

# Neuropatia

Ma cos'è una neuropatia? Crediamo sia utile spiegare alcuni concetti fondamentali ai non addetti ai lavori.

Neuropatia è qualsiasi processo patologico che colpisce un nervo.

Una neuropatia dà sintomi e/o segni di malattia se ostacola il passaggio d'informazioni dal cervello ai muscoli striati e lisci (veicolate dalle fibre motorie e vegetative) e dalla periferia (cioè da cute, articolazioni, tendini, muscoli, visceri, ecc) al centro (fibre sensitive). Le neuropatie possono interessare un solo nervo o radice o plesso (mononeuropatie) ovvero essere diffuse e simmetriche e, tranne poche eccezioni, coinvolgere le fibre più lunghe, cioè quelle destinate ai segmenti distali degli arti in misura maggiore rispetto a quelle per i distretti prossimali (polineuropatie). Le polineuropatie possono essere dovute a svariate cause, per cui si distinguono in: genetiche, tossiche, carenziali, infiammatorie, infettive, ecc. Nell'ambito delle neuropatie genetiche si distinguono forme degenerative e forme metaboliche, ciascuna delle quali può essere a difetto genetico noto o ignoto.

Nel caso in cui il gene responsabile non sia ancora stato identificato, in alcuni casi è noto il locus, cioè il sito su un determinato cromosoma in cui risiede il gene, in altri casi invece non è noto neppure il locus. Le neuropatie genetiche si distinguono, in base alle fibre nervose selettivamente o prevalentemente coinvolte, in tre gruppi: a) Neuropatie sensitivo-motorie, cioè forme in cui sono alterate sia le fibre motorie sia quelle sensitive, o per un'alterazione metabolica o per un processo degenerativo.

La CMT si colloca in questo gruppo tra le forme degenerative, ma non ne rappresenta tutte le forme, bensì solo quelle in cui la neuropatia costituisce l'aspetto principale o unico della malattia. Pertanto non si può chiamare CMT la neuropatia sensitivo-motoria che fa parte di un quadro di degenerazione multisistemica del sistema nervoso, come accade nell'ataxia spino-cerebellare (morbo di Friedreich). Né si dovrebbe chiamare CMT la neuropatia sensitivo-motoria, generalmente lieve, che si osserva in alcuni casi di paraplegia spastica ereditaria, sebbene Dyck l'abbia denominata CMT 5, in quanto i problemi e il trattamento riabilitativo sono nettamente differenti da quelli dei pazienti con CMT pura. Invece le neuropatie sensitivo-motorie di tipo degenerativo, associate a minimi segni d'interessamento del sistema nervoso centrale che non influenzano sostanzialmente il quadro clinico e quindi il trattamento riabilitativo, dovrebbero essere indicate come CMT plus, come peraltro già suggerito da altri autori, in attesa di una loro collocazione migliore. Infine vorrei sottolineare l'importanza di differenziare la CMT dalle neuropatie metaboliche, come ad esempio la neuropatia amiloidotica familiare, in quanto alcune di queste ultime possono giovare di un trattamento (trapianto di fegato) che ne arresta la progressione. b) Neuropatie motorie: cioè forme in cui sono alterate solo le fibre motorie, verosimilmente per degenerazione dei motoneuroni spinali aventi l'assone più lungo, cioè quelli che inviano l'impulso ai muscoli più distanti dal centro del corpo.

Queste forme sono spesso chiamate CMT spinale (Consorzio Europeo, Linee-guida del GSSNP) anche se non corrispondono alla definizione di CMT (neuropatia sensitivo-motoria) né probabilmente sono neuropatie, ma neuronopatie: infatti sono varianti dell'atrofia muscolare spinale (SMA distale o dSMA). In base alla mia esperienza, la dSMA, detta anche HMN, si distingue clinicamente dalla CMT perché l'indebolimento predilige muscoli differenti, in particolare il tricipite surale. c) Neuropatie sensitive ed autonome: sono forme molto rare in cui sono alterate le fibre sensitive e quelle del sistema neurovegetativo, per cui i pazienti vanno incontro ad ulcerazioni, mutilazioni e fratture (per mancanza di sensibilità dolorifica), a ipotensione ortostatica, ridotta sudorazione, assenza di lacrimazione, ecc. Nel 1968, Dyck distinse sette tipi di neuropatia sensitivo-motoria ereditaria (in sigla inglese HMSN, dette anche CMT), in base alle conoscenze dell'epoca: Tipo 1: forme demielinizzanti, individuate in base alla velocità di conduzione motoria (VCM) del nervo mediano uguale o inferiore a 38 m/sec, ad ereditarietà autosomica dominante (maggioranza dei casi) o recessiva o legata al sesso; Tipo 2: forme assonali, individuate in base alla suddetta VCM maggiore di 38 m/sec, ad ereditarietà come la tipo 1; Tipo 3: forma demielinizzante grave, sia perché la VCM è molto bassa (inferiore o uguale a 12 m/sec), sia perché l'esordio avviene entro i primi due anni di vita, sia perché ci sono deficit motori gravi, spesso estesi anche prossimalmente, nonché atassia e malformazioni scheletriche gravi (piede cavo e scoliosi); questa forma è meglio conosciuta come sindrome di Dejerine-Sottas (DSS); Tipo 4: forma demielinizzante che successivamente si è scoperto essere dovuta ad accumulo di acido fitanico in vari organi (cute, retina, cuore, cervello, ecc), per cui è stata tolta dalla classificazione delle CMT e inquadrata tra le neuropatie metaboliche come morbo di Refsum; Tipo 5: forme in cui si associa un interessamento delle vie piramidali, con conseguente spasticità che si aggiunge alla neuropatia sensitivo-motoria; Tipo 6: forma associate ad atrofia ottica; Tipo 7: forma associata a degenerazione pigmentaria della retina. Con il progredire delle conoscenze, questa classificazione è stata notevolmente sconvolta.

Innanzitutto il posto liberato dal morbo di Refsum è stato occupato dalle rare forme autosomiche recessive, demielinizzanti o assonali (secondo le Linee-guida) o solo demielinizzanti (secondo la Washington University), che sono state denominate CMT 4. Poi l'identificazione dei loci (cioè della localizzazione di ciascun gene su un determinato cromosoma effettuata studiando famiglie con numerosi membri affetti in più generazioni) e dei geni responsabili di CMT ha permesso non solo di identificare numerosi sottotipi, ma ha anche messo in discussione i criteri su cui questa classificazione era basata, cioè sul tipo di trasmissione ereditaria e la differenziazione tra forme demielinizzanti e forme assonali in base alla VCM del nervo mediano. Ad esempio, si è visto che l'alterazione di uno stesso gene, responsabile della formazione di una proteina mielinica, può dare sia forme classificate, in base al criterio della VCM, come demielinizzanti sia forme assonali. Questo è quanto succede in caso di alterazione della P0, che è responsabile sia della CMT 1B sia, secondo la Washington University, della CMT 2-P0. Ciò si spiega facilmente se pensiamo che, a seconda della mutazione del gene della P0, si forma una proteina P0 di differente funzionalità: se la P0 sarà poco alterata rispetto al normale, non causerà la morte di molti assoni, anche se la VCM sarà rallentata perché la mielina è alterata; se invece la P0

sarà molto alterata o tale da alterare chimicamente anche le molecole di P0 sane prodotte dall'altro gene, causerà la morte di molti assoni.

Pertanto, si inizia a parlare di "Sindromi P0" in cui ad ogni gruppo di mutazioni corrisponde un fenotipo differente (CMT 1B, CMT 2-P0, Neuropatia ipomielinizzante congenita, DSS, Neuropatia responsiva agli steroidi). Anche un'alterazione del gene della connessina 32 (Cx32), responsabile della CMT X, può dare sia casi con VCM maggiore sia casi con VCM minore di 38 m/sec. Inoltre sono stati recentemente identificati due loci associati a CMT con velocità di conduzione intermedia, cioè tra 25 e 50 m/sec, entrambi a trasmissione dominante: 19p12-p13.2 e 10q24.1-q25.1. Per quanto riguarda il criterio della trasmissione ereditaria, si è visto che anch'esso può generare confusione nella classificazione. Un esempio è dato dalle mutazioni del gene dell'EGR2: alcune causano la malattia solo se entrambe i genitori trasmettono la mutazione (trasmissione quindi recessiva), altre la causano anche se la mutazione riguarda solo una delle due copie del gene (trasmissione dominante). Un altro esempio: sebbene la duplicazione o una mutazione puntiforme del gene della PMP22 siano normalmente responsabili di CMT 1A a trasmissione dominante, esistono casi di CMT 1A autosomica recessiva dovuti a doppia duplicazione o doppia mutazione o duplicazione più mutazione del gene della PMP 22. Un altro sconvolgimento alla classificazione di Dyck, derivante dai progressi della diagnostica genetico-molecolare, è dato dalla inclassificabilità della DSS, cioè della CMT 3, come entità geneticamente distinta. Già nel 1996 il Fazio-Loeb definiva la DSS come clinicamente sovrapponibile ad una forma particolarmente grave di CMT1 ed affermava che "la genetica rende pertanto discutibile un'individuazione nosografica della NESM tipo 3 (CMT 3) rispetto alla NESM tipo 1". Attualmente la sindrome di Dejerine-Sottas (DSS) può essere dovuta a mutazione di ben 5 geni:

a) mutazioni puntiformi, a trasmissione dominante, del gene della PMP-22, lo stesso responsabile della CMT 1A, di cui pertanto rappresenterebbe solo una sindrome più grave e ad esordio più precoce;

b) mutazioni della P0, sia a trasmissione dominante sia recessiva;

c) mutazioni del gene della periaxina, responsabile della CMT 4F, a trasmissione recessiva;

d) mutazioni del gene dell'EGR 2, responsabile di CMT 1 da EGR 2, a trasmissione dominante;

e) mutazioni di un gene ancora non identificato situato nel locus 8q23-q24. A seguito del collocamento delle forme recessive nel gruppo delle CMT 4, la CMT 1 è ora composta dalle forme demielinizzanti dovute a duplicazione o mutazione puntiforme del gene della PMP22 (CMT 1A), alla maggioranza delle mutazioni del gene della P0 (CMT 1B), ad alterazione di un gene ancora non identificato sito nel locus 16p13.1-p12.3 (CMT 1C) e ad alterazione del gene dell'EGR2 (CMT 1D). L'HNPP (neuropatia ereditaria con suscettibilità alle paralisi da pressione) è dovuta o a delezione del gene della PMP22 o a mutazione puntiforme (se ne conoscono 8) del medesimo gene che determina la produzione di una proteina priva di funzione: quindi il risultato è lo stesso, cioè meno PMP22 del normale. La CMTX, di cui si conoscono un gene (connessina 32) e due loci, è generalmente classificata a parte nell'ambito della CMT 1, pur potendosi riscontrare VCM superiori ai 38 m/sec. La CMT 2, in base alla Washington University, ora contiene sia forme dominanti (più frequenti), sia forme recessive recentemente individuate in singole famiglie (una in Marocco, una in Costa Rica, una in Turchia, una in Tunisia) ad elevato tasso di consanguineità. Le forme dominanti sono elencate con le lettere dall'A alla G:

- CMT 2A: il cui gene (KIF1Bbeta, 1p36) è stato identificato quest'anno in Giappone;
- CMT 2B: (3q13-q22): è caratterizzata da grave deficit sensitivo con ulcerazioni distali;
- CMT 2C: caratterizzata da paralisi delle corde vocali e del diaframma;
- CMT 2D: (7p14): con interessamento precoce della mano;
- CMT 2E: il cui gene (NEFL, 8p21) è stato identificato lo scorso anno dai russi;
- CMT 2F (7q11-q21): locus appena scoperto in una famiglia russa;
- CMT 2G (3p14.2-q13): forma descritta solo in Giappone, caratterizzata da indebolimento dei muscoli prossimali (bacino, cosce e spalle) più grave di quello distale, tremore e diabete. Come si vede, tranne che per la 2A e la 2E, i cui geni sono stati recentemente identificati (KIF 1b e NEFL), per le altre forme sono stati trovati soltanto i loci e neanche per tutte (ad esempio la 2C è caratterizzata dalla presenza di paralisi delle corde vocali, assente in altre forme di CMT 2); inoltre esiste almeno un'altra CMT 2 che comprende i casi non dovuti ad alterazione dei due geni noti e che non è legata ai loci finora identificati. Attualmente si conoscono 4 forme assonali a trasmissione recessiva: per tre di esse, denominate AR-CMT 2A, AR-CMT 2B, AR-CMT 2C, sono stati identificati i loci.

Le famiglie studiate sono rispettivamente del Marocco, del Costarica, della Tunisia e, per la forma ancora orfana di locus, della Turchia.

E' interessante notare che nella AR-CMT 2C è presente anche un interessamento del sistema piramidale. Per quanto riguarda le CMT tipo 4, cioè le forme demielinizzanti (e, per alcuni, anche assonali) a trasmissione autosomica recessiva, relativamente frequenti nell'Italia meridionale, nel nord Africa e negli zingari (rom) a causa della presenza di famiglie ad elevato tasso di consanguineità, sono attualmente riconosciuti vari sottotipi:

-CMT 4A: (8q13-q21.1) trovata in famiglie tunisine e, in base agli abstracts del 10° meeting del Consorzio Europeo appena svoltosi, anche in tre famiglie spagnole in cui è stato isolato anche il gene, chiamato GDAP1 (Ganglioside-induced Differentiation-Associated Protein 1), forse implicato nella detossificazione degli assoni (quindi la CMT 4A è assonale);

-CMT 4B: comprende diverse forme caratterizzate da un particolare reperto biotico (guaine mieliniche focalmente piegate):

-CMT 4B1: (11q23) il cui gene codifica la Myotubularin-related protein-2;

-CMT 4B2: (11p15) trovata in famiglie tunisine;

-CMT 4C: (5q23-q33) trovata in famiglie algerine e olandesi;

-CMT 4D (Lom): trovata nei rom originari della Bulgaria, è dovuta a mutazioni del gene NDRG1, sito al locus 8q24;

-CMT 4E: dovuta a mutazioni del gene dell'EGR2;

-CMT 4F: dovuta ad alterazione del gene della Periaxina (19q13);

-HMSN-Russe: legata al locus 10q22-q23 e trovata in una famiglia rom della Bulgaria. Come si vede, la CMT può essere dovuta all'alterazione di tanti geni la cui lista è destinata ad allungarsi nel tempo.

Fra qualche anno è probabile che le varie forme di CMT vengano classificate in base al gene e alla mutazione, anziché in base alla VCM e all'ereditarietà. Sarebbe utile che fossero fatti studi di correlazione genetico-clinica per vedere com'è il quadro clinico e qual è l'evoluzione della malattia per ogni mutazione di ogni gene.

Questo permetterebbe: 1. al malato di programmare il proprio futuro sapendo bene a cosa sta andando incontro: al contrario, attualmente, ci sono persone che hanno dovuto interrompere un'attività imprenditoriale, messa su con grande impegno e sacrificio, per l'impossibilità a portarla avanti a causa della progressione dell'indebolimento muscolare; 2. alla donna incinta di decidere per un'interruzione di gravidanza con maggiore consapevolezza: tuttavia c'è da notare che quasi tutti i casi gravi a me noti sono figli di persone che, al momento del concepimento, non avevano ancora manifestato alcun sintomo (per il fenomeno dell'anticipazione) oppure erano sani portatori (forme recessive); 3. al riabilitatore di gestire meglio il trattamento delle alterazioni presenti, sia nel momento di prendere una decisione chirurgica (ad esempio, si eviterebbero gli interventi di trasposizione di muscoli destinati ad atrofizzarsi nel breve periodo), sia quando si pianifica un programma conservativo (ad esempio, si potrebbe favorire una lieve retrazione del tricipite surale nei casi in cui la malattia sicuramente atrofizza questo muscolo).