

*Donna anziana, ma non tanto,
che crea discussione tra i medici
del Pronto Soccorso*

*La richiesta di competenza
neurologica nel prossimo futuro*

Sesta edizione

Fortuna Resort, Chianciano Terme (Siena)

13-15 maggio 2022

Donna di 74 anni valutata in PS Ospedaliero

anamnesi

- Da un anno deambulazione difficoltosa per grave ulcera cutanea gamba sn (soffre di varici).
- Negli ultimi 2 mesi progressivo peggioramento dell'attività motoria.
- Negli ultimi 15 giorni perdita della deambulazione autonoma ed allettamento.

Valutazione neurologica in PS

esame neurologico

- Grave tetraparesi (prossimale) e teraplegia (distale), flaccide
- Trofismo ubiquitariamente scaduto
- Disfagia
- Dispnea

Ipotesi del medico che propone il ricovero: malattia dei motoneuroni

Esibito studio neurofisiologico

Descrizione :

Nel muscolo Tibiale anteriore destro e sinistro : Assenza di attività elettrica volontaria, frammentata a rari potenziali di unità motoria, di morfologia e durata nella norma di verosimile natura volontaria. A volte presenza di dubbi potenziali di tri - fascici di denervazione.

Nel muscolo Retto del femore sinistro : Assenza di attività elettrica volontaria, frammentata a rari potenziali di unità motoria, di morfologia e durata nella norma di verosimile natura volontaria. A volte presenza di dubbi potenziali di tri fascici di denervazione.

Nel muscolo Bicipite brachiale sinistro : Assenza di attività elettrica volontaria, frammentata a rari potenziali di unità motoria, di morfologia e durata nella norma di verosimile natura volontaria. A volte presenza di dubbi potenziali di tri fascici di denervazione.

Nel muscolo Estensore comune delle dita destro : Assenza di attività elettrica volontaria, frammentata a rari potenziali di unità motoria, di morfologia e durata nella norma di verosimile natura volontaria. A volte presenza di dubbi potenziali di tri fascici di denervazione.

Nel nervo Sciatico popliteo esterno di destra normale il tempo di conduzione distale (5. msec x 12 cm). Normale la VCM max nel tratto capitello della fibula - caviglia (46 m/sec). Ridotta l'ampiezza del potenziale muscolare evocato dalla caviglia (0.5 mV) e dal capitello della fibula (0.9 mV).

CONCLUSIONI :

I dati elettrofisiologici suesposti possono essere compatibili con una sofferenza dei muscoli esplorati (di verosimile natura degenerativo assonale) non escludendo una compromissione di tipo neurogeno degli stessi.

Nessun commento !

Riflessione clinica

L'equipe medica del P.S. è sostanzialmente d'accordo con l'ipotesi di MND

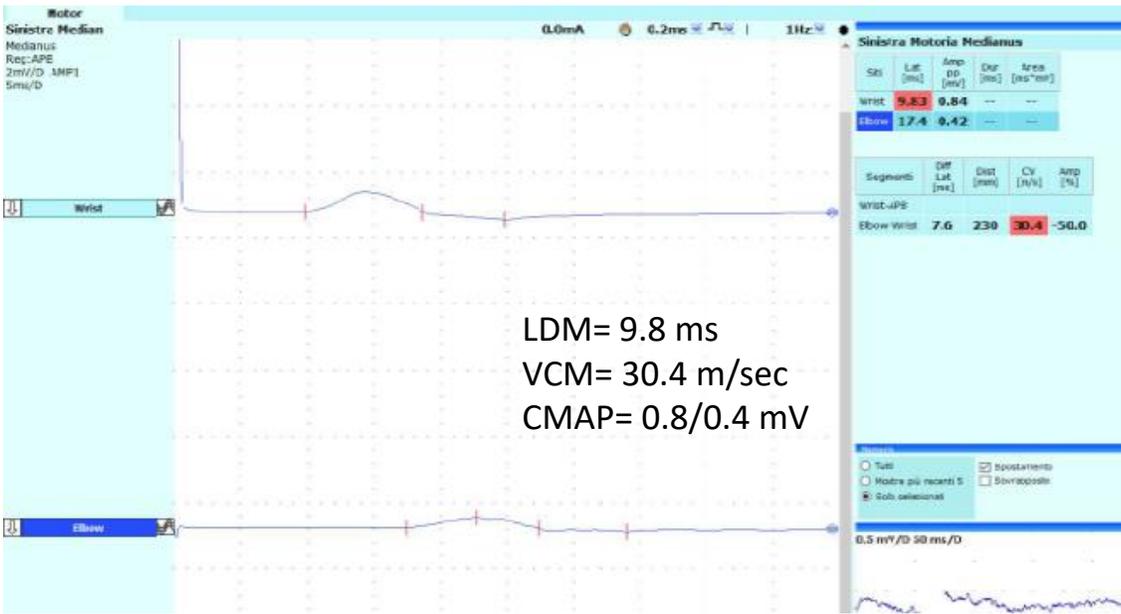
Il neurologo consulente, di estrazione neurofisiologica, ritiene comunque opportuno il ricovero ed un nuovo studio elettrofisiologico

Da dove cominciare ?

Nuovo esame elettrofisiologico

Interosseo dorsale dx: *assenza di attività elettrica volontaria.*
*Potenziali di-trifasici di **denervazione** in due punti.*

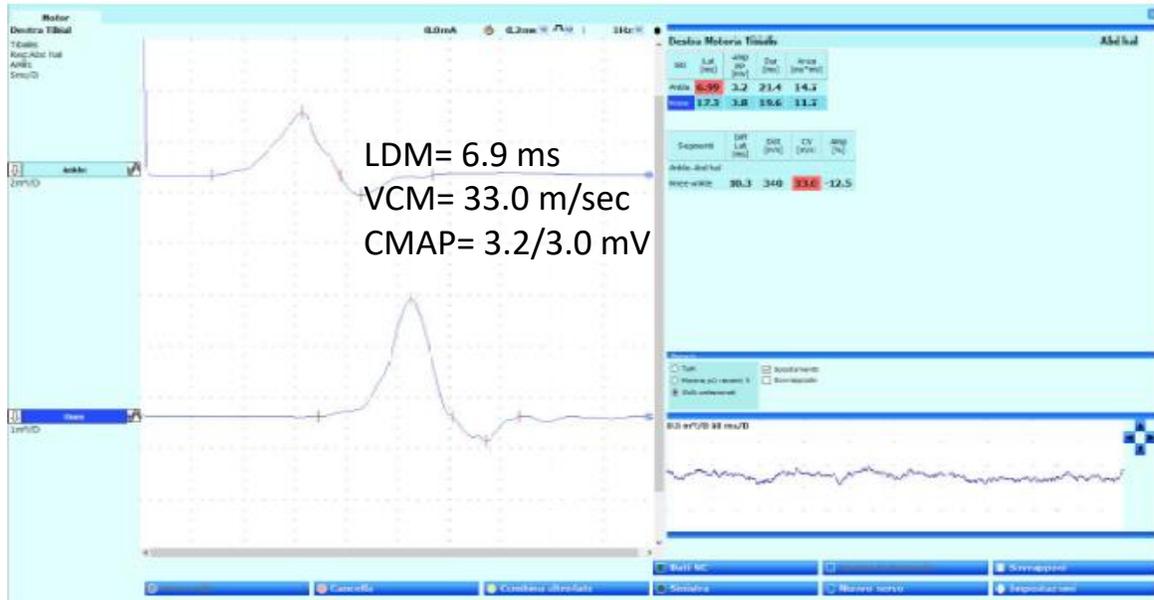
Tibiale Anteriore dx: *assenza di attività elettrica volontaria.*
*Potenziali di-trifasici di **denervazione** in più punti.*



LDM= 9.8 ms
 VCM= 30.4 m/sec
 CMAP= 0.8/0.4 mV

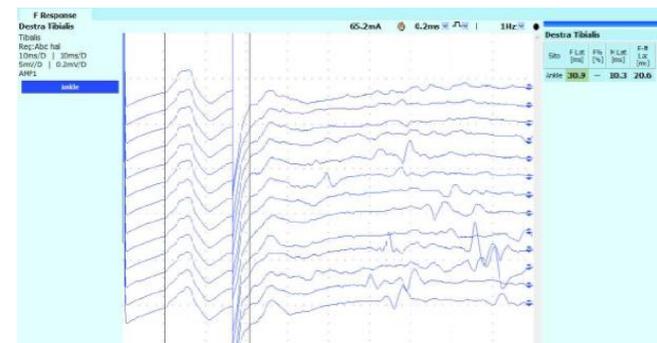
VCM mediano sn

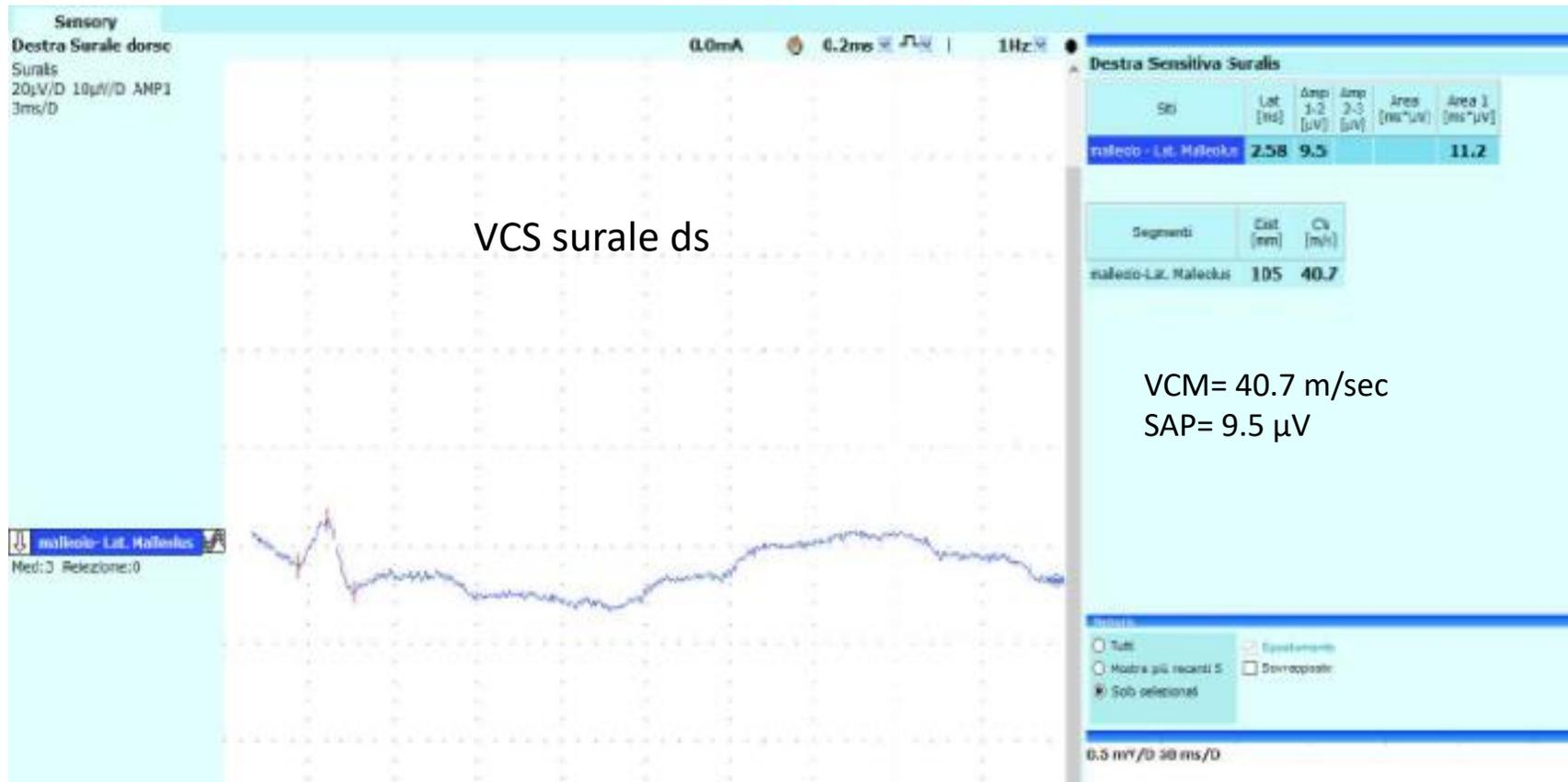
VCM tibiale ds

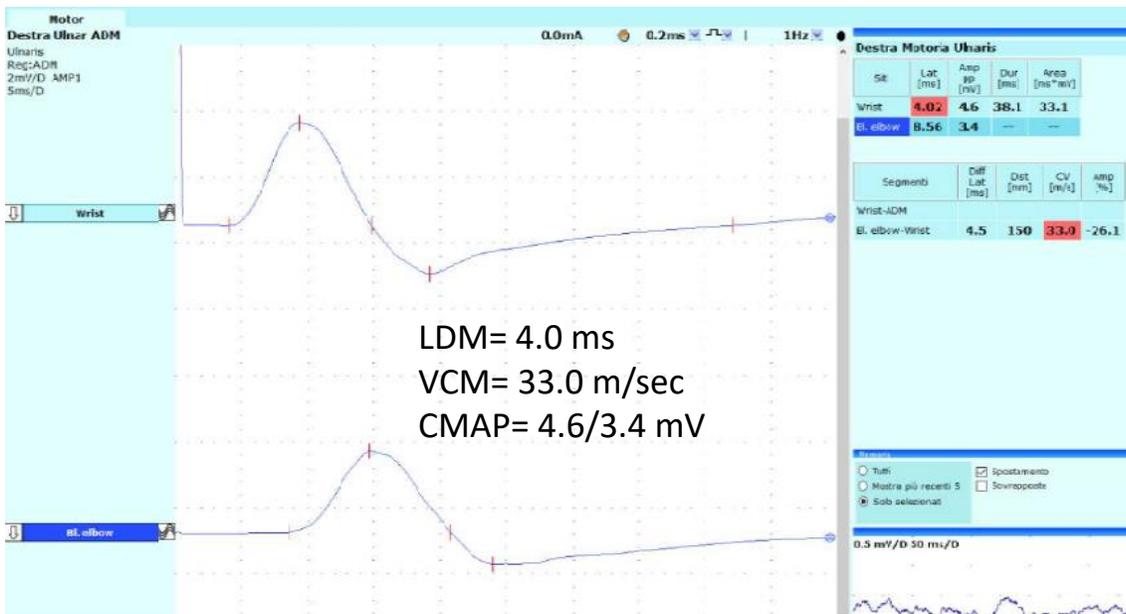


LDM= 6.9 ms
 VCM= 33.0 m/sec
 CMAP= 3.2/3.0 mV

Onda F



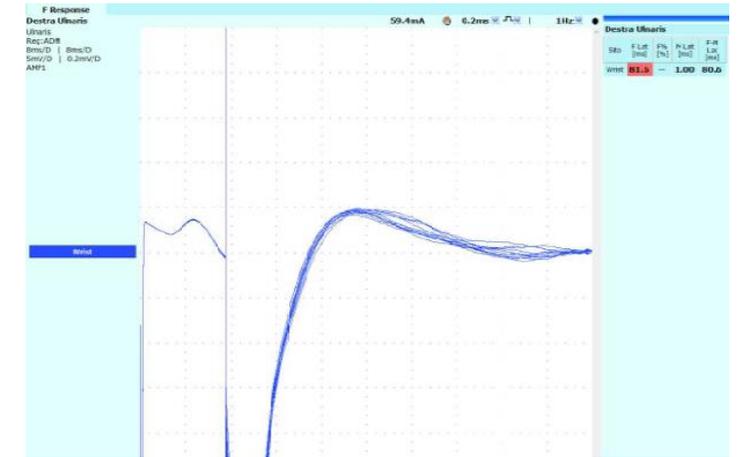




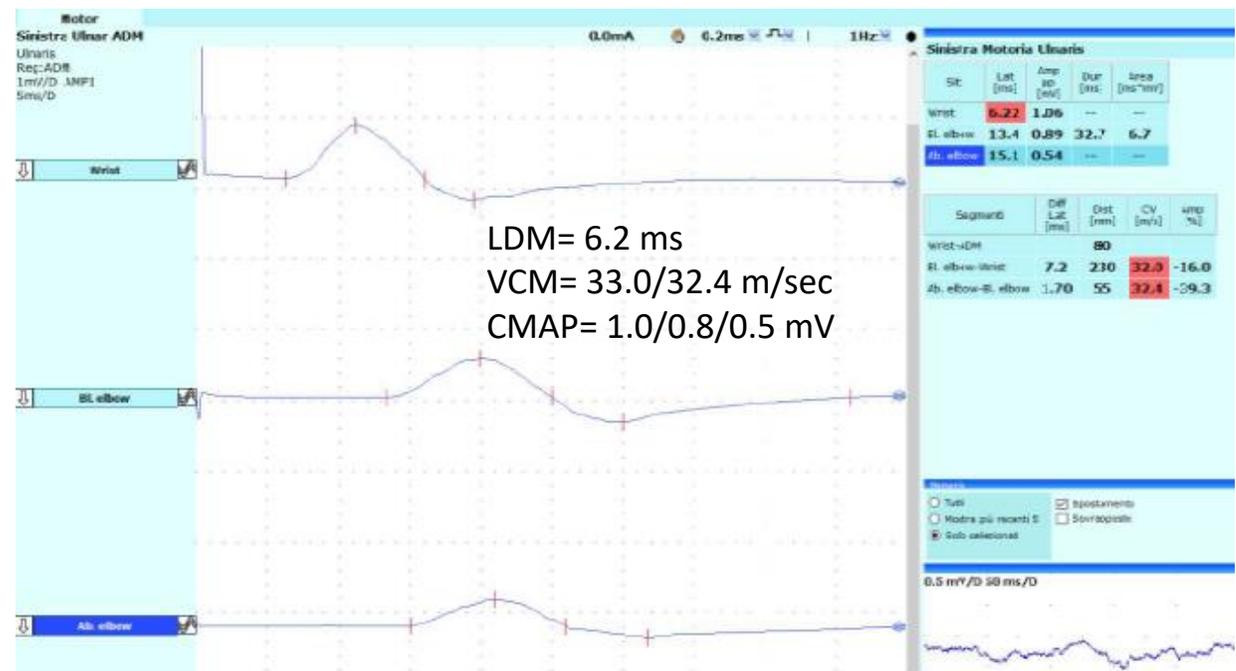
VCM ulnare ds

LDM= 4.0 ms
VCM= 33.0 m/sec
CMAP= 4.6/3.4 mV

Onda F



VCM ulnare sn



LDM= 6.2 ms
VCM= 33.0/32.4 m/sec
CMAP= 1.0/0.8/0.5 mV

Stimolazione magnetica transcranica

NO PEM AASS - AAI

E' una MND

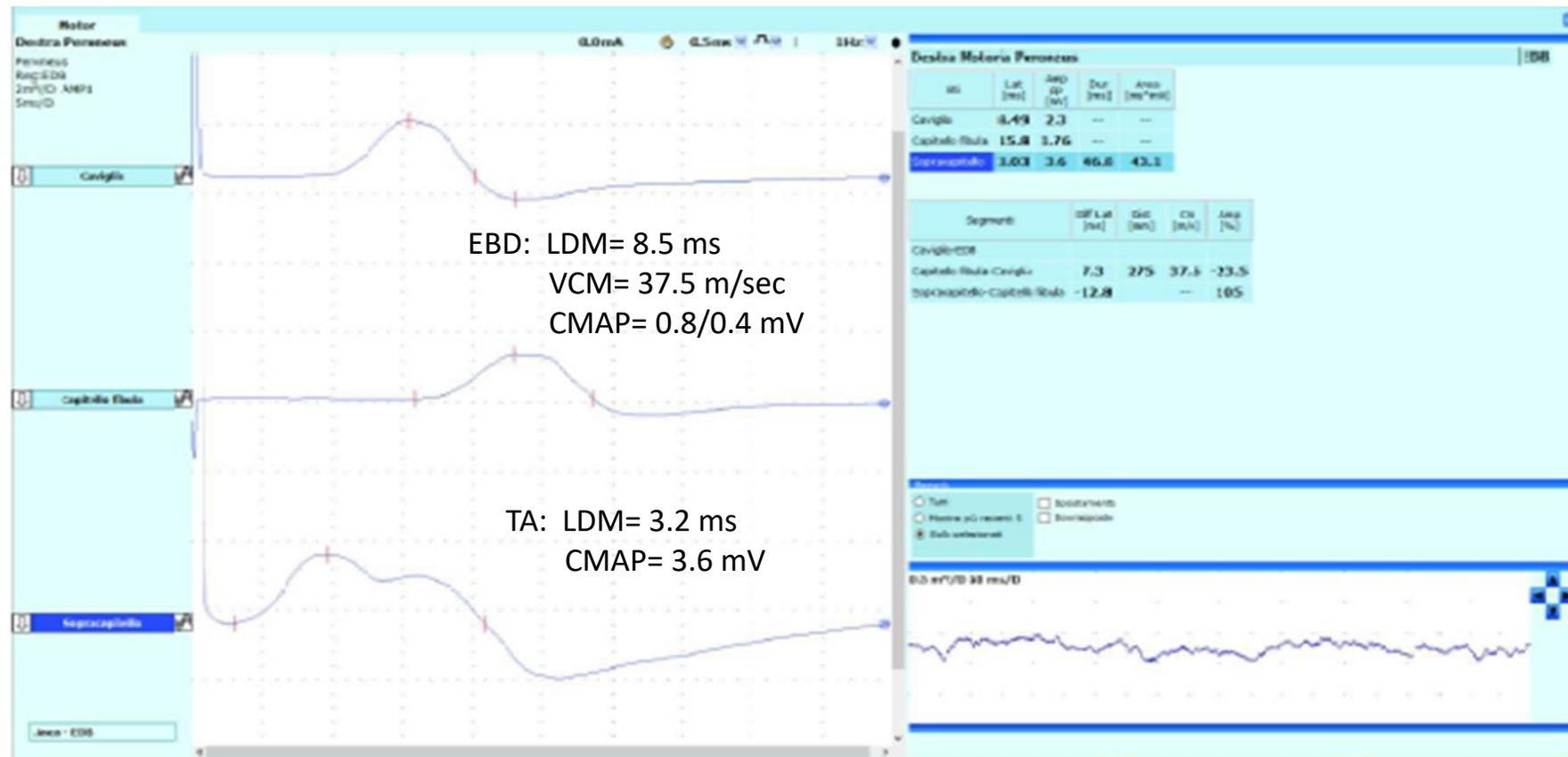
SI

NO

esame elettrofisiologico

PLEGIA TA

MEP assente

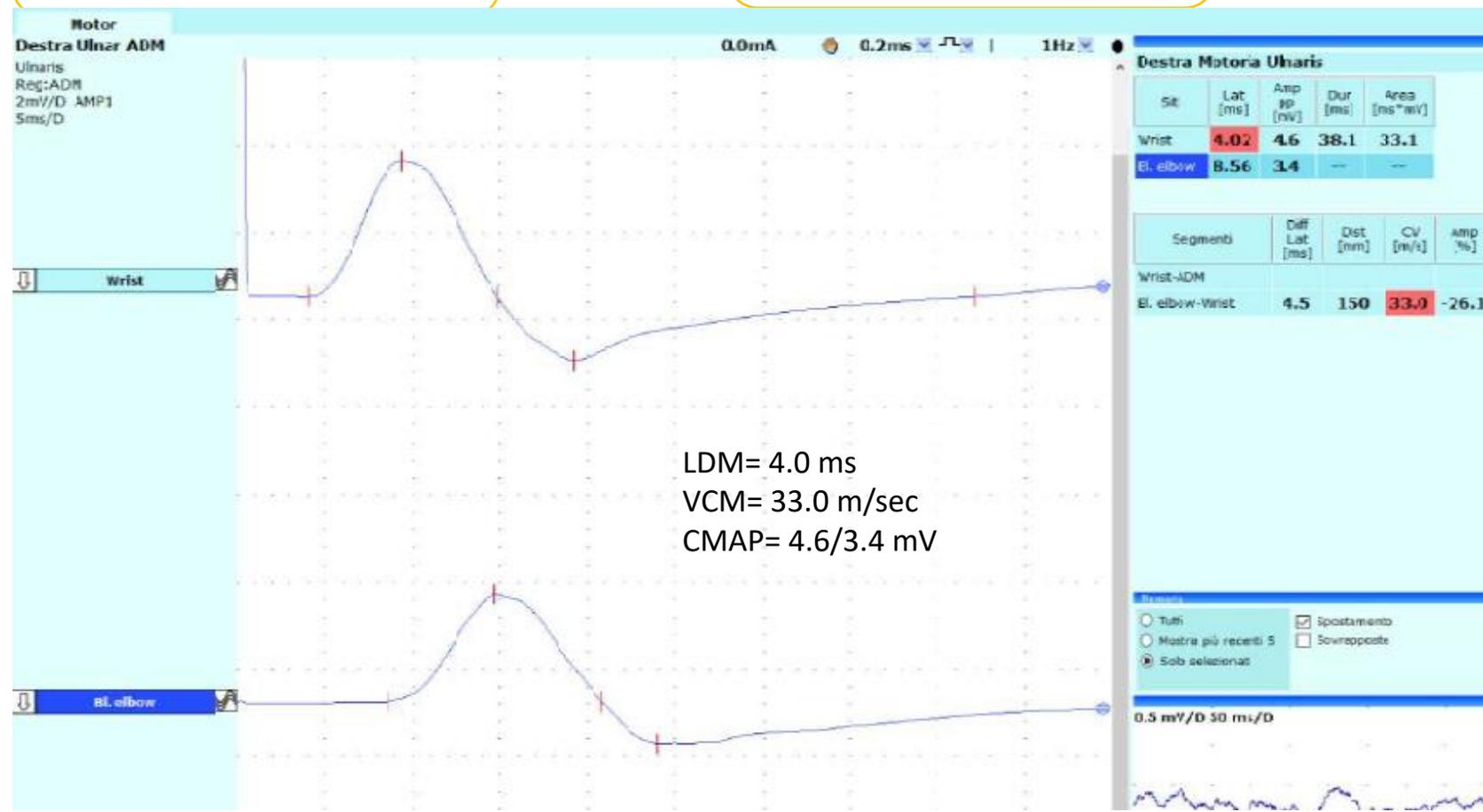


VCM s.p.e. ds

esame elettrofisiologico

PLEGIA ADM

MEP assente



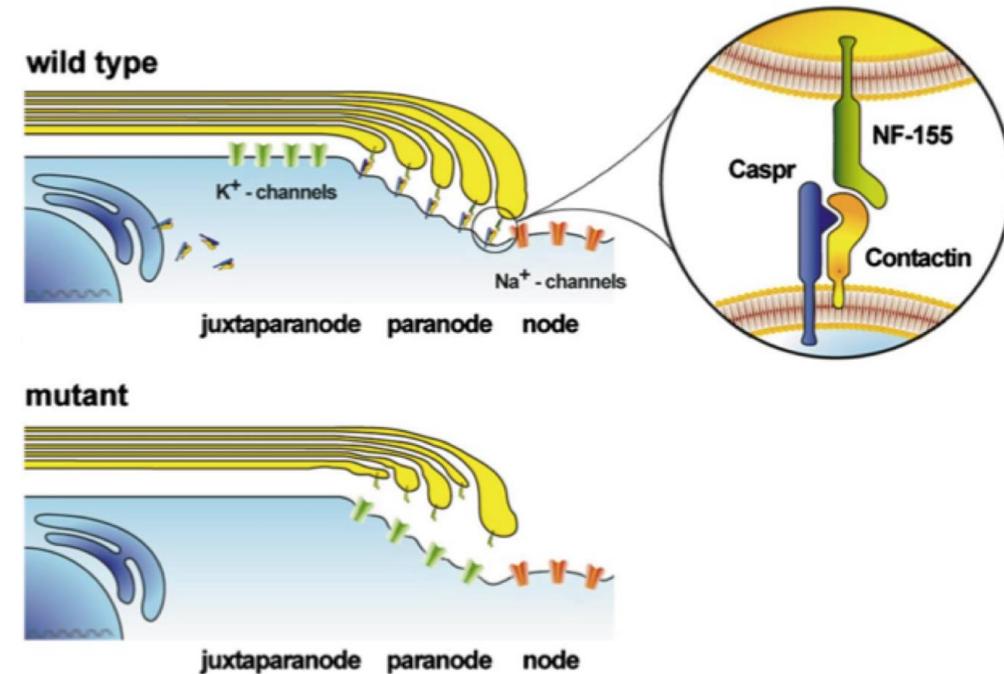
Quale interpretazione dei dati neurografici ?

Due muscoli plegici con CMAPs severamente o moderatamente ridotti, onde F e MEPs assenti:

- Mancata collaborazione
- Progressiva degenerazione assonale non ancora distale
- Esclusiva e diffusa presenza di blocchi di conduzione
- Diffusa presenza di blocchi di conduzione con rilevante quota di degenerazione assonale

Antibodies to the Caspr/contactin-1 complex in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Elba Pascual-Goñi,¹ Janev Fehmi,² Cinta Lleixà,¹  Lorena Martín-Aguilar,¹ Jérôme Devaux,³  Romana Höftberger,⁴ Emilien Delmont,⁵ Kathrin Doppler,⁶ Claudia Sommer,⁶ Aleksandar Radunovic,⁷ Alejandra Carvajal,⁸ Shane Smyth,⁹ Laura Williams,⁹ Radim Mazanec,¹⁰ Veronika Potočková,¹⁰ Nigel Hinds,¹¹ Julien Cassereau,¹² Karine Viala,¹³  Mathilde Lefilliatre,¹⁴ Guillaume Nicolas,¹⁵  Peter Foley,¹⁶ Frank Leypoldt,^{17,18}  Stephen Keddie,¹⁹  Michael P. Lunn,¹⁹ Fritz Zimprich,²⁰  Vharoon Sharma Nunkoo,²¹ Wolfgang N. Löscher,²²  Laura Martínez-Martínez,²³ Jordi Díaz-Manera,^{1,24} Ricard Rojas-García,^{1,24} Isabel Illa,^{1,24} Simon Rinaldi,^{2,†} and  Luis Querol^{1,24,†}



15 patients: 7 with acute/subacute onset,
4 with respiratory deficit and dysphagia

In all, neurophysiological studies showed non-uniform motor nerve conduction slowing and increased (or absent) F-wave latencies.

In addition, low-amplitude compound muscle action potentials and spontaneous activity suggesting acute denervation were observed in most patients

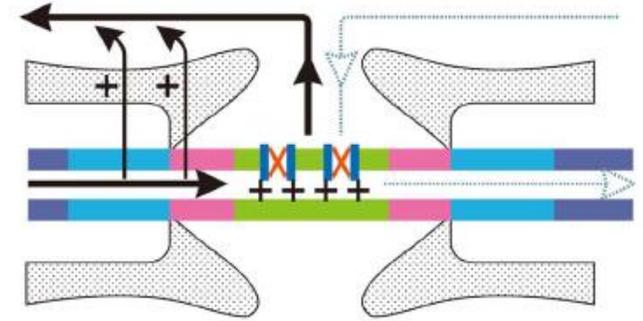
Dosaggio anticorpi anti-casprina 1 (Elisa)

Positivi con titolo 1:8100

Non essendo possibile per motivi immunologici praticare terapia con Rituximab
si procede con la Plasmaferesi (5 cicli)

Perché la conduzione motoria è rallentata senza dispersione temporale ?

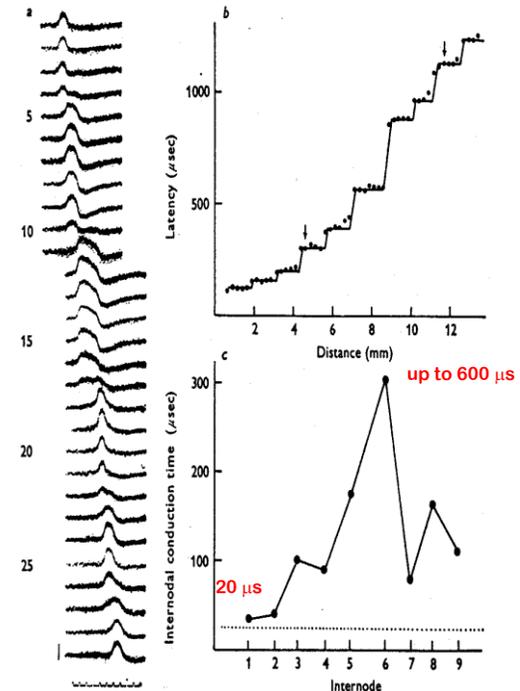
Myelin detachment



- increased nodal surface with dilution of driving current and higher capacitance
- reduced paranodal transverse resistance with leakage of the driving current

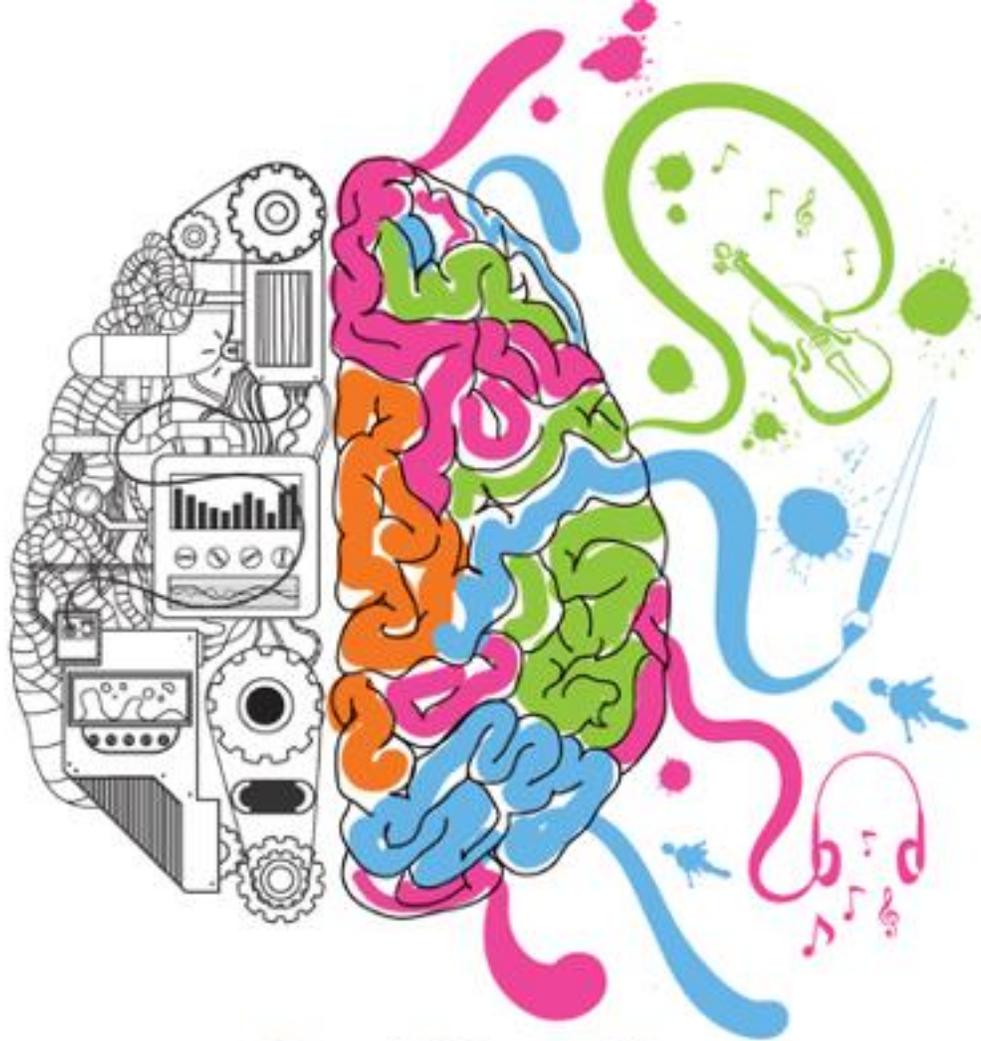
Increased nodal latency time

Reduced conduction velocity





dopo
plasmaferesi



Giovane depresso che
per fortuna sceglie
il neurologo e non
lo psichiatra !

*La richiesta di competenza
neurologica nel prossimo futuro*

Sesta edizione

Fortuna Resort, Chianciano Terme (Siena)

13-15 maggio 2022

Anamnesi

Uomo di 33 anni con lieve depressione dell'umore.
Nessuna patologia degna di nota per il passato.
Nega familiarità per malattie neurologiche
(lui e la sorella sono affetti da sindattilia).
Genitori non consanguinei.

Ad un esame neurologico "parziale",
ma efficace:
assenza ubiquitaria dei ROT

esame neurologico completo

- Deambulazione possibile sulle punte ma difficoltosa sui talloni.
- Risale dall' accosciamento con lieve difficoltà.
- Nervi cranici: nella norma
- Arti superiori: ipotrofia e lieve ipostenia contro resistenza dei mm. intrinseci delle mani. ROT assenti.
- Arti inferiori: ipostenia contro resistenza lieve per i mm. prossimali, più evidente per quelli della loggia anterolaterale di gamba. ROT assenti.
- Sensibilità superficiale: normale
- Sensibilità profonda: ipopallestesia ai malleoli.

Riflessioni sull'esame neurologico

Incongruenza tra anamnesi ed esame clinico.

Compromissione lieve di muscoli prossimali e distali.

È un esame neurologico compatibile con una ipotesi di polineuropatia ?

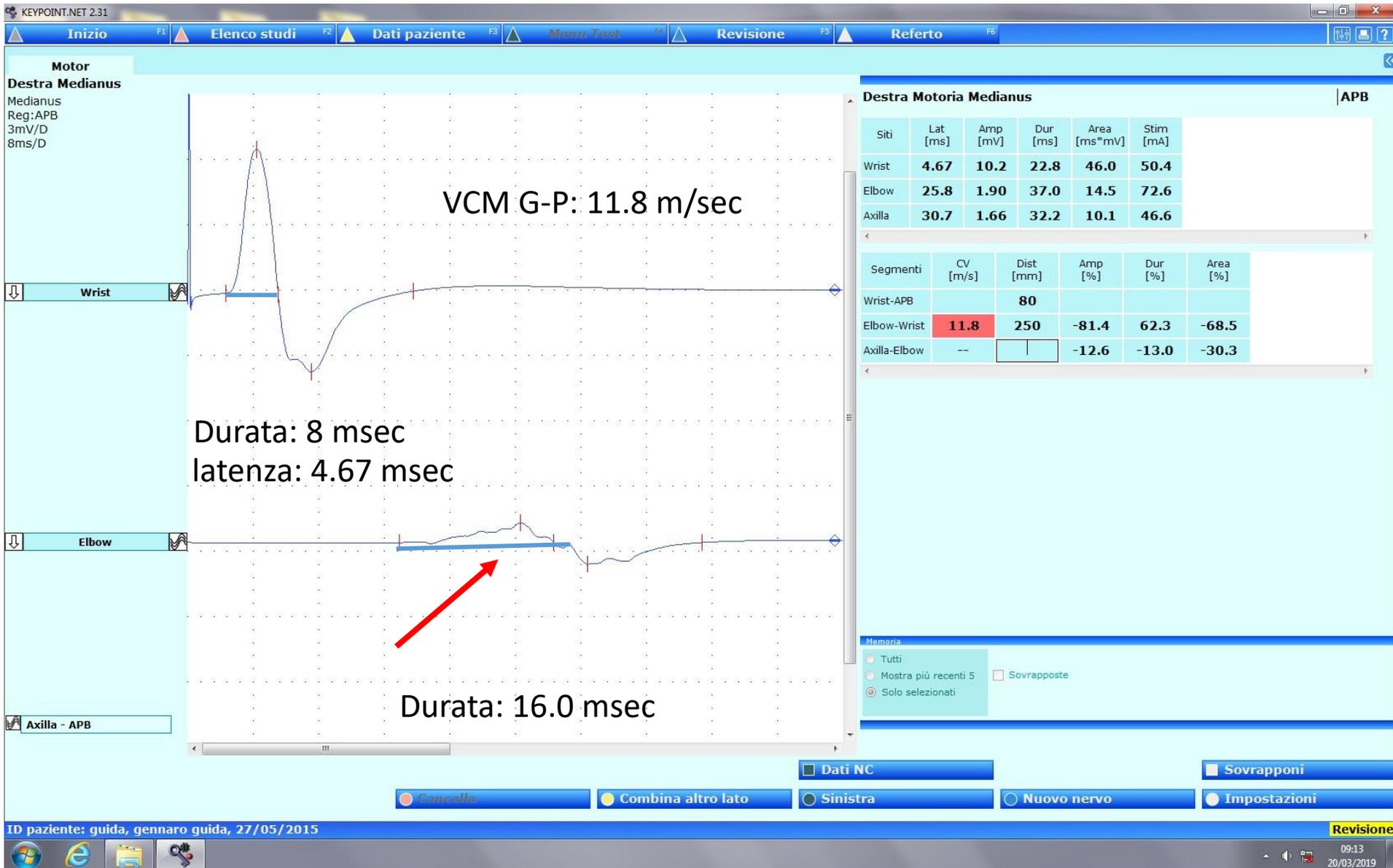
Per esempio CIDP?

Protocollo diagnostico

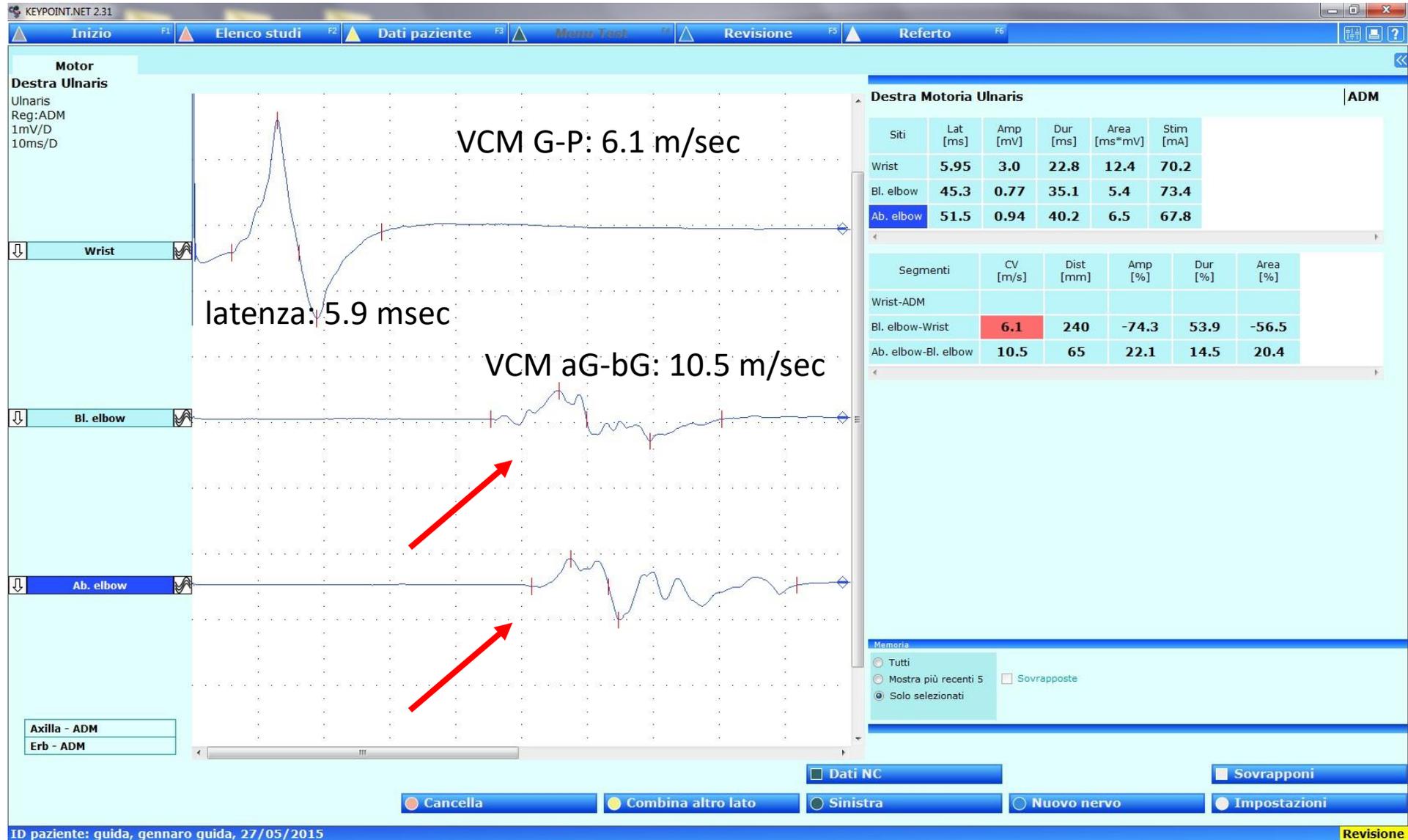
Quale indagine avreste programmata per prima?

- Neurografia motoria/sensitiva
- Esame EMG
- Potenziali evocati somatosensoriali
- Rachicentesi

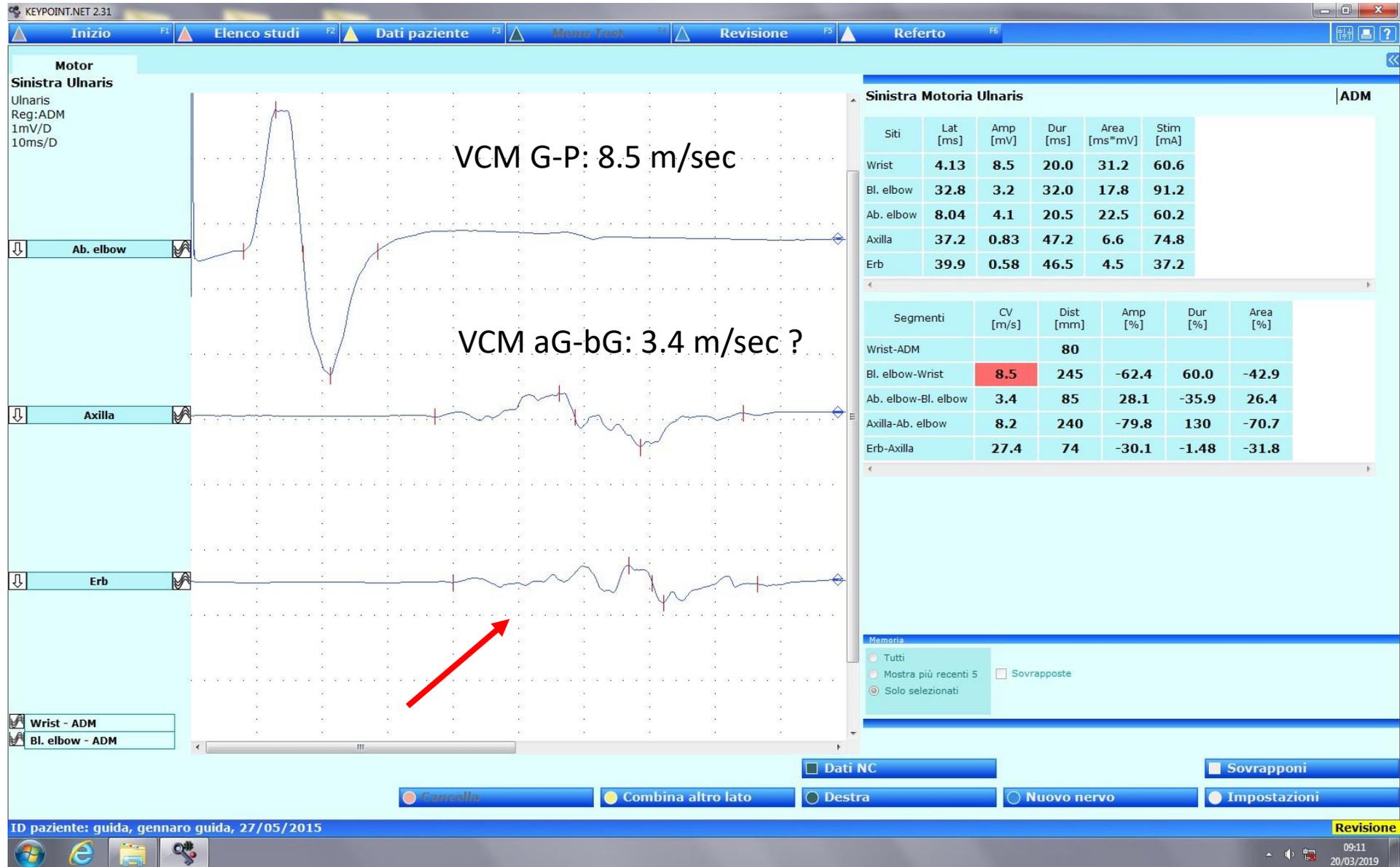
conduzione nervosa: VCM mediano ds



conduzione nervosa: VCM ulnare ds



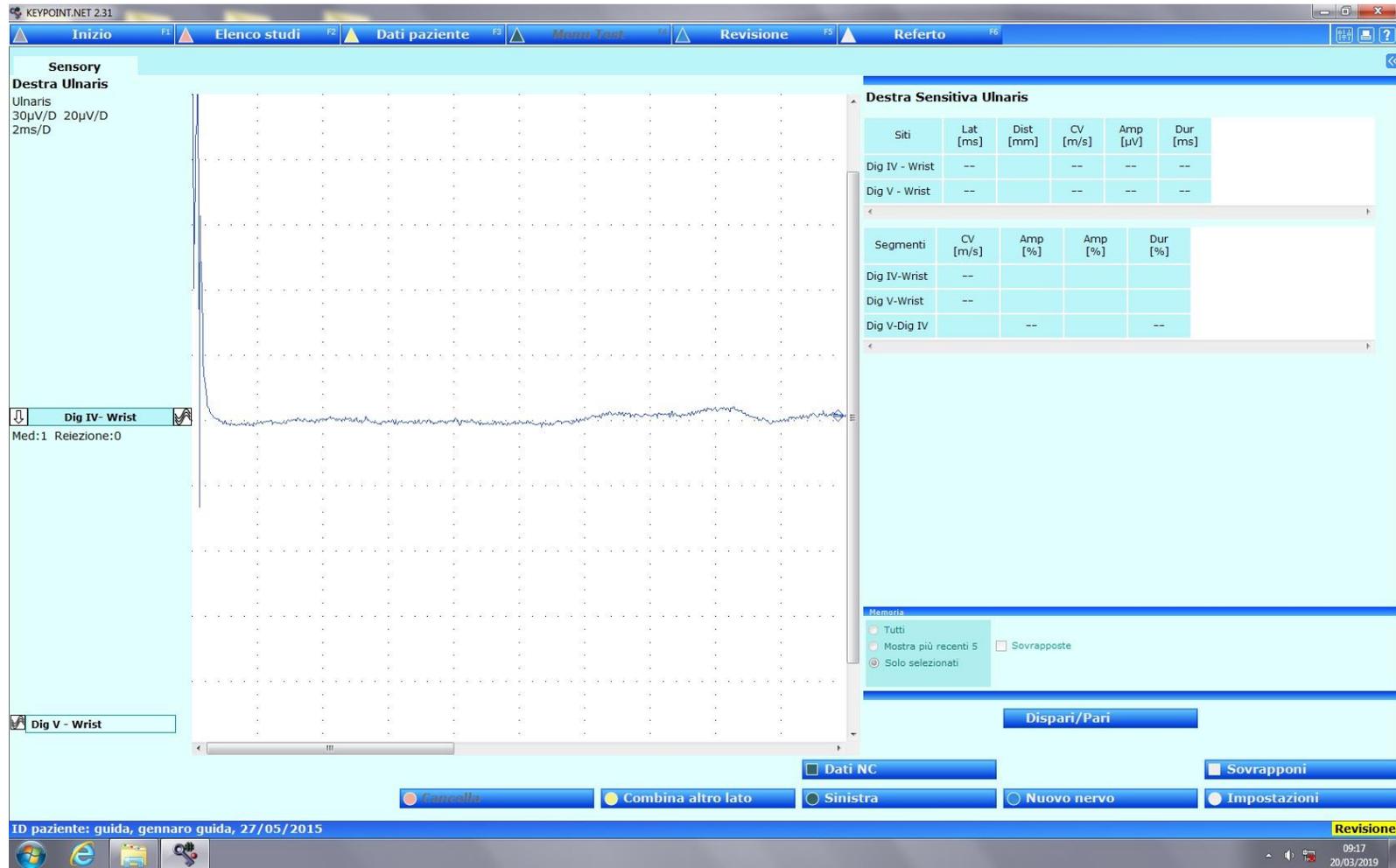
conduzione nervosa: VCM ulnare sn



conduzione nervosa: VCM peroneo ds e sn



conduzione sensitiva: ulnare sn



SAP nervo mediano assente
SAP ulnare dx assente

Ipotesi diagnostiche

CIDP?

Polineuropatia con Abs anti MAG?

Polineuropatia metabolica?

Neuropatia paraneoplastica ?

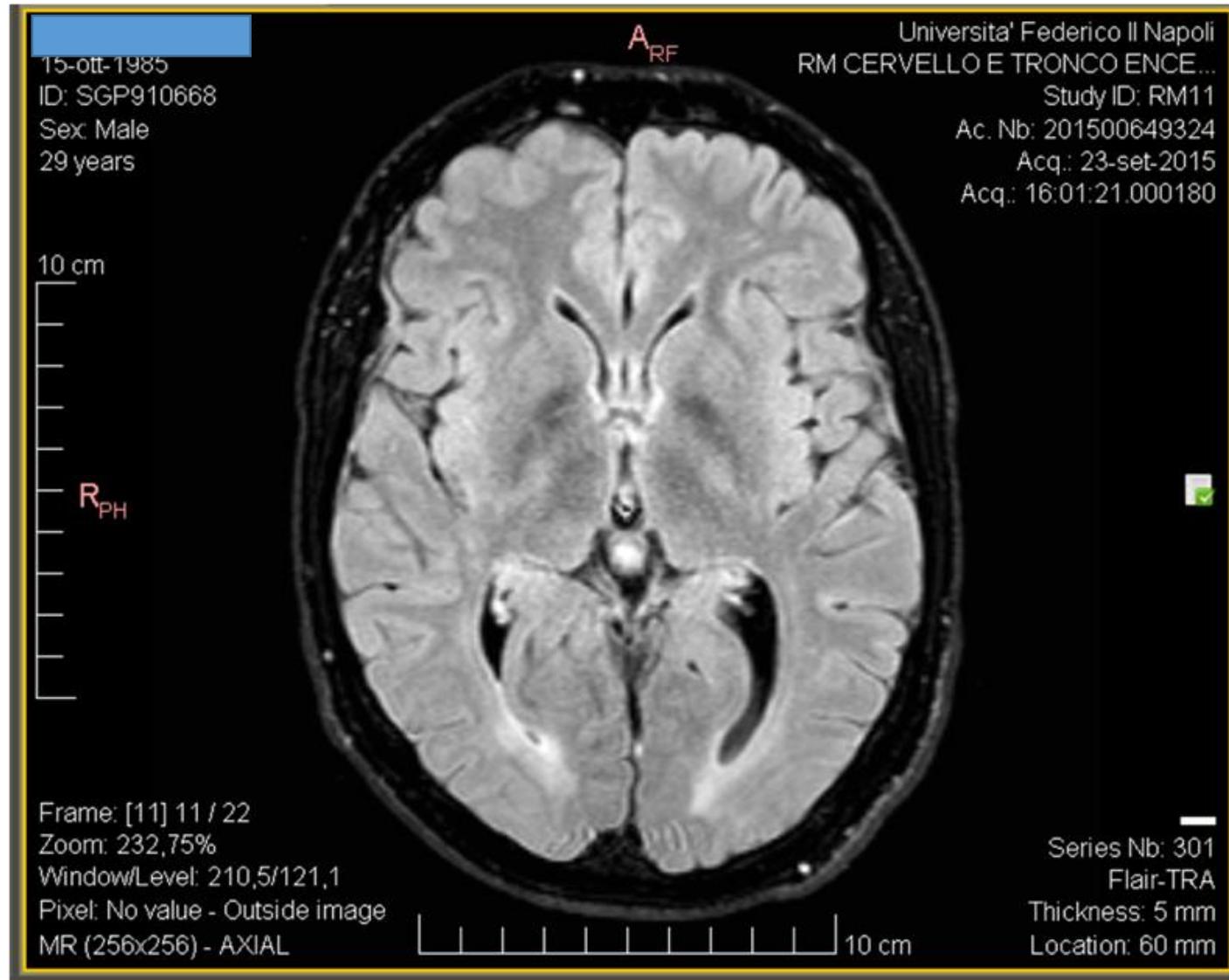
Neuropatia geneticamente determinata?

Possono aiutare le indagini biochimiche ?

Indagini biochimiche

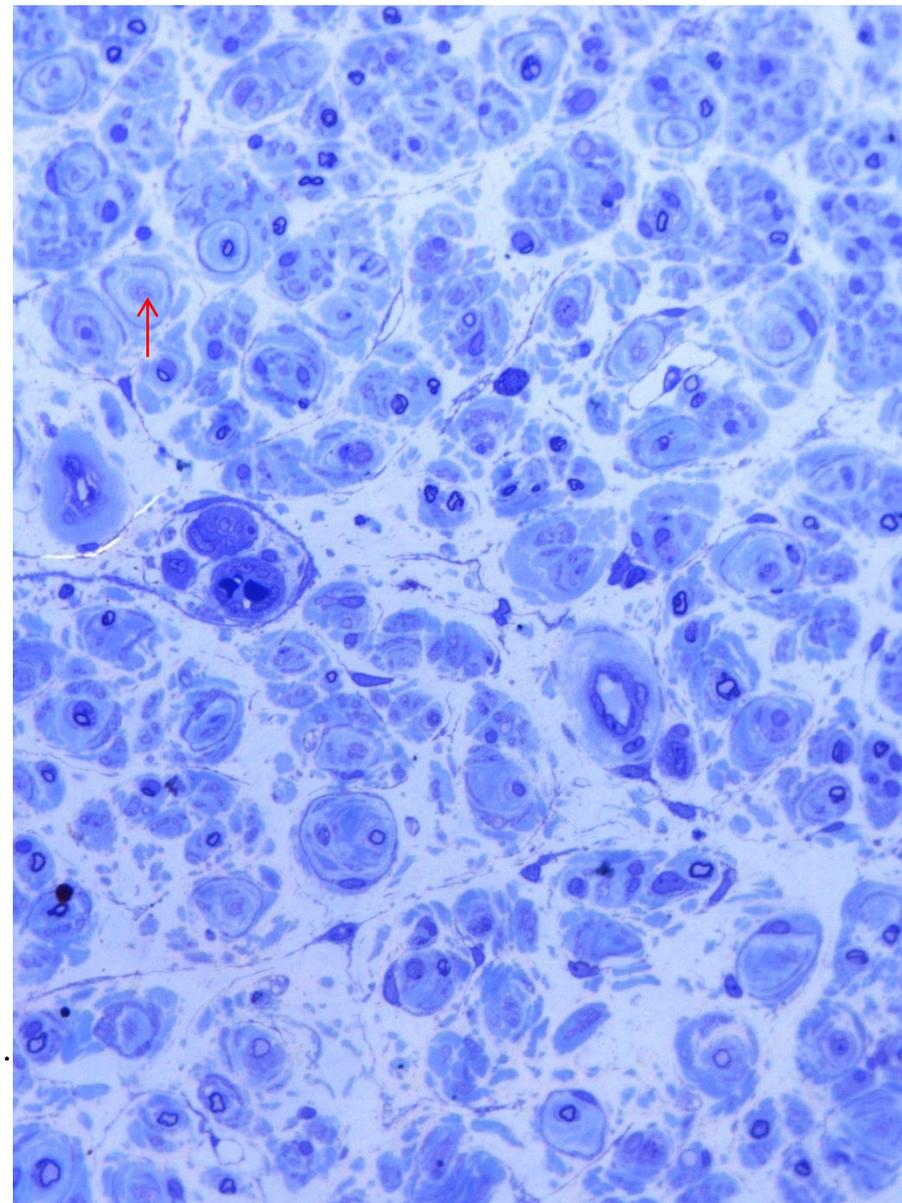
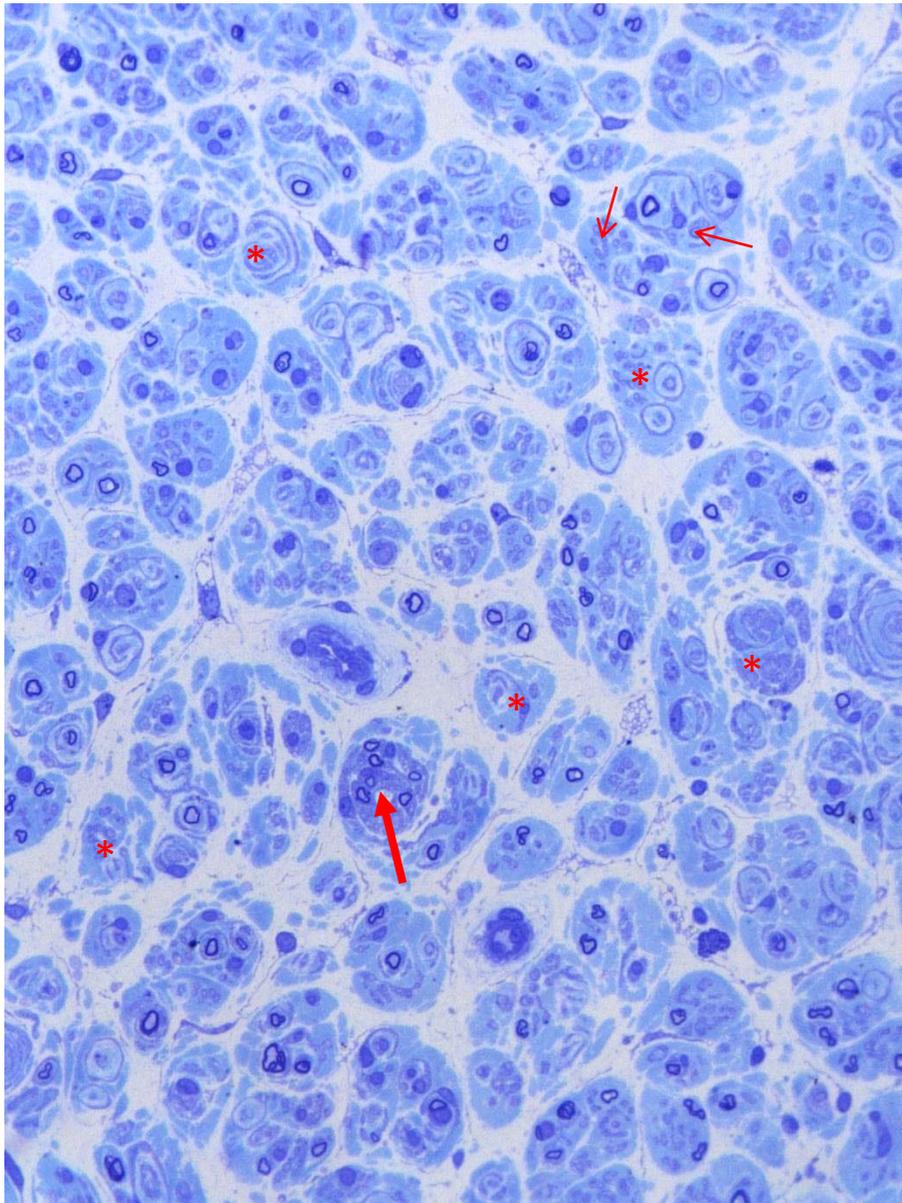
- Routine ematochimica: nella norma ad eccezione di: CK 238 U/l (v.n. <190).
- Elettroforesi delle proteine sieriche: nella norma
- Leucociti liquor: 2 n/mmc (v.n.<10)
- Glucosio liquor: 58 mg/dl (v.n. 40-80)
- **Proteine totali liquor: 46 mg/dl (v.n. 15-45)**
- PCR: 0.1 mg/l (v.n. <3)
- FR: <9.19 UI/ml (v.n. 0-15)
- ANA: 0.26 (v.n. 0-1)
- ENA 8 profile: anti SSa, anti SSb, anti Sm, Anti RNP, anti Scl 70, Anti Jo-1 e anti-centromero negativi; anti anti-istioni 46.1 EU/ml (v.n. <20)
- Ormoni sessuali: nella norma FSH, LH, Prolattina, Progesterone, Testosterone, Androstenedione, Cortisolo ore 8.
- Anti HBsAb: 41.4 mIU/ml (positivo)
- Anti HCV: negativo
- Anti transglutaminasi: 3.5 CU (negativo)
- Proteina Bence Jones: negativa
- Microalbuminuria: <10.7 mg/L (v.n. <30)
- IgG, IgA, IgM: nella norma
- Marcatori neoplastici: negativi AFP, CEA, CA 15-3, CA 125, Gastrina, Ferritina, Beta-2Microglobulina.

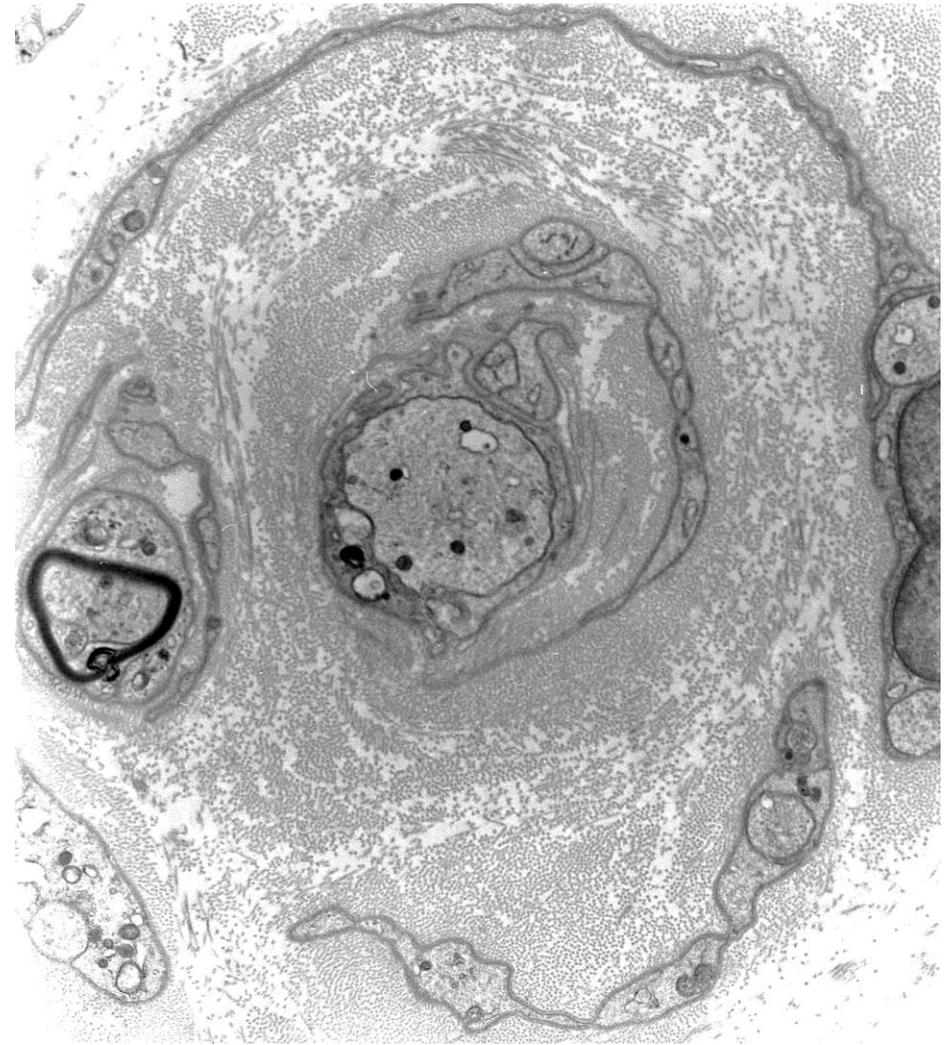
Alla ricerca di elementi utili: RMN encefalo e midollo



RMN midollo irrilevante

Si ritiene indispensabile la biopsia di nervo surale







**è una neuropatia
Acquisita (CIDP) o genetica (CMT)?**

Pro e contro

Neuropatia acquisita

Pro

compromissione prox e distale
dati NF
reperti istologici ?

Contro

incongruenza sintomatologia/segni
normalità dati biochimici

Neuropatia genetica

Pro

incongruenza sintomatologia/segni
normalità dati biochimici

Contro

dati NF
dati istologici ?
assenza di familiarità?

Indagine molecolare

Esclusi i geni più comuni responsabili delle forme demielinizzanti di CMT (cioè i geni PMP22, MPZ, GJB1 e SH3TC2), viene utilizzato NGS che permette di identificare mutazioni in eterozigosi composta della FIG4 (metabolismo fosfoinositoli)

la prima= c.122T> C, p.I41T è una mutazione missense già descritta nella CMT4J ed è la più comune (Hu B et al., Ann Neurol 2018).
Causa anche polimicrogiria temporo-occipitale bilaterale.

la seconda= c.1811_1812insGGAA, p.P605EfsX44 che è un frameshift (non descritto) è stata considerata patogena dal momento che porta a un codone di arresto prematuro.

CMT 4J : FIG4 Chromosome 6q21; Recessive

- Epidemiology: **16 patients**
- Genetics: Compound heterozygous mutations
 - Allelic with
 - [ALS 11](#): Dominant
- Onset: Congenital, Childhood or **Adult (32 years)**
- Weakness: Asymmetric, Distal & Proximal, Legs > Arms, **Occasional rapid exacerbation**
- Sensory: Mild loss
- CNS: 25%**: ? Unrelated to FIG4 mutations
- Electrodiagnostic
 - NCV: 2–50 M/s**
 - Slowing: Non-uniform among nerves**
 - Conduction block (75%)**
 - Temporal dispersion**
 - Motor
 - CMAP amplitudes: Reduced; Asymmetric
 - Distal latencies: May be mildly prolonged
 - SNAP amplitudes
 - Reduced
 - Absent with disease progression
 - EMG: neurogenic
- Nerve
 - Axon loss, especially large myelinated axons**
 - Demyelination**
 - Thinly myelinated axons: Scattered**
 - Onion bulbs: Small**
- Brain MRI: Hypomyelination in some**

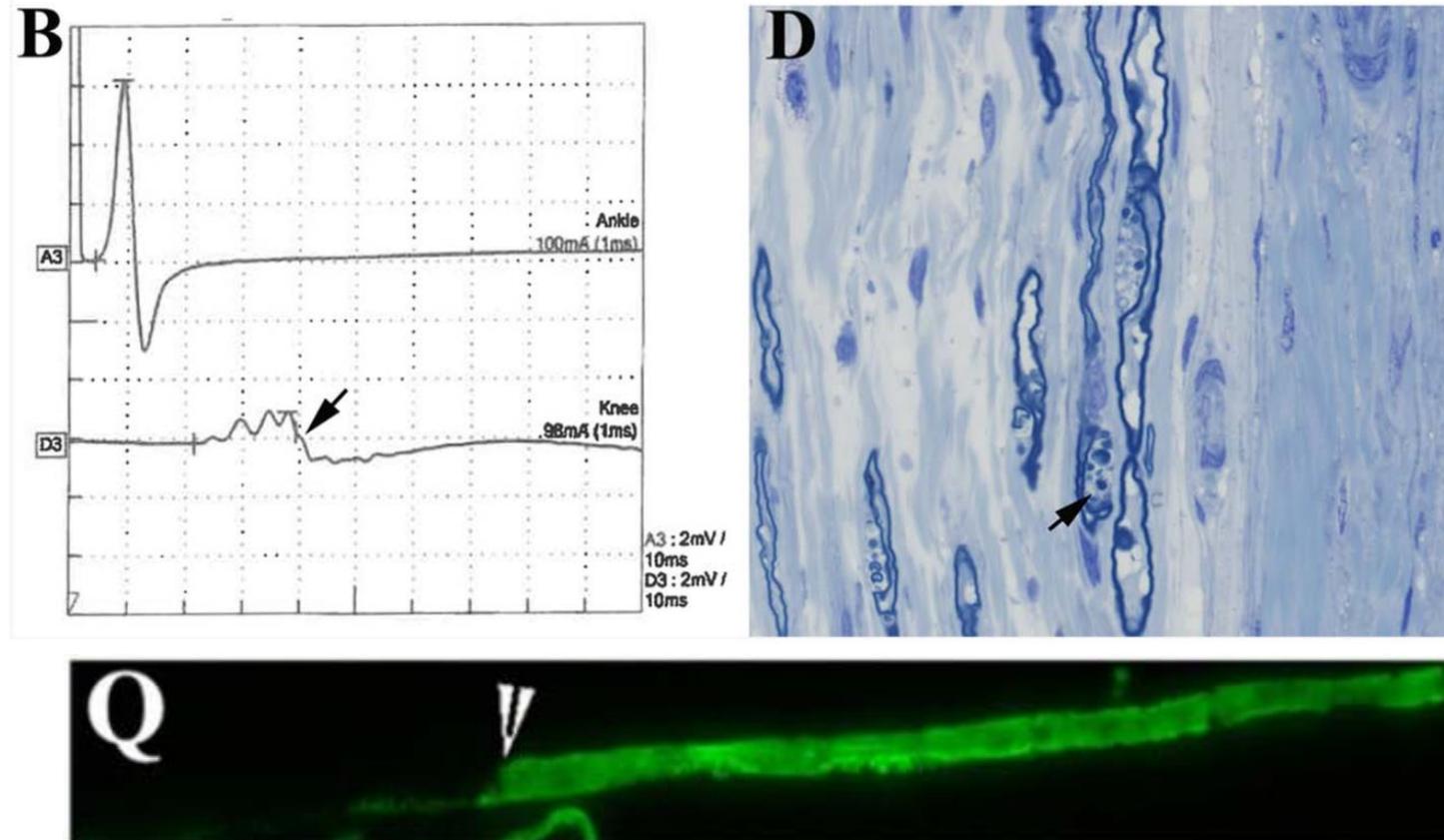
Nature. 2007 July 5; 448(7149): 68–72.

Mutation of *FIG4* causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J

Clement Y. Chow¹, Yanling Zhang², James J. Dowling⁴, Natsuko Jin², Maja Adamska¹, Kensuke Shiga⁵, Kinga Szigeti^{5,7}, Michael E. Shy⁹, Jun Li^{9,10}, Xuebao Zhang⁹, James R. Lupski^{5,6,8}, Lois S. Weisman^{2,3}, and Miriam H. Meisler¹

The sciatic nerve exhibits reduced numbers of large-diameter myelinated axons, slowed nerve conduction velocity and reduced amplitude of compound muscle action potentials. We identified pathogenic mutations of human *FIG4* (KIAA0274) on chromosome 6q21 in four unrelated patients.

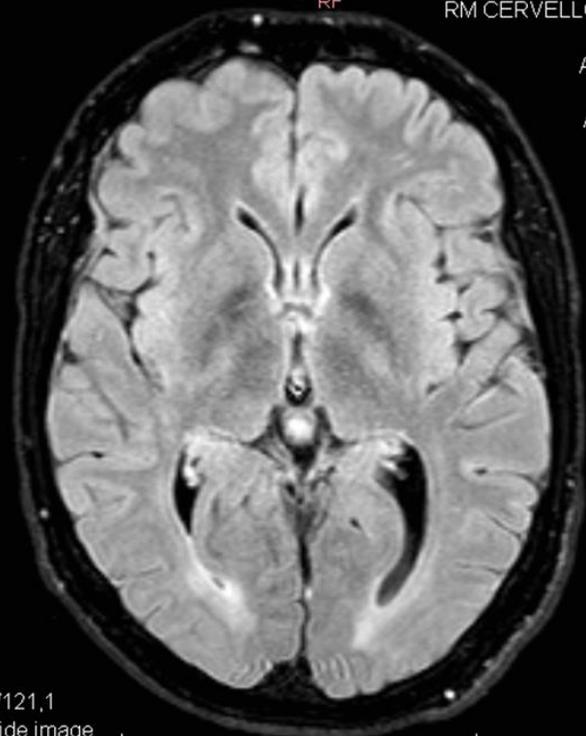
Myelin Abnormality in Charcot–Marie–Tooth type 4J Recapitulates Features of Acquired Demyelination



15-ott-1985
ID: SGP910668
Sex: Male
29 years

Universita' Federico II Napoli
RM CERVELLO E TRONCO ENCE...
Study ID: RM11
Ac. Nb: 201500649324
Acq.: 23-set-2015
Acq.: 16:01:21.000180

10 cm
R_{PH}



Frame: [11] 11 / 22
Zoom: 232,75%
Window/Level: 210,5/121,1
Pixel: No value - Outside image
MR (256x256) - AXIAL

Series Nb: 301
Flair-TRA
Thickness: 5 mm
Location: 60 mm

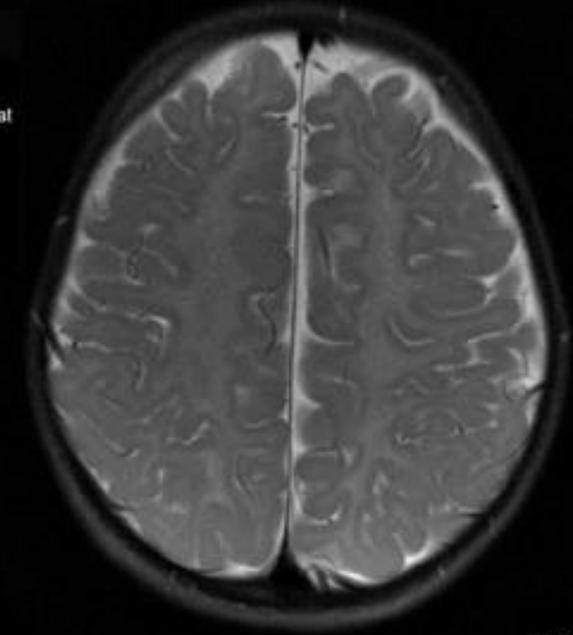
A
1.5T 1.500000
Ex: 7291
Ax T2 Propeller fat
Se: 6/17
Im: 18 (POS)
Ax: S 94.72

Mag: 1.5
(BSpline)

RA

ETL: 24
TR: 5,000.0
TE: 90.0
5.0mk

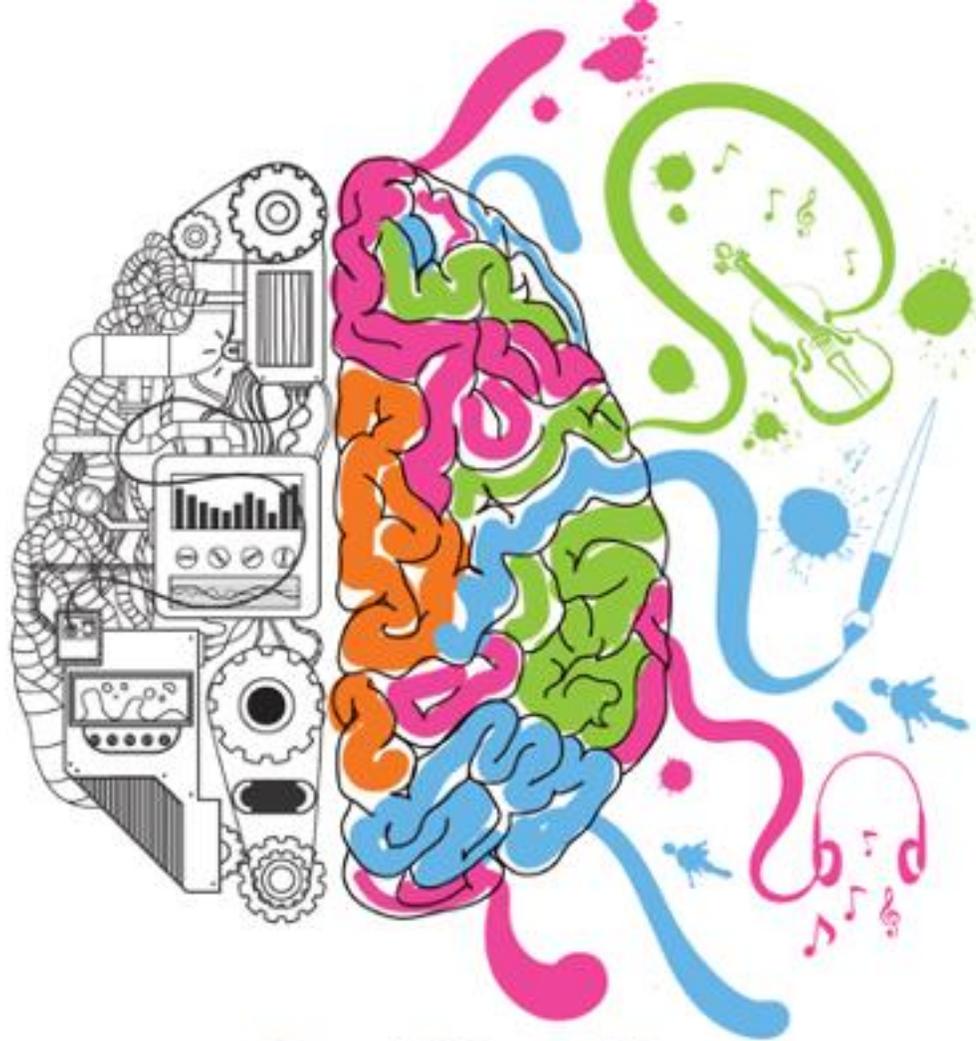
W: 1789 L: 892



480 x 480
LP

PRI

FOV: 21.9 x 21.9cm



Giovane chitarrista in crisi

*La richiesta di competenza
neurologica nel prossimo futuro*

Sesta edizione

Fortuna Resort, Chianciano Terme (Siena)

13-15 maggio 2022

ANAMNESI

- Ragazzo di anni 18
- Da circa 2-3 anni comparsa di difficoltà nell'esecuzione dei movimenti fini (suonare la chitarra) e nella prensione degli oggetti, a destra
- Il papà riferisce che durante il sonno la rima palpebrale non sarebbe completamente chiusa
- RMN midollo cervico-dorsale: perdita della lordosi cervicale; segnale del midollo normale

Quadro Clinico

- Habitus longilineo
- Arti superiori:
 - Marcata ipotrofia m. I interosseo ed eminenza ipotenare a destra con atteggiamento in flessione del V dito
 - Marcata ipostenia contro resistenza di tutti i muscoli intrinseci della mano di destra
 - Lieve ipostenia ed ipotrofia dei m. intrinseci della mano di sinistra
- ROT normoelicitabili
- Sensibilità nella norma.

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

- Polineuropatia
- Radicolopatia
- Mielopatia cervicale
- MND
- Altro

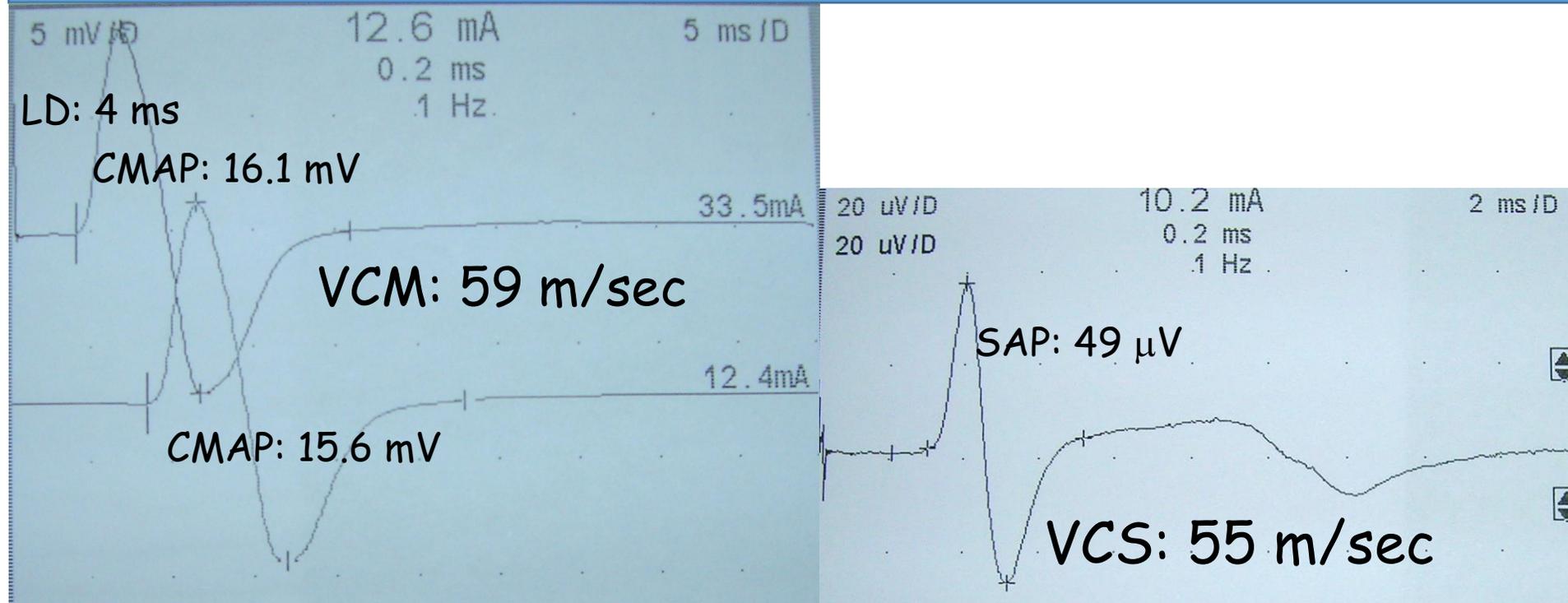
Quali indagini potrebbero essere utili?

- RMN midollo con contrasto
- Studio elettrofisiologico
- Biopsia del muscolo

Valutazione elettrofisiologica

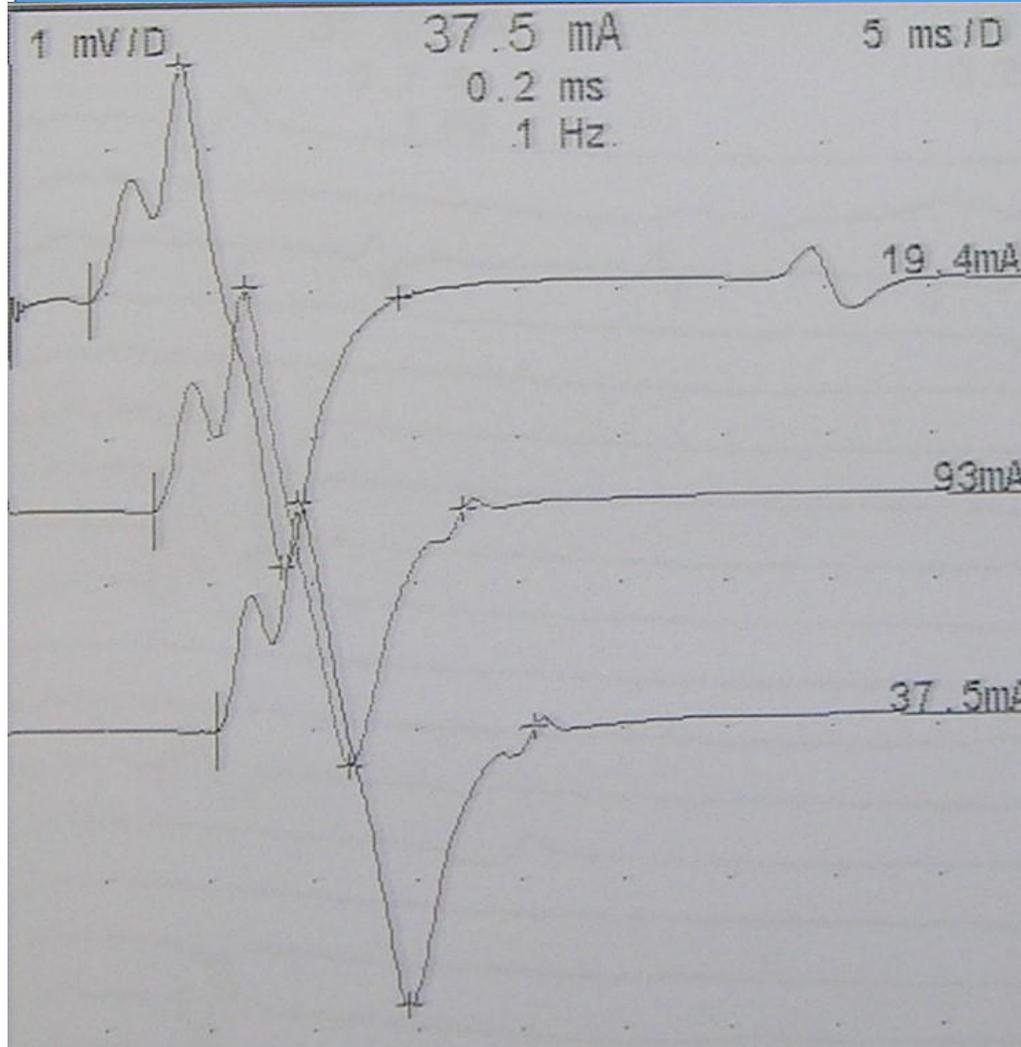
Cosa vorreste vedere inizialmente?

VCM-VCS nervo mediano dx



F-lat= 25.6 ms; F-freq= 60%

VCM nervo ulnare dx



LD: 3.5 ms

VCM1: 56 m/sec

VCM2: 40 m/sec

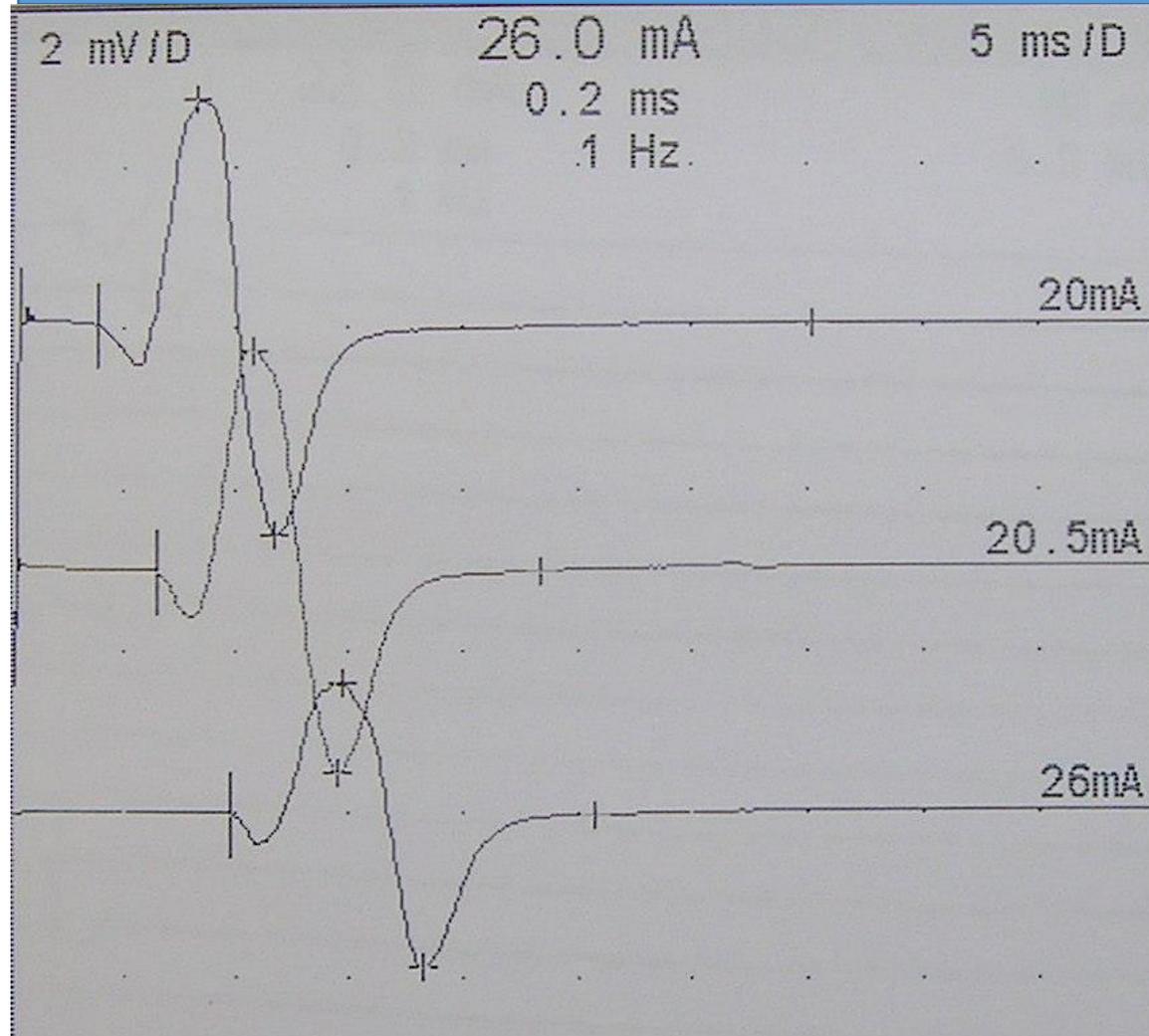
CMAP1: 3.5 mV

CMAP2: 3.3 mV

CMAP3: 3.4 mV

F-lat= 30 ms; F-freq= 35%

VCM nervo ulnare sn



LD: 3.6 ms

VCM1: 58 m/sec

VCM2: 47 m/sec

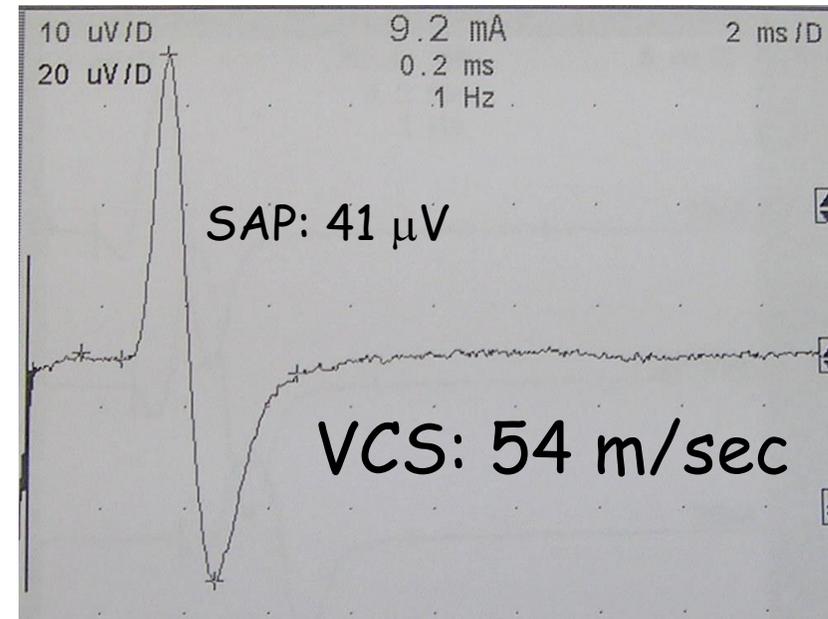
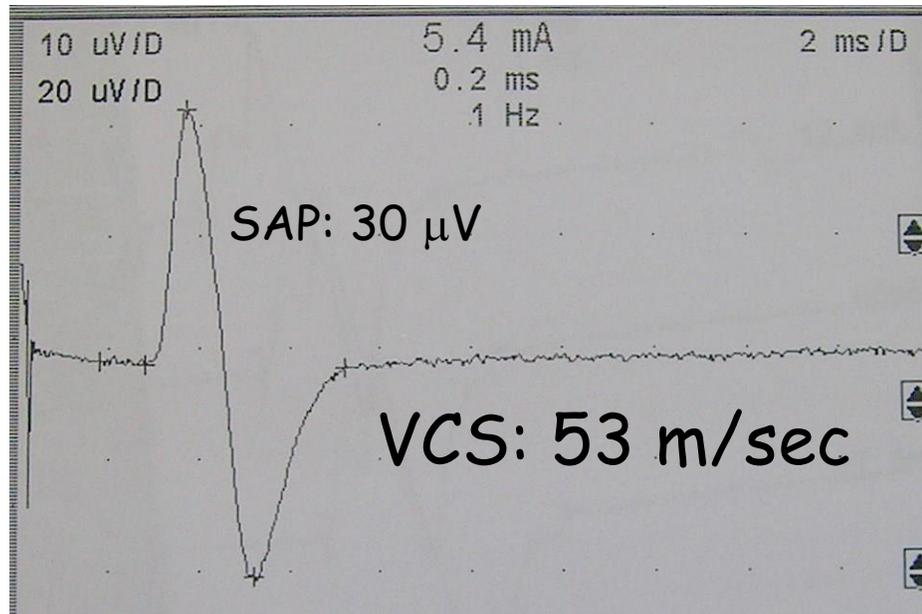
CMAP1: 5.4 mV

CMAP2: 5.3 mV

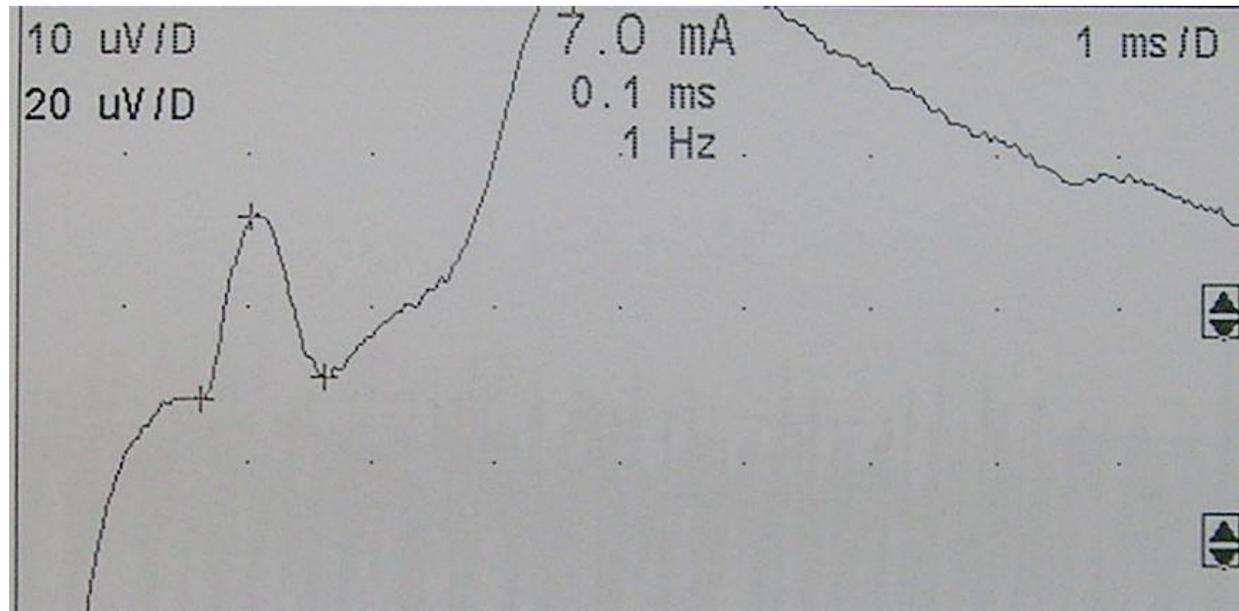
CMAP3: 3.5 mV

F-lat= 28 ms; F-freq= 45%

VCS nervo ulnare dx e sn



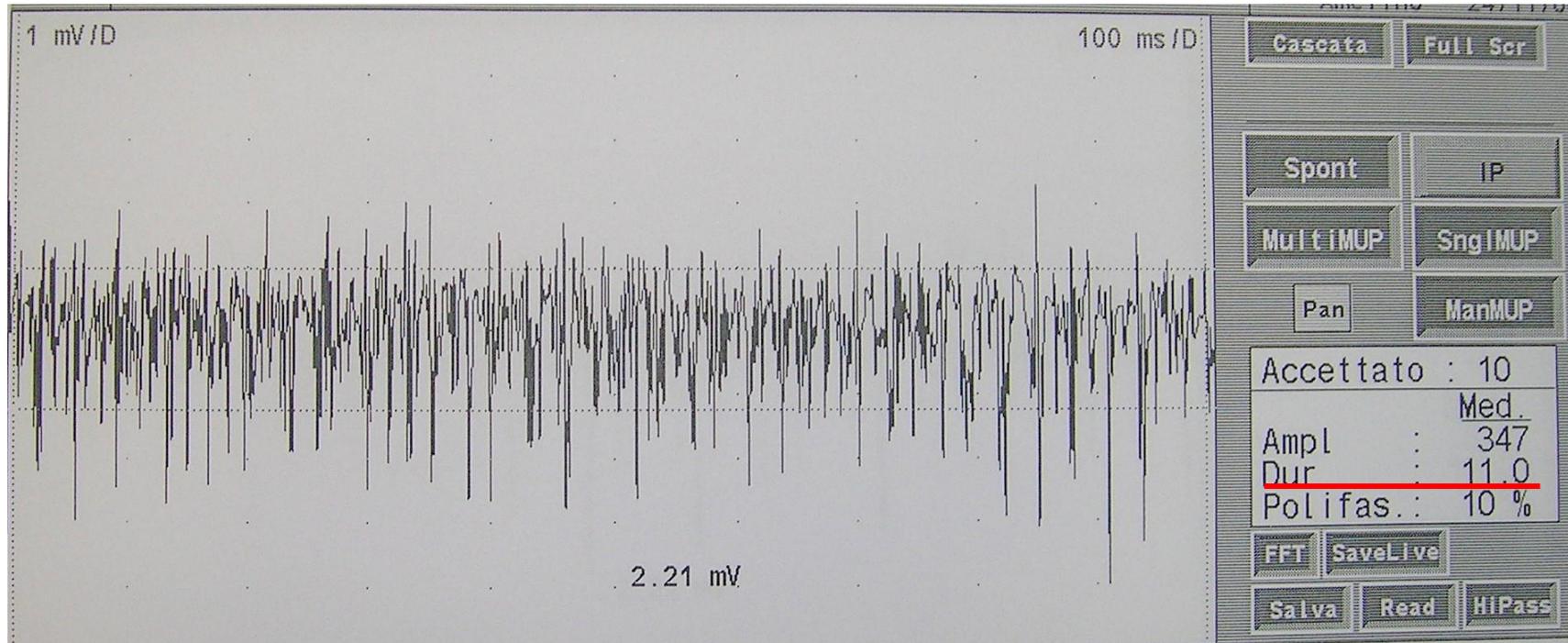
nervo cutaneo mediale avambraccio dx



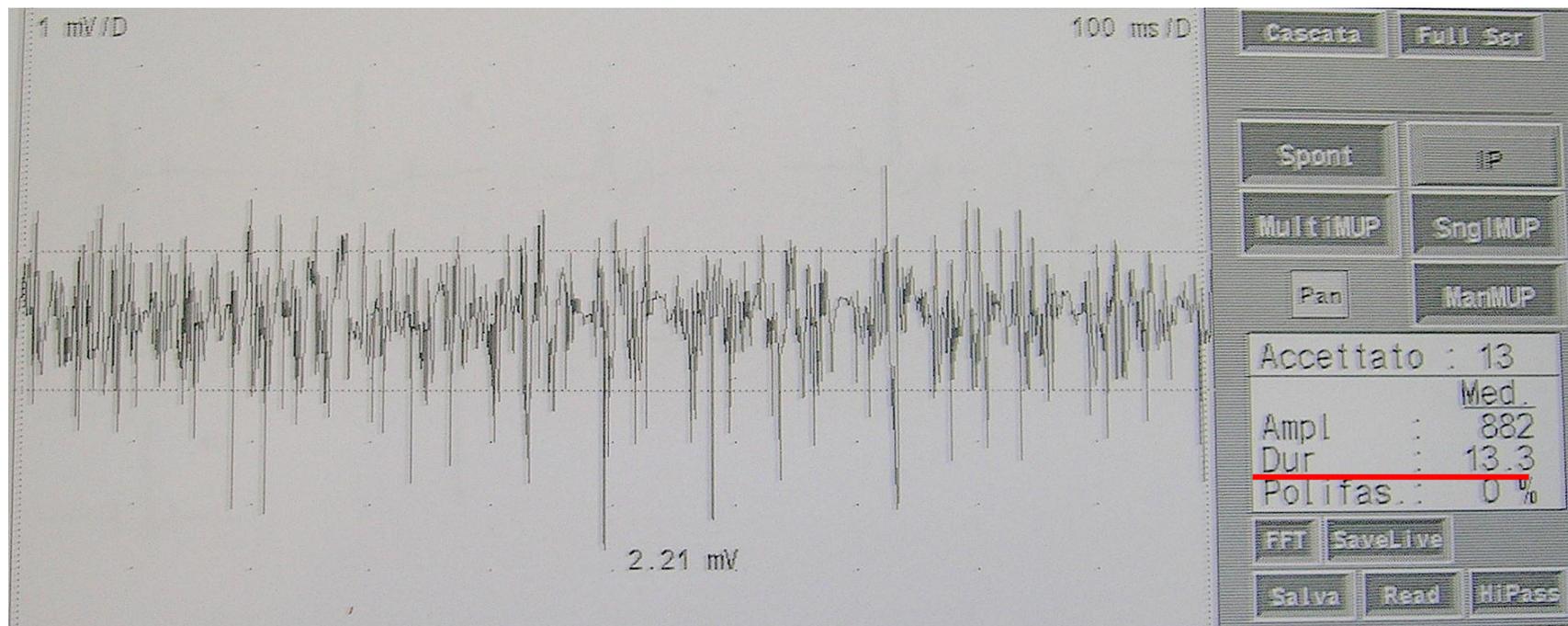
VCS: 60 m/sec

SAP: 11 μV

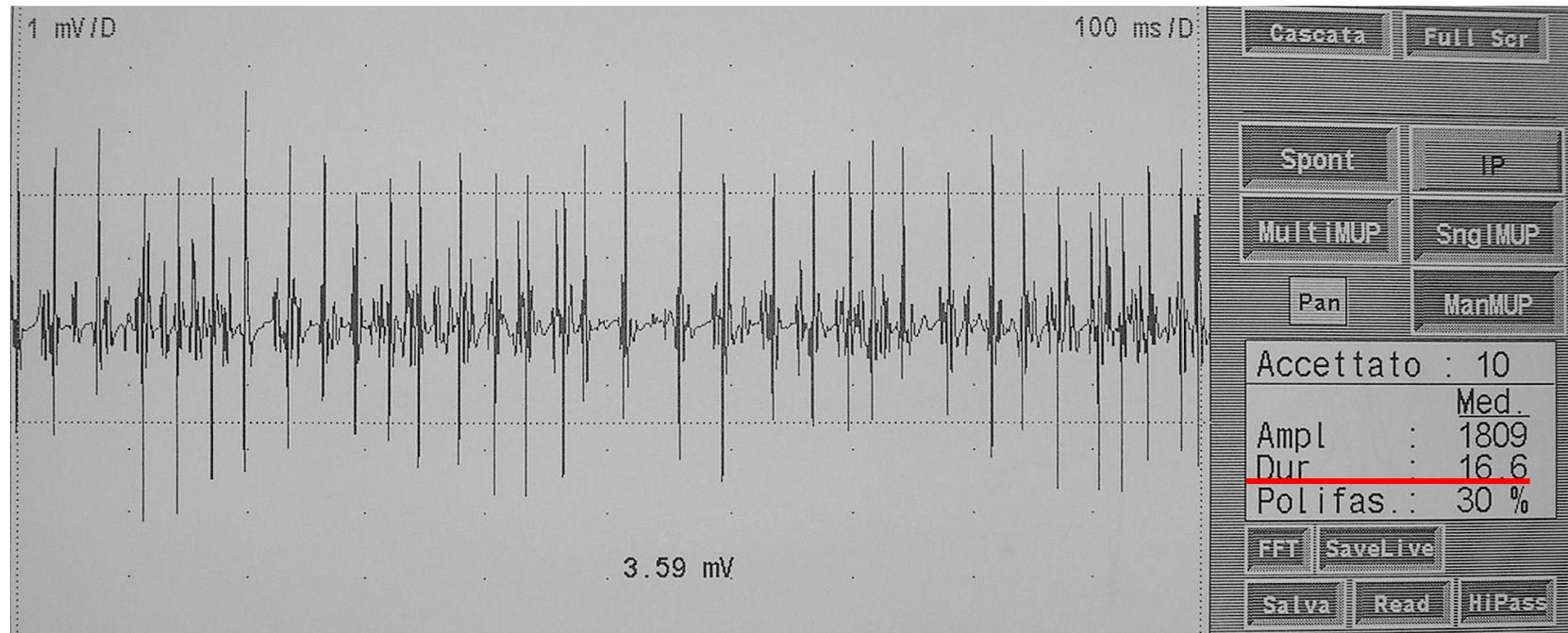
m. Bicipite brachiale dx



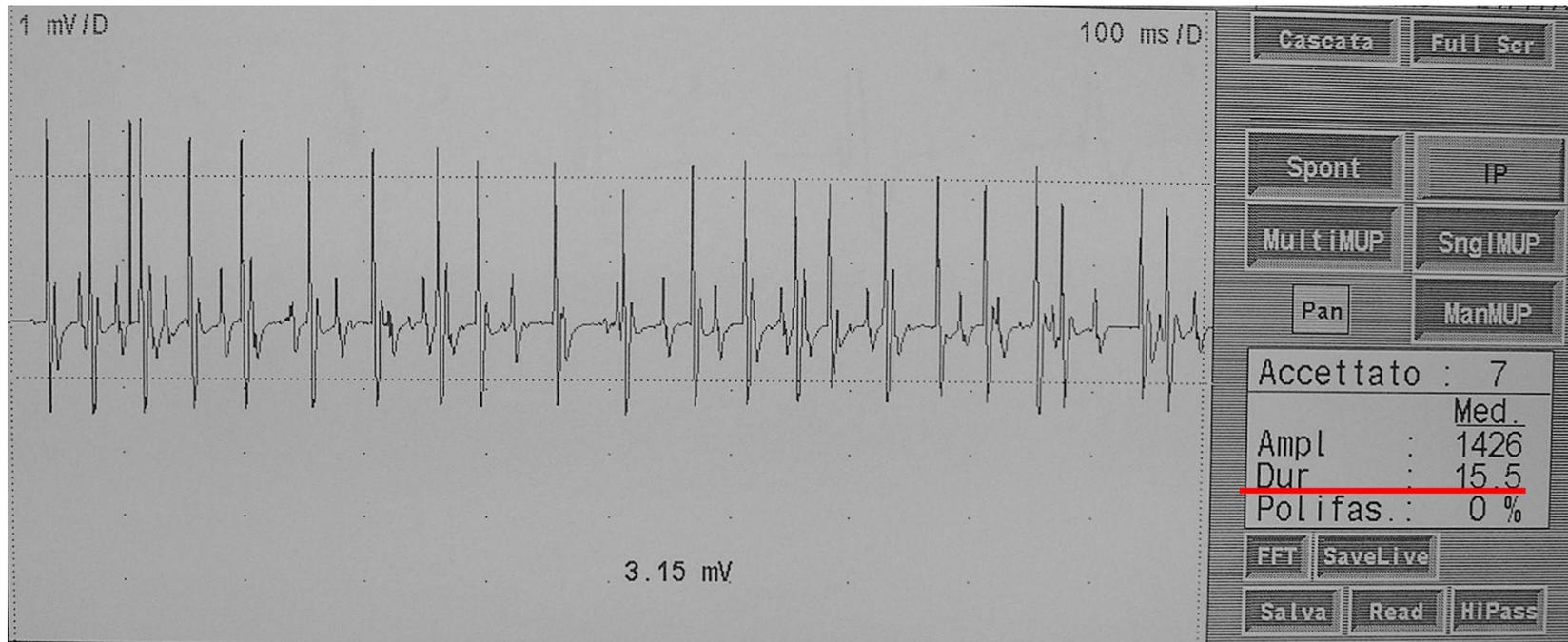
m. tricipite brachiale dx



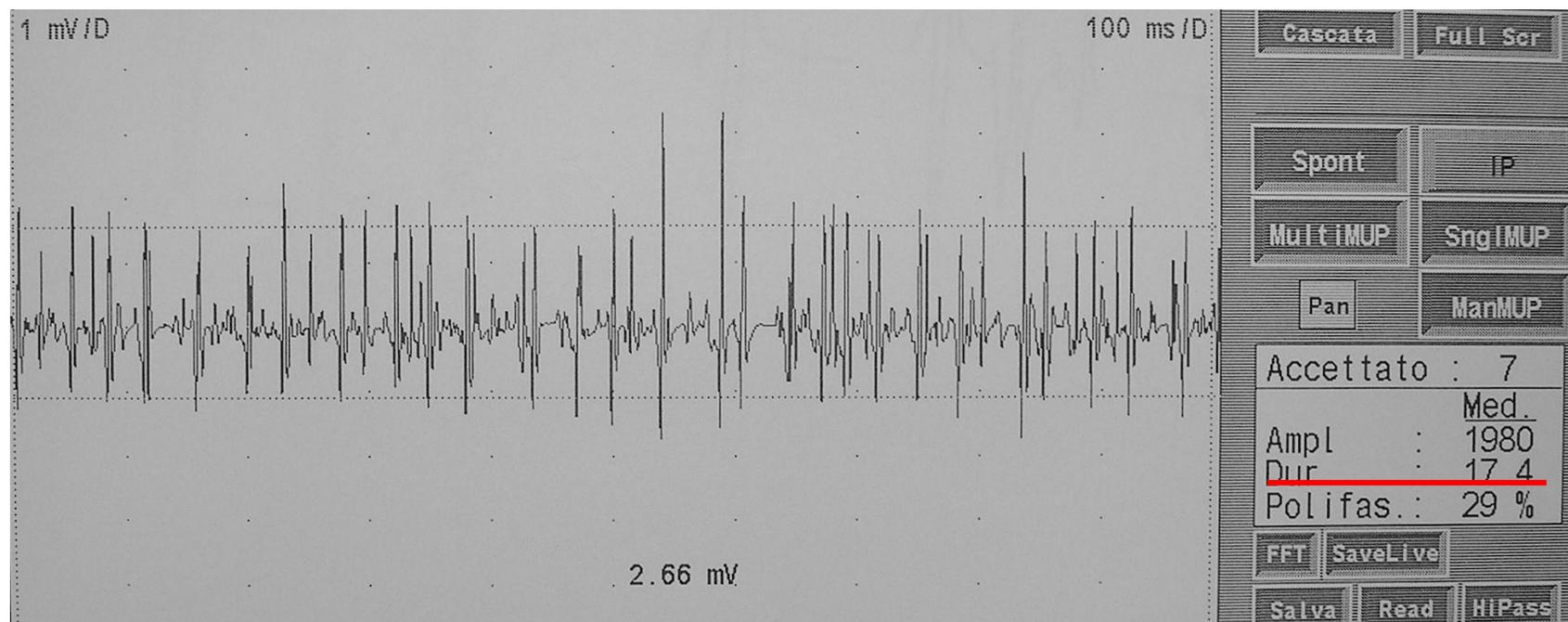
m. Estensore comune dita dx



m. ADM dx



m. ADM sn



Ipotesi diagnostica

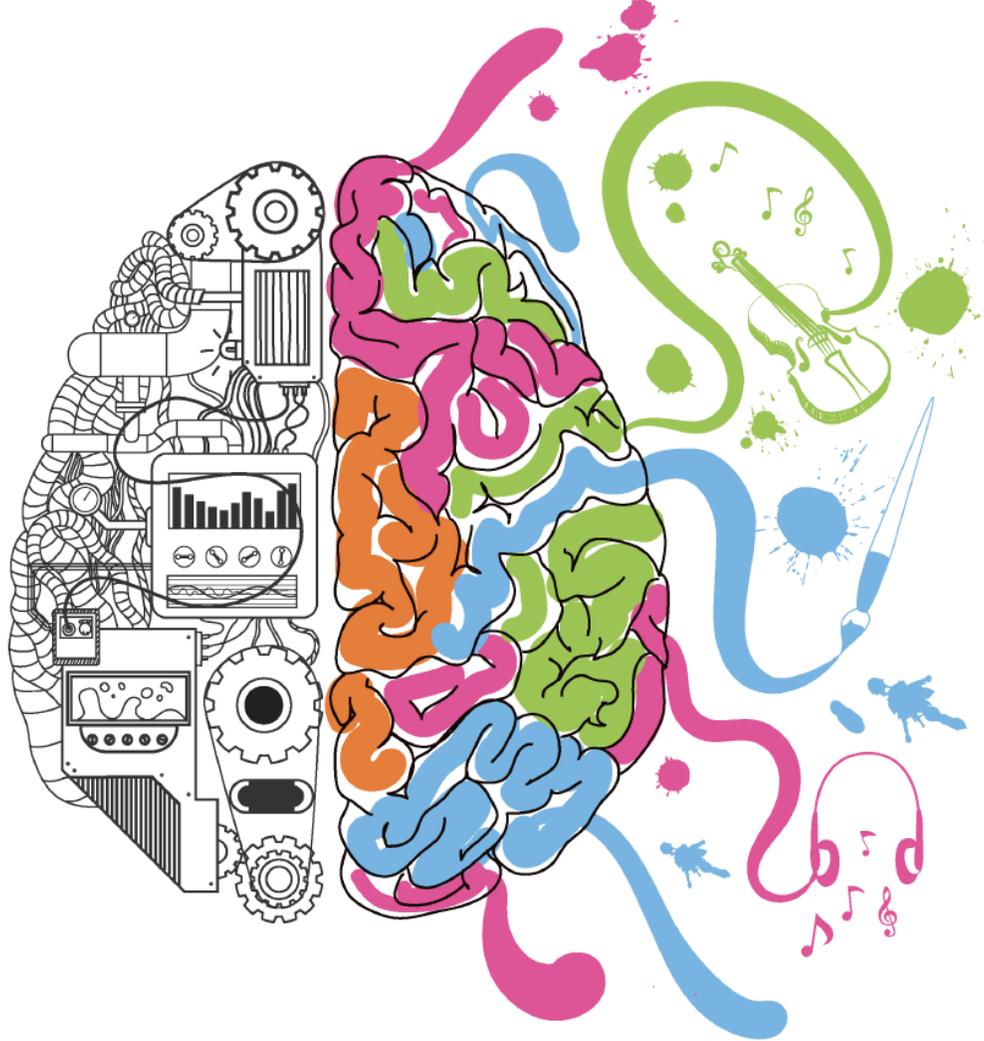
Malattia dei motoneuroni?

RMN midollo cervico-dorsale



Diagnosi definitiva

Malattia di Hirayama



Giovane che
preoccupa non poco

*La richiesta di competenza
neurologica nel prossimo futuro*

Sesta edizione

Fortuna Resort, Chianciano Terme (Siena)

13-15 maggio 2022

Anamnesi

- Ragazzo di 28 anni
- Episodio simil-influenzale con febbre e diarrea
- Dopo 10 gg ipostenia ingravescente agli arti inferiori con carattere ascendente

Anamnesi 2

- Ragazzo di 28 anni
- Episodio simil-influenzale con febbre e diarrea
- Dopo 10 gg, ipostenia ingravescente agli arti inferiori con carattere ascendente
- Nell'arco di 48 ore quadro di tetraplegia flaccida
- Nelle ore successive ulteriore peggioramento con disfagia ed insufficienza respiratoria
- Necessità di intubazione

Quadro clinico a 52 ore

- Tetraplegia flaccida
- Areflessia OT
- Ventilazione assistita
- Liquor: dissociazione albumino-citologica

IPOSTESI DIAGNOSTICHE

S. di Guillain Barrè, quale variante?

- AIDP ?
- AMAN ?
- Miller Fisher ?

Quale terapia è comunque
opportuna ?

Ig e.v. 0.4g/kg/die x 5 gg

Plasmaferesi

o

Steroidi

Studio elettrofisiologico in VIII giornata in terapia intensiva

Con quale metodica conviene iniziare ?

Conduzione nervosa o esame ad ago ?

Se conduzione, motoria o sensitiva?

Se esame ad ago quali muscoli ?

Elettrofisiologia 1

La stimolazione percutanea dei nervi mediano, ulnare e peroneale in più sedi, bilateralmente, non evoca alcun CMAP.

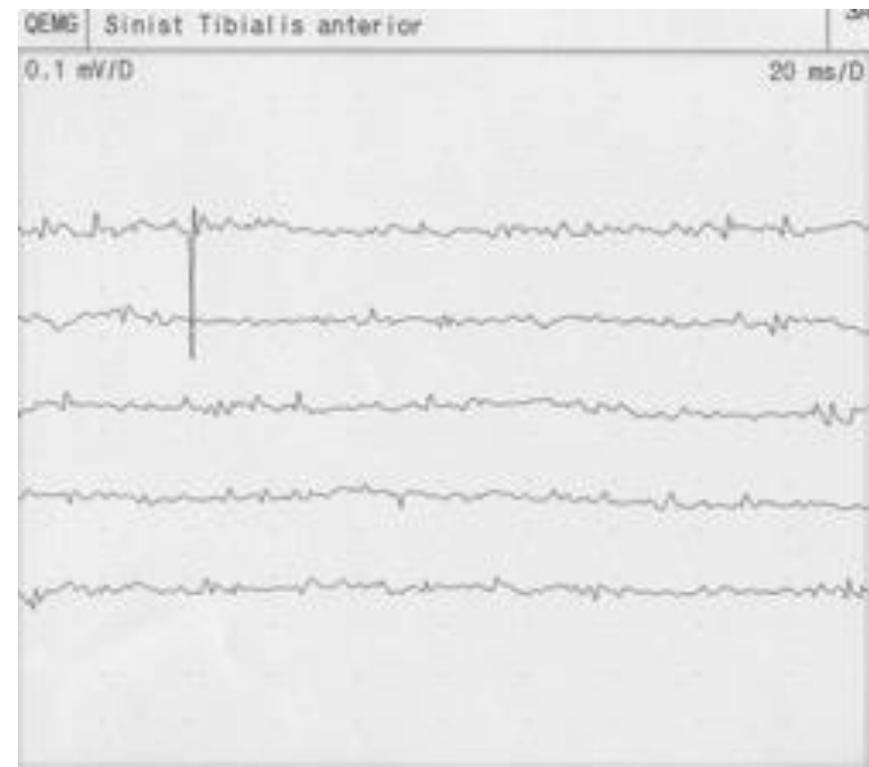
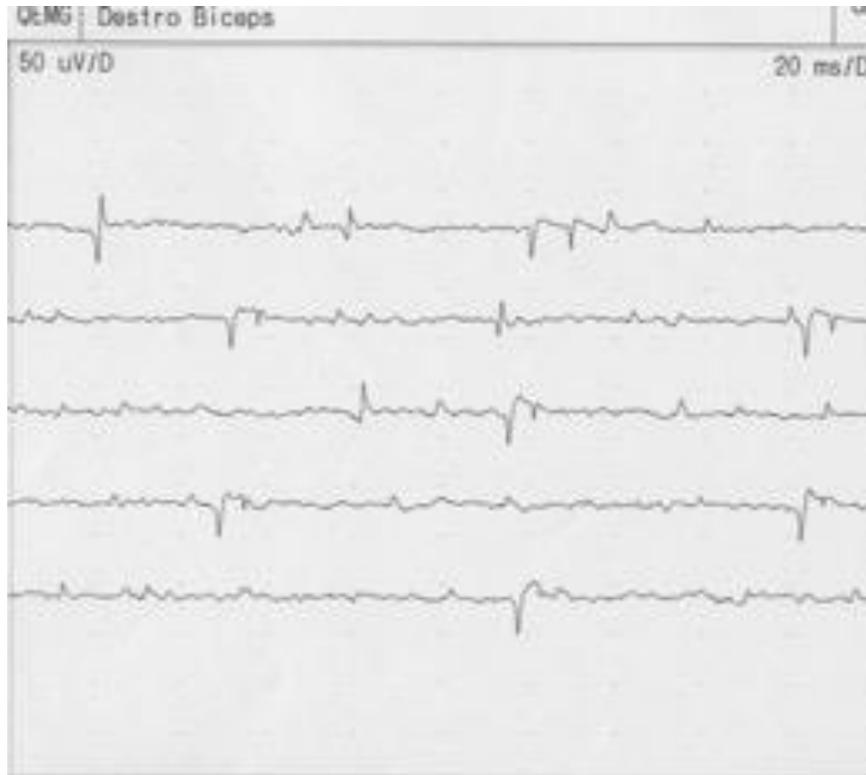
Blocchi totali di conduzione molto distali

o

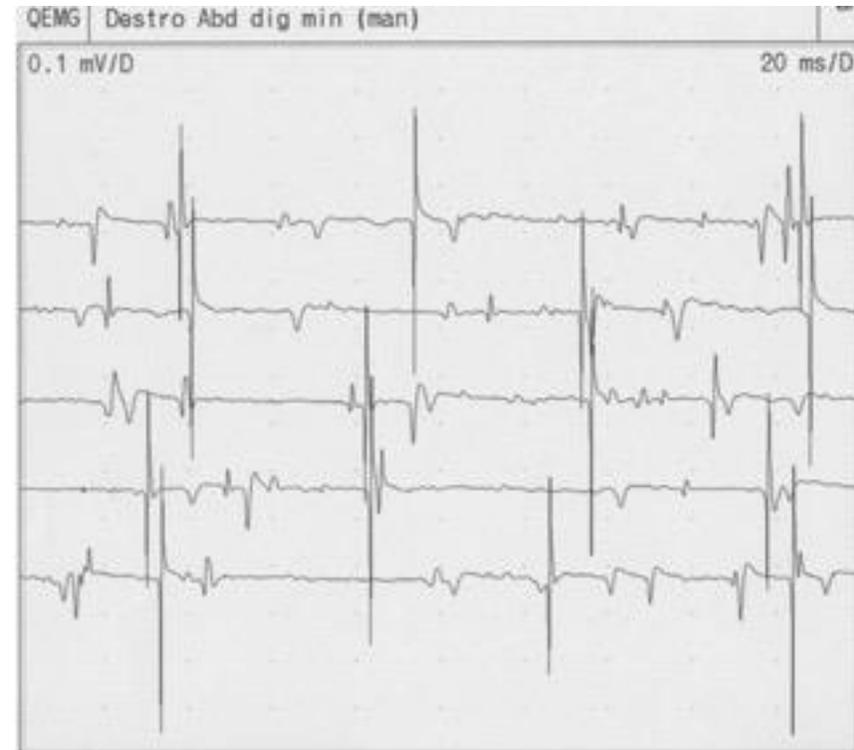
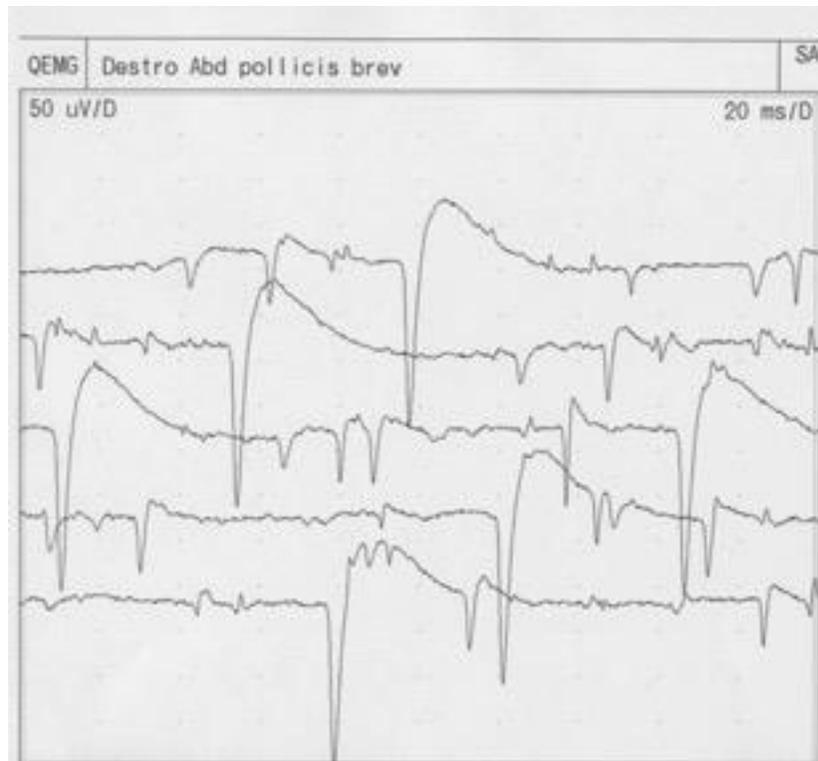
Degenerazione assonale ?

Elettrofisiologia 2

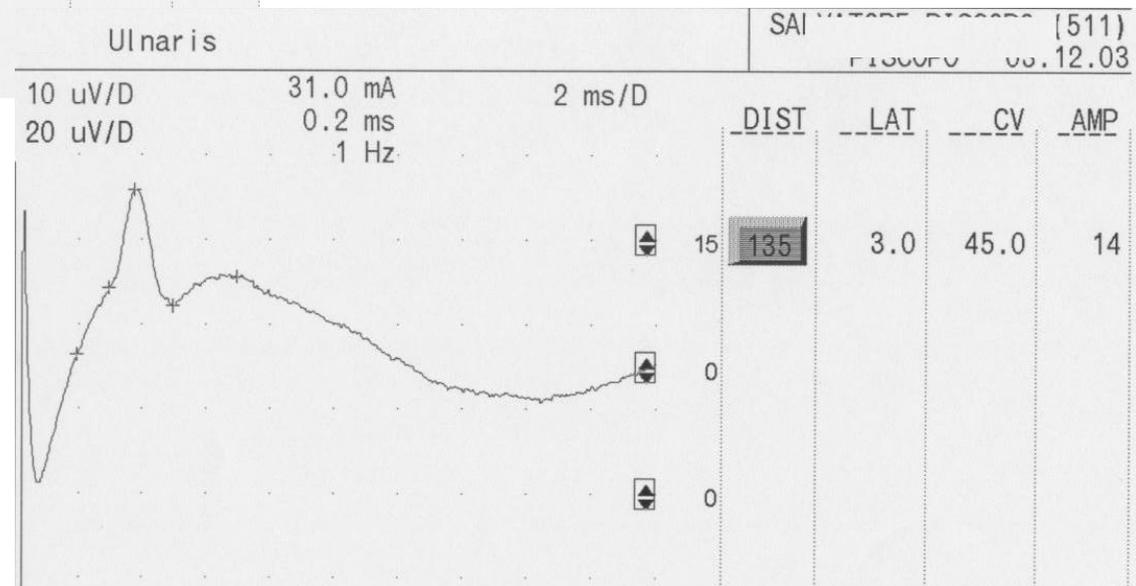
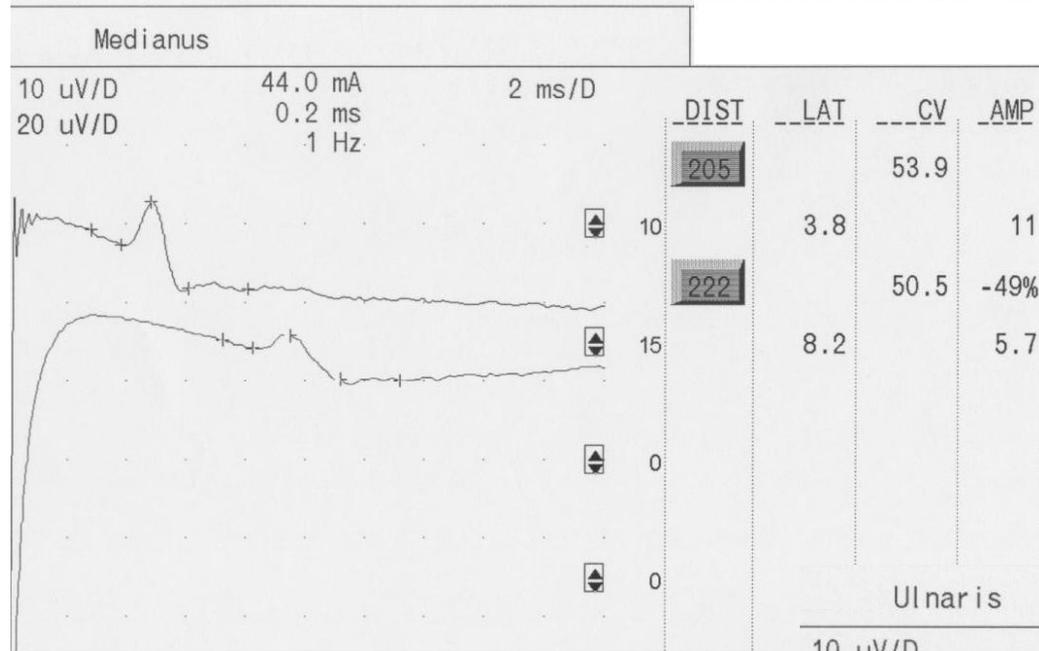
Necessità di esame ad ago



Elettrofisiologia 3



Elettrofisiologia 4



Conclusione diagnostica

AMAN

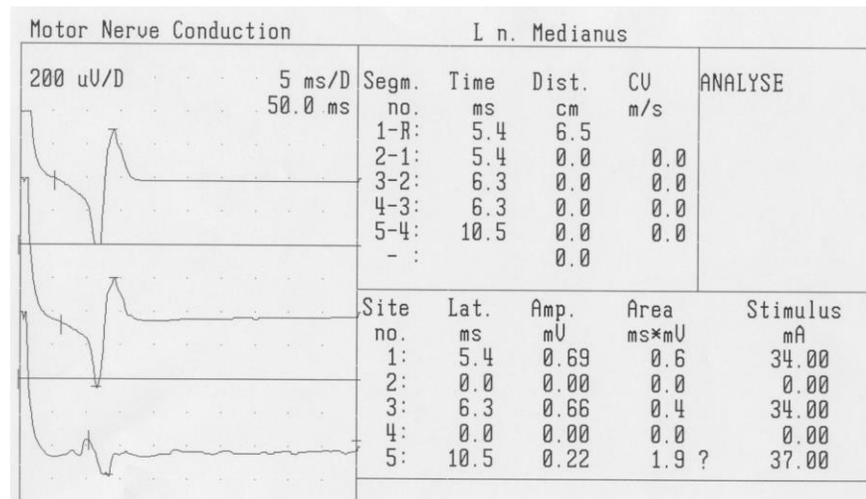
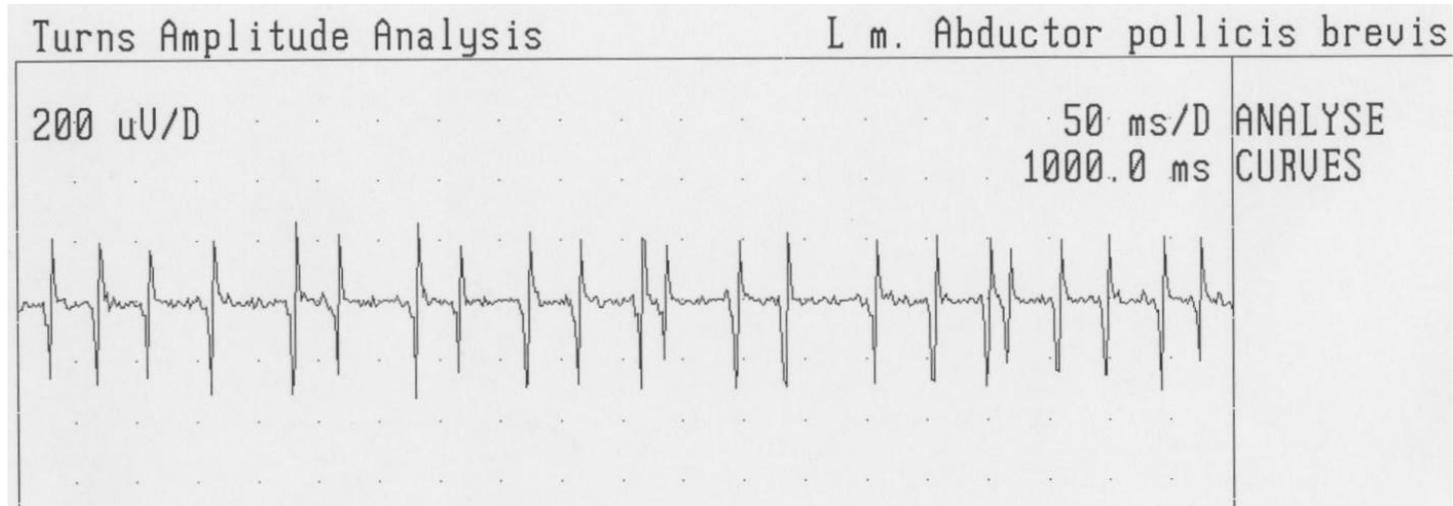
Acute Motor Axonal Neuropathy

Siccome non migliora dopo il primo ciclo di Ig e.v.
ha senso ripeterle ?

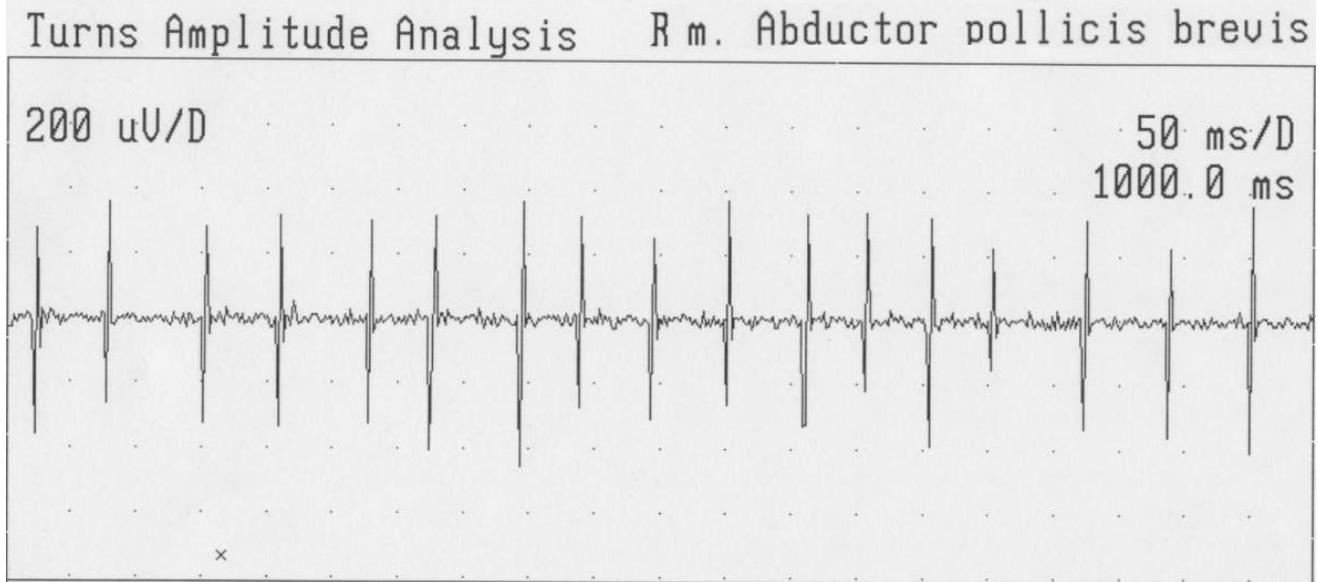
Follow-up a 6 mesi

- Parla bene
- Respira spontaneamente
- Accenna all'abduzione della spalla
- Accenna all'estensione dell'avambraccio
in assenza di gravità

Follow-up a 6 mesi



Follow-up a 6 mesi



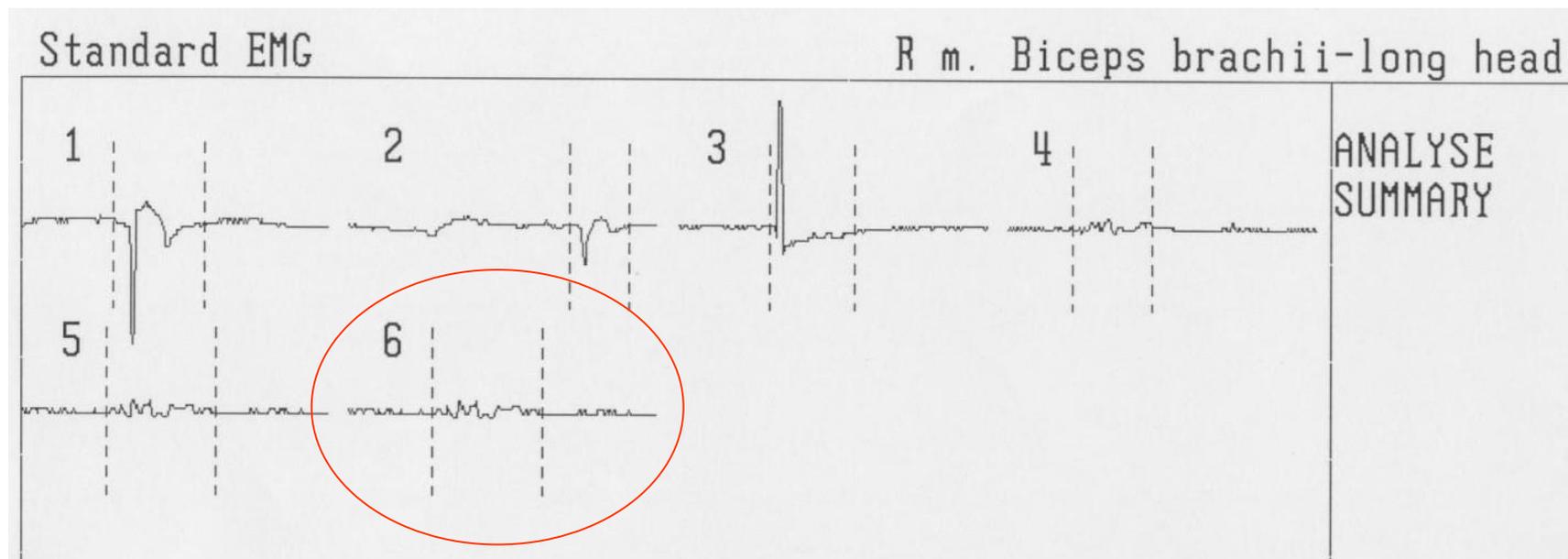
Motor Nerve Conduction R n. Medianus

200 uV/D 5 ms/D
50.0 ms

Segm. no.	Time ms	Dist. cm	CU m/s	ANALYSE
1-R:	10.0	0.0		
2-1:	3.3	0.0	0.0	
3-2:	13.3	0.0	0.0	
4-3:	15.0	0.0	0.0	
5-4:	15.0	0.0	0.0	
- :		0.0		

Site no.	Lat. ms	Amp. mV	Area ms*mV	Stimulus mA
1:	10.0 *	0.77 *	0.3	31.00
2:	13.3	0.66	0.2	31.00
3:	0.0	0.00	0.0	0.00
4:	15.0	0.75	0.2	31.00
5:	0.0	0.00	0.0	0.00

Follow-up a 6 mesi



Follow-up a 6 mesi

