

G. Lauria

Semeiologia e clinica delle neuropatie sensitive

Riassunto I disturbi sensitivi rappresentano spesso l'esordio delle neuropatie periferiche e possono caratterizzare il quadro clinico. L'anamnesi focalizzata sull'evoluzione temporale e spaziale dei sintomi sensitivi è fondamentale per l'inquadramento diagnostico orientato alla localizzazione della patologia. L'esame clinico e gli studi neurofisiologici e neuropatologici permettono di distinguere le varie forme di neuropatia e di differenziarle dalle neuropatie sensitive.

Parole chiave Neuropatie sensitive • Dolore • Biopsia cutanea • Neurofisiologia • Neuropatologia

G. Lauria (✉)

Unità Malattie Neuromuscolari
Istituto Nazionale Neurologico C. Besta
Via Celoria 11, I-20133 Milano, Italia
e-mail: glauria@istituto-besta.it

Analisi funzionale dei sintomi sensitivi

I sintomi caratteristici delle neuropatie sensitive si dividono in negativi e positivi. I sintomi negativi riflettono la perdita della funzione di trasduzione degli stimoli superficiali e propriocettivi dovuti al danno di specifiche categorie di fibre nervose. La riduzione della sensibilità dolorifica e termica è espressione dell'alterazione delle fibre A δ e C, mentre l'ipoestesia tattile, vibratoria e statochinestica, riflette il danno delle fibre A β . Queste ultime fibre sono responsabili dell'innervazione sensitiva muscolare, articolare e tendinea; la loro alterazione comporta una ridotta capacità di mantenere un adeguato tono muscolare e di percepire la posizione dei segmenti corporei nello spazio in assenza di controllo visivo (base della pseudoatetosi e dell'atassia) [1]. L'interruzione dell'arco riflesso tendineo determina la scomparsa dei riflessi profondi.

I sintomi positivi si dividono in spontanei (dolore, bruciore, parestesie) o indotti da stimoli (allodinia, iperalgesia, iperestesia termica) e sono l'espressione di modulazioni o modificazioni patologiche della conduzione del segnale lungo le vie somatosensoriali periferiche e centrali. Dolori spontanei trafittivi spesso si manifestano la notte interferendo con il sonno. Può coesistere una sindrome delle gambe senza riposo che è più spesso associata alla neuropatia delle piccole fibre. Alcuni dei fenomeni positivi sono attribuibili ad alterazioni definite della via nocicettoriale. Ciononostante, nessuno di essi può dirsi patognomonico di una specifica lesione dei nervi periferici. L'allodinia, espressione dell'abnorme sommazione di stimoli non dolorosi ripetitivi che risulta in una sensazione di dolore al tatto o ad altre stimolazioni meccaniche anche lievi, è attribuibile a meccanismi di sensibilizzazione centrale [2]. L'iperestesia termica indotta dal freddo è conseguenza della perdita di inibizione esercitata dalle fibre A δ sulle fibre C a livello cutaneo [3]. Non è invece definita la patogenesi di molti altri sintomi, il più rilevante dei quali è il dolore spontaneo parossistico. Questo è stato classica-

mente attribuito a fenomeni di attivazione spontanea delle piccole fibre sensitive divenute ipereccitabili a livello periferico [4]. Ciononostante, la concomitante riduzione di funzione delle stesse piccole fibre e l'assenza di alterazioni neuropatologiche specifiche inducono a ritenere che anche il dolore spontaneo rappresenti un fenomeno da ipereccitabilità o perdita di inibizione a livello dei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali, midollare o delle vie nocicettive sovrasedgmentarie [5].

Presentazione dei sintomi

I sintomi sensitivi rappresentano spesso la prima manifestazione di una neuropatia periferica e possono dominare il quadro clinico in modo persistente. L'evoluzione temporale della sintomatologia sensitiva e la sua distribuzione sono le variabili più importanti per la diagnosi. È determinante dal punto di vista diagnostico, terapeutico e prognostico, differenziare tra multilineuropatie, polineuropatie, poliradiculoneuropatie e neuronopatie. Le maggiori difficoltà si riscontrano nei pazienti con una lunga storia di malattia, nei quali segni e sintomi sensitivi tipici delle diverse forme possono essere ormai sovrapponibili tra loro. L'anamnesi mirata alla presentazione della sintomatologia assume quindi una particolare importanza.

Alcuni pazienti con neuropatia sensitiva lamentano crampi, pur in assenza di alterazioni cliniche e neurofisiologiche a carico delle fibre motorie. È possibile che questi siano l'espressione di una diffusa ipereccitabilità di membrana indotta dalla disfunzione dei nocicettori muscolari. Anche la fatica può essere un sintomo predominante. Non è stata comunque ancora identificata una relazione tra questi sintomi ed alterazioni specifiche delle fibre sensitive di piccolo o grande diametro.

I pazienti con multilineuropatia hanno quasi invariabilmente una presentazione asimmetrica dei sintomi. Il dolore e la perdita delle sensibilità superficiali nel territorio di distribuzione di uno o più tronchi nervosi sono comunemente predominanti. Si associano riduzione del trofismo muscolare ed in misura inferiore della forza, che riflettono la patogenesi assonale, spesso infiammatoria, del danno nervoso. La sintomatologia può presentarsi come plessopatia brachiale o lombosacrale ed a livello cranico o del tronco. Nei pazienti con multilineuropatia, nel corso dei mesi o degli anni ed in assenza di un trattamento causale, il danno può coinvolgere i restanti tronchi nervosi, soprattutto agli arti inferiori, producendo un quadro clinico analogo a quello delle polineuropatie. Nei pazienti con diabete, in particolare, la distinzione tra multilineuropatia e più comune polineuropatia è importante, poiché il trattamento con corticosteroidi endovena è spesso in grado di determinare un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa e di modificare il decorso della malattia.

La comparsa di sintomi sensitivi negativi e/o positivi alla dita ed alla pianta dei piedi che nel corso dei mesi risalgono al dorso dei piedi ed alle caviglie è suggestivo di una polineuropatia. Abituamente, i sintomi sensitivi si manifestano alla punta delle dita delle mani quando agli arti inferiori hanno già raggiunto il livello delle ginocchia. Questo tipo di presentazione, definito "lunghezza dipendente" poiché caratterizzato dalla progressione disto-proximale dei disturbi, è tipico delle polineuropatie assonali. Questi pazienti possono lamentare lievi disturbi dell'equilibrio e del cammino nelle fasi avanzate di malattia, quando è riscontrabile una consistente alterazione della sensibilità vibratoria e statochinestesica agli arti inferiori. Alterazioni trofiche cutanee e dei muscoli distali degli arti inferiori tipicamente prevalgono sul deficit di forza segmentario, che può rimanere modesto per molto tempo.

Al contrario, nelle polineuropatie e poliradiculoneuropatie demielinizzanti acquisite il danno diffuso alla mielina causa la perdita dell'omogeneità di trasmissione dei segnali sensitivi e, di conseguenza, la comparsa all'esordio della malattia di alterazioni della sensibilità ai quattro arti, di disturbi dell'equilibrio e di atassia. Le stesse ragioni sono alla base della precoce comparsa di ipostenia prossimale e distale degli arti, con un relativo risparmio del trofismo muscolare e cutaneo. La neuropatia demielinizzante associata ad anticorpi anti-MAG è un esempio caratteristico di neuropatia demielinizzante prevalentemente sensitiva [6]. Raramente, la sindrome di Guillain-Barré e le poliradiculoneuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche (CIDP) possono presentarsi come forme unicamente sensitive. Nella sindrome di Guillain-Barré tipica, invece, il dolore è spesso un sintomo rilevante. In considerazione della buona risposta al trattamento con immunoglobuline endovena, è importante ricordare che quadri clinici tipo CIDP possono manifestarsi anche nei pazienti con diabete, nei quali l'esistenza di forme diverse dalla classica polineuropatia assonale è spesso scotomizzata.

Nei pazienti che presentano attacchi di dolore, diffuso arrossamento ed aumento della temperatura cutanea agli arti inferiori deve essere sospettata un'eritromelalgia. La sintomatologia è tipicamente scatenata od aggravata dal caldo e migliorata dal freddo. Questa condizione è associata con una neuropatia delle piccole fibre e può essere causata da malattie linfoproliferative, diabete, infezioni, farmaci ed avvelenamento da funghi [7].

La comparsa di disturbi sensitivi sia agli arti superiori che inferiori, distribuiti in modo simmetrico o asimmetrico e con possibile coinvolgimento del territorio trigeminale o del tronco deve far ipotizzare una malattia dei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali [8]. Le neuronopatie sensitive (o ganglionopatie) si caratterizzano inoltre per la presenza dall'esordio di disturbi dell'equilibrio fino all'atassia conclamata. Questi sintomi sono causati dalla diffusa degenerazione delle fibre di grande diametro e dalla precoce deafferentazione delle articolazioni e dei gruppi muscolari

prossimali. La distribuzione dei sintomi è definita “non lunghezza dipendente”, per distinguerla da quella delle polineuropatie assonali, con le quali le neuronopatie croniche e lentamente progressive possono confondersi. Al contrario, nei casi ad esordio subacuto la tipica distribuzione della sintomatologia rende più facile la diagnosi differenziale.

Alcuni pazienti lamentano perdita della sensibilità superficiale, dolore ed intensa allodinia localizzate in aree circoscritte del corpo, talora di piccole dimensioni. Questa sintomatologia, spesso sottovalutata, è indicativa di una mononeuropatia sensitiva [9]. Numerosi nervi hanno una funzione unicamente sensitiva; tra questi, i rami sensitivi del trigemino, il nervo mentale, il nervo grande occipitale, i nervi toracici, addominali e digitali, i nervi che raccolgono la sensibilità di avambracci e cosce, i nervi surale, peroneo superficiale e safeno. Ciascuno di essi può essere danneggiato da traumi, intrappolamenti e lesioni iatrogene. L'infezione da Herpes zoster a livello dei gangli delle radici dorsali è una delle cause più frequenti neuropatia sensitiva localizzata. Tra le forme da intrappolamento, una delle mononeuropatie più comuni è la meralgia parestesica (dal greco, *meros* = coscia ed *algos* = dolore) causata dalla compressione del nervo femoro-laterale della coscia a livello della spina iliaca anteriore superiore. Possono essere inoltre lesionati il ramo superficiale del nervo radiale (cheralgia parestesica), i nervi dorsali (notalgia parestesica), il ramo infrapatellare del nervo safeno (gonalgia parestesica). Lesioni iatrogene del nervo safeno possono essere secondarie ad interventi di safenectomia. In alcuni casi è possibile diagnosticare la mononeuropatia mediante lo studio della conduzione del nervo, come nel caso dei tronchi nervosi digitali e segmentari, mentre nei casi di notalgia o di gonalgia parestesica la diagnosi può essere confermata mediante biopsia cutanea con quantificazione dell'innervazione epidermica. Questa metodica ha permesso di dimostrare la denervazione dell'epitelio della lingua in pazienti con *burning mouth syndrome* [10].

Infine, è importante differenziare tra forme acquisite ed ereditarie di neuropatia sensitiva [11]. Queste ultime non sono in genere accompagnate dalla presenza di sintomi sensitivi positivi. Un'eccezione è la malattia di Fabry, che causa episodi di dolore lancinante ed acroparestesie [12].

Esame clinico

Lo scopo della valutazione obiettiva è di valutare l'integrità delle diverse fibre nervose – somatiche di grande e piccolo calibro ed autonome – e la distribuzione delle alterazioni sensitive. La correlazione tra sintomatologia e quadro clinico permette di focalizzare la diagnosi sulla distribuzione (lunghezza o non lunghezza-dipendente, multifocale, isolata), sul tipo (assonale o mielinico) e sulla sede (neuroni sensitivi, radici e nervi periferici) del danno.

Sensibilità profonda

È veicolata dalle fibre A β , di grande diametro e ad elevata velocità di conduzione. Segni di deafferentazione profonda sono l'ipoestesia tattile (da analizzare con un batuffolo di cotone, ponendo attenzione alla presenza di allodinia) e vibratoria (quantificabile con diapason a 128 Hz sulle articolazioni distali e prossimali degli arti inferiori e superiori), la riduzione del senso di movimento articolare (devono essere valutati movimenti <10° dell'alluce e di un dito della mano, quindi delle articolazioni prossimali) e del senso di posizione di un segmento corporeo, ad esempio l'alluce (evidenziabile in fase tardive) e la riduzione o la scomparsa (anche con manovre di rinforzo) dei riflessi osteotendinei. La riduzione della sensibilità ai piedi e l'iniziale perdita dei riflessi achillei permette di distinguere le polineuropatie distali e simmetriche dalle poliradiculoneuropatie e neuronopatie sensitive. In queste ultime, sono presenti all'esordio atassia, segno di Romberg, riduzione della sensibilità e dei riflessi agli arti superiori ed inferiori, che riflettono il deficit diffuso delle grandi fibre. Fenomeni motori meglio evidenziabili agli arti superiori, come pseudoatetosi o posture distoniche, sono l'espressione di una grave deafferentazione profonda e si osservano più frequentemente nelle neuronopatie. Segni positivi correlati all'alterazione delle fibre A β sono l'allodinia ed il dolore da pressione.

Sensibilità superficiale

È veicolata dalle fibre poco mielinizzate A δ e non mielinizzate C. Segni di deafferentazione superficiale sono l'ipoestesia termica (imputabile ad alterazioni delle fibre A δ per il freddo e delle fibre C per il caldo) e nocicettiva, che possono essere valutati mediante la determinazione psicofisica delle soglie sensitive. Il metodo più attendibile per verificare una neuropatia delle piccole fibre è la biopsia cutanea con quantificazione della intensità di innervazione epidermica [13]. L'iperestesia termica e puntoria rappresentano segni stimolo-indotti di alterata funzione delle piccole fibre. Questi segni positivi stimolo-indotti possono predominare sulla riduzione della sensibilità ed essere gli unici aspetti obiettivamente alterati delle piccole fibre.

Bibliografia

1. Rothwell JC, Traub MM, Day BL et al (1981) Manual motor performance in a deafferented man. *Brain* 105:515–542
2. Baron R (2000) Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 16[Suppl 2]:12–20

3. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R (2004) Topical menthol – a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 127:1159–1171
4. Ochoa J, Torebjork HE, Culp WJ, Schady W (1982) Abnormal spontaneous activity in single sensory nerve fibers in humans. *Muscle Nerve* 5[Suppl 9]:S74–S77
5. Woolf CJ, Mannion RJ (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353:1959–1964
6. Lombardi R, Erne B, Lauria G et al (2005) Anti-MAG neuropathy patients show specific IgM deposits in cutaneous nerve fibers. *Ann Neurol* 57:180–187
7. Ørstavik K, Mork C, Kvernebo K, Jorum E (2004) Pain in primary erythromelalgia – a neuropathic component? *Pain* 110:531–538
8. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G (2005) Sensory neuron diseases. *Lancet Neurology* 4:349–361
9. Massey EW. Sensory mononeuropathies (1998) *Semin Neurol* 18:177–183
10. Lauria G, Majorana A, Borgna M et al (2005) Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain* 115:332–337
11. Houlden H, Blake J, Reilly MM (2004) Hereditary sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 17:569–577
12. Pareyson D (2003) Diagnosis of hereditary neuropathies in adult patients. *J Neurol* 250:148–160
13. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O et al (2005) EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol (in stampa)*