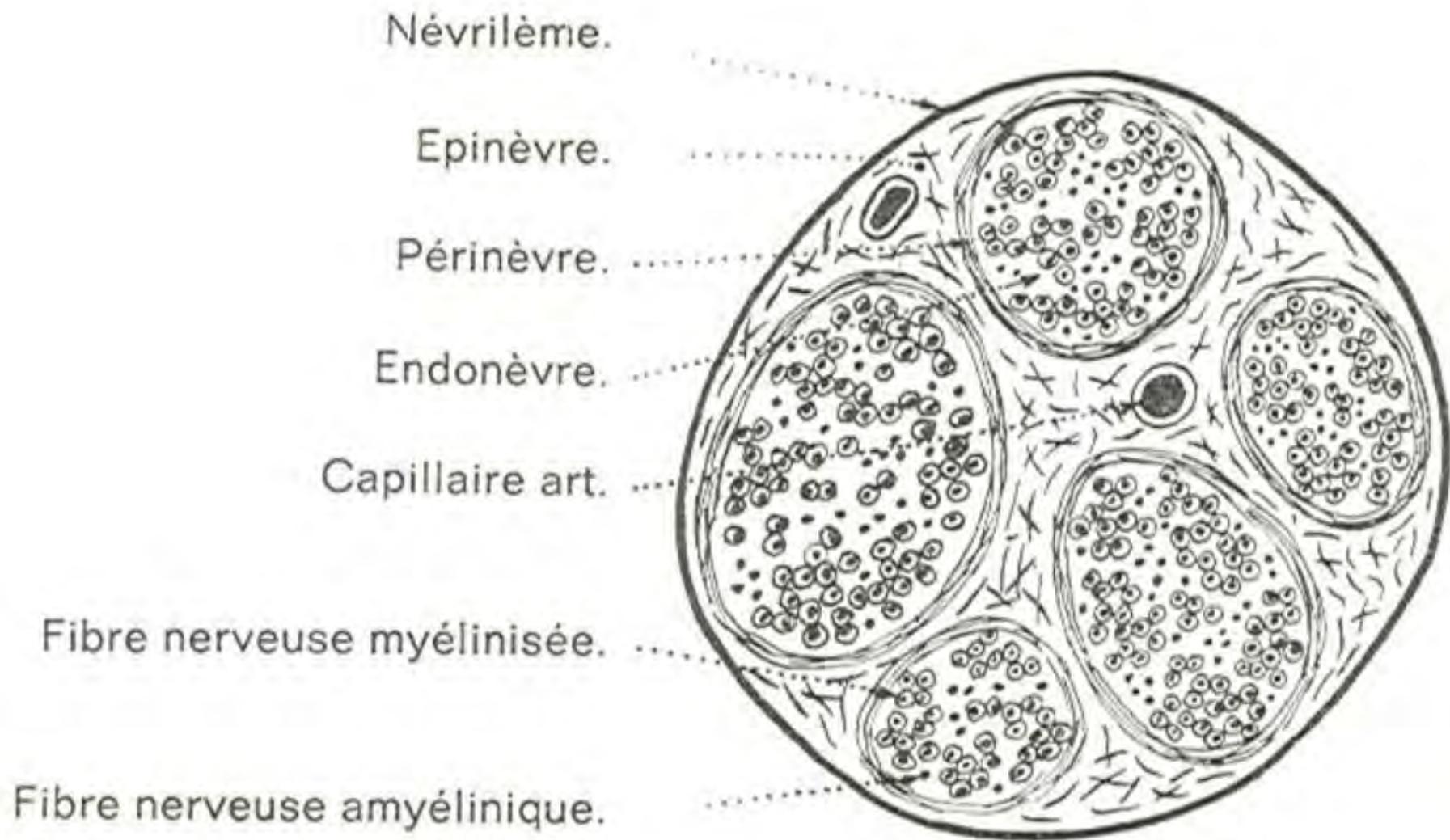


FIG. 2. — Coupe transversale d'un nerf.

Processi patologici a carico del Nervo periferico

B **Demielinizzazione segmentaria**

assone e placca restano intatti

C **Rimielinizzazione dopo demiel.**

I segmenti internodali rigenerati hanno lunghezza minore

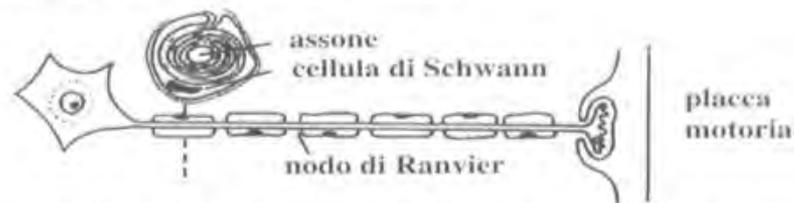
D **Neuropatia assonale** spesso

dovuta a deficit di trasporto assonale. Le fibre più lunghe sono le prime ad essere interessate. L'assone muore a partire dalla regione distale. Vengono successivamente interessate le cellule di Schwann

E **Rigenerazione** dopo neuropatia

assonale (o dopo sezione del nervo o degenerazione Walleriana): l'assone ricresce, avvolto da segmenti internodali mielinici più brevi

A) Fibra nervosa motoria normale



B) Demielinizzazione segmentaria di due internodi adiacenti



C) Rimielinizzazione di precedenti segmenti demielinizzati



D) Neuropatia assonale



E) Rigenerazione dopo neuropatia assonale



Grading di probabilità diagnostica nella PND

- **Possibile** : presenza di sintomi o segni
- **Probabile**: presenza di combinazioni di sintomi e segni
- **Confermata** : anormalità vcn (o indagine sulle SF) associata a sintomi o segni (uno o più);
- **Subclinica**: assenza di sintomi e segni con presenza di anormalità della vcn (o indagine sulle SF, analisi quantitativa delle sensibilità termiche e dolorifiche)

Grading di Gravità nella PND

- **Grado 0** : assenza di anomalità di vcn, di sintomi e segni
- **Grado 1a**: anomalità di vcn, in assenza di sintomi e segni
- **Grado 1b** : anomalità vcn associata a segni (tipici di NPD) ma assenza di sintomi
- **Grado 2a**: anomalità di vcn assenza o presenza segni ma presenza di sintomi
- **Grado 2b** : anomalità vcn con segni di debolezza motoria (ad es. riduzione del 50% di dorsiflessione delle caviglia) indifferentemente dalla presenza dei sintomi.

Presentazione : segni e sintomi

Sindrome	Neuropatia sensitiva cronica ad esordio insidioso	Neuropatia acuta dolorosa	Miopatia motoria prossimale	Neuropatia motoria diffusa	Paralisi focali di nervi	
Quadro clinico						
Perdita di sensibilità	+ → ++	+	0	0 → +	++	++
Dolore	0 → ++++	+++	+ → ++++	0	++	0 → ++
Riflessi tendinei	↓	↓	↓	↓	+	+
Atrofia e debolezza muscolare	0 → ++	+ → ++	+++	++ → ++++	+ → ++	0 → ++
Anomalie autonome	+ → ++	Possono essere presenti		Possono essere presenti	Possono essere presenti	Possono essere presenti
Prevalenza e rapporti con l'iperglicemia	Comune; non è correlata di solito alla iperglicemia	Relativamente rara; fa spesso il suo esordio in corso di iperglicemia		Relativamente rara; di solito non è correlata alla iperglicemia	Relativamente rara; di solito non è correlata alla iperglicemia	Relativamente rara; talvolta correlata alla iperglicemia

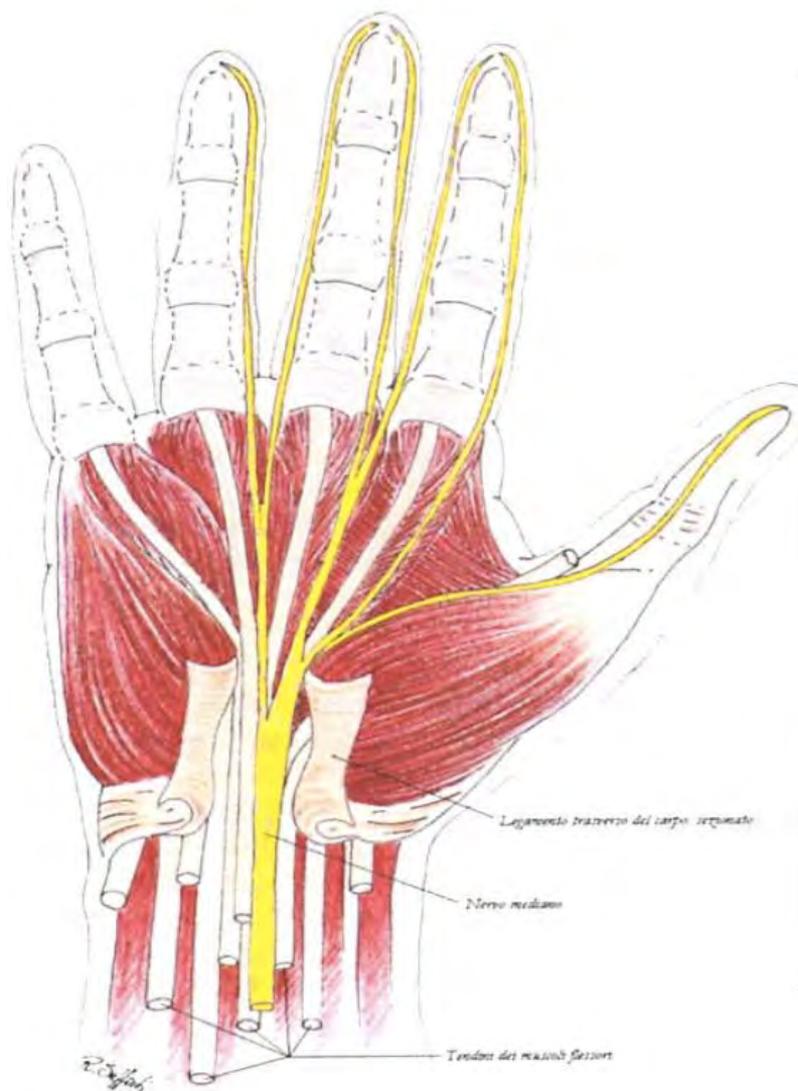


Figura 2. - Anatomia del *nervo mediano*.

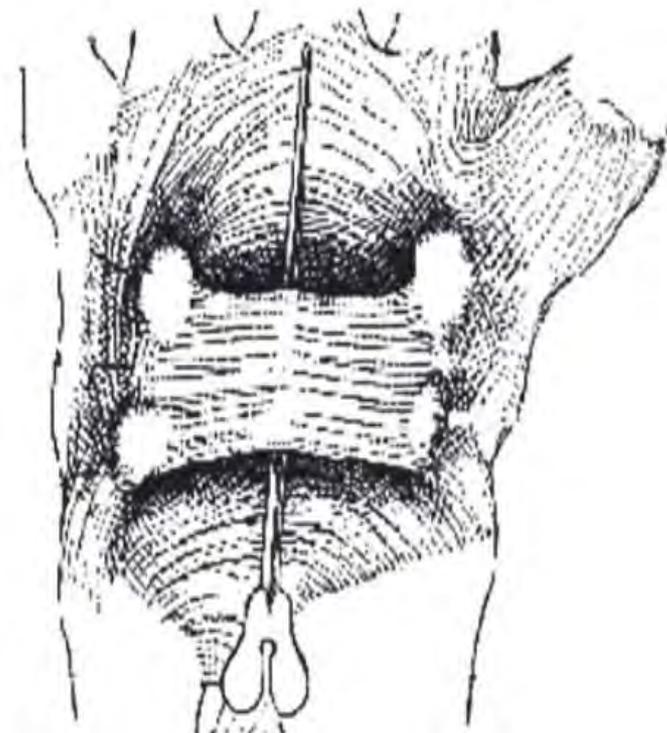


Figura 3. - Decorso (indicato dallo specillo) del *nervo mediano* al di sotto del *legamento trasverso* (tunnel carpale).

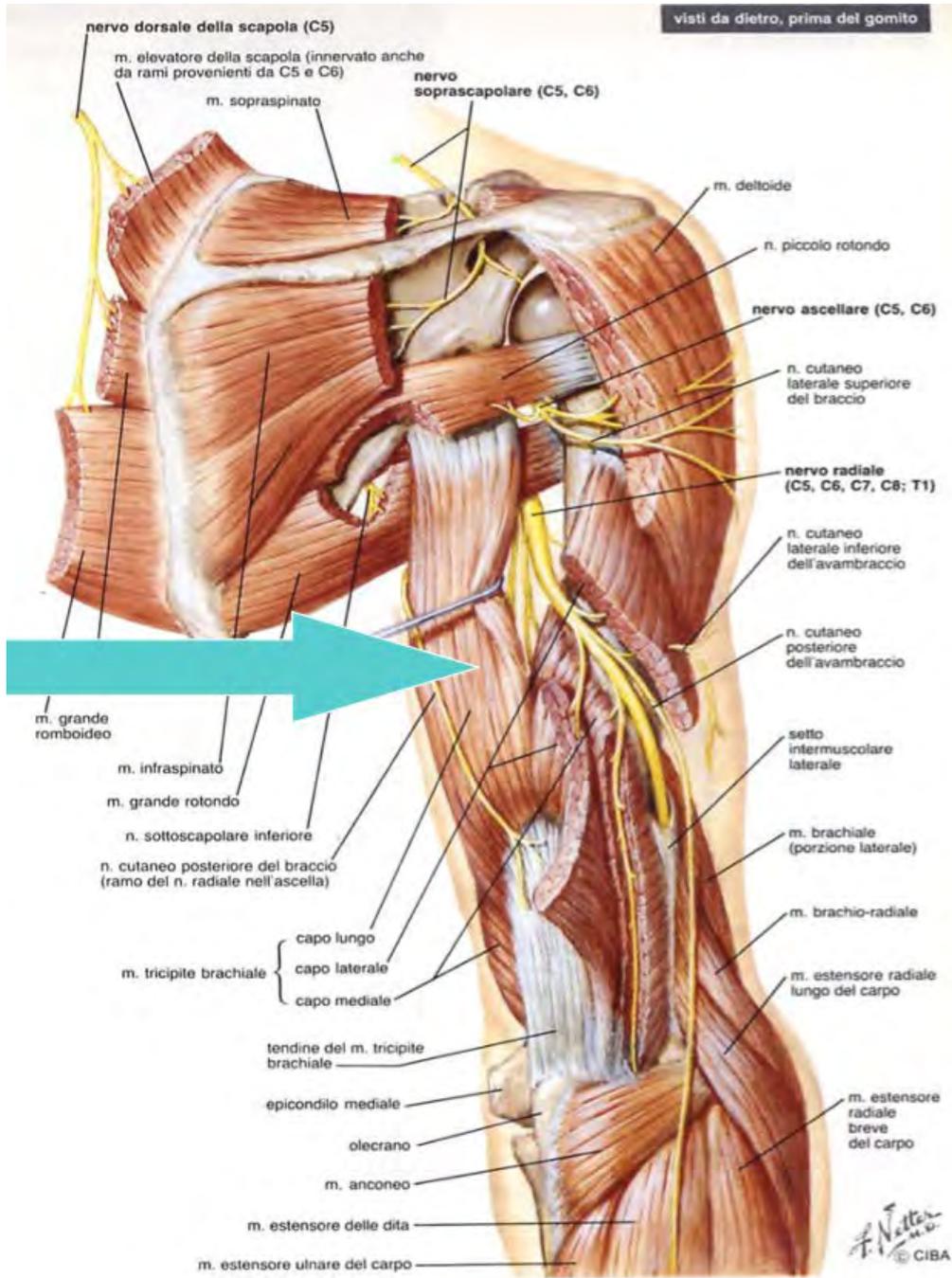


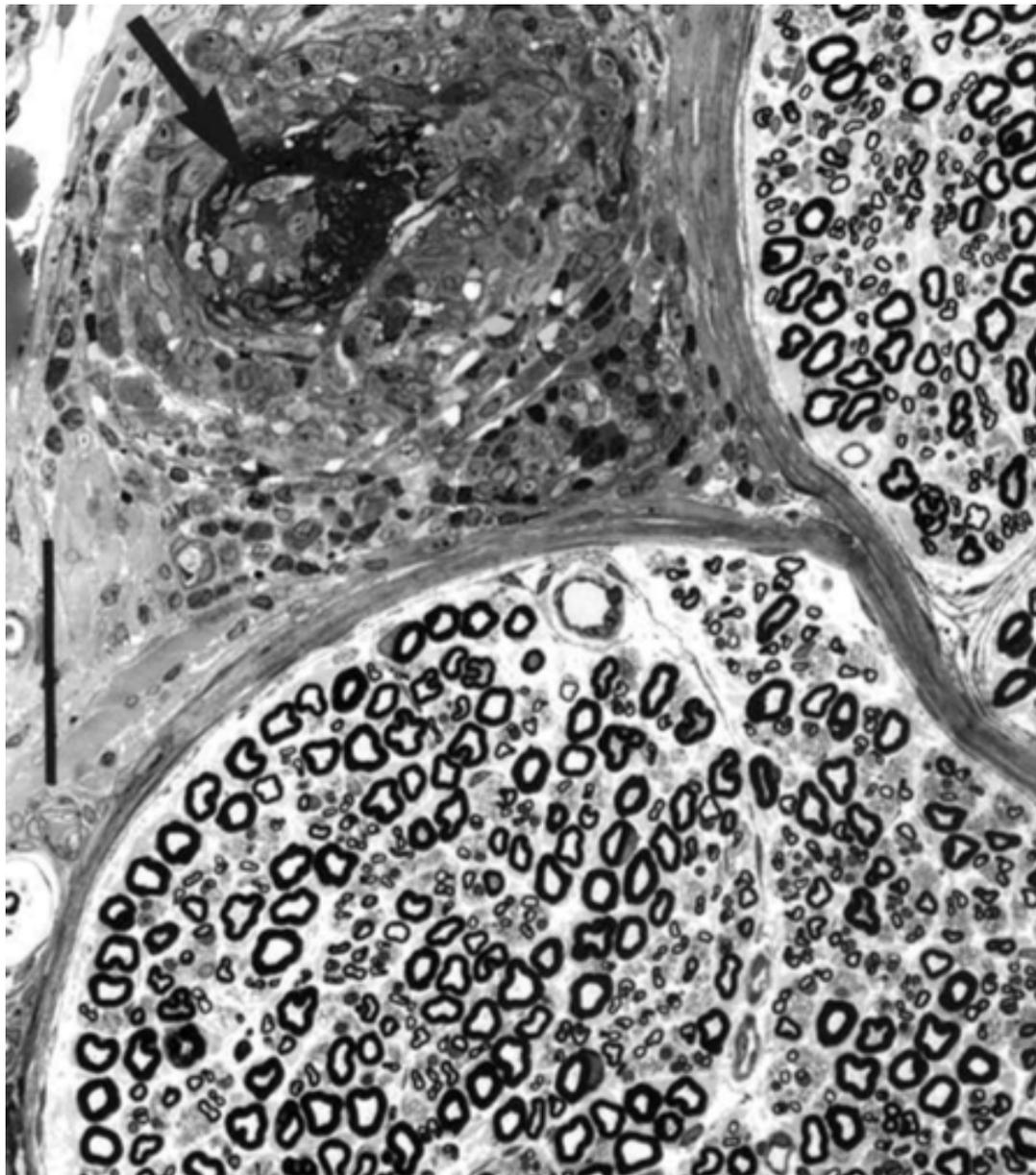
Tabella V - Neuropatie da intrappolamento.

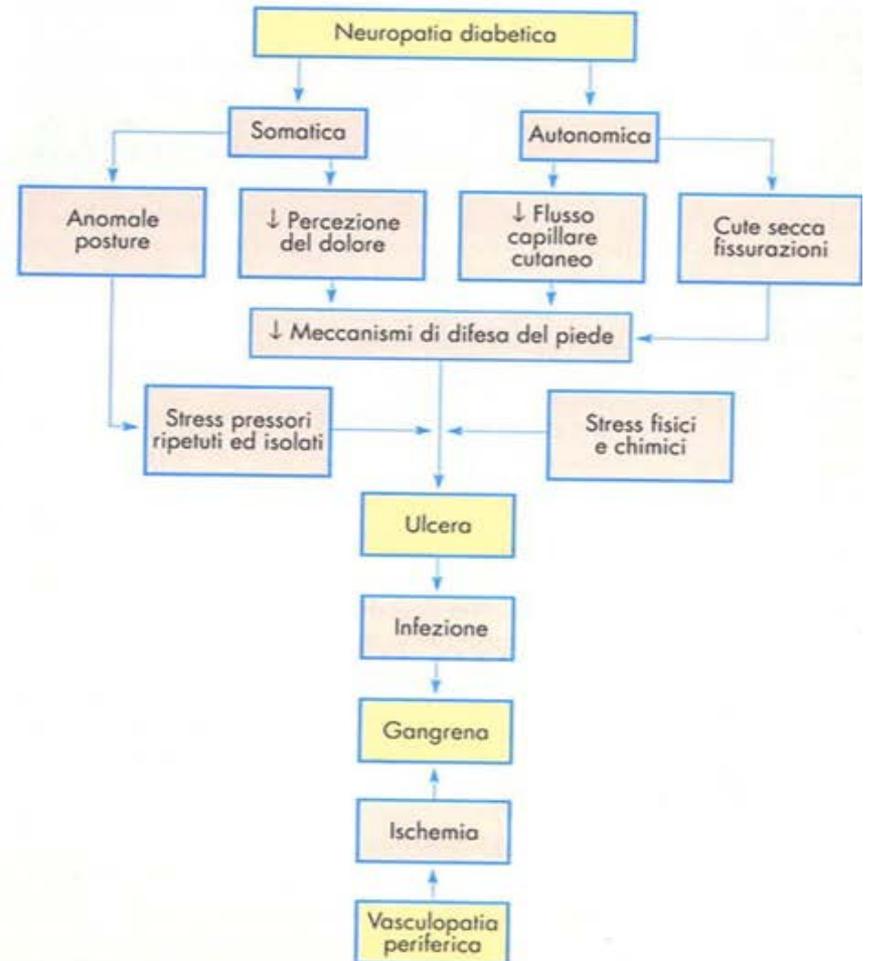
Nervo	Sito di intrappolamento	Fattori predisponenti	Aspetti clinici
<i>Lesioni comuni</i> Mediano	Tunnel carpale	Sesso femminile Piccolo tunnel Gravidanza Recente aumento di peso Tenosinoviti Malattia reumatica Precedenti fratture Ipotiroidismo Acromegalia	Parestesie notturne
Ulnare	Gomito	Sesso maschile Pesante occupazione manuale Aumento dell'angolo di sollevamento Pregresse fratture Osteoartrite del gomito	Parestesie di IV e V dito, debolezza dei muscoli innervati da questo nervo, particolarmente gli interossei
Tronco inferiore del plesso brachiale	Costa cervicale o fascia	Varianti anatomiche	Dolore al braccio e alla mano Ipotrofia e ipostenia di tutti i muscoli della mano e dei muscoli medialti dell'avambraccio
Nervo cutaneo laterale della coscia (meralgia parestesica)	Legamento inguinale	Sesso maschile Esercizio prolungato Recente aumento di peso Pantaloni bermuda	Parestesie nella regione anteriore e laterale della coscia
<i>Lesioni meno comuni</i> Interosseo mediano o anteriore	Sotto il gomito dai tendini del pronatore rotondo e del flessore superficiale delle dita	Varianti anatomiche	Dolore e gonfiore dell'avambraccio Ipostenia del flessore lungo del pollice e dell'indice
Ulnare	Canale ulnare costretto tra l'osso pisiforme e l'uncino	Ganglio al polso Occupazione manuale Pregresse fratture	Dolore al polso, ipostenia dei piccoli muscoli della mano innervati dalla branca profonda dell'ulnare
Interosseo posteriore	Membrana dell'interosseo, dal tendine del muscolo supinatore	Varianti anatomiche Lipoma o ganglioma in questa sede	Ipostenia del flessore ulnare del carpo, estensore comune delle dita e dell'indice, abduttore ed estensore lungo del pollice
Peroneale	Tra tibia e testa del perone	Varianti anatomiche Pregresse fratture	Ipostenia del tibiale anteriore, estensore comune dell'alluce, talora dei muscoli peroneali
Tibiale posteriore	Tunnel tarsale, sotto e dietro il malleolo laterale	Varianti anatomiche	Dolore urente sotto la pianta del piede, talora ipoestesia nell'area mediale plantare

Il diabete mellito, o una lieve neuropatia generalizzata sottostante, predispone per lo sviluppo della neuropatia da intrappolamento. Questa ipotesi dovrebbe essere sempre tenuta presente in caso di neuropatia da intrappolamento.

Neuropatologia nelle mono-multineuropatie

Occlusioni infiammatorie dei vasi nell'epinevrio e nell'endonevrio, con fibrosi intimale delle piccole arterie, e infiltrati linfocitari perivascolari, senza anomalie delle pareti vasali.





Polineuropatia distale
simmetrica sensitivo-motoria



Sensory loss O → +++
Pain + → +++
Tendon reflexes N → ↓
Motor deficit O → +

Neuropatie prossimali



Sensory loss O → +
Pain + → +++
Tendon reflexes ↓ → O
Motor deficit + → +++

Mononeuropatie
craniali e troncali



Sensory loss O → +
Pain + → +++
Tendon reflexes N
Motor deficit + → +++

Mononeuropatie da
intrappolamento



Sensory loss + → +++
Pain + → ++
Tendon reflexes N
Motor deficit + → +++

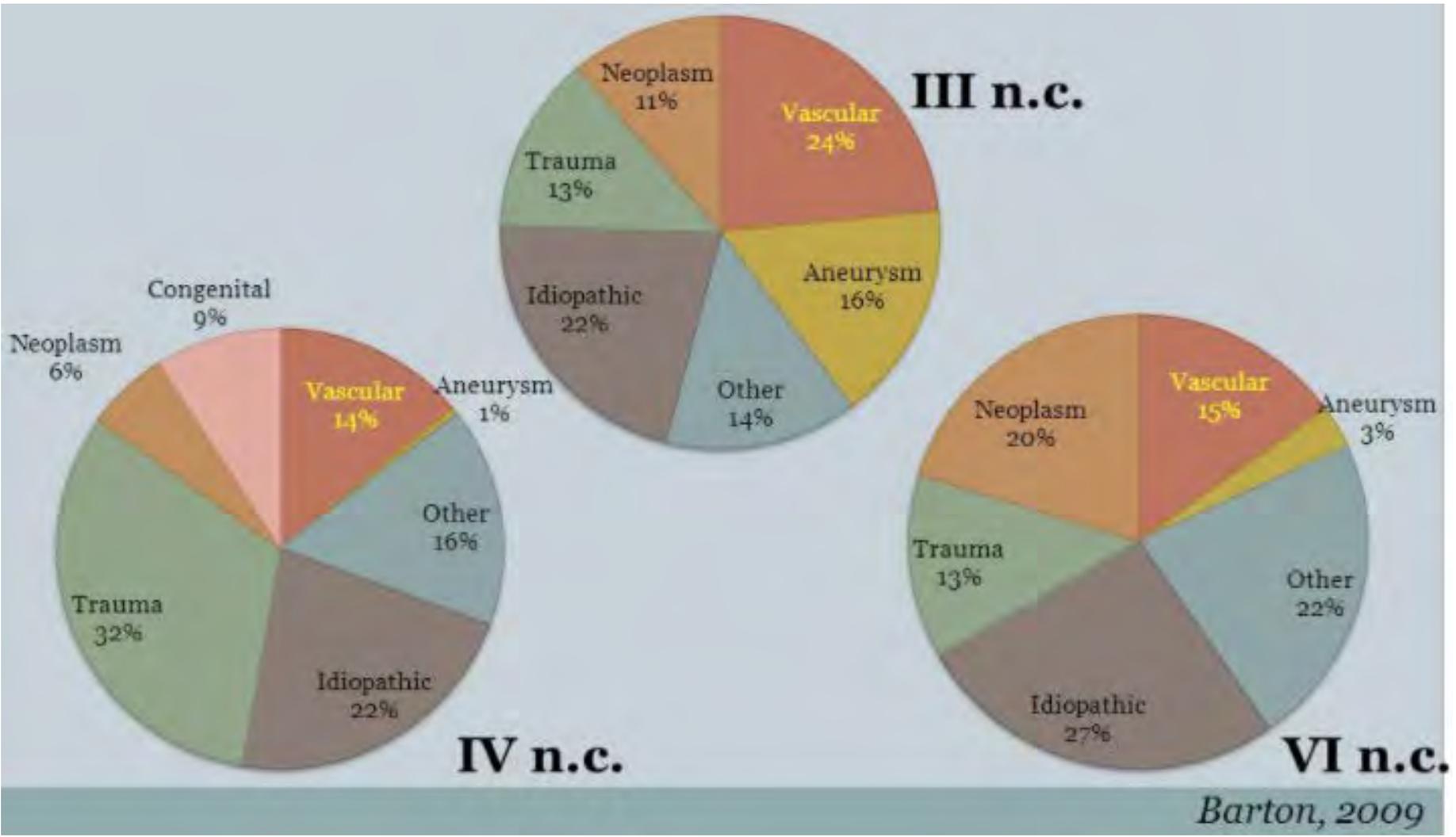
Mononeuropatie nervi cranici

- Forma meno comune di neuropatia diabetica
- Interessa prevalentemente i nervo oculomotori (talvolta anche il VII n.c.)
- L'associazione di più nervi oculomotori è molto rara
- Incidenza 1% nei diabetici vs 0,1% nella popolazione generale
- Il diabete è responsabile del 25-30% delle forme acute di paresi oculari negli over 45 a

Jeganathan et al.2008

Presentazione clinica

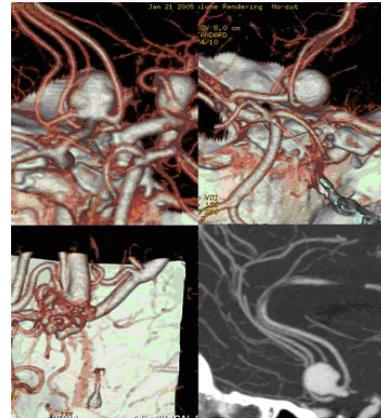
- Esordio acuto (poche ore o giorni)
- Dolore orbitario o frontale nel 50% dei casi
- Diplopia binoculare e strabismo paralitico
- Ptosi palpebrale
- L'oftalmoplegia nel p. diabetico portatore di altre patologie oculari che agiscono negativamente sul *visus*, come la cataratta e la retinopatia, può non associarsi a diplopia.



Barton, 2009

Diagnosi differenziale

- Neoplasie intracraniche
- Aneurismi intracranici
- Traumi
- Malattie neuromuscolari
- Processi infettivo-inflammatori
- Malattie demielinizzanti
- Oftalmoplegia tiroidea



Schema riassuntivo deficit senso-motori

Polineuropatia distale
simmetrica sensitivo-motoria



Sensory loss O → +++
Pain + → +++
Tendon reflexes N → ↓
Motor deficit O → +

Neuropatie prossimali



Sensory loss O → +
Pain + → +++
Tendon reflexes ↓ → O
Motor deficit + → +++

Mononeuropatie
craniali e troncali



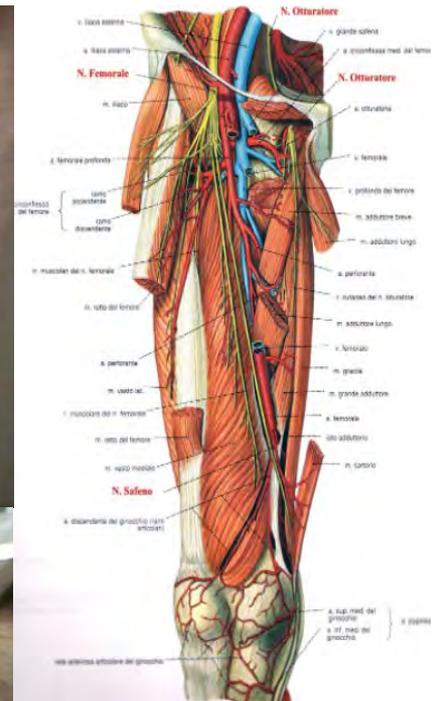
Sensory loss O → +
Pain + → +++
Tendon reflexes N
Motor deficit + → +++

Mononeuropatie da
intrappolamento



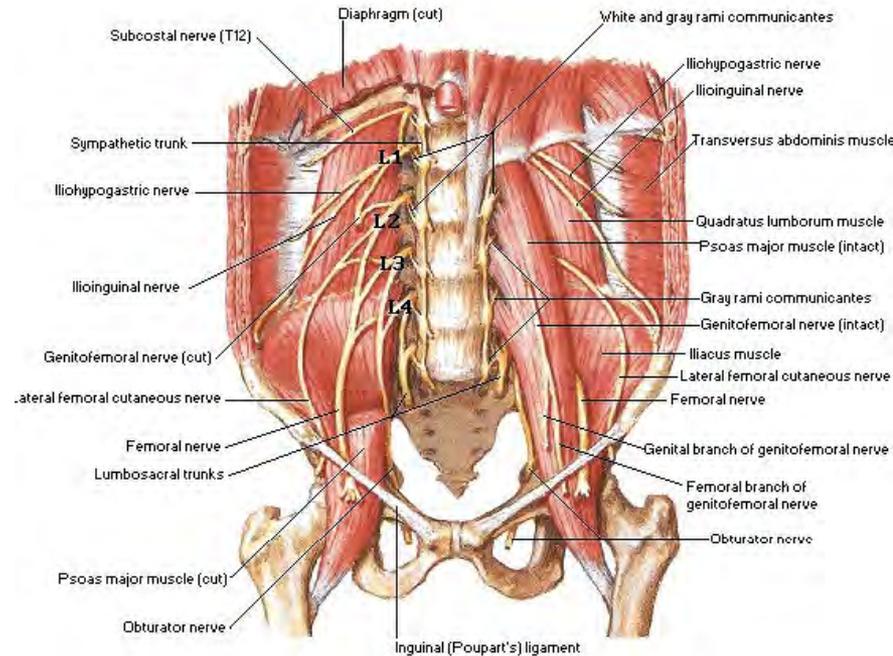
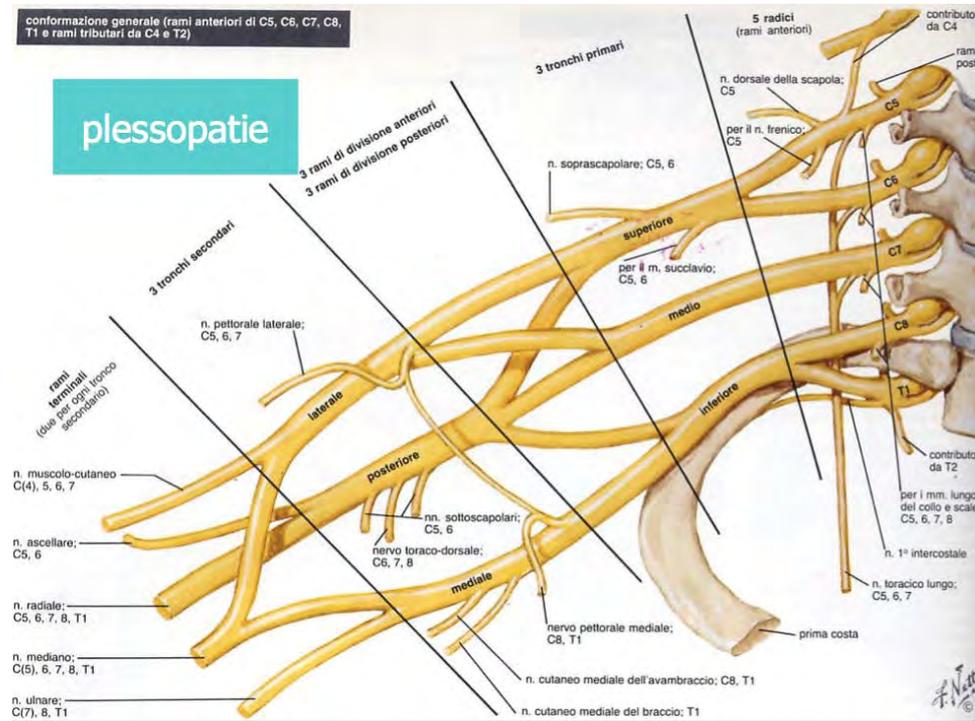
Sensory loss + → +++
Pain + → ++
Tendon reflexes N
Motor deficit + → +++

Neuropatia del n. femorale



conformazione generale (rami anteriori di C5, C6, C7, C8, T1 e rami tributari da C4 e T2)

plessopatie



Neuropatia delle piccole fibre

REVIEW



OPEN ACCESS

The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy

Andreas C Themistocleous,¹ Juan D Ramirez,¹ Jordi Serra,^{2,3} David L H Bennett¹

¹Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, Oxford, Oxfordshire, UK

²Neuroscience Technologies, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Spain

³Department of Neurology, MC Mutual, Barcelona, Spain

Correspondence to

Dr David L H Bennett, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Level 6, West Wing, John Radcliffe Hospital, Oxford, Oxfordshire OX39DU, UK; david.bennett@ndcn.ox.ac.uk

Accepted 4 March 2014
Published Online First
28 April 2014

ABSTRACT

Small fibre neuropathy (SFN) is characterised by structural injury selectively affecting small diameter sensory and/or autonomic axons. The clinical presentation is dominated by pain. SFN complicates a number of common diseases such as diabetes mellitus and is likely to be increasingly encountered. The diagnosis of SFN is demanding as clinical features can be vague and nerve conduction studies normal. New diagnostic techniques, in particular measurement of intraepidermal nerve fibre density, have significantly improved the diagnostic efficiency of SFN. Management is focused on the treatment of the underlying cause and analgesia, as there is no neuroprotective therapy. A recent and significant advance is the finding that a proportion of cases labelled as idiopathic SFN are in fact associated with gain of function mutations of the voltage-gated sodium channels Na_v1.7 and Na_v1.8 (encoded by the genes *SCN9A* and *SCN70A*, respectively). There is a further group of heritable painful conditions in which gain of function mutations in ion channels alter excitability of sensory neurones but do not

characterised pathologically by degeneration of the distal terminations of small fibre nerve endings^{1,2} (figure 1). SFN complicates several common diseases, such as diabetes mellitus and HIV, and the associated pain contributes significantly to the morbidity of these diseases. Gain of function mutations in voltage-gated ion channels have recently been shown to cause SFN^{3,4} and in addition can cause a number of heritable pain conditions in which small fibres are hyperexcitable yet remain structurally intact. These disorders are exceptionally rare but have provided great insight into the nociceptive system, in some cases revealing important targets for drug discovery. The clinical neurologist is likely to encounter SFN increasingly, given the rising prevalence of diabetes and improvements in the diagnosis of SFN.⁵ Furthermore, there is now greater clarity of diagnostic criteria. In this review, we will provide a framework for diagnosing and managing these conditions.

European Journal of Neurology 2010, 17: 903–912

doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x

EFNS/PNS GUIDELINES

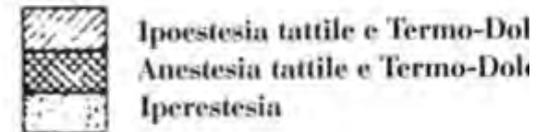
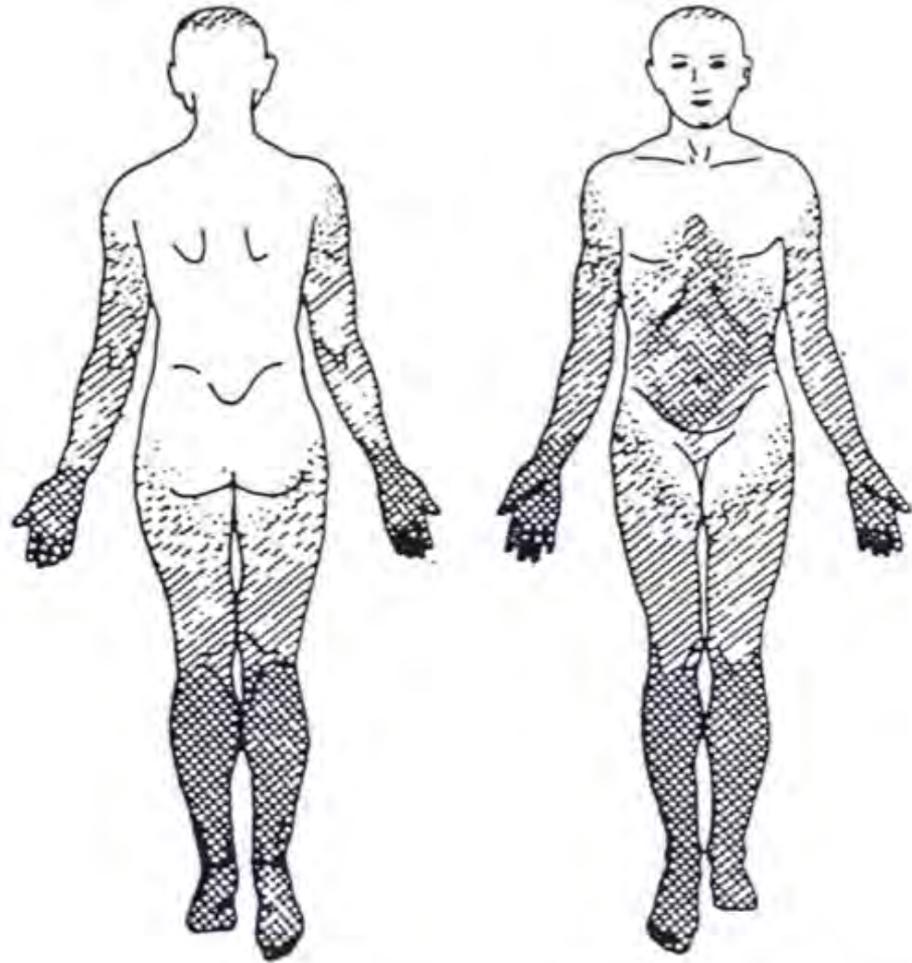
European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society

Members of the Task Force: G. Lauria^a, S. T. Hsieh^b, O. Johansson^c, W. R. Kennedy^d, J. M. Leger^e, S. I. Mellgren^f, M. Nolano^g, I. S. J. Merkies^h, M. Polydefkisⁱ, A. G. Smith^j, C. Sommer^k and J. Valls-Solé^l

^aNeuromuscular Diseases Unit, IRCCS Foundation, 'Carlo Besta' Neurological Institute, Milan, Italy; ^bDepartment of Neurology, National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ^cExperimental Dermatology Unit, Department of Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ^dDepartment of Neurology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ^eCentre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares Paris-Est, Bâtiment Babinski, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France; ^fDepartment of Neurology, University of Tromsø, Norway; ^gDepartment of Neurology, 'Salvatore Maugeri' Foundation, IRCCS, Center of Telese Terme, Italy; ^hDepartment of Neurology, Spaarne Hospital Hoofddorp, Spaarnepoort 1 and Department of Neurology, Maastricht Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ⁱDepartment of Neurology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ^jDepartment of Neurology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ^kDepartment of Neurology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; and ^lEMG Unit, Department of Neurology, Hospital Clinic Barcelona, Spain

NPF

- La Neuropatia delle piccole Fibre è caratterizzata da danni strutturali che colpiscono selettivamente gli assoni sensitivi.
- Tra le potenziali cause il diabete rappresenta il 30% a causa di un complesso interscambio di fattori metabolici, ischemia che predispone i neuroni periferici, la glia e le cellule endoteliali vascolari a un danno neuronale e neuropatia periferica

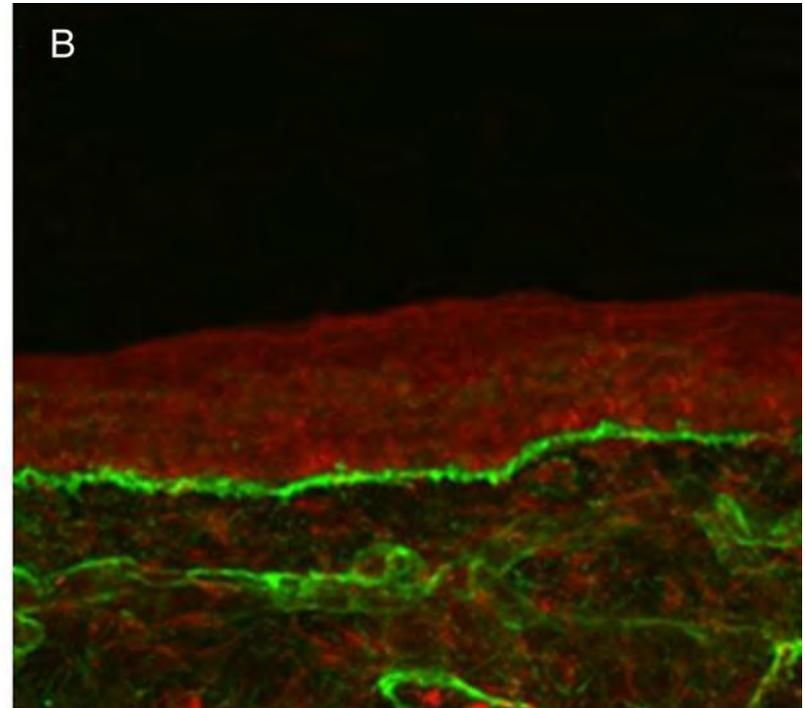
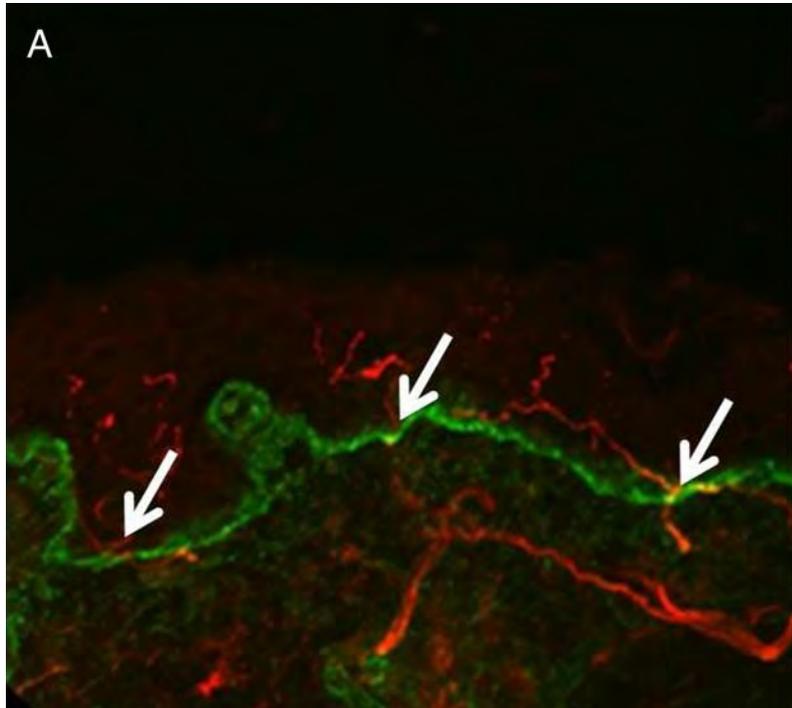


Cause di Neuropatia delle Piccole Fibre (Small Fibre Neuropathy)

Primaria	Secondaria	Ereditaria/genetica	
	Metabolica		
	▶ Alterata tolleranza al glucosio	▶ mutazioni Na _v 1.7	▶ Flecainide
	▶ Diabete mellito	▶ mutazioni Na _v 1.8	▶ Statina
Idiopatica	▶ Rapido controllo glicemico	▶ Polineuropatia Amiloide Familiare	▶ Alcohol
▶ Neuropatia piccole fibre idiopatica	▶ Deficit di Vitamina B12	▶ Malattia di Fabry	▶ Tossicità Vitamina B6
▶ Sindrome della bocca urente	▶ Dislipidemia	▶ Malattia di Tangier	Immuno mediata
	▶ Ipotiroidismo		▶ Celiachia
	▶ Malattia renale cronica		▶ Sarcoidosi
	Infezioni		▶ Sjögren's
	▶ HIV		▶ Artrite Reumatoide
	▶ Epatite C		▶ Lupus Eritematoso Sistemico
	▶ Influenza		▶ Vasculite
	Tossine e farmaci		▶ Malattia Infiammatoria Intestinale (IBD)
	▶ Anti-retrovirali		▶ Paraneoplastica
	▶ Antibiotici—metronidazolo, nitrofurantoin, linezolid		▶ Gammopatia monoclonale/amiloide
	▶ Chemioterapia—bortezomib		

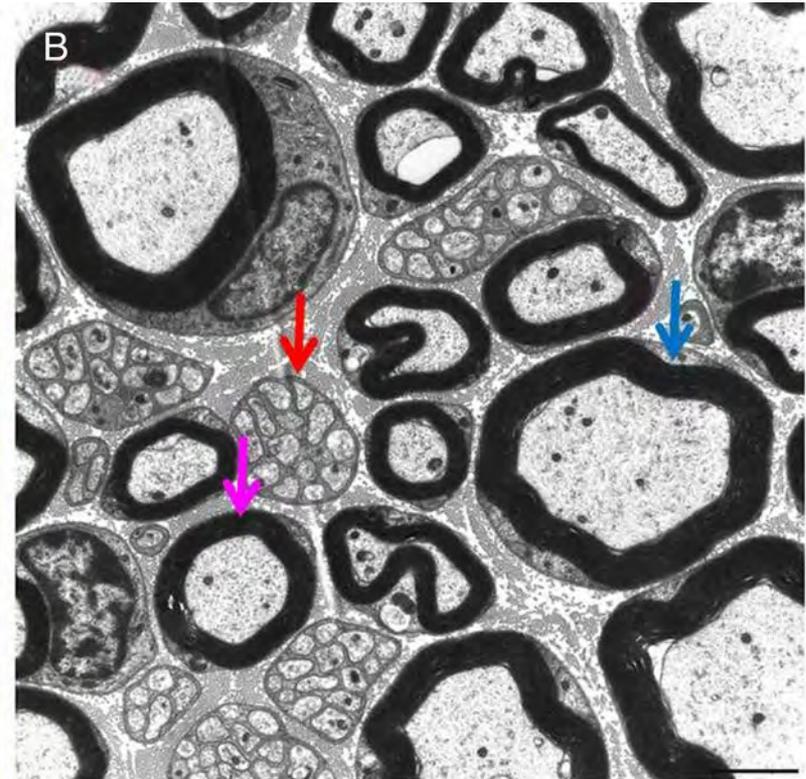
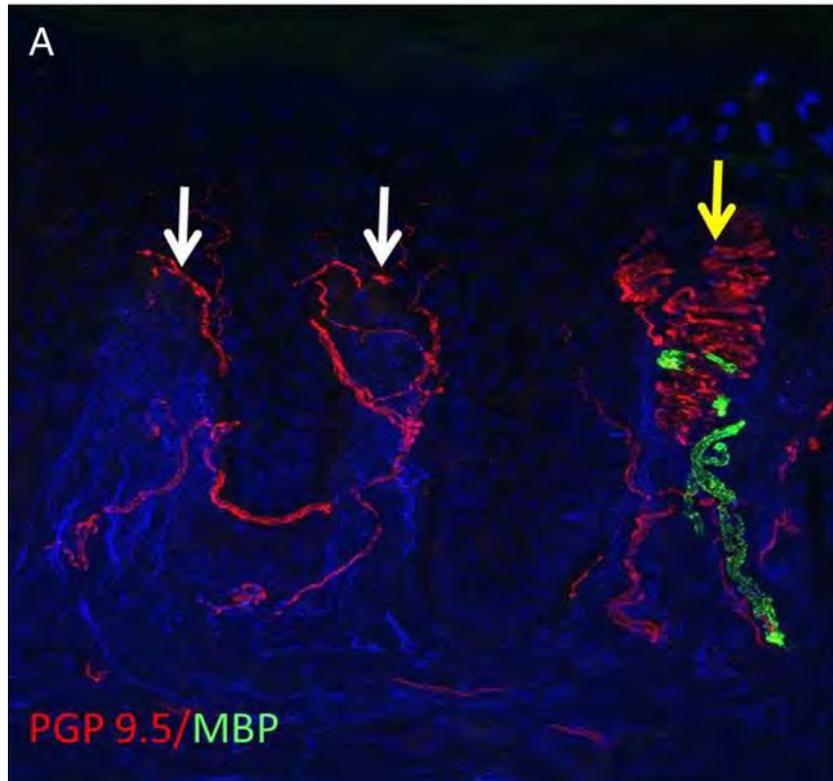
Andreas C Themistocleous et al. Pract Neurol doi:10.1136/practneurol-2013-000758

Confocal images of skin biopsies taken from the legs of a control subject (A) and a patient with small fibre neuropathy secondary to HIV (B) showing PGP 9.5-immunoreactive fibres (red) and the basement membrane (labelled with type IV collagen fibres, green).



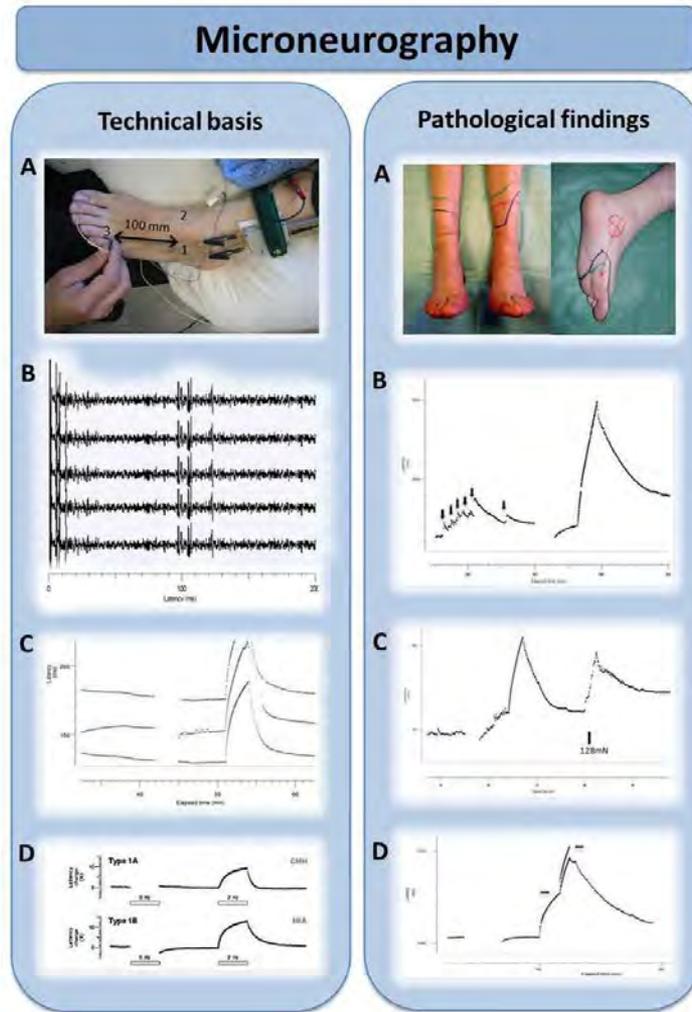
**Andreas C Themistocleous et al. Pract Neurol
doi:10.1136/practneurol-2013-000758**

(A) Confocal image of a skin biopsy taken from the finger of a healthy subject illustrating different subtypes of sensory fibre: PGP 9.5 is used as an axonal marker (red) and myelin basic protein as a marker for myelin (green).



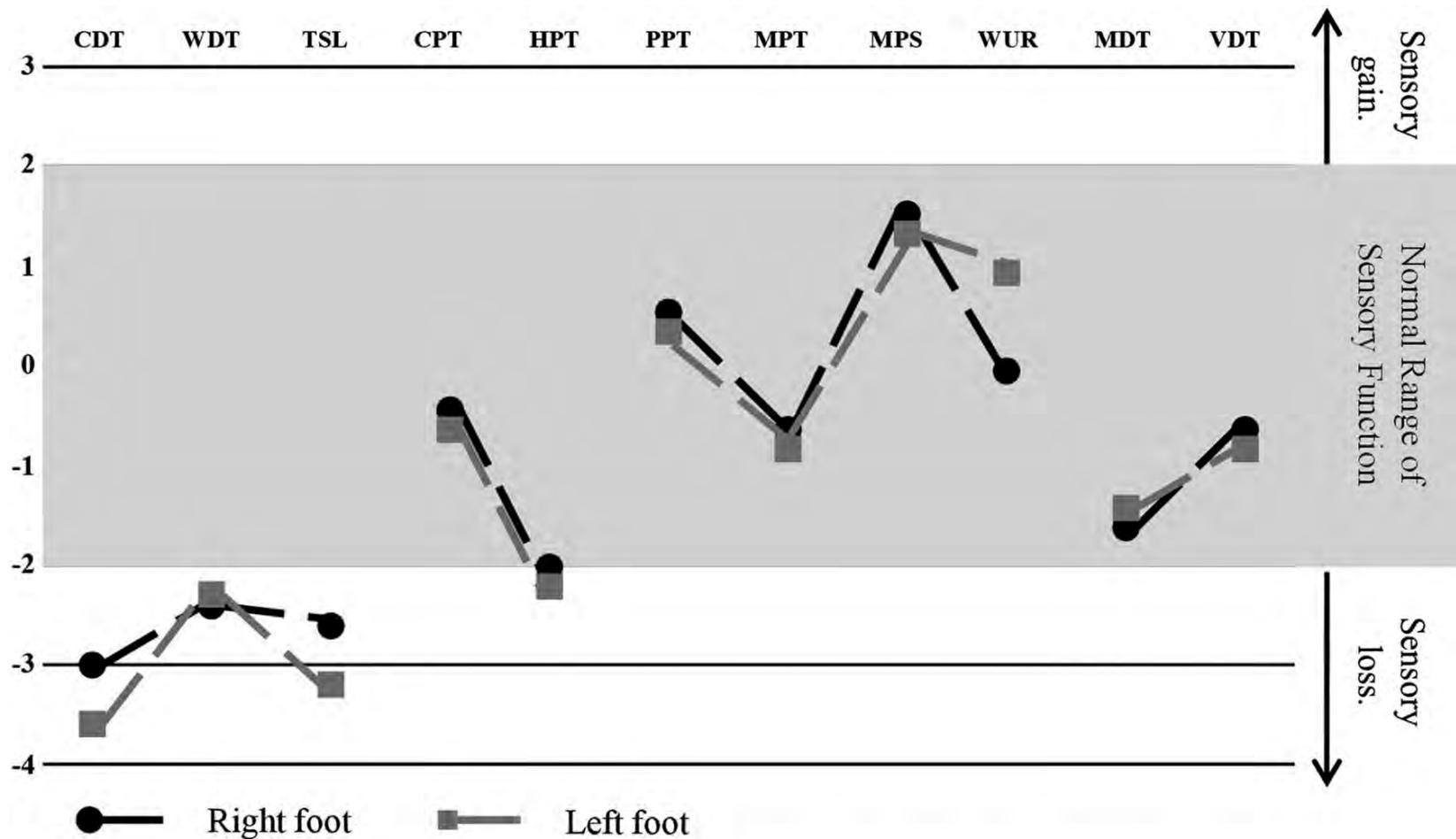
Andreas C Themistocleous et al. *Pract Neurol*
doi:10.1136/practneurol-2013-000758

Microneurography in humans: microneurography is an electrophysiological technique to record action potentials from individual peripheral nerve axons in humans.



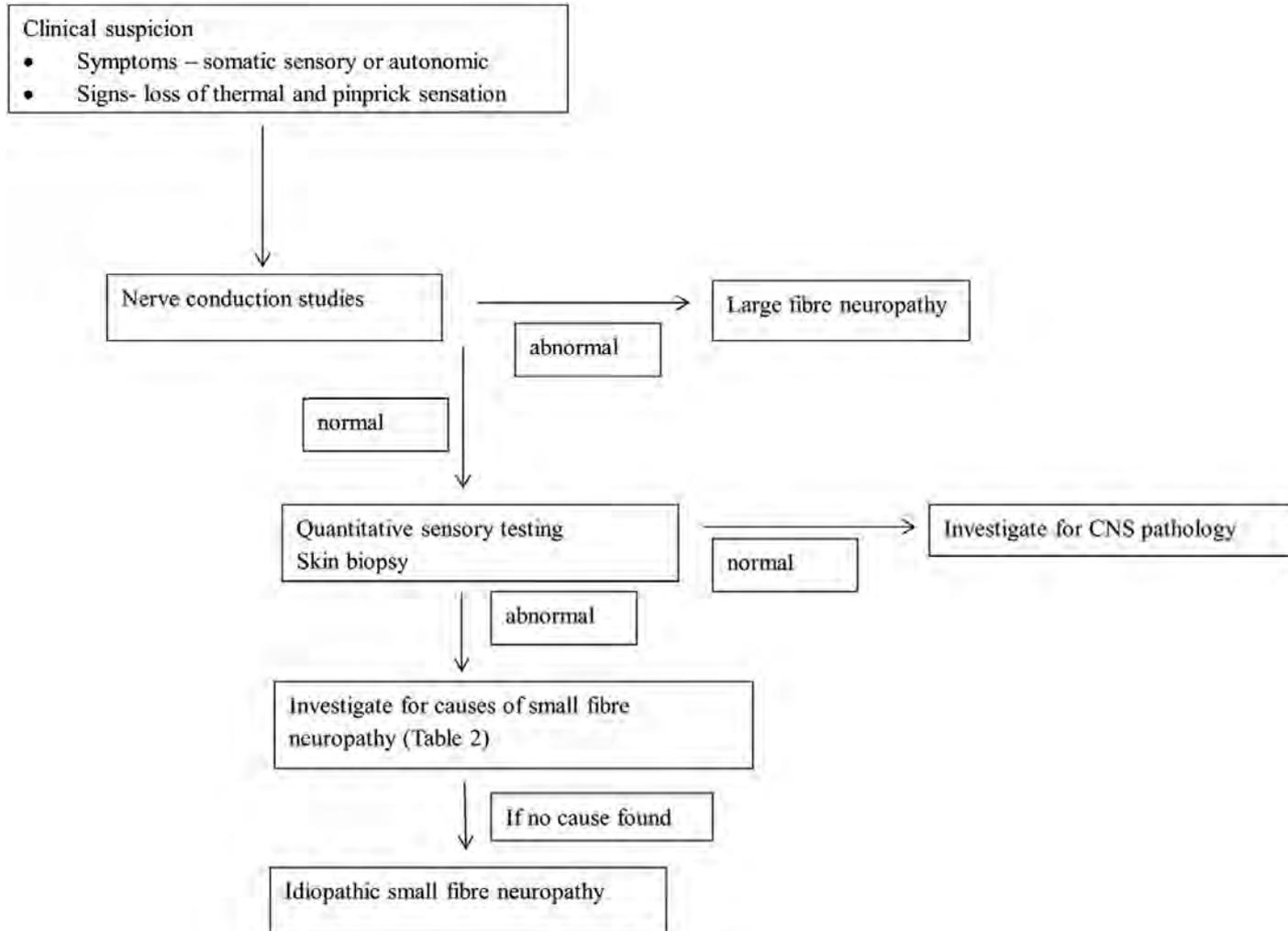
**Andreas C Themistocleous et al. Pract Neurol
doi:10.1136/practneurol-2013-000758**

An example of a quantitative sensory testing profile for a patient with small fibre neuropathy.



Andreas C Themistocleous et al. Pract Neurol
doi:10.1136/practneurol-2013-000758

Algorithm for diagnosis of small fibre neuropathy.



Andreas C Themistocleous et al. *Pract Neurol*
doi:10.1136/practneurol-2013-000758

Photograph of the legs of a patient with inherited erythromelalgia, showing erythema to the level of the mid-calf.

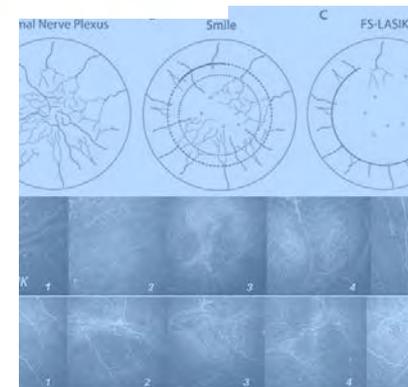


**Andreas C Themistocleous et al. Pract Neurol
doi:10.1136/practneurol-2013-000758**

Microscopia confocale corneale

La cornea è innervata da fasci di fibre A- δ e C che originano dalla divisione della branca oftalmica del V n.c.. Il tessuto corneale può essere valutato al livello cellulare.

La densità del fascio di fibra nervosa corneale è inversamente correlata alla gravità della neuropatia



Criteri diagnostici SFN

1. Possibile—sintomi e/o segni clinici lunghezza-dipendenti (perdita e/o allodinia/iperalgesia sensoriale alla puntura di spillo e termica).
2. Probabile— sintomi lunghezza-dipendenti, segni clinici di danno delle piccole fibre e studi della conduzione del nervo normali.
3. Certa— sintomi lunghezza-dipendenti, segni clinici di danno delle piccole fibre, studi della conduzione del nervo normali, e alterata densità intra-epidermica delle fibre nervose alla caviglia e/o anormale test sensoriale quantitativo delle soglie termiche ai piedi.

Curr Opin Neurol, 2005 Oct;18(5):591-7.

Small fibre neuropathies.

Lauria G¹.

⊕ Author information

Abstract

PURPOSE OF REVIEW: To summarize the recent advances in aetiology, diagnostic assessment, and treatment of small fibre neuropathies.

RECENT FINDINGS: New causes of small fibre neuropathy have been recognized and advances in neurophysiologic and neuropathologic techniques for investigating small fibres have been made, increasing the interest in this field. In particular, skin biopsy proved to be a sensitive method to diagnose small fibre neuropathy. It allows the detection of subclinical abnormalities of peripheral nerve function in patients with diabetes and tongue denervation in patients with burning mouth syndrome. This technique has also been used to demonstrate the neuroprotective effect of erythropoietin in experimental models of neuropathy. Among nonconventional neurophysiologic techniques for investigating small fibres, laser-evoked potential and contact heat-evoked potential stimulators have been developed and deserve particular interest. Several trials on neuropathic pain that is a typical feature of small fibre neuropathies have been performed and guidelines have recently been published.

Semeiologia NAD

- **Sintomi vegetativi**
 1. Alterazioni della sudorazione
 2. Alterazioni della vasomotricità sistemica
 3. Ipotensione ortostatica con tachicardia a riposo
 4. Deficit delle funzioni urogenitali e gastrointestinali: atrofia vescicale e rettale, impotentia erigendi, paresi gastrointestinale (vomiti post-prandiali, diarrea notturna, irregolarità dell'alvo in genere)

Semeiologia NAD

- Turbe trofiche (per cause vegetative e sensitive)
1. Da denervazione:
 - **Cute:** sottile e anelastica, ipercheratosica, fragile, soggetta a frequenti ulcerazioni
 - **Annessi:** unghie assottigliate e fragili
 - **Osteoporosi:** fratture patologiche, talora complicate da osteomielite

Strumenti di screening nell'identificare il tipo di dolore

Nome	Item	Sensibilità*	Specificità*	Primo autore e anno
LANSS	5 item che indagano i sintomi e 2 item basati sull'esame clinico	82-91%	80-94%	Bennett, 2001
NPQ	10 item sensoriali e 2 affettivi	66%	74%	Krause, 2003
DN4	7 item <u>che indagano i sintomi</u> e 3 item <u>basati sull'esame clinico</u>	83%	90%	Bouhassira, 2005
painDETECT	7 item sensoriali e 2 item legati a caratteristiche spaziali	85%	80%	Freyenhagen, 2006
ID-pain	5 item sensoriali e 1 item relativo alla localizzazione del dolore	NR	NR	<u>Portenoy</u> , 2006

* Confronto con la diagnosi clinica.

LANSS, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs;
 NPQ, Neuropathic Pain Questionnaire; DN4, Douleur Neuropathic en 4;
 NR, non riferito/a.

Tabella adattata da Bennett MI et al. Pain. 2007;127:199-203

QUESTIONARIO DN4

DOMANDA 1: il dolore presenta una o più delle seguenti caratteristiche?

	SI	NO
1. Bruciante/urente		
2. Sensazione di freddo doloroso		
3. Scariche elettriche		

DOMANDA 2: il dolore è associato, nella stessa area, a uno o più dei seguenti sintomi?

	SI	NO
4. Formicolio		
5. Punture di spillo		
6. Intorpidimento?		
7. Sensazione di prurito		

DOMANDA 3: il dolore è localizzato in un territorio dove l'esame obiettivo evidenzia:

	SI	NO
8. Ipoestesia al tatto		
9. Ipoestesia alla puntura		

DOMANDA 4: il dolore è provocato o accentuato da:

	SI	NO
10 Sfioramento della pelle		

SI = 1 punto

NO = 0 punti

Punteggio del paziente: /10

Se il punteggio è eguale o maggiore di 4 /10 il test è positivo (Sensibilità :82,9 Specificità :89,9 Bourassiria et al 2005 vers. Italiana caraceni, Zecca Martini)

Modalità di valutazione per tipi di fibra

Fibre	Sensazione	Clinica	QST	Neurofisiologia
A beta	Tocco	Cotone	Fili di von Frey	NCV, SEPs
	Vibrazione	Diapason	Vibrametro	NCV, SEPs
A delta	Puntura di spillo	Ago	Ago	R. nocicettivi, LEPs
	Freddo	Rullo termico	Termotest	-
C	Caldo	Rullo termico	Termotest	LEPs
	Bruciore	-	Termotest	LEPs

QST

Stimolo Termico e Termo-Dolorifico

Sistema computerizzato basato sul principio di Peltier (la temperatura del termodo varia in funzione della intensità e direzione della corrente)

Il pz viene istruito a segnalare quando avverte una variazione di temperatura (freddo o caldo) o dolore (da stimolo freddo/caldo); vengono quindi registrate le risposte e calcolate le soglie termiche e termo-algesiche



QST Devices

Medoc TSA



MSA Thermostest



CASE IV



Conclusioni SFN

1. La Neuropatia delle Piccole Fibre è definita una anomalia strutturale delle piccole fibre caratterizzata patologicamente da degenerazione delle terminazioni distali delle estremità delle piccole fibre nervose.
2. Mutazioni con acquisizioni di funzione dei geni *SCN9A* o *SCN10A* che codificano i canali del sodio voltaggio-mediati Na_v 1.7 e Na_v 1.8 sono associate a Neuropatia delle Piccole Fibre precedentemente non spiegate.
3. La diagnosi di Neuropatia delle Piccole Fibre è migliore eseguita mediante la combinazione di segni clinici di disfunzione delle piccole fibre e la valutazione della densità intraepidermica delle fibre nervose. La microscopia confocale corneale è un nuovo e promettente strumento di valutazione dell'integrità strutturale delle piccole fibre.
4. La chiave per la gestione della Neuropatia delle Piccole Fibre è identificare ogni potenziale causa trattabile e focalizzare sulla gestione del dolore se possibile in un contesto multidisciplinare.

Approccio diagnostico neurofisiologico

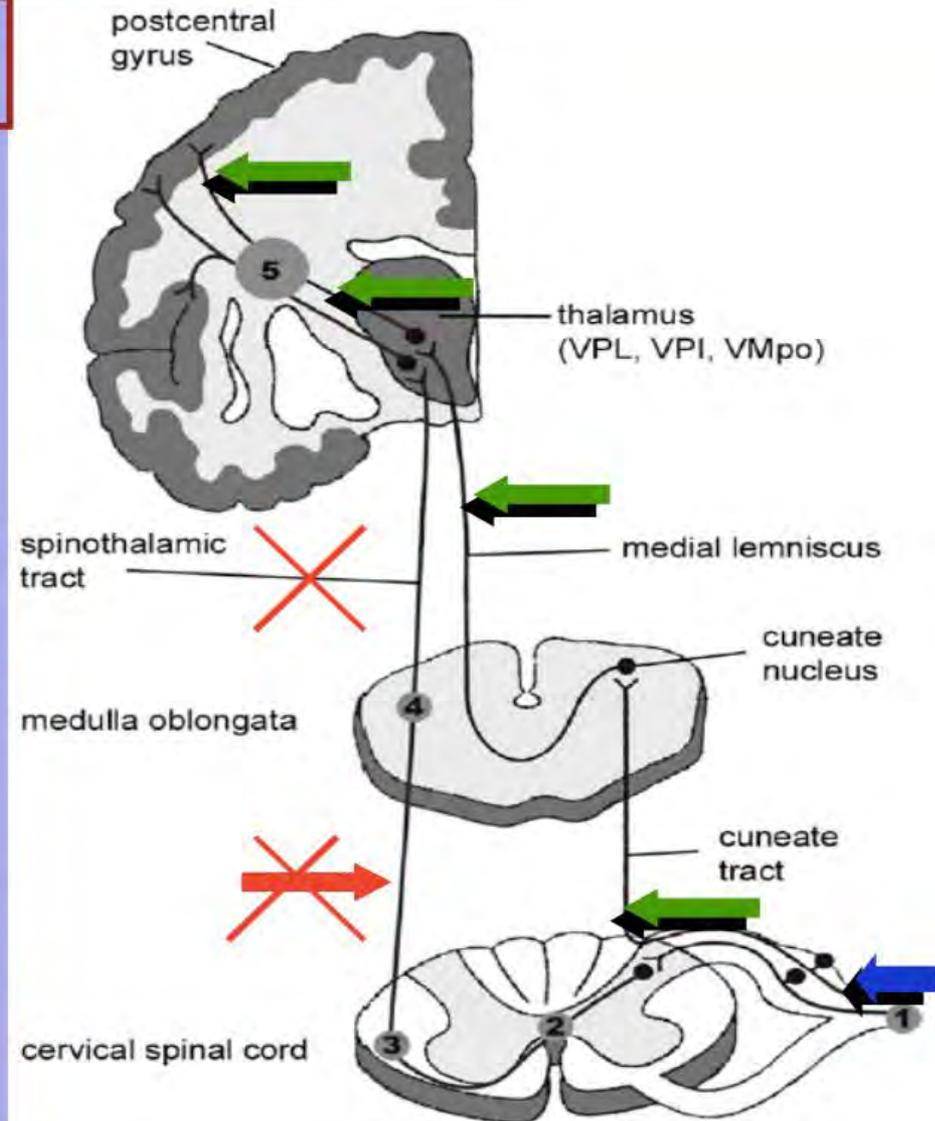
EMG/ENG

- ENG: valuta le conduzioni delle fibre di moto e di senso.
- **VCS**: numero e velocità di conduzione delle fibre sensitive **post-gangliari**
- EMG: struttura UM, reclutamento

Potenziali Evocati

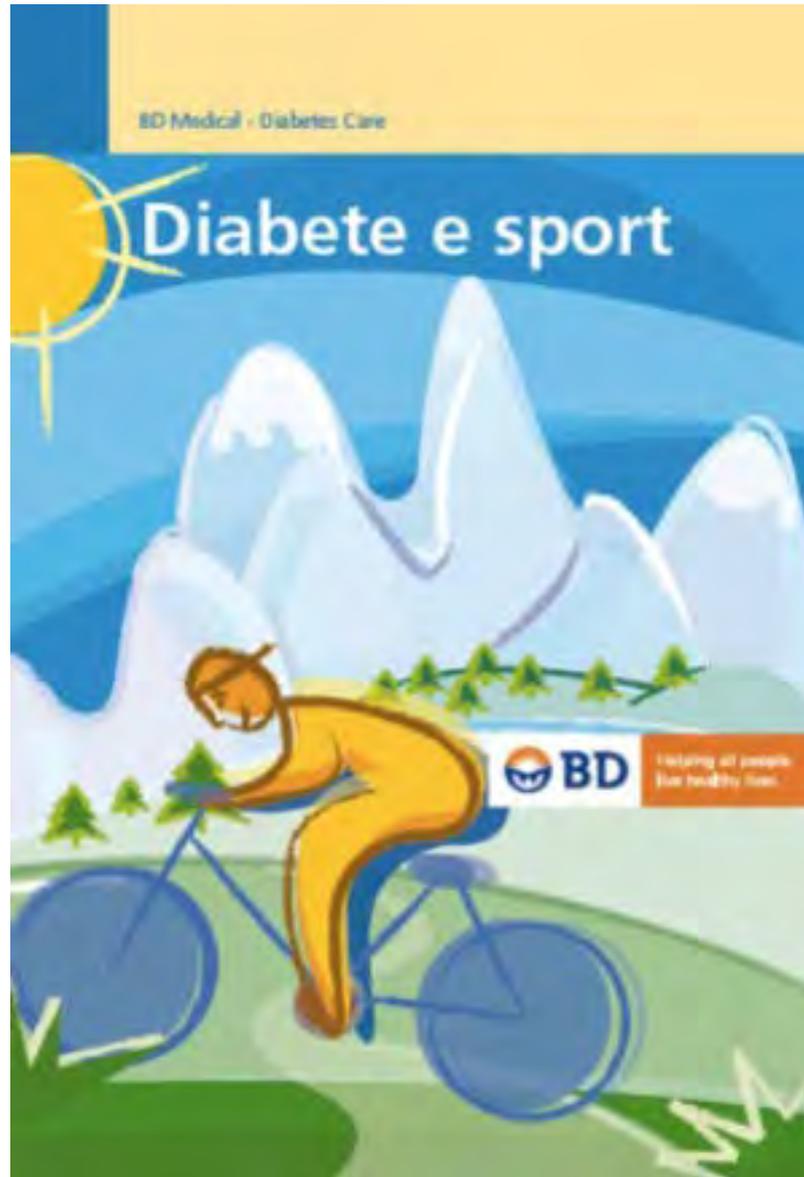
- Studiano la conduzione centrale (MS-Encefalo) delle fibre di moto (MEP) e di senso (**PESS**) di medio-grande calibro
- Studiano la conduzione centrale dei sistemi visivi e acustici (PEV, BAER)

Sistemi in Serie



Conclusioni PND

- Le neuropatie diabetiche sono entità cliniche eterogenee per fattori di rischio, meccanismi patogenetici, alterazioni istopatologiche, distribuzione regionale, presentazione di segni e sintomi, decorso e prognosi.
- L'approccio clinico guida l'orientamento diagnostico che si avvale di studio neurofisiologico, questionari e sistemi strutturati, diagnostica istopatologica.



...Vi ringrazio
per l'attenzione