

# On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



**Intervista di Marina Passeri**  
*Il craniofaringioma nel bambino e nell'adulto*

- **Neuropatie metaboliche: quale ruolo per le vitamine del complesso B?**  
*Redazione On Medicine*
- **Quaderni di Risonanza Magnetica. Innovazione tecnologica ed impatto clinico in RM body”: un estratto**  
*Redazione On Medicine*



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2017 by Sintesi InfoMedica S.r.l.  
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)  
Tel. +39 02 56665.1

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni  
Marketing e vendite: Marika Calò

Ottobre 2017

## SOMMARIO

### 2 INTERVISTA

Marina Passeri



### 6 FOCUS

**Quaderni di Risonanza Magnetica. Innovazione tecnologica ed impatto clinico in RM body: un estratto**



Redazione On Medicine

### 9 APPROFONDIMENTI



**Neuropatie metaboliche: quale ruolo per le vitamine del complesso B?**

Redazione On Medicine

## BOARD SCIENTIFICO

**Giorgio Walter Canonica**  
Allergologo

**Antonio Ceriello**  
Diabetologo

**Aldo De Rosa**  
Urologo

**Fernando Di Benedetto**  
Pneumologo

**Marco Guelfi**  
Ortopedico

**Giovanni Carlo Isaia**  
Geriatra

**Antonio Simone Laganà**  
Ginecologo

**Giorgio Lambertenghi**  
Ematologo

**Giovanni Minisola**  
Reumatologo

**Vincenzo Montemurro**  
Cardiologo

**Donato Rosa**  
Ortopedico

**Raul Saggini**  
Fisiatra

**Enzo Silvestri**  
Radiologo



**EDITORIALE**

# Editoriale

De Simoni A

**Gentili lettori,**

è con grande piacere che vi presento l'ultimo numero di On Medicine di quest'anno, il quarto, una buona occasione per fare un bilancio della situazione esprimendovi la nostra gratitudine per questi 12 mesi che avete contribuito a rendere speciali.

Chiudiamo il ciclo di interviste del 2017 proponendovi un contributo reso possibile dalla dottoressa Marina Passeri, Responsabile del Day Hospital di Endocrinologia presso l'ospedale C.T.O. "Alesini" di Roma, che ci ha illustrato le principali caratteristiche clinico-diagnostiche del craniofaringioma, un tumore raro riscontrato principalmente in età infantile e negli adulti di età medio-avanzata, offrendoci inoltre un panorama sulle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per questa patologia.

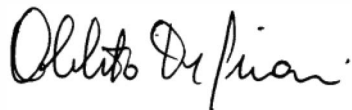
Nella rubrica Focus siamo invece orgogliosi di presentare, in anteprima, un breve estratto di un libro di recentissima pubblicazione: "Quaderni di Risonanza Magnetica: innovazione tecnologica ed impatto clinico in RM body", curato dalla sezione di Risonanza Magnetica della SIRM e che annovera tra i primi Autori Luigi Grazioli e Stefano Colagrande, esponenti di spicco del panorama medico nazionale e internazionale. Siamo sicuri che questo volume, agile e snello, ma di grande spessore scientifico, rappresenterà un punto di riferimento per gli esperti nel settore della Radiologia.

Molto interessante anche, nella sezione approfondimenti, il contributo sulle neuropatie metaboliche e il ruolo delle vitamine del complesso B; questa classe di vitamine, partecipando a una serie di reazioni metaboliche cellulari e grazie alla loro azione neuroprotettiva, costituiscono un'importante opzione terapeutica nel trattamento delle neuropatie periferiche, influenzano vantaggiosamente il quadro clinico delle neuropatie metaboliche e favoriscono il conseguimento di significativi miglioramenti sia dei sintomi sia del trofismo del tessuto nervoso periferico.

Ringrazio quindi tutti coloro che hanno contribuito a realizzare questo numero e, insieme a tutta la Redazione di On Medicine, voglio augurarvi un felice Natale e un sereno inizio di anno nuovo.

Buona lettura

**Il direttore responsabile**



## INTERVISTA

# Il craniofaringioma nel bambino e nell'adulto

Passeri M



In questo numero vi proponiamo un'interessante intervista concessa dalla dottoressa Marina Passeri, Responsabile del Day Hospital di Endocrinologia presso l'Ospedale CTO Alesini di Roma, che ci parla di craniofaringioma, un raro tumore benigno a lenta progressione che colpisce principalmente i bambini e gli adulti di età medio-avanzata. La dottoressa, endocrinologa specializzata nel trattamento di questa condizione, ci illustra in maniera approfondita le caratteristiche di questa patologia e le opzioni terapeutiche disponibili, offrendo così un prezioso contributo ai nostri lettori. Ringraziamo la dottoressa per la disponibilità e vi auguriamo buona lettura.

### **Dottoressa Passeri, che cos'è il craniofaringioma e quanto è frequente?**

Il craniofaringioma è un tumore raro con un'incidenza di 0,13 casi per 100.000 persone all'anno. Esso rappresenta il 2-4% di tutte le neoplasie craniche primitive, il 5-15% di tutti i tumori intracranici del bambino e il 50% di quelli della regione sellare o parasellare, con picco di incidenza nella fascia di età compresa fra i 5 e i 14 anni. Non vi è variabilità fra genere maschile o femminile o razza. Sebbene sia la lesione più comune che coinvolge l'area ipotalamo-ipofisaria nel bambino, circa la metà dei casi viene diagnosticata nell'adulto, con un picco di incidenza fra i 55 e i 75 anni. Il craniofaringioma è un tumore benigno: la trasformazione in maligno, seppure molto rara, è stata riportata soprattutto dopo trattamento con radioterapia. In media i craniofaringiomi hanno un diametro di 4-5 cm, ma possono arrivare anche a 10, e una localizzazione parasellare con componente soprasellare. Da un punto di vista macroscopico questo tipo di tumori possono essere solidi, cistico o, più frequentemente, misti, cioè con una componente solida e una cistica. Da un punto di vista microscopico, invece, si possono invece presentare due varianti: adamantinosa, tipica dell'età pediatrica, e papillare, caratteristica dell'età adulta.

### **Come si presenta il craniofaringioma dal punto di vista clinico?**

Si tratta di un tumore a crescita lenta, i sintomi spesso passano misconosciuti per molti anni. Al momento della diagnosi le manifestazioni cliniche possono essere estremamente variabili, in base all'estensione e alla localizzazione del tumore. Tra i sintomi si annovera cefalea, presente nel 50% dei casi e dovuta a un aumento della pressione endocranica provocata dalla massa stessa o dall'irritazione meningeo; disturbi visivi, soprattutto deficit del campo visivo dipendenti dalla compressione del chiasma ottico; quindi anomalie endocrine, dovute a un danno ipotalamico/ipofisario diretto o a compressione del peduncolo. Il paziente può presentare astenia, incremento ponderale, diabete insipido o ipotiroidismo. Nei bambini si può osservare scarso accrescimento, pubertà precoce o ritardata; negli adulti disturbi mestruali con amenorrea nelle donne e disturbi della funzione erettile negli uomini. La progressiva crescita tumorale può provocare compressione delle strutture adiacenti (nuclei della base, ventricoli, ipofisi, ipotalamo, chiasma e nervi ottici) e la comparsa di sintomi come depressione, alterazioni comportamentali e ritardo nell'apprendimento, irritabilità, perdita della memoria e riduzione delle performance scolastiche. Alcuni pazienti possono presentare un quadro clinico acuto rapidamente progressivo, caratterizzato da cefalea, vomito e diplopia, che richiede un intervento chirurgico immediato.

## Come si effettua diagnosi di craniofaringioma?

Il dato clinico è importante, la diagnosi si basa su questo e si avvale anche di metodiche strumentali quali la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). I segni radiografici caratteristici, evidenziabili occasionalmente con una radiografia laterale del cranio, sono le calcificazioni sopra- o endosellari e l'allargamento della sella turcica. La TC è in grado d'identificare con maggior precisione le calcificazioni e d'identificare la morfologia del tumore (se solido, cistico o misto), nonché di definirne l'estensione. La RMN, invece, permette di definire meglio i rapporti della formazione con le strutture adiacenti sane, di differenziare con maggior precisione la componente solida da quella cistica e di definire i limiti della massa e l'estensione, valutando il possibile coinvolgimento del 3° ventricolo e del chiasma ottico.

## Come si tratta il craniofaringioma?

Senza dubbio il trattamento ottimale dei pazienti con craniofaringioma, adulti e pediatrici che siano, richiede un team multidisciplinare di esperti che comprenda almeno il neurochirurgo, l'endocrinologo e il radioterapista. La terapia chirurgica è indicata in quasi tutti i casi e ha lo scopo di stabilire la diagnosi, trattare i sintomi correlati alla massa e rimuovere quanto più tumore possibile. Il trattamento chirurgico del craniofaringioma è stato oggetto di dibattito tra chi propendeva per un intervento aggressivo, finalizzato a ottenere una resezione completa del tumore, e chi era invece favorevole a un approccio più conservativo, cioè un intervento seguito da radioterapia per il trattamento della malattia residua. Gli importanti progressi nelle tecniche neurochirurgiche hanno notevolmente ridotto la morbilità e la mortalità associate all'intervento, rendendo possibile la resezione aggressiva nella maggior parte dei casi. Al tempo stesso, i miglioramenti delle tecniche di radioterapia hanno consentito una miglior concentrazione delle radiazioni sul tumore, riducendo i danni alle strutture normali circostanti. La radioterapia inoltre viene impiegata per trattare le recidive, la maggior parte delle quali sono locali ma possono verificarsi anche in altre sedi, probabilmente come conseguenza di semina attraverso il fluido cerebrospinale durante l'intervento chirurgico. Il trattamento della malattia ricorrente è associato a morbilità e mortalità significativamente maggiori rispetto alla terapia iniziale.

## Qual è il ruolo dell'endocrinologo nella gestione del paziente con craniofaringioma?

In caso di insorgenza in età pediatrica il paziente può essere inviato da parte del pediatra all'endocrinologo per rallentamento della crescita, aumento ponderale o alterazioni dello sviluppo puberale. Non è raro che l'endocrinologo diagnostichi per primo un craniofaringioma, in ogni caso è sempre chiamato in causa nella gestione del paziente nella diagnosi primaria, nella gestione pre e post-operatoria come anche nel follow-up a lungo termine. In caso di insorgenza in età adulta l'endocrinologo può essere consultato per disturbi del ciclo mestruale o galattorrea nelle donne e per disfunzione erettile negli uomini o, ancora, per l'insorgenza di diabete insipido senza causa apparente. L'endocrinologo deve avviare le necessarie indagini ormonali e, in caso di sospetta patologia ipotalamo-ipofisaria, avviare il paziente all'esecuzione di una TAC o RM cerebrale. Una volta indirizzato il paziente all'intervento chirurgico, è indispensabile valutare l'integrità degli assi ipofisi-periferia con analisi sia basali che dopo stimolo. Molti pazienti con craniofaringioma, infatti, presentano gradi variabili di ipopituitarismo. In caso di deficit accertati è bene correggere, prima dell'intervento, l'ipofunzione surrenalica e tiroidea, rimandando quella degli altri assi al periodo successivo all'intervento chirurgico. Nell'immediato postoperatorio, particolare attenzione andrà posta alla presenza di diabete insipido, che negli interventi per craniofaringioma è abbastanza frequente. La maggior parte dei casi, comunque, non sono permanenti e si risolvono entro la prima settimana. Vanno quindi valutati bilancio idrico, elettroliti e osmolarità plasmatica e urinaria per almeno quindici giorni. Tutti i pazienti vanno attentamente valutati per la funzionalità ipofisaria e tutti gli eventuali deficit devono essere rimpiazzati sia nel bambino che nell'adulto. I primi assi a dover essere integrati sono quello surrenalico e tiroideo. Successivamente devono essere testati, ed eventualmente sostituiti, gli ormoni sessuali e l'ormone somatotropo. Nel caso di pazienti irradiati i deficit ormonali possono insorgere anche dopo 15 anni e i pazienti devono quindi essere monitorizzati per tutta la vita.

## Come viene gestito un follow-up a lungo termine?

Non ci sono linee guida per il follow-up a lungo termine dopo la terapia iniziale. La prognosi a lungo termine dipende sia dalla possibilità di controllare lo sviluppo del tumore sia dal trattamento e dalle complicanze correlate. La mortalità tardiva sembra essere aumentata nei pazienti anche senza progressione del tumore e può essere correlata alle complicanze di trattamento. È da tener presente, comunque, che gli studi a lungo termine fino a oggi pubblicati spesso si riferivano a vecchie tecniche di chirurgia e di radioterapia e che i pazienti trattati con tecniche più moderne, come la radioterapia stereotassica, possono avere risultati migliori. La gestione del paziente con un craniofaringioma implica quindi un delicato equilibrio tra il controllo della malattia e la riduzione al minimo degli effetti collaterali del trattamento. La durata del follow-up è spesso per tutta la vita, per cui risulta fondamentale che i pazienti siano gestiti da un team multidisciplinare con esperienza nel trattamento di craniofaringiomi.

Intervista con la dottoressa Marina Passeri

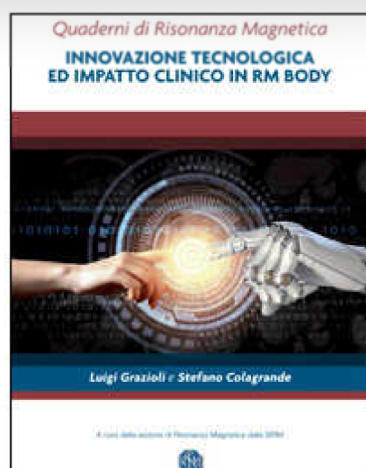
U.O.C di Endocrinologia, Polo Ospedaliero S. Eugenio e C.T.O. "A. Alesini"

Università Tor Vergata Roma

## FOCUS

# Quaderni di Risonanza Magnetica. Innovazione tecnologica ed impatto clinico in RM body: un estratto

Redazione On Medicine



È stato recentemente pubblicato il libro “Quaderni di Risonanza Magnetica: innovazione tecnologica ed impatto clinico in RM body” curato dalla sezione di Risonanza Magnetica della SIRM e presentato in occasione del congresso della Società tenutosi il 6-7 dicembre 2017 ad Ancona.

Nelle intenzioni dei primi Autori, Luigi Grazioli e Stefano Colagrande, questo testo rappresenta il primo di una serie di pubblicazioni che si propongono come mezzi rapidi, economici ed efficaci per diffondere conoscenze teoriche, tecniche e cliniche finalizzate a cercare di ottenere l'esame più idoneo per il paziente, nel più breve tempo possibile e con la minima invasività.

Lo scopo di questo mezzo divulgativo è quello di permettere al Radiologo, attraverso una didattica quanto più diffusa e capillare, di conoscere sempre meglio gli aspetti tecnico-metodologici della RM e le potenzialità di queste apparecchiature, a netto vantaggio del paziente, in quanto questo permetterà di ottimizzare il percorso diagnostico evitando l'utilizzo inappropriato delle altre

Metodiche di Imaging.

La pubblicazione prevede un'introduzione eminentemente teorico-tecnica, dedicata anche alle problematiche inerenti i mezzi di contrasto e la sicurezza, cui segue una seconda parte che approfondisce “la ricaduta” pratica e clinica in ambito addominale degli avanzamenti tecnologici precedentemente trattati.

Proprio questa parte, a nostro avviso, può rappresentare un focus stimolante per il medico, specialista e non, in quanto tratta di tematiche di interesse per la pratica medica come l'impatto della RM in ambito clinico e la valutazione della risposta terapeutica, elemento fondamentale nell'iter diagnostico-terapeutico di molti pazienti.

Vi proponiamo pertanto un breve estratto di questa seconda parte, dal capitolo “Risposta alla terapia” curato da Daniele Regge, del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università degli studi di Torino, e da Giovanni Cappello, dell'Unità di Radiodiagnostica dell'Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Torino.

Ringraziamo gli Autori per averci offerto l'opportunità di condividere con i nostri lettori questi contenuti e vi auguriamo buona lettura.

La valutazione della risposta alla terapia rappresenta una fase fondamentale nel percorso terapeutico del paziente in quanto consente di stabilire se uno specifico trattamento medico è stato efficace. Nei trial oncologici l'indicatore più importante e accurato dell'efficacia di un farmaco è il tempo di sopravvivenza del malato. Purtroppo, per individuare differenze statisticamente significative nella sopravvivenza, i tempi di follow-up e di conseguenza i costi della gestione del malato sono elevati e difficilmente sostenibili dalle aziende farmaceutiche e dagli Istituti di Ricerca. Per ridurre il tempo di valutazione di un farmaco vengono quindi utilizzati indagini di diagnostica per immagini e test di laboratorio in grado di fornire misure surrogate della sopravvivenza globale.

La risposta radiologica a un determinato farmaco e la conseguente variazione del carico tumorale complessivo possono essere utilizzati come end-point surrogati solamente se basati sull'utilizzo di criteri di valutazione standard, ampiamente accettati e facilmente applicabili.

Nel 1981, la World Health Organization (WHO) ha pubblicato per la prima volta i criteri radiologici di valutazione della risposta, basati sulla misura dei diametri del tumore, proponendo la loro applicazione principalmente nei trial clinici. L'effetto citotossico degli agenti chemioterapici tradizionali determina, in caso di risposta, una riduzione dimensionale dettata dall'involuzione delle lesioni evolutive, che può essere facilmente monitorata mediante l'imaging radiologico (TC ed RM in primis). Tuttavia, con l'avvento dei nuovi trattamenti antitumorali (terapia immunologica, antiangiogenica, antiormonale, antimetabolica) sono stati introdotti nuovi farmaci con differente meccanismo d'azione, in cui i classici effetti citotossici e citostatici vengono rilevati solamente in circa il 20% dei casi. In questo caso la presenza di differenti e insolite modalità di risposta alla terapia può sottostimare la risposta alla terapia stessa, soprattutto nella fase precoce, se vengono applicati criteri basati solamente su informazioni dimensionali. Inoltre, a seguito di multiple linee chemioterapiche, le lesioni possono evolvere genotipicamente in diversi cloni, ciascuno con caratteristiche fenotipiche diverse: alcuni possono continuare a rispondere, mentre altri possono andare incontro a progressione. Questo tipo di risposta mista non può essere valutata adeguatamente con i criteri di risposta convenzionali. Per tale motivo, sono stati sviluppati nuovi criteri di valutazione della risposta in conformità a nuovi parametri metabolici e funzionali.

## I criteri di valutazione della risposta

I criteri di valutazione della risposta alla terapia introdotti dalla WHO sono stati sostituiti nel 2000 dai criteri RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), con la finalità di semplificare e ulteriormente standardizzare la valutazione della risposta alla terapia. Nel 2009, successivi sviluppi e modifiche hanno portato alla pubblicazione dei criteri RECIST, 1.1, oggi utilizzati nella maggior parte degli studi clinici su tumori solidi. Con i criteri RECIST, durante la valutazione radiologica iniziale, al radiologo è assegnato il compito di distinguere le lesioni misurabili (potenziali lesioni target) da quelle non misurabili (lesioni non target), di selezionare fino a 5 lesioni target (massimo 2 per organo) rappresentative di tutti gli organi interessati e facilmente riproducibili nei successivi follow-up, e di documentare la somma dei loro diametri massimi (SOD). I linfonodi patologici possono essere considerati lesioni target se il loro asse corto supera i 15 mm. Le restanti localizzazioni di malattia, inclusi i linfonodi con asse corto tra 10 e 15 mm, sono definite lesioni non target. Nei follow-up successivi è valutata la variazione della SOD delle lesioni target e sono segnalate eventuali nuove lesioni. La risposta alla terapia delle lesioni target dovrà essere inclusa in una delle seguenti quattro categorie:

- Risposta Completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni target. L'asse corto dei linfonodi dovrà essere <10 mm.
- Risposta Parziale (PR): riduzione di almeno il 30% della SOD delle lesioni target con riferimento alla baseline.
- Progressione di Malattia (PD): incremento di almeno il 20% della SOD delle lesioni target rispetto all'indagine in cui la SOD presentava il valore più basso (nadir) o comparsa di nuove lesioni.
- Malattia Stabile (SD): riduzione insufficiente (rispetto al baseline) per essere classificata come risposta parziale oppure incremento insufficiente (rispetto alla SOD del nadir) per identificare una progressione di malattia.

Come sopra accennato, l'introduzione di farmaci antitumorali con differente meccanismo d'azione ha messo in luce alcune rilevanti limitazioni nell'utilizzo dei criteri di risposta alla terapia che abbiano come cardine la sola riduzione dimensionale delle lesioni evolutive.

A differenza dei chemioterapici citotossici e citostatici, le nuove terapie antitumorali e molte procedure interventistiche, inducono necrosi tumorale senza una significativa riduzione dimensionale. Si è pertanto resa necessaria l'introduzione di nuovi criteri che prendessero in considerazione, oltre alla classica variazione del diametro totale delle lesioni, altri



parametri anatomici e funzionali capaci di rappresentare con maggiore precisione le modificazioni vascolari e metaboliche delle lesioni tumorali che fossero evidenziabili con TC, RM o PET. Ad esempio, l'utilizzo dell'imatinib – un inibitore della tirosinchinasi – nella cura dei tumori stromali gastrointestinali (GIST) ha completamente cambiato la storia naturale di questa malattia. Con l'impiego di questa terapia target, il GIST solitamente non riduce le sue dimensioni, mentre può presentare una riduzione della densità tumorale, misurabile con il coefficiente di attenuazione TC (HU). Per tale motivo, nel 2007, Choi e collaboratori hanno introdotto un nuovo criterio di valutazione della risposta, che prende in considerazione non solo un'eventuale riduzione dimensionale delle lesioni, ma anche i loro cambiamenti di densità all'esame TC in fase portale. Analogamente, le nuove terapie target e i trattamenti percutanei del carcinoma epatocellulare (HCC) possono provocare una necrosi tumorale alla quale spesso si associa un incremento delle dimensioni della neoplasia. Per tale motivo, si è ritenuto opportuno introdurre nuovi criteri adatti alla valutazione dell'efficacia della terapia nei pazienti affetti da HCC, gli mRECIST. Questi criteri prendono in considerazione per la misura bidimensionale il solo enhancement intra-lesionale valutato in fase arteriosa, rappresentante il tessuto vitale residuo, escludendo le eventuali aree necrotiche. Infine, sempre più spesso per la terapia oncologica sono utilizzati farmaci immunomodulatori.

Il meccanismo d'azione di questi farmaci è basato sia sul blocco delle vie d'inibizione del sistema immunitario sia sull'attivazione della risposta immunologica e in particolare delle cellule T, che vanno ad aggredire e infiltrare il tumore. Talvolta ne consegue un iniziale incremento del carico tumorale totale anche nei casi di risposta al trattamento definito pseudoprogressione.

Inoltre, la comparsa di nuove lesioni durante le fasi iniziali del trattamento può essere imputata all'infiltrazione da parte dei linfociti T di piccole metastasi non identificabili all'esame TC basale e non deve pertanto essere considerata una progressione di malattia. Per adeguare la valutazione della risposta al comportamento dei farmaci immunoterapici nel 2017 sono stati proposti nuovi criteri di valutazione definiti immuno-RECIST (i-RECIST).”

*A cura della Redazione*

## APPROFONDIMENTI

# Neuropatie metaboliche: quale ruolo per le vitamine del complesso B?

Redazione On Medicine

Con il termine neuropatie metaboliche si fa riferimento a un insieme di patologie a carico dei nervi periferici associate a disordini sistemici su base metabolica (**Tab. 1**).<sup>1</sup>

- Diabete mellito
- Uremia
- Acromegalia
- Alcoolismo
- Deficit vitaminici/nutrizionali

Tabella 1. Principali malattie metaboliche associate a neuropatie<sup>1mod</sup>

Il comune denominatore di queste neuropatie è rappresentato da un'alterazione strutturale o funzionale della mielina e degli assoni (**Fig. 1**) conseguente a una disregolazione del pathway metabolico. Il diabete mellito è la più comune causa di neuropatia metabolica.

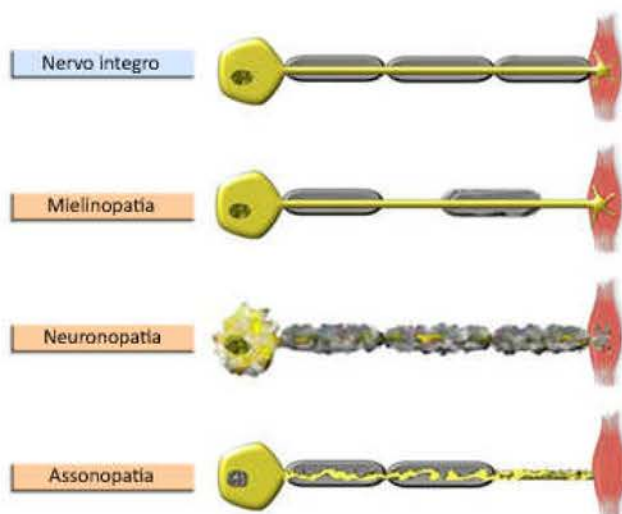


Figura 1. Lesioni dei nervi periferici che si associano a neuropatia<sup>2mod</sup>

## Neuropatia diabetica

È definita come “la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone con diabete dopo l'esclusione di altre cause”, come citano le linee guida elaborate dal NEURODIAB, il gruppo di studio sulla neuropatia diabetica della European Association for the Study of Diabetes (EASD).<sup>3</sup> I quadri clinici che accompagnano la neuropatia diabetica sono molteplici, potendosi presentare come polineuropatia distale, neuropatia focale/multifocale o neuropatia autonoma (Fig. 2).



Figura 2. Sindromi neuropatiche associate al diabete mellito<sup>4mod</sup>

Altrettanto variegata possono essere le cause, ancora oggi non completamente chiarite, che indicano come principali responsabili l'iperglicemia e il deficit di insulina: il controllo dei livelli ematici di glucosio riduce infatti il rischio di neuropatia di oltre il 60% nell'arco di 5 anni.<sup>5</sup> Il coinvolgimento dei nervi periferici non si verifica solo nel diabete di tipo 1, ma anche in quello di tipo 2, seppur in modo più blando.<sup>1</sup>

### Patogenesi

L'insieme delle evidenze ad oggi disponibili supporta l'ipotesi di un coinvolgimento sia metabolico sia vascolare. Se da un lato, infatti, le anomalie del metabolismo coinvolte nella patogenesi della neuropatia diabetica sono numerose (Tab. 2), gli esami biotipici condotti sul nervo surale di pazienti diabetici hanno evidenziato alterazioni suggestive di insufficienza microvascolare quali ispessimento della membrana basale, proliferazione cellulare endoteliale e occlusione vasale.<sup>1</sup>

Attivazione della via dei polioli	→	trasformazione del glucosio in eccesso in fruttosio con generazione di prodotti finali di glicosilazione lungo tutte le strutture del nervo periferico
Glicazione non enzimatica delle proteine	→	alterazioni strutturali e funzionali di proteine intracellulari implicate nel trasporto assonale
Attivazione della protein-chinasi C (PKC)	→	alterazioni del flusso ematico del nervo periferico dovute a vasocostrizione, aumento dello spessore della membrana basale e proliferazione endoteliale
Aumento dello stress ossidativo	→	eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno a livello mitocondriale e diminuzione dei meccanismi di difesa cellulari
Alterazione del metabolismo degli acidi grassi	→	anomalie della composizione strutturale delle membrane nervose e difetti funzionali a carico del microcircolo

Tabella 2. Principali anomalie del metabolismo coinvolte nella patogenesi della neuropatia diabetica<sup>6,7</sup>

Altri meccanismi patogenetici chiamati in causa sono una alterazione del trofismo nervoso, così come una riduzione di fattori di crescita quali NGF (nerve growth factor), NT3, IGF-I, e IGF-II.<sup>1</sup>

## Neuropatia uremica

È una delle complicanze più comuni dell'insufficienza renale cronica; il suo sviluppo ed entità dipendono dalla durata e dalla gravità dell'insufficienza renale e dell'uremia sintomatica ad essa correlata. Oggi l'incidenza di neuropatia uremica è inferiore rispetto al passato grazie al miglioramento delle tecniche di dialisi e al trapianto renale.<sup>8</sup>

Le lesioni associate a questa neuropatia sono caratteristiche e consistono in atrofia assonale e demielinizzazione segmentale secondaria. Data la contenuta incidenza di questa forma, è importante ricercare altre cause di neuropatia nei pazienti dializzati nei quali si manifesta.<sup>8</sup>

### Patogenesi

In questa forma di polineuropatia si ha una diminuzione della velocità di conduzione nervosa causata da una degenerazione assonale e demielinizzazione segmentale secondaria; ciò è dovuto all'inibizione, da parte delle tossine uremiche, della Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasi legata all'assolemma, e al conseguente accumulo intracellulare di sodio, che altera la conduttanza di membrana.<sup>1</sup>

## Acromegalia e neuropatia

Gli studi clinici hanno evidenziato che i pazienti affetti da acromegalia possono andare frequentemente incontro a una compromissione del sistema nervoso periferico, sia motoria che sensoriale. Sono state riscontrate neuropatie ipertrofiche e da intrappolamento, accompagnate dal riscontro di un aumento di volume dei nervi interessati.<sup>9</sup>

### Patogenesi

L'alterazione a livello di nervi periferici non si correla col diabete mellito, i livelli di GH o la funzionalità ipofisaria, ma piuttosto con una alterazione del metabolismo del sodio totale corporeo.<sup>9</sup>

## Neuropatia alcolica

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è una delle conseguenze più frequenti dell'alcolismo cronico e si manifesta in modo evidente nel 10-15% degli alcolisti; il quadro clinico è caratterizzato da parestesie e iperestesie dolorose localizzate prevalentemente nella porzione distale degli arti inferiori; nei casi più gravi sopraggiunge una paralisi motoria.<sup>10</sup>

### Patogenesi

La neuropatia alcolica è considerata l'espressione di deficit nutrizionali; si ipotizza tuttavia che anche un effetto diretto dell'alcol sui tessuti nervosi possa giocare un ruolo eziopatogenetico.<sup>10</sup>

## Neuropatia da deficit di vitamina B12

Una carenza significativa di vitamina B12 può verificarsi in caso di condizioni patologiche che ne pregiudicano l'assorbimento a livello gastrico (anemia perniziosa, gastrite atrofica, utilizzo prolungato di farmaci antiacidi) o intestinale (malattia di Crohn, enterectomia); anche i regimi dietetici rigidamente vegani, completamente privi di alimenti di origine animale, possono provocare uno stato carenziale. I pazienti manifestano segni di neuropatia motoria e sensoriale a livello degli arti sia superiori sia inferiori.<sup>8</sup>

### Patogenesi

La carenza di vitamina B12 causa una neuropatia assonale periferica che si associa a una degenerazione nervosa a livello di corni posteriori e fasci corticospinali del midollo.<sup>8</sup>

## Inquadramento delle vitamine del complesso B nella gestione terapeutica delle neuropatie metaboliche

L'approccio terapeutico alle neuropatie metaboliche prevede in primis la cura della patologia primaria e, in parallelo, la gestione della sintomatologia neuropatica associata, principalmente dolore e deficit sensitivi. Tra le alternative disponibili, l'integrazione con complessi vitaminici del gruppo B (B1+B6+B12) rappresenta ancora oggi un approccio terapeutico valido non solo per le neuropatie legate alla carenza di queste vitamine, ma è un valido aiuto anche in caso di neuropatie non carenziali grazie a un dimostrato effetto analgesico, neuroprotettivo e antinfiammatorio.<sup>11,12</sup>

Le vitamine del complesso B, in particolare la B1 (tiamina), la B6 (piridossina) e la B12 (cobalamina), esercitano infatti un'efficace **azione analgesica**, soprattutto quando assunte in combinazione;<sup>12</sup> tale effetto è da attribuire a una maggiore disponibilità e/o efficacia di noradrenalina e 5-idrossitriptamina, neurotrasmettitori che esercitano un'azione inibitoria nella trasmissione del dolore nocicettivo; da sottolineare che queste vitamine inibiscono specificamente alcuni processi fisiopatologici coinvolti nel dolore neuropatico con un effetto analgesico dose-dipendente: a dosaggi più elevati, infatti, corrispondono benefici più immediati e sostenuti sulla sintomatologia algica.<sup>13</sup>

Le vitamine B1, B6 e B12 esercitano un **effetto antinfiammatorio** agendo direttamente sulla sintesi dei mediatori dell'infiammazione. L'associazione di queste vitamine alla terapia con FANS e cortisonici accelera l'insorgenza dell'azione antalgica e potenzia l'efficacia antidolorifica di questi farmaci, consentendone una riduzione posologica e favorendo la precocità della risposta terapeutica, con una più breve durata del trattamento.<sup>13</sup>

Le vitamine del complesso B, infine, costituiscono un'importante opzione terapeutica nel trattamento delle neuropatie periferiche per la loro **azione neuroprotettiva**: partecipano infatti a numerose reazioni metaboliche cellulari come il metabolismo dei carboidrati (B1) e degli aminoacidi (B6), la sintesi e la regolazione del DNA e degli acidi grassi, la produzione di energia e la rimetilazione dei folati (B12); la vitamina B12 stimola anche i processi di rimielinizzazione, partecipando al ricambio dei fosfatidi, principali costituenti della fibra mielinica (**Fig. 3**).<sup>11,14</sup>

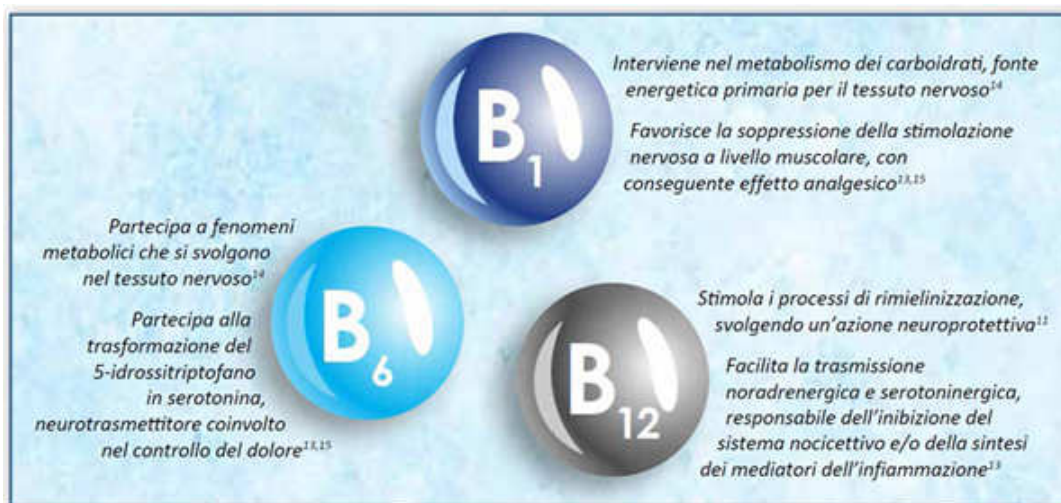


Figura 3. Azioni delle vitamine B1, B6 e B12

## Conclusioni

La combinazione di vitamine B1 (tiamina) + B6 (piridossina) + B12 (cobalamina) può influenzare vantaggiosamente il quadro clinico delle neuropatie metaboliche e favorire il conseguimento di significativi miglioramenti sia dei sintomi sia del trofismo del tessuto nervoso periferico. Il razionale di utilizzo di queste vitamine si basa sull'attività neuroprotettiva, che si esplica promuovendo l'integrità anatomica e funzionale delle strutture nervose periferiche, e sul loro effetto antinfiammatorio e antalgico, che consente un effetto sinergico in associazione alle terapie comunemente utilizzate in queste complesse realtà patogenetiche.

## Bibliografia

1. Ramachandran TS. Metabolic neuropathy. In: MEDSCAPE. Medscape reference. New York, 2012. Disponibile in: <https://emedicine.medscape.com/article/1171051-overview#showall>. Ultimo accesso: 23/11/2017.
2. Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition. McGraw-Hill Education / Medical. 2014.
3. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab 1998;24 Suppl 3:55-65.
4. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. Medicine 2015;43(1):26-32.
5. Pop-Busui R, et al. DCCT and EDIC Studies in Type 1 Diabetes: Lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural History. Curr Diab Rep 2010;10(4):276-82.
6. Calabrese I, et al. La neuropatia diabetica. Algoritmo diagnostico e ruolo del complesso vitaminico B. Rivista SIMG 2016;2:14-20.
7. Scionti L, Notarstefano F. Attualità in tema di terapia della neuropatia diabetica. G It Diabetol Metab 2009;29:131-9.
8. Staff NP, Windebank AJ. Peripheral neuropathy due to vitamin deficiency, toxins, and medications. Continuum (Minneapolis Minn) 2014;20(5):1293-306.
9. Jamal GA, et al. Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: a study by conventional and novel neurophysiological techniques. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:886-94.
10. Angelini A, Battistin L. Neurologia clinica. SEU, 2014.
11. Terni E, et al. Appropriatazza diagnostica e trattamento delle neuropatie periferiche. Aggiornamento Medico 2015;39:15-9.
12. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. Schmerz 1998;12(2):136-41.
13. Iudice A. La componente neuropatica nella lombalgia/lom-bosciatalgia cronica. Rivista Società Italiana di Medicina Generale 2016;6:33-8.
14. Sabatini A, Gospodinoff M. Terapia delle neuropatie periferiche. Clin Ter 1983;107:103-8.
15. Hank A, Weiser H. Analgesic and anti-inflammatory properties of vitamins. Int J Vitam Nutr res Suppl 1985;27:189-206.

# Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica \*

## MUTAZIONI CREATIVE



## IPERVISIONE STRATEGICA



## EUFORIA DA SUCCESSO



\* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2017  
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

## INTOLLERABILMENTE EFFICACI

Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica.

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili; rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

**Siamo così. Prendeteci, sul serio.**



**Soluzioni integrate per la comunicazione medico-scientifica**

Via Brembo, 27 - 20139 Milano (Italia)  
Tel. +39 02 56665.1

[www.sintesi-infomedica.it](http://www.sintesi-infomedica.it) - [info@sintesiinfomedica.it](mailto:info@sintesiinfomedica.it)

