



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA IN TECNICHE DI NEUROFISIOPATOLOGIA
Presidente: Professor Antonini Angelo

Tesi di Laurea

**LE POLIRADICOLONEVRITI IN ETÀ PEDIATRICA:
ANALISI DEI CASI IN UN CENTRO ITALIANO DAL 2013
A OGGI**

Relatore: Professor Antonini Angelo

Correlatore: Dott.ssa Romito Silvia

Laureanda:

Morandini Marta

Anno Accademico 2022/2023

Riassunto

Le Poliradicolonevriti sono malattie rare infiammatorie che interessano il Sistema Nervoso Periferico. L'esordio è preceduto nel 60-70% dei casi da un'infezione o un'immunizzazione.

Si manifestano con parestesie, debolezza muscolare con distribuzione disto-proximale, intorpidimento e dolore; è possibile un interessamento dei nervi cranici.

Nelle forme acute vi è un rapido raggiungimento dell'acuzie, seguito da un plateau e una fase di remissione della durata variabile. La forma cronica (CIDP) presenta un decorso progressivo che può persistere per oltre 8 settimane o ricorrere più volte.

Le poliradicolonevriti possono essere suddivise in forme acute, assonali e demielinizzanti, e forme croniche. Esistono numerose varianti acute, tra cui: AIDP, AMAN, AMSAN, MFS e BBE.

La diagnosi si basa sulla sintomatologia e viene supportata da esami diagnostici e strumentali, come l'Elettroencefalografia, l'analisi del liquido cefalorachidiano e, in alcuni casi, la Risonanza Magnetica.

Nel bambino l'incidenza è inferiore e comporta generalmente una prognosi migliore.

Lo scopo del presente lavoro è l'analisi retrospettiva dei casi di poliradicolonevrite registrati nell'arco di 10 anni a Verona.

Sono stati studiati 15 bambini (M=10 e F=5). I pazienti sono stati sottoposti ad uno o più studi neurofisiologici e sono stati analizzati il liquor, il siero e l'evoluzione clinica durante il follow-up. Sono state analizzate le caratteristiche con maggior valore diagnostico in fase iniziale di malattia.

Sono stati riconosciuti 14 pazienti con forma acuta e 1 con forma cronica. Il 66,7% presentava infezioni pregresse. Il liquor di 6 di questi presentava dissociazione albumino-citologica. Nessun bambino presentava anticorpi anti-gangliosidi nel siero.

Da un punto di vista neurofisiologico il dato più informativo è risultato l'alterazione nelle onde F, studiate nel primo esame neurofisiologico di ogni bambino.

L'evoluzione è risultata generalmente favorevole. Un unico caso con prognosi sfavorevole è stato riportato in un paziente con nervi ineccitabili sin dall'esordio.

In questo studio è risultata eloquente la presenza, nell'87% dei pazienti, di alterazioni delle onde F nelle prime due settimane. È stato studiato l'eventuale valore prognostico delle stesse.

In conclusione, sono state analizzate le difficoltà tecniche dello studio neurofisiologico ed è stata confermata la necessità di standardizzare il più possibile lo studio pediatrico nonostante le notevoli difficoltà presenti.

Indice

1 INTRODUZIONE.....	1
1.1 LE POLIRADICOLONEVRITI.....	1
1.1.1 Eziologia.....	1
1.1.2 Epidemiologia.....	2
1.1.3 Quadro clinico.....	2
1.1.4 Fisiopatologia.....	3
1.1.5 Varianti cliniche.....	5
1.1.6 Diagnostica.....	7
1.1.7 Caratteristiche elettrofisiologiche.....	9
1.1.8 Diagnosi differenziale.....	11
1.1.9 Prognosi.....	13
1.1.10 Terapia.....	14
1.2 LE POLIRADICOLONEVRITI NEL PAZIENTE PEDIATRICO.....	15
1.2.1 Il processo di mielinizzazione.....	15
1.3 LE BASI DELL'ELETTRONEUROGRAFIA.....	16
1.3.1 Studi di conduzione motoria.....	16
1.3.2 Studi sulla conduzione sensitiva.....	19
1.3.3 Registrazione sensitiva Antidromica o Ortodromica.....	20
1.3.4 Risposte tardive.....	21
1.3.5 Riflesso di ammiccamento.....	25
1.4 LE BASI DELL'ELETTROMIOGRAFIA.....	27
1.4.1 Attività d'inserzione.....	27
1.4.2 Attività spontanea.....	27
1.4.3 Attività volontaria.....	27
1.5 RUOLO DEL TECNICO DI NEUROFISIOPATOLOGIA.....	28
1.6 SCOPO DELLO STUDIO.....	28
2 MATERIALI E METODI.....	30
2.1 Materiali.....	30
2.2 Elettroencefalografia.....	30
2.3 Raccolta dei dati.....	32
3 RISULTATI.....	34
4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	42
5 BIBLIOGRAFIA.....	46
6 RINGRAZIAMENTI.....	50

1. INTRODUZIONE

1.1 LE POLIRADICOLONEVRITI

Le Poliradicolonevriti sono malattie infiammatorie del Sistema Nervoso Periferico (SNP) che colpiscono in modo perlopiù bilaterale e simmetrico i nervi periferici ed i nervi cranici.

La forma più nota è la sindrome di Guillain-Barré (GBS), variante acuta caratterizzata da debolezza muscolare progressiva, parestesie e areflessia, con andamento generalmente disto-proximale ascendente progressivo.^[1,2,3,6]

L'esordio della sintomatologia è spesso preceduto di 1-3 settimane da un'infezione (più frequentemente respiratoria o gastrointestinale) o, meno frequentemente, un'immunizzazione.

Nel 15% dei pazienti la debolezza può raggiungere i muscoli respiratori, rendendo necessario il supporto ventilatorio. I sintomi raggiungono l'acuzie entro 2 settimane e mantengono un plateau fino a 4 settimane. In circa il 5% dei pazienti, il decorso clinico persiste per oltre 8 settimane, o si presentano recidive entrando in diagnosi differenziale con una forma cronica, la Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica (CIDP).^[1,2,3,6]

La diagnosi viene formulata sulla base della sintomatologia e dell'esclusione di altre possibili cause e supportata da esami diagnostici come l'Elettroencefalografia (ENG), l'analisi del liquido cefalorachidiano e, in alcuni casi, la Risonanza Magnetica (RM).^[1,2,3,6]

Il trattamento consiste nella somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa o plasmaferesi e, se tempestivo, porta ad un buon recupero. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti conserva debolezza o altri disturbi muscolari permanenti. Circa il 7,5% dei pazienti, nonostante le terapie, ha prognosi infausta.^[1,2,3,6]

1.1.1 Eziologia

Si ritiene che tutte le forme di GBS sottendano una risposta immunitaria anomala ad antigeni estranei con conseguente aggressione autoimmune dei tessuti nervosi. In circa 2/3 dei pazienti viene riscontrata un'infezione nelle 3 settimane precedenti l'esordio dei sintomi. Le infezioni più comuni includono *Campylobacter jejuni* (responsabile di circa il 30% dei casi), *Citomegalovirus* (causa del 10% dei casi), virus di *Epstein-Barr*, virus dell'epatite B, HIV, Varicella, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia*. Anche alcune vaccinazioni, come quelle contro l'influenza e la rabbia, possono rappresentare un fattore scatenante. Più raramente, la GBS può insorgere in pazienti con malattie ematologiche e secondariamente all'uso di alcuni farmaci o droghe.^[2,3,4,6]

Anche la CIDP sottende un'origine disimmune mediata dalle cellule T, che danneggiano i componenti della mielina del SNP. La forma tipica di CIDP è idiopatica. Tuttavia, presenta forme associate a un processo neoplastico, infezioni da HIV e storia cronica di diabete mellito di tipo II.^[6]

1.1.2 Epidemiologia

Su scala mondiale, l'incidenza annuale di GBS è di circa 0,6-4 casi per 100 000 individui (Fig. 1). La GBS si verifica più frequentemente nei maschi che nelle femmine e l'incidenza aumenta con l'età, con circa 1 caso su 100 000 individui sotto i 30 anni e circa 4 casi su 100 000 individui sopra i 75, sebbene ogni fascia d'età possa essere colpita.^[2,3,4]

La CIDP presenta un tasso di incidenza grezzo di 0,33 casi per 100 000 individui.

A causa delle diverse presentazioni cliniche e dei criteri diagnostici utilizzati in tutto il mondo, anche i tassi di incidenza e prevalenza variano.^[6]

Sono state segnalate fluttuazioni stagionali, presumibilmente correlate a variazioni negli antecedenti infettivi, ma queste osservazioni sono raramente statisticamente significative.^[2,3,4]

Durante la gravidanza l'incidenza è intorno ai 1,7 casi per 100 000 individui.^[2,3,4]

La mortalità è < 5% ed è più frequentemente associata a casi non diagnosticati.^[2,3,4]

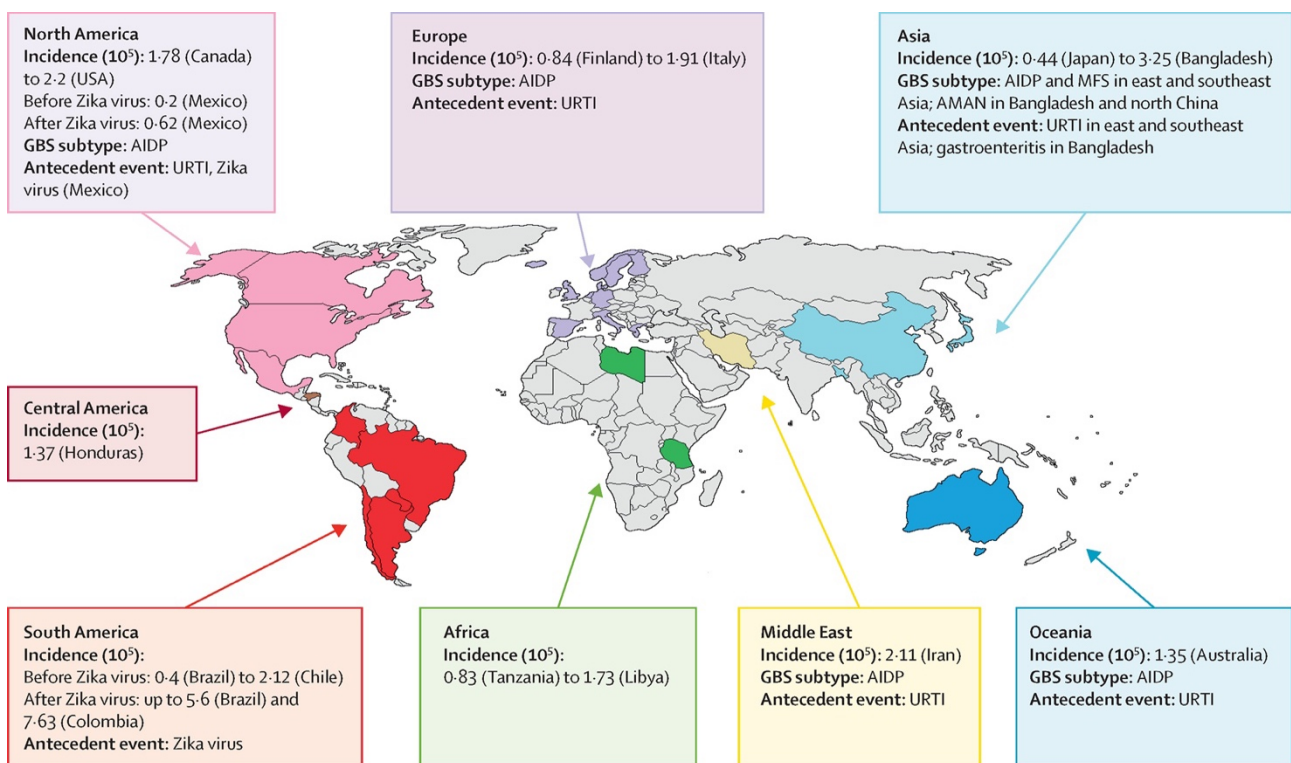


Figura 1: Incidenza GBS^[5]

1.1.3 Quadro clinico

Inizialmente la sintomatologia si presenta con parestesie, intorpidimento e dolore, seguiti da debolezza muscolare con distribuzione disto-prossimale generalmente prima agli arti inferiori, per poi progredire verso gli arti superiori e il tronco. Possono essere colpiti anche i muscoli di collo e volto per interessamento dei nervi cranici.^[2,3,4]

All'esame neurologico si possono evidenziare riflessi tendinei profondi ridotti o assenti. Il dolore muscolare o radicolare, spesso localizzato nella regione spinale, è un altro segno iniziale frequente, che può complicare la diagnosi poiché può precedere la debolezza in circa 1/3 dei pazienti.^[2,3,4]

Nelle forme acute, dopo il raggiungimento dell'acuzie (di solito intorno a 2 settimane dopo l'esordio dei sintomi) il quadro tende a stabilizzarsi, per poi migliorare. La fase di plateau può durare da pochi giorni a 4 settimane. La remissione si osserva solitamente 2-4 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi clinici (Fig. 2).^[2,3,4]

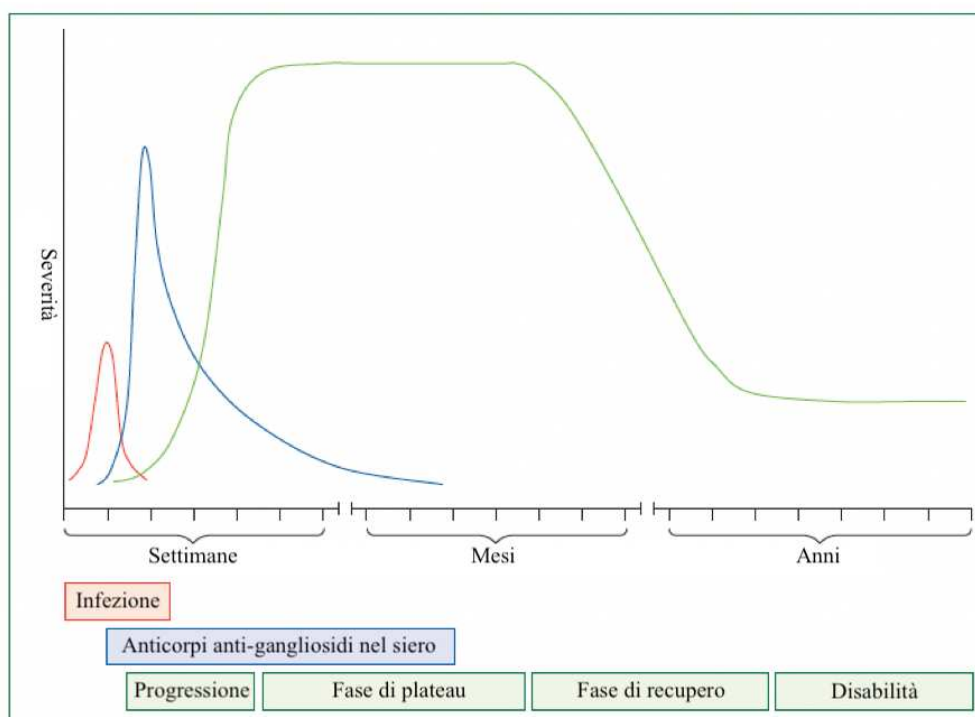


Figura 2: Andamento temporale della GBS^[tratto da 4]

Nella forma cronica, i sintomi sono insidiosi, gradualmente, ricorrenti e progressivi, con un decorso clinico che riflette un processo demielinizzante che persiste per oltre 8 settimane. Il decorso recidivante-remittente può essere osservato fino a 1/3 dei pazienti.^[6]

1.1.4 Fisiopatologia

La GBS è istopatologicamente divisa in demielinizzante e assonale. Nella polineuropatia demielinizzante, il danno immunitario si verifica specificatamente a livello della guaina mielinica e dei relativi componenti delle cellule di Schwann, mentre nella polineuropatia assonale, l'asselema stesso è il bersaglio primario del danno immuno-mediato.^[4,7]

Nel quadro demielinizzante i classici reperti patologici sono la demielinizzazione e la rimielinizzazione segmentale. La cascata immunologica coinvolta non è chiara (Fig. 3).^[4,7]

Nel quadro assonale, gli anticorpi IgG contro GM1 o GD1a si legano all'assolemma a livello dei nodi di Ranvier e attivano il complemento, provocando la distruzione dei cluster di canali voltaggio-dipendenti del sodio. Questo porta al fallimento della conduzione e alla degenerazione assonale (Fig. 3).^[4,7]

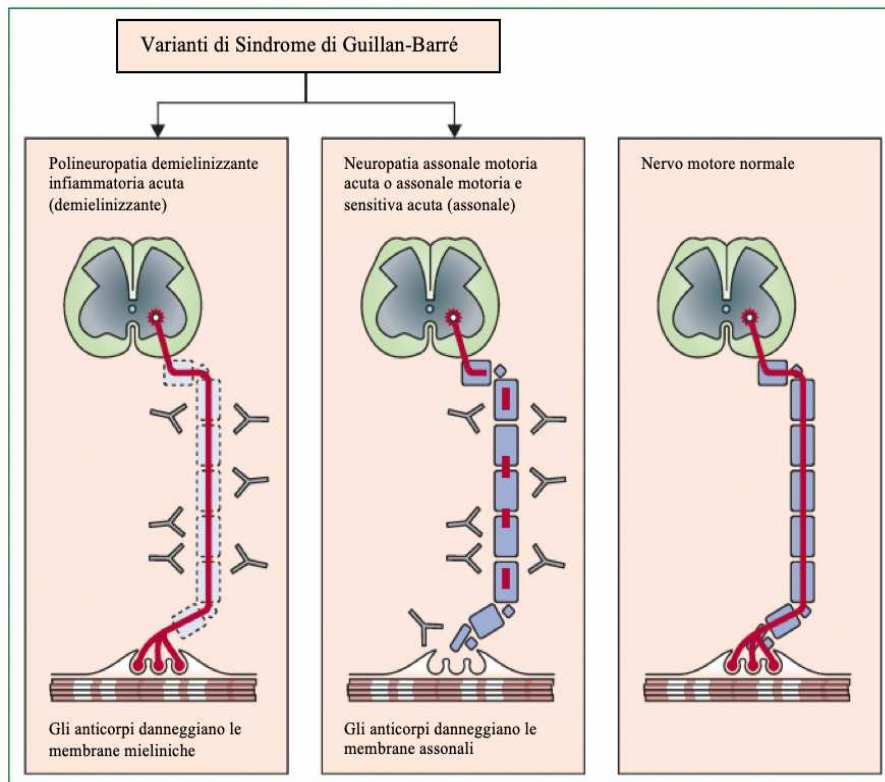


Figura 3: Fisiopatologia dei principali sottotipi della GBS^[tratto da 4]

La rimielinizzazione dei nervi periferici è un processo di riparazione naturale funzionalmente efficace, mentre la rigenerazione assonale è lenta e il danno può essere irreversibile se diffuso su tutta la lunghezza della fibra nervosa.^[4,7]

La completa transezione assonale (sempre seguita dalla degenerazione walleriana del moncone distale), se localizzata prossimalmente, costituirà una lesione permanente e irreparabile poiché la rigenerazione non può avvenire efficacemente su lunghe distanze.^[4,7]

La CIDP classica è idiopatica, mentre le varianti sono legate ad anticorpi diretti contro la mielina o le proteine localizzate nel nodo di Ranvier.^[6]

1.1.5 Varianti cliniche

Le poliradicolonevriti acute possono essere sottoclassificate in una serie di varianti, a seconda della presentazione clinica e dei reperti elettrofisiologici (Fig. 4).^[2,4]

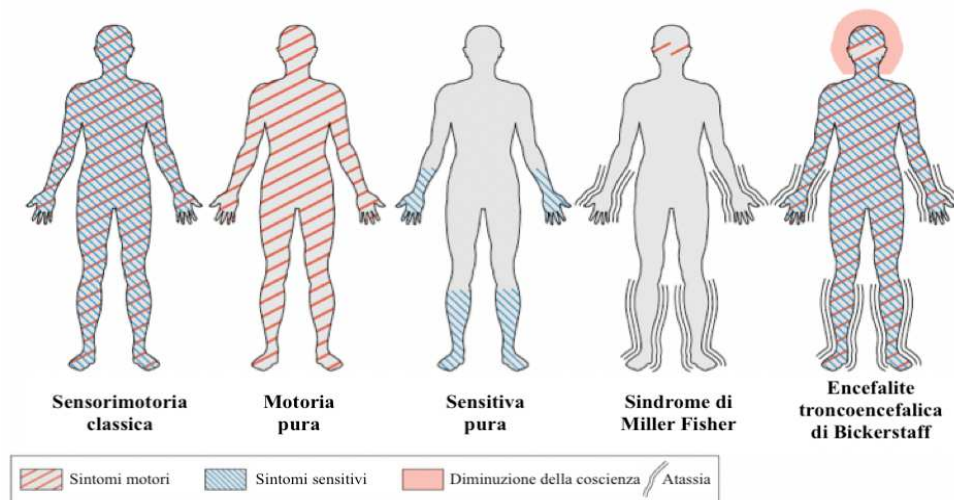


Figura 4: Sintomatologia nelle varianti di GBS^[tratto da 3]

La Poliradicolopatia Demielinizzante Infiammatoria Acuta (AIDP) è la forma più comune, costituendo circa il 90% dei casi di GBS diagnosticati in Europa e in Nord America.^[2,7,8,9]

In circa 2/3 dei casi, i sintomi neurologici seguono un processo infettivo lieve e transitorio del sistema respiratorio o gastrointestinale. È caratterizzata da una rapida progressione e nel 20-30% dei casi può arrivare ad interessare i muscoli deputati alla deglutizione, i muscoli oculari o quelli respiratori, rendendo necessaria la ventilazione meccanica.^[2,7,8,9]

La malattia segue un decorso acuto o subacuto con progressione fino a 6 settimane dopo l'esordio. I sintomi poi si stabilizzano per un periodo di tempo variabile seguito da un graduale miglioramento. La remissione è completa, in circa il 50% dei casi, nel 20% permane l'impossibilità alla deambulazione autonoma e il 3% non sopravvive.^[2,7,8,9]

Gli studi elettrofisiologici possono risultare sostanzialmente normali durante le prime 2 settimane. Le anomalie osservate più precocemente spesso sono rappresentate da alterazioni delle risposte tardive all'ENG o del riflesso di ammiccamento. Negli stadi avanzati, l'AIDP è elettrofisiologicamente caratterizzata da rallentamento o blocco di conduzione e dispersione temporale. L'esame ad ago di solito mostra un modello di interferenza ridotto che indica neuroaprassia senza degenerazione assonale.^[2,7,8,9]

La Neuropatia Assonale Motoria Acuta (AMAN) e la Neuropatia Assonale Motoria Sensitiva Acuta (AMSAN) sono le forme assonali della GBS e rappresentano circa il 5% dei casi. Queste forme assonali seguono spesso un'infezione con *C. jejuni*.^[2,7,8,10,11]

Il meccanismo patologico sembra essere dovuto ad una degenerazione assonale mediata da anticorpi antigangliosidi, in particolare anti-GM1 e anti-GD1a. [2,7,8,10,11]

Tendenzialmente il decorso clinico è peggiore rispetto alla forma demielinizzante e spesso risulta necessaria la ventilazione meccanica. [2,7,8,10,11]

Gli studi elettrodiagnostici della variante AMAN mostrano, nella fase acuta, un potenziale d'azione motorio (CMAP) ridotto in ampiezza associato a latenze distali e velocità di conduzione agli arti normali. In quelli della variante AMSAN sono presenti anche riduzioni in ampiezza dei potenziali d'azione sensitivi (SNAP). La tempestività della remissione dipende dalla diffusione della degenerazione assonale; nella AMSAN, però, la remissione è raramente completa. [2,7,8,10,11]

La Sindrome Di Miller-Fisher (MFS) è una rara variante che interessa tipicamente i nervi cranici. Rappresenta il 5-10% dei casi di GBS nei Paesi occidentali, sebbene sia più comune in Asia. [2,4,8,13] Esordisce generalmente con marcia atassica, areflessia e oftalmoplegia, con assenza di debolezza muscolare. L'esordio acuto con oftalmoplegia esterna è un forte segno di MFS. [2,4,8,13]

Il meccanismo patologico non è ancora chiaro, ma sembra anch'esso legato ad anticorpi anti-gangliosidi, in particolare anti-GQ1b. [2,4,8,13]

Questa forma porta tendenzialmente a remissione completa. [2,4,8,13]

Gli studi elettrofisiologici presentano caratteristiche di una neuropatia assonale con alterazioni dei nervi sensitivi negli arti e danni motori nei nervi cranici. Gli studi ad ago possono evidenziare solo lievi anomalie negli arti e segni di denervazione facciale. [2,4,8,13]

L'Encefalite troncoencefalica di Bickerstaff (BBE) è una variante rara della MFS caratterizzata da oftalmoplegia esterna progressiva, atassia, disturbi della coscienza e iperreflessia. Spesso insorge con tetraparesi flaccida, deficit del sensorio, debolezza dei muscoli facciali, paralisi bulbare, oftalmoplegia, blefaroptosi e nistagmo. [2,14]

Il meccanismo patologico è sconosciuto, ma sembra associato ad anticorpi anti-GQ1b. [2,14]

La diagnosi può essere supportata dalla presenza di difetti nella sostanza bianca, nel talamo o nella fossa posteriore alla RM ad alta intensità. [2,14]

La remissione è completa in oltre il 50% dei pazienti, nella restante metà permangono deficit di varia severità. [2,14]

Recidive cliniche ripetute, presenti in circa il 5% dei pazienti con GBS, suggeriscono un processo patologico cronico e possono portare alla diagnosi di CIDP. Sebbene vi siano presentazioni cliniche diverse, la forma tipica è caratterizzata da un coinvolgimento sensitivo e motorio simmetrico. La CIDP può essere monofasica, recidivante o progressiva. [3,6,8,12,15]

Il decorso temporale progressivo per più di 8 settimane è necessario per permettere la distinzione tra CIDP e GBS demielinizzante o AIDP. Nella CIDP la sintomatologia può presentare una remissione parziale o completa tra gli episodi. Il decorso è ricorrente nel 30% dei casi, cronico e progressivo nel 60% e monofasico con remissione totale nel 10%.^[3,6,8,12,15]

Alcuni pazienti possono manifestare sintomi persistenti, ma generalmente la prognosi è favorevole. Nei pazienti con CIDP, gli studi di conduzione nervosa rivelano una demielinizzazione multisegmentale con caratteristiche simili a quelle dell'AIDP, ad eccezione della cronicità.^[3,6,8,12,15]

Sono state descritte alcune varianti cliniche della CIDP tipica:

- CIDP distale: si presenta con parestesie negli arti distali e andatura instabile. Può verificarsi debolezza prevalentemente negli arti inferiori.
- CIDP multifocale (sindrome di Lewis-Sumner - LSS): presenta sintomi misti, spesso asimmetrici. I nervi cranici sono coinvolti con frequenza maggiore rispetto ad altre forme di CIDP.
- CIDP focale: solitamente colpisce il plesso brachiale o lombosacrale, ma può interessare anche singoli nervi periferici.
- CIDP motoria: si presenta come debolezza prossimale e distale relativamente simmetrica, ma con sensibilità clinica ed elettrodiagnostica normale. Se la conduzione nervosa sensitiva è anormale nella CIDP clinicamente motoria, la diagnosi è CIDP a predominanza motoria.
- CIDP sensitiva: solitamente caratterizzata da atassia e parestesie. Per definizione, la debolezza muscolare non è presente. Se sono presenti un rallentamento della conduzione nervosa motoria o un blocco della conduzione motoria, la diagnosi è CIDP con predominanza sensitiva.^[6,15]

1.1.6 Diagnostica

La diagnosi di GBS si basa principalmente sul quadro clinico tipico (Tab. 1).^[2,3,4]

Per supportare la diagnosi si possono effettuare alcuni test, quali l'esame del liquor e l'ENG.

La RM può essere utilizzata come strumento aggiuntivo.^[2,3,4]

Criteria clinici necessari per la diagnosi

- Debolezza muscolare progressiva > 1 arto
- Areflessia / iporeflessia

<p>Criteri a supporto della diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressione < 4 settimane - Manifestazioni prevalentemente simmetriche - Segni o sintomi sensitivi - Coinvolgimento dei nervi cranici (in particolare n. VII bilateralmente) - Disfunzioni autonome - Proteinorachia non associata ad aumento delle cellule nel CSF - Caratteristiche tipiche dell'ENG (demielinizzazione segmentale)
<p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marcata e persistente asimmetria della debolezza muscolare - Nadir < 24 ore - Altre cause (tossine, botulismo, porfiria, difterite)

Tabella 1: Criteri clinici della GBS^[3,4]

La diagnosi di CIDP si basa su una combinazione di caratteristiche cliniche, elettrodiagnostiche e di laboratorio (Tab. 2). Sono stati identificati criteri clinici per distinguere la CIDP in “tipica” e “varianti della CIDP”.^[3,6,8,12]

<p>CIDP tipica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debolezza muscolare progressiva o recidivante, simmetrica, prossimale e distale degli arti superiori e inferiori e coinvolgimento sensitivo di almeno 2 arti - Sviluppo in almeno 8 settimane - Riflessi tendinei assenti o ridotti in tutti gli arti
<p>Varianti della CIDP:</p> <p>Uno dei seguenti e tutti i segni della CIDP tipica (i riflessi tendinei possono essere normali negli arti non affetti):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIDP distale: parestesia distale e debolezza muscolare prevalentemente negli arti inferiori - CIDP multifocale: parestesia e debolezza muscolare con uno schema multifocale, solitamente asimmetrico, con predominanza dell'arto superiore, in più di un arto - CIDP focale: parestesia e debolezza muscolare in un solo arto - CIDP motorio: sintomi e segni motori senza coinvolgimento sensitivo - CIDP sensitiva: sintomi e segni sensitivi senza coinvolgimento motorio

Tabella 2: Criteri clinici per la CIDP^[15]

La puntura lombare supporta la diagnosi di poliradicolonevrite se dimostra una dissociazione albumino-citologica (elevato livello di proteine con conta cellulare nella norma). Un'iniziale negatività durante le prime 48 ore dall'esordio della sintomatologia non esclude la malattia. Potrebbe essere quindi necessario ripetere questa indagine. Buona parte dei pazienti ha una conta leucocitaria normale, ma non è rara una lieve pleiocitosi. Al contrario una conta superiore a 50 leucociti/mL può mettere in discussione la diagnosi.^[2,8]

Studiando il siero dei pazienti affetti da poliradicolonevrite è possibile rilevare la presenza di anticorpi anti-gangliosidi, che bloccano epitopi funzionalmente rilevanti per la conduzione nervosa o la trasmissione neuromuscolare. Questi includono anti-GM1, anti-GD1A, anti-GT1A e anti-GQ1B. In particolare, GM1 e GD1 sono tipici delle forme con degenerazione assonale e la positività anti-GM1 spesso indica una prognosi peggiore.^[2,8]

La RM non fa parte della valutazione diagnostica di routine, ma può essere uno strumento utile, specialmente nei pazienti con BBE, in quanto nel 30% dei casi sono presenti anomalie cerebrali. La presenza di enhancement della radice nervosa alla RM con gadolinio è una caratteristica non specifica ma sensibile di poliradicolonevrite e può supportarne la diagnosi.^[2,8]

1.1.7 Caratteristiche elettrofisiologiche

In un sospetto di poliradicolonevrite, lo studio di conduzione nervosa (NCS) può supportare la diagnosi e discriminare tra sottotipi assonali e demielinizzanti (Tab. 3).^[2,3,4,7]

Nei primi 7-10 giorni dall'esordio della sintomatologia, gli studi elettrofisiologici possono sottostimare i danni o risultare negativi. Per la conferma della diagnosi in caso di reperto elettrofisiologico inizialmente normale, la procedura può essere ripetuta dopo 1-2 settimane se ritenuto necessario. Per aumentare la resa diagnostica, dovrebbero essere esaminati almeno 4 nervi motori, 3 nervi sensitivi, onde F e riflessi H.^[2,3,4,7]

Livello 1 di certezza diagnostica:

- Paralisi bilaterale e flaccida delle estremità
- e riflessi tendinei diminuiti o assenti delle estremità paretiche
- e profilo della malattia monofasico e periodo tra l'onset dei sintomi e il picco compreso tra 12h e 28 giorni e successiva fase di plateau clinico
- e reperti elettrofisiologici indicativi di GBS
- e dissociazione albumino-citologica
- e assenza di diagnosi alternative per la paresi

<p>Livello 2 di certezza diagnostica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presenza di tutti i criteri clinici sopra menzionati - e reperti elettrofisiologici indicativi di GBS - o dissociazione albumino-citologica
<p>Livello 3 di certezza diagnostica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presenza di tutti i criteri clinici sopra menzionati - reperti elettrofisiologici e liquorali assenti/negativi

Tabella 3: Criteri diagnostici di GBS secondo Brighton^[7,16,17]

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi criteri neurofisiologici per il supporto alla diagnosi, sia delle forme acute che di quelle croniche nell'adulto, con continue revisioni.^[7,16,17]

Reperti elettrofisiologici indicativi delle forme demielinizzanti (Tab. 4):

- aumento di latenza o scarsa riproducibilità dell'onda F;
- latenze distali prolungate;
- dispersione temporale o blocco di conduzione;
- aumento dei tempi di conduzione al di fuori dei comuni siti di intrappolamento;
- onde H ritardate o assenti.^[2,3,4,7]

Reperti elettrofisiologici indicativi delle forme assionali (Tab. 4):

- diminuzione delle ampiezze delle risposte motorie e/o sensitive in assenza di significative riduzioni della velocità di conduzione o aumento delle latenze distali.^[2,3,4,7]

L'esame ad ago non è specifico ma può dimostrare un reclutamento ridotto e potenziali di denervazione in caso di danno assonale acuto.^[2,3,4,7]

<p>GBS demielinizzante</p>	<p>Almeno uno dei seguenti in almeno due nervi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MCV <70% LLN - DML >150% ULN - Latenza della risposta F >120% ULN o >150% ULN (se dCMAP <50% di LLN) <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assenza di onda F in due nervi con dCMAP \geq 20% LLN, con un parametro aggiuntivo, in un altro nervo <p>Oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapporto di ampiezza p/d CMAP <0,7 (escluso il nervo Tibiale), in due nervi con un parametro aggiuntivo, in un altro nervo
-----------------------------------	--

<p>GBS assonale (e forme ineccitabili)</p>	<p>GBS assonale</p> <p>Nessuna delle caratteristiche di demielinizzazione sopra descritte in nessun nervo (eccetto una caratteristica di demielinizzazione consentita in un nervo se dCMAP <10% LLN) e almeno una delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dCMAP <80% LLN in due nervi - Assenza di onda F in due nervi con dCMAP ≥ 20% LLN, in assenza di qualsiasi caratteristica demielinizzante in qualsiasi nervo - Rapporto di ampiezza p/d CMAP <0,7, in due nervi (escluso il nervo Tibiale) - Assenza di onda F in un nervo con dCMAP ≥ 20% LLN OPPURE rapporto di ampiezza p/d CMAP <0,7 (escluso il nervo Tibiale), in un nervo; con INOLTRE, dCMAP <80% LLN in un altro nervo <p>Ineccitabile</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se dCMAP assente in tutti i nervi (o presente in un solo nervo con dCMAP <10% LLN)
<p>Risultati equivoci</p>	<p>Risultati anormali che non soddisfano i criteri per nessun altro gruppo</p>

Tabella 4: Criteri elettrodiagnostici^[17]

Abbreviazioni: CMAP prossimale (pCMAP) e distale (dCMAP); limite superiore di norma (ULN); limite inferiore di norma (LLN)

1.1.8 Diagnosi differenziale

La GBS è attualmente la causa più comune di paralisi flaccida neuromuscolare, acuta o subacuta, in tutto il mondo; tuttavia, altri disturbi possono simulare la GBS. Per una corretta diagnosi è importante escludere ogni altra possibile causa (Tab. 5).^[3,4]

<p>Sistema Nervoso Centrale (SNC)</p>	<p>Encefalite</p> <p>Encefalomielite Acuta Disseminante (ADEM)</p> <p>Mielite trasversa</p> <p>Ictus bilaterali</p> <p>Sintomi psicogeni</p> <p>Compressione del tronco cerebrale</p> <p>Tumore maligno leptomeningeo</p> <p>Sindrome da atassia cerebellare acuta</p> <p>Lesione strutturale della fossa posteriore</p>
--	--

Spinale	<p>Sindrome dell'arteria spinale anteriore</p> <p>Mielopatia compressiva</p> <p>Neuromielite ottica</p> <p>Poliomielite</p> <p>Mielite trasversa</p> <p>Altre cause infettive di mielite acuta (es: West Nile virus)</p>
Sistema Nervoso Periferico (SNP)	<p>CIDP ad esordio acuto</p> <p>Polineuropatia da Critical Illness</p> <p>Radicolite da Citomegalovirus</p> <p>Difterite</p> <p>Radicolite correlata all'HIV</p> <p>Melanocitosi diffusa delle leptomeningi</p> <p>Malattia di Lyme</p> <p>Disturbi metabolici ed elettrolitici (es: ipoglicemia, ipofosfatemia)</p> <p>Porfiria</p> <p>Neoplasia leptomeningea</p> <p>Carenza di Tiamina (Beriberi)</p> <p>Paralisi da zecca</p> <p>Neuropatia tossica</p> <p>Vasculite</p> <p>Diabete mellito</p>
Giunzione neuromuscolare	<p>Botulismo</p> <p>Miastenia grave</p> <p>Agenti bloccanti neuromuscolari</p> <p>Intossicazione</p>
Malattia muscolare	<p>Miopatie infiammatorie acute (es: dermatomiosite, polimiosite)</p> <p>Miosite virale acuta</p> <p>Rabdomiolisi acuta</p> <p>Miopatia da Critical Illness</p> <p>Miopatie metaboliche (es: ipokaliemica, iperkaliemica)</p> <p>Miopatie mitocondriali</p> <p>Paralisi periodiche</p> <p>Polimiosite</p> <p>Dermatomiosite</p>

Tabella 5: Diagnosi differenziale^[3,4]

In alcuni pazienti la GBS può presentarsi durante l'assunzione di un agente chemioterapico, la Vincristina. In questi casi può risultare difficoltoso distinguere tra GBS e neuropatia tossica indotta da Vincristina (VIN).^[18,19,20,21,22]

La Vincristina è utilizzata per trattare vari tipi di cancro tra cui la Leucemia Linfocitica Acuta (ALL), il linfoma di Hodgkin e non Hodgkin e diversi tumori pediatrici. Lo sviluppo di una neuropatia periferica, *dying-back* con un coinvolgimento sensitivo-motorio prominente è un effetto collaterale causato dall'azione tossica della Vincristina sul tessuto nervoso, che si osserva nel 30-50% dei pazienti, e in percentuale maggiore nei pazienti pediatrici.^[18,19,20,21,22]

Nella maggior parte dei casi, la VIN ha progressione disto-proximale come la poliradicolonevrite. Segni e/o sintomi possono emergere entro una settimana dall'inizio della terapia e continuare a peggiorare anche dopo che il dosaggio e la frequenza del farmaco sono diminuiti.^[18,19,20,21,22]

Poiché la AIDP può talvolta essere difficile da differenziare dalla VIN, la diagnosi differenziale si basa anche su altre procedure diagnostiche, tra cui i test neurofisiologici. È essenziale formulare una corretta diagnosi poiché le 2 condizioni richiedono approcci terapeutici diversi e differiscono nel decorso e negli esiti sulla qualità di vita. Infatti, concludendo il trattamento chemioterapico, usualmente la neuropatia tende a regredire in pochi mesi.^[18,19,20,21,22]

1.1.9 Prognosi

La maggior parte dei pazienti con GBS presenta un miglioramento dopo 28 giorni, con un tempo medio per completare il recupero di 200 giorni nell'80% dei casi. Tuttavia, il 65% presenta segni o sintomi residui minori che spesso rendono il recupero incompleto.^[2,4]

Il tasso di recidiva è del 5% e di solito si verifica entro le prime 8 settimane. Nei casi recidivanti dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi alternativa di CIDP.^[2,4]

Il 5% dei casi di GBS ha prognosi infausta a causa di complicazioni (infezioni, sindrome da distress respiratorio, embolia polmonare).^[2,4]

Il decorso clinico e l'esito della malattia sono molto variabili ed è necessario il riconoscimento precoce dei pazienti con esito potenzialmente sfavorevole per personalizzare e migliorare il trattamento. Le caratteristiche dei pazienti correlate ad un esito prognostico sfavorevole sono: l'età elevata (>50 anni), diarrea precedente (o infezione da *C. jejuni* nelle ultime 4 settimane) e un'elevata disabilità al nadir.^[2,4]

La prognosi a lungo termine nella CIDP dipende dall'età di esordio, dal decorso clinico e dalla risposta iniziale al trattamento. Circa il 90% dei pazienti migliora con il trattamento.^[6]

1.1.10 Terapia

Il trattamento delle poliradicolonevriti si basa principalmente sull'immunomodulazione e comprende 2 opzioni standard di cura: la somministrazione di Immunoglobuline per via endovenosa (IvIg) o la Plasmaferesi (PE).^[2,3]

Per ottenere la migliore prognosi auspicabile, uno dei trattamenti dovrebbe essere somministrato entro 4 settimane dall'esordio, ma l'effetto è maggiormente evidente se somministrato entro 2 settimane.^[2,3]

Terapia di supporto generale

La terapia di supporto generale svolge un importante ruolo nella prevenzione e nella gestione delle complicanze nei pazienti acuti affetti da poliradicoloneuropatie. Questi pazienti sono occasionalmente ricoverati in Terapia Intensiva o in unità di cure intermedie per consentire il monitoraggio della funzione respiratoria, cardiaca ed emodinamica, la profilassi della trombosi venosa profonda e la gestione di altre possibili disfunzioni autonome.^[2,4]

Plasmaferesi

La PE rimuove direttamente i fattori umorali come autoanticorpi, complessi immunitari, complemento, citochine e altri mediatori infiammatori non specifici, riducendo la gravità della malattia e accorciandone il decorso.^[2,3,4]

La PE viene eseguita presso centri specializzati e comporta la rimozione di 3-6 litri di plasma nell'arco di diverse ore e la sua sostituzione con albumina o plasma fresco congelato. Nell'adulto il volume di albumina o plasma somministrato è solitamente di 200-250ml plasma/kg in cinque sessioni.^[2,3,4]

Immunoglobulina endovenosa

L'esatto meccanismo d'azione con cui agiscono le IvIg non è completamente chiarito e sicuramente complesso. Si ipotizza che esse possano agire attraverso l'interferenza con le molecole coinvolte nella presentazione dell'antigene e la modulazione degli autoanticorpi, delle citochine e della produzione di molecole di adesione, nonché del recettore Fc dei macrofagi. L'IvIg, inoltre, interrompe l'attivazione del complemento e la formazione del complesso di attacco alla membrana.^[2,3,4]

La dose totale di IvIg è tipicamente di 2g/kg, somministrata in un periodo da 2 a 5 giorni.^[2,3,4]

1.2 LE POLIRADICOLONEVRITI NEL PAZIENTE PEDIATRICO

Al di sotto dei 18 anni l'incidenza di GBS è di circa 0,5-2 casi per 100 000 individui.^[22,23]

Tra i pazienti pediatrici affetti dalle varianti AIDP o AMAN, nella fase acuta, il 75% perde la deambulazione autonoma, il 30% sviluppa una tetraparesi, il 35-50% mostra un coinvolgimento dei nervi cranici e il 15-20% presenta insufficienza respiratoria e/o disfunzione autonoma. Le varianti MFS e BBE sono estremamente rare durante l'infanzia. La CIDP ha un'incidenza di circa il 3-5% di quella della GBS.^[22,23]

Il trattamento di bambini affetti da poliradicolonevriti non si discosta da quello utilizzato negli adulti. Le prove sull'efficacia relativa della PE e delle IvIg nei bambini sono, però, limitate.

Tuttavia, poiché la Plasmaferesi è disponibile solo in alcuni centri e può produrre maggiore disagio e complicanze rispetto alle IvIg, quest'ultime sono solitamente la terapia di prima linea.^[23,24]

In età pediatrica, la prognosi delle poliradicolonevriti, ed in particolare delle diverse forme di GBS è solitamente migliore rispetto a quella dell'adulto. La maggioranza dei bambini affetti da una forma acuta, infatti, va incontro a remissione completa nel giro di 2-3 mesi. Tuttavia, anche dopo anni, non è raro che un esame approfondito riveli deficit neurologici e neuropsichiatrici moderati come affaticamento e parestesie. Fortunatamente, la mortalità nei bambini è significativamente inferiore rispetto agli adulti. In alcuni casi si può osservare una cronicizzazione dei sintomi, che richiederà l'utilizzo periodico delle IvIg nonché ulteriori controlli clinici e neurofisiologici.^[23,24]

1.2.1 Il processo di mielinizzazione

Durante lo studio ENG di un paziente pediatrico è importante tenere in considerazione lo stato di maturazione del SNP.^[4,25,26]

La mielinizzazione è il processo di maturazione delle fibre nervose che consiste nel rivestimento degli assoni da parte di una guaina mielinica prodotta da cellule specializzate, gli oligodendrociti (SNC) e le cellule di Schwann (SNP). Questo processo inizia durante lo sviluppo fetale e continua nell'infanzia fino a concludersi intorno ai 5 anni.^[4,25,26]

La maturazione del SNP è asincrona, sviluppandosi in direzione caudo-craniale, seguendo lo sviluppo motorio del bambino. Le velocità di conduzione aumentano in proporzione allo spessore della guaina mielinica, che è direttamente correlata al diametro dell'assone. Anche i nodi di Ranvier subiscono un rimodellamento, con un progressivo allungamento delle distanze internodali che raggiunge il picco intorno ai 5 anni di età.^[4,25,26]

Alla nascita, i nervi Mediano, Ulnare e Peroneo mostrano una velocità di conduzione pari a circa la metà dei valori normali dell'adulto, con una media di 27 m/s.^[4,25,26]

1.3 LE BASI DELL'ELETTRONEUROGRAFIA

L'ENG è una procedura diagnostica non invasiva affidabile e riproducibile in grado di esplorare funzionalmente la trasmissione nervosa a livello degli arti, sia in sede prossimale che, ed ancor più efficacemente, in sede distale. La metodica può esser applicata anche per lo studio della trasmissione periferica nel distretto cranico. I nervi selezionati dipendono dai sintomi e dai segni del paziente e dalla diagnosi differenziale che si intende effettuare.^[27,28,29]

Nell'estremità superiore, i nervi più comunemente studiati sono Mediano, Ulnare e Radiale; nell'estremità inferiore sono i nervi Peroneo, Tibiale e Surale. È inoltre possibile studiare la conduzione motoria del nervo Facciale. Lo studio del riflesso di ammiccamento, altrimenti detto Blink reflex, può essere utilizzato per esplorare la funzionalità dell'arco riflesso tra il Trigemino e il nervo Facciale.^[27,28,29]

1.3.1 Studi di conduzione motoria

Nello studio della conduzione, le fibre motorie di un tronco nervoso vengono stimulate in almeno due punti, uno distale e almeno uno prossimale, e viene registrata la risposta muscolare che ne consegue. L'elettrodo di registrazione viene posizionato sul ventre muscolare (in corrispondenza della zona di placca motoria), mentre quello di riferimento viene posizionato distalmente sul tendine. Lo stimolatore viene applicato sulla cute sovrastante il nervo con l'anodo posto prossimalmente al catodo.^[27,28]

Attraverso la stimolazione elettrica sovramassimale del nervo, si ottiene il CMAP, che rappresenta la somma di tutti i potenziali d'azione delle fibre muscolari sottostanti. Il CMAP è un potenziale bifasico con una negatività iniziale.^[27,28]

Le risposte motorie hanno un'ampiezza di diversi mV, pertanto, sono meno influenzate dal rumore elettrico e altri fattori tecnici e meno soggette ad artefatti. La durata dello stimolo è comunemente impostata a 100-200ms. Per gli studi sulla conduzione motoria, il guadagno viene solitamente fissato a 1-5 mV per divisione. Viene utilizzata una banda passante di 2Hz-20 KHz. Il tempo di analisi viene impostato a 5ms per divisione.^[27,28]

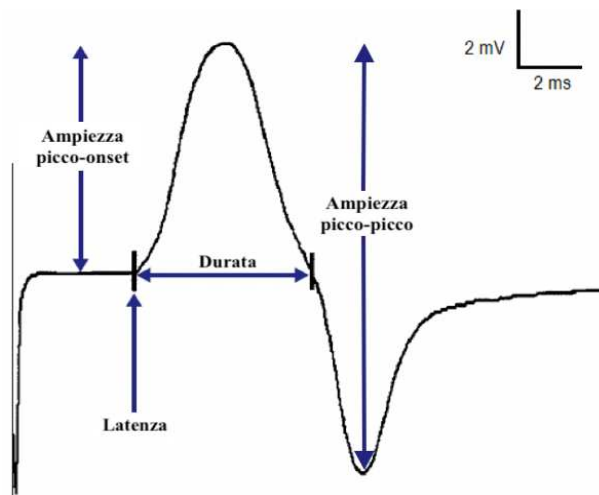


Figura 5: Potenziale d'azione muscolare composto (CMAP)^[tratto da 27]

Per ogni sito di stimolazione vengono misurate la latenza, l'ampiezza e la durata del CMAP.^[27,28]

Latenza

La latenza, misurata in millisecondi (ms), corrisponde al tempo necessario al potenziale d'azione per percorrere lo spazio tra la sede di stimolazione e quella di registrazione (Fig. 5). Riflette la velocità di conduzione in tale segmento, in particolare quella delle fibre motorie a conduzione più rapida.^[27,28]

La misura della latenza deriva da tre processi:

- il tempo di conduzione nervosa dal sito dello stimolo alla giunzione neuromuscolare (NMJ),
- il ritardo temporale attraverso la NMJ,
- il tempo di depolarizzazione attraverso il muscolo.^[27,28]

Ampiezza

L'ampiezza di un CMAP, misurata in millivolt (mV), può essere calcolata dalla linea di base al picco negativo o dal primo picco negativo al successivo picco positivo (Fig. 5). L'ampiezza riflette il numero di fibre muscolari che si depolarizzano.^[27,28]

Area

L'area del CMAP è convenzionalmente misurata come l'area al di sopra della linea di base fino al picco negativo. Riflette il numero di fibre muscolari che si depolarizzano. Le differenze nell'area tra i siti di stimolazione distale e prossimale assumono un significato importante nella distinzione di un blocco di conduzione dovuto ad una lesione demielinizzante.^[27,28]

Durata

La durata di un CMAP viene misurata dalla deflessione iniziale dalla linea di base al primo attraversamento della stessa (Fig. 5). La durata è considerata una misura della sincronia dell'attivazione delle fibre muscolari.^[27,28]

Velocità di conduzione motoria (VCM)

La VCM, misurata in metri al secondo (m/s), indica la velocità degli assoni motori a conduzione più veloce di un nervo. Per calcolarla è necessario aver effettuato una stimolazione in almeno 2 punti, uno distale e uno prossimale (Fig. 6). Permette di non prendere in considerazione il tempo correlato alla trasmissione neuromuscolare.^[27,28]

$$VCM = \frac{\text{distanza tra siti di stimolazione}}{\text{latenza distale} - \text{latenza prossimale}}$$

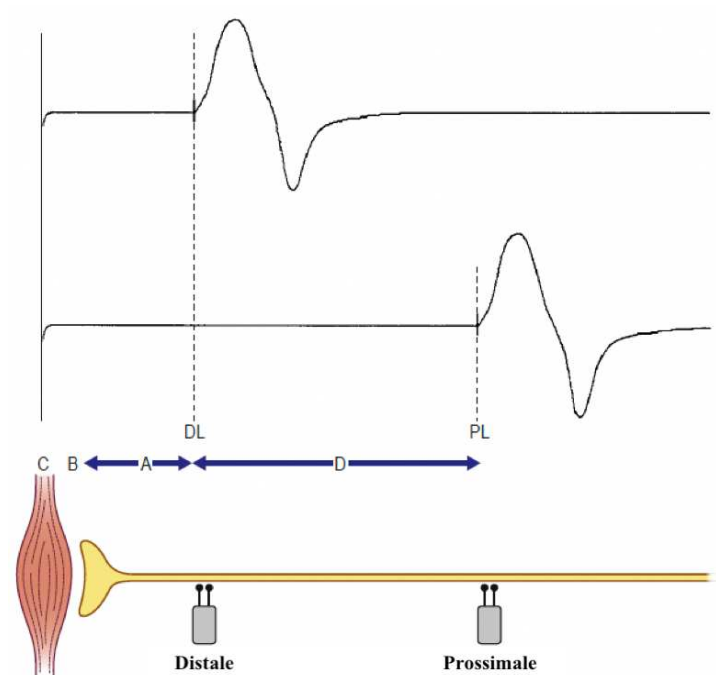


Figura 6: Velocità di conduzione motoria (VCM)^[tratto da 27]

Legenda: Latenza distale (DL); Latenza prossimale (PL)

Nel paziente pediatrico il CMAP presenta una grande variabilità durante la maturazione. Ampiezza e Durata sono inferiori a quelle dell'adulto. La morfologia è bifasica con eccezione del CMAP del nervo Ulnare registrato all'eminanza ipotenar che può presentare uno sdoppiamento del picco negativo. Come già accennato, la VCM, essendo correlata al diametro delle fibre nervose, raggiunge i valori dell'adulto intorno ai 4-5 anni.^[26]

1.3.2 Studi sulla conduzione sensitiva

Vengono valutati gli assoni sensitivi stimolando il nervo in un punto e registrando in sede diversa lungo il suo decorso. Una coppia di elettrodi di registrazione viene posizionata sopra il nervo in esame, a una distanza interelettrodo di 2,5-4 cm. Gli elettrodi di registrazione ad anello sono convenzionalmente utilizzati per testare i nervi sensitivi delle dita.^[27,28]

Attraverso la stimolazione elettrica sovramassimale del nervo, si ottiene uno SNAP. Gli SNAP sono solitamente potenziali bifasici o trifasici con ampiezza estremamente inferiore ai CMAP.^[27,28]

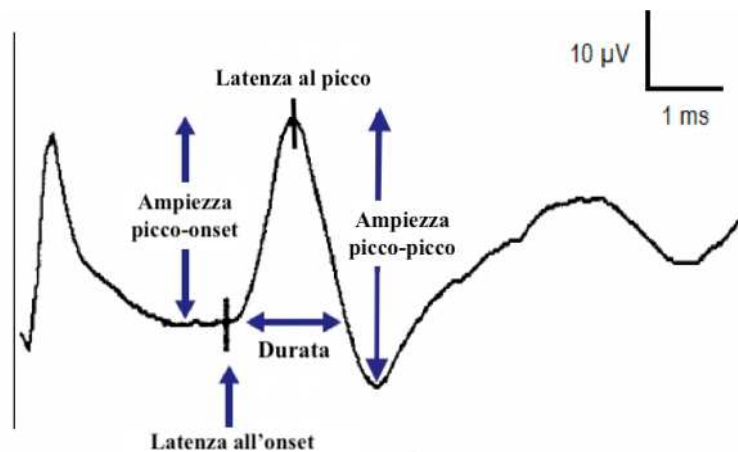


Figura 7: Potenziale d'azione composto del nervo sensitivo (SNAP)^[tratto da 27]

Poiché la maggior parte delle risposte sensitive è molto piccola (circa 1–50 μV), i fattori tecnici e il rumore elettrico assumono maggiore importanza. La durata dello stimolo è comunemente impostata a 100ms. Per gli studi di conduzione sensitiva, il guadagno di solito è fissato a 10-20 μV per divisione. Viene utilizzata una banda passante di 2Hz – 20 KHz. Il tempo di analisi è impostato a 5ms per divisione.^[27,28]

Per ogni sito di stimolazione vengono misurate la latenza di insorgenza, la durata e l'ampiezza.^[27,28]

Latenza

La latenza sensitiva rappresenta il tempo di conduzione nervosa dal sito dello stimolo agli elettrodi di registrazione per le più grandi fibre sensitivi cutanee nel nervo studiato. Può essere calcolata all'onset (alla prima deviazione dalla linea basale) come nello studio delle conduzioni motorie, oppure al primo picco negativo (Fig. 7).^[27,28]

Ampiezza

L'ampiezza dello SNAP è più comunemente misurata dalla linea basale al picco negativo, ma può anche essere misurata dal primo picco negativo al successivo picco positivo (Fig. 7). L'ampiezza riflette la somma di tutte le singole fibre sensitivi che si depolarizzano.^[27,28]

Durata

Come la durata del CMAP, quella dello SNAP viene solitamente misurata dall'inizio del potenziale al primo attraversamento della linea di base (Fig. 7). La durata dello SNAP è generalmente molto inferiore di quella del CMAP (tipicamente 1,5 vs. 5-6 ms) ed analogamente a questa è misura della sincronia dell'attivazione delle fibre stimolate.^[27,28]

Velocità di conduzione

La velocità di conduzione sensitiva (VCS), misurata in m/s, può essere determinata con una singola stimolazione. La VCS rappresenta la velocità delle fibre sensitive più veloci nel nervo studiato.^[27,28]

$$VCS = \frac{\text{distanza tra sito di stimolazione e di registrazione}}{\text{latenza}}$$

Nel paziente pediatrici gli SNAP presentano ampiezze leggermente minori di quelle dell'adulto per i nervi Mediano ed Ulnare. Questi potenziali hanno morfologia bifida nei bambini piccoli. Raggiungono i valori di ampiezza dell'adulto verso 1 anno. La VCS raggiunge i valori dell'adulto intorno ai 3-5 anni.^[26]

1.3.3 Registrazione sensitiva Antidromica o Ortodromica

Quando un nervo è depolarizzato, la conduzione avviene in entrambe le direzioni a partire dal sito di stimolazione. Di conseguenza, gli studi di conduzione sensitiva possono essere eseguiti utilizzando la tecnica antidromica (stimolazione verso il recettore sensitivo) o ortodromica (stimolazione lontano dal recettore sensitivo, nella direzione del soma cellulare).^[27,28]

Usando la tecnica antidromica, lo stimolo è applicato in sede prossimale ed il potenziale è registrato distalmente. Permette di ottenere risposte con ampiezza maggiore, più facilmente identificabili ed è quindi utile quando si registrano potenziali molto piccoli. Tuttavia, è necessario prestare maggiore attenzione alla distanza interelettroica.^[27,28]

Con la tecnica ortodromica, invece, il nervo è stimolato distalmente ed il potenziale d'azione è registrato prossimalmente. Si otterranno risposte meno ampie, ma con minore possibile artefatto dato dalla risposta motoria volume-condotta. Si avvale spesso di averaging (Fig. 8).^[27,28]

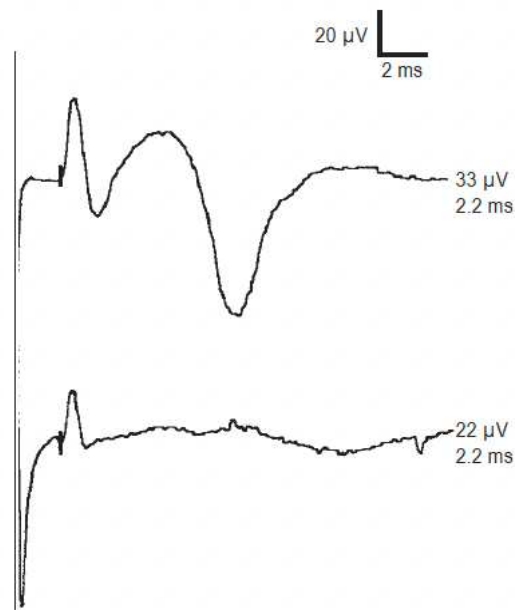


Figura 8: Registrazione sensitiva Antidromica e Ortodromica^[27]

1.3.4 Risposte tardive

Gli studi sulla conduzione nervosa sono più spesso utilizzati per valutare i segmenti nervosi distali, con la stimolazione di routine raramente eseguita sopra il gomito o il ginocchio rispettivamente per gli arti superiori e gli arti inferiori. Pochi studi possono essere facilmente eseguiti per valutare i segmenti nervosi più prossimali (plesso e radici).^[27,28]

Due risposte tardive, la risposta F e il riflesso H, vengono utilizzate di routine per studiare i segmenti nervosi più prossimali. Pertanto, risultano particolarmente utili quando gli studi di conduzione nervosa distali, sono nella norma e si sospetta una lesione prossimale, a livello di plesso o radice.^[27,28]

Risposta F

La risposta F è una risposta motoria tardiva che si verifica dopo il CMAP. Deriva dalla volée antidromica dello stimolo lungo il nervo fino al soma neuronale nel corno anteriore, a cui segue la depolarizzazione di una piccola popolazione di motoneuroni (~ l'1-5%) e conseguente diffusione ortodromica lungo il nervo, oltre il sito di stimolazione, fino al muscolo (Fig. 9). Le risposte F possono essere idealmente ottenute da qualsiasi nervo motorio e la loro latenza è altamente influenzata dall'altezza del soggetto e, quindi, dalla lunghezza degli arti.^[27,28]

Con stimolo portato al polso e registrazione da eminenza tenar o ipotenar, la risposta F si verifica solitamente con una latenza di 25-32 ms; se portato alla caviglia e registrazione dall'abduktore dell'alluce o dall'estensore breve delle dita, si verifica intorno ai 45-56 ms.^[27,28]

Nelle poliradicolonevriti, come in altre patologie con interessamento nervoso prossimale, il primo dato neurofisiologico alterato è, spesso, la latenza della risposta F.^[27,28]

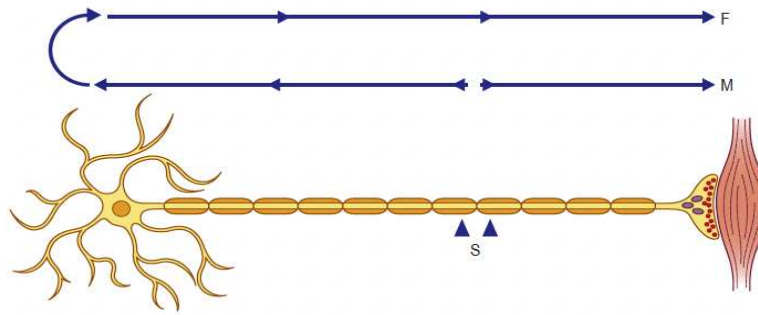


Figura 9: Circuito dell'onda F^[27]

Per elicitarne una risposta F, viene applicato uno stimolo elettrico distalmente su un nervo motorio, rispettivamente al polso per gli arti superiori e alla caviglia per gli arti inferiori, con il catodo rivolto prossimalmente. Viene utilizzata una serie di stimolazioni a frequenza non superiore a 0,5 Hz, per evitare gli effetti dello stimolo precedente su una risposta successiva.^[27,28]

Il guadagno viene aumentato a 200 μ V per divisione e la velocità di scansione viene aumentata a 5 o 10 ms per divisione, a seconda della lunghezza del nervo studiato.^[27,28]

È importante ottenere almeno 10 risposte, preferibilmente su una traccia rasterizzata. Ad ogni stimolo le risposte F variano tra loro leggermente in latenza, ampiezza, durata, area e morfologia a causa dell'attivazione variabile e fluttuante di 1-5% dei motoneuroni (Fig. 10).^[27,28]

I principali parametri valutati sono: la latenza minima, la persistenza e la cronodispersione.^[27,28]

Dei vari parametri della risposta F, la latenza minima è la misurazione più affidabile e utile.^[27,28]

La persistenza indica il numero di onde F ottenute per numero di stimolazioni. Di norma è compresa tra l'80% e il 100%, ma differisce in base al nervo stimolato.^[27,28]

La cronodispersione è una misura della differenza tra la latenza minima (più veloce) e massima.

Nell'adulto è considerata normale fino a 4 ms negli arti superiori e fino a 6 ms in quelli inferiori e la differenza inter-lato, dovrebbe essere inferiore a 3ms negli arti superiori e a 4ms negli inferiori.^[27,28]

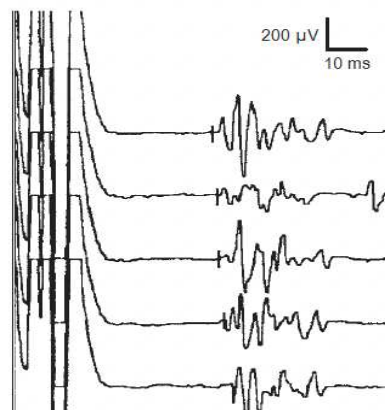


Figura 10: Onda F nella norma^[27]

Le risposte F possono risultare assenti o non persistenti in tutti i nervi dei pazienti addormentati o sedati. In queste situazioni, pertanto l'assenza non è necessariamente indice di patologia.^[27,28]

Nel paziente pediatrico sia la mielinizzazione che la crescita influiscono sulla latenza delle onde F. Durante i primi anni di vita si evidenzia una diminuzione in latenza in rapporto al progressivo processo di mielinizzazione, mentre, con l'accrescimento in altezza si evidenzia un aumento in latenza proporzionale alla lunghezza dell'arto. Durante i primi 3 anni di vita, questi due fattori si compensano, mantenendo le latenze relativamente stabili.^[5]

Nel bambino piccolo le onde F hanno persistenza del 100%, morfologia costante e ampiezza maggiore rispetto all'adulto per immaturità del SNC.^[26]

È stato dimostrato che, nel paziente pediatrico affetto da poliradicolonevrite, la risposta F risulta alterata nel 77% dei pazienti già 4 giorni dopo l'esordio dei sintomi.^[15]

Riflesso Assonico

Il riflesso assonico (onda A), è un potenziale tardivo che si può osservare durante la ricerca dell'onda F. Si colloca tipicamente tra il CMAP e la risposta F e si identifica come un piccolo potenziale motorio che mantiene sempre le medesime caratteristiche di ampiezza, latenza e morfologia (perlopiù bifasica) ad ogni stimolazione successiva (Fig. 11). Con uno stimolo sovramassimale l'attivazione antidromica collide con la volée ortodromica, rendendo generalmente impossibile la formazione di questa onda.^[27,28]

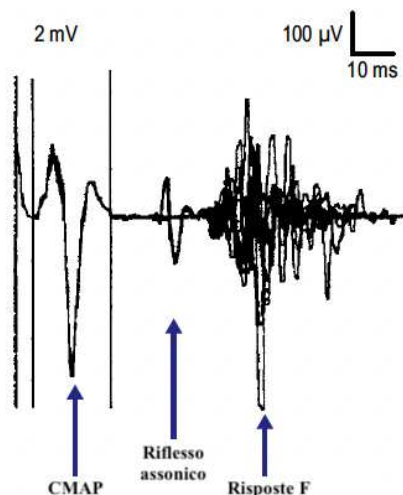


Figura 11: Riflesso assonico^[tratto da 27]

L'importanza dei riflessi assonali sta nell'identificare un processo di reinnervazione lungo il nervo, nonché la possibilità che la stimolazione non sia sovramassimale.^[27,28]

Sebbene i riflessi assonali siano più spesso associati alla reinnervazione conseguente a lesioni da perdita assonale, possono essere osservati anche nelle neuropatie demielinizzanti.^[27,28]

Riflesso H

La risposta H è l'equivalente elettrico del riflesso da stiramento. A differenza della risposta F, che può essere suscitata da tutti i nervi motori, la distribuzione del riflesso H è molto più limitata, risultando tipicamente registrabile per stimolazione del nervo Tibiale e, molto più raramente, dal nervo Femorale e dal nervo Mediano al gomito.^[27,28]

La stimolazione del nervo Tibiale viene effettuata nella fossa poplitea, con il catodo posizionato prossimalmente. L'elettrodo registrante viene posizionato sopra il ventre del muscolo Soleo, appena sotto i due Gemelli, e quello di riferimento viene posizionato sopra il tendine di Achille.^[27,28]

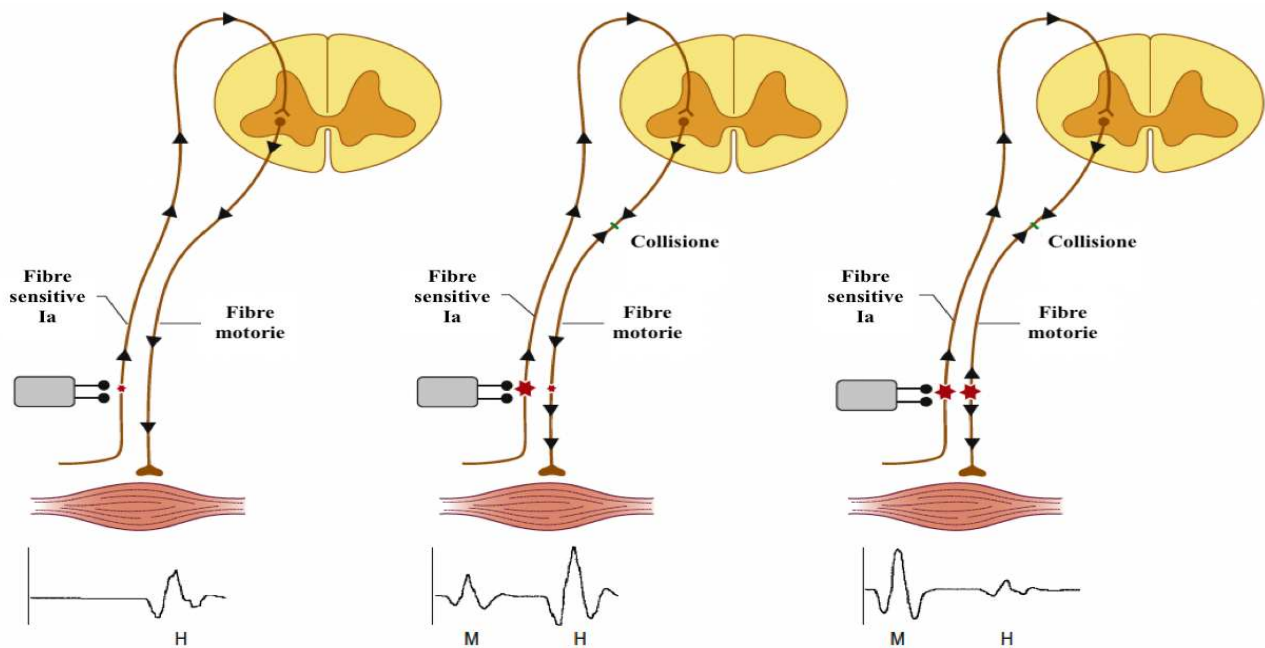


Figura 12: Circuito del riflesso H^[tratto da 27]

La stimolazione avviene aumentando lentamente l'intensità, con incrementi di pochi mA, a una frequenza non superiore a 0,5 Hz. Nell'adulto, il riflesso H risulta inizialmente visibile con una latenza di 25-34 ms per poi, gradualmente, aumentare in ampiezza e diminuire in latenza con l'aumentare dell'intensità di stimolazione (Fig. 12).^[27,28]

Con una stimolazione a bassa intensità, solo le afferenze sensitive Ia vengono attivate e lo stimolo viaggia ortodromicamente verso il midollo spinale, attraverso la sinapsi, generando un potenziale motorio che diffonde ortodromicamente fino al muscolo e dà origine al riflesso H.^[27,28]

Aumentando l'intensità dello stimolo, vengono attivate sia le afferenze Ia che le efferenze motorie. La volée motoria ortodromica darà origine a un CMAP (potenziale M) di bassa ampiezza. La volée antidromica motoria, invece, collide con il potenziale discendente generato dalle afferenze sensitive Ia, determinando una diminuzione in ampiezza del riflesso H.^[27,28]

Con una stimolazione maggiore, aumenterà il livello di collisione tra le volée ascendenti e discendenti e il riflesso H diminuirà in ampiezza fino a scomparire.^[27,28]

Con la stimolazione sovramassimale il potenziale M avrà raggiunto l'ampiezza massima e il riflesso H, non più presente, verrà sostituito dalla risposta F.^[27,28]

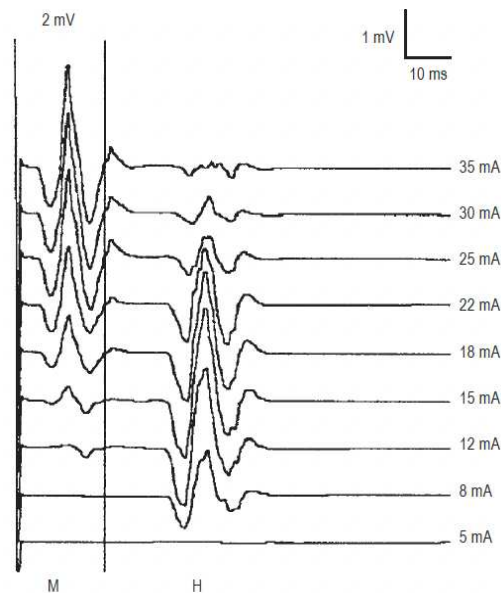


Figura 13: Riflesso H nella norma^[27]

Il guadagno viene aumentato a 200-500 μV per divisione. La latenza tipica del riflesso H nell'adulto è di circa 30 ms, perciò la velocità di scansione viene impostata a 10 ms per divisione. La durata dello stimolo viene aumentata a 1 ms per stimolare selettivamente le fibre Ia (Fig. 13).^[27,28]

Nel paziente pediatrico il riflesso H è ampiamente presente nei nervi misti, trovandosi facilmente, oltre che dal nervo tibiale, dal nervo femorale con registrazione dal quadricipite femorale, e dal nervo mediano al gomito con registrazione dal flessore radiale del carpo.^[8,27,28]

1.3.5 Riflesso di ammiccamento

Il riflesso di ammiccamento o Blink Reflex (BR) è il correlato elettrico del riflesso corneale clinicamente evocato. I nervi cranici Trigemino (V) e Facciale (VII), insieme alle loro connessioni pontine e midollari, possono essere valutati elettricamente con questa tecnica neurofisiologica.^[27]

La branca afferente del BR è mediato dalle fibre sensitive del ramo sopraorbitale della divisione oftalmica del nervo Trigemino e quella efferente dalle fibre motorie del nervo Facciale (Fig 14).^[27]

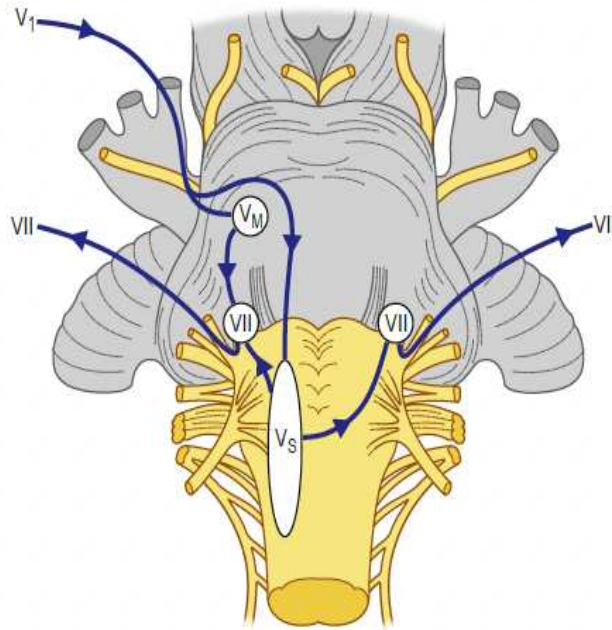


Figura 14: Anatomia del riflesso di ammiccamento^[27]

La stimolazione elettrica di un ramo sopraorbitale del nervo Trigemino provoca una risposta bilaterale del nervo Facciale. In un individuo normale, la stimolazione elettrica provoca una risposta R1 sul lato omolaterale alla stimolazione e risposte R2 bilateralmente (Fig. 15).^[27]

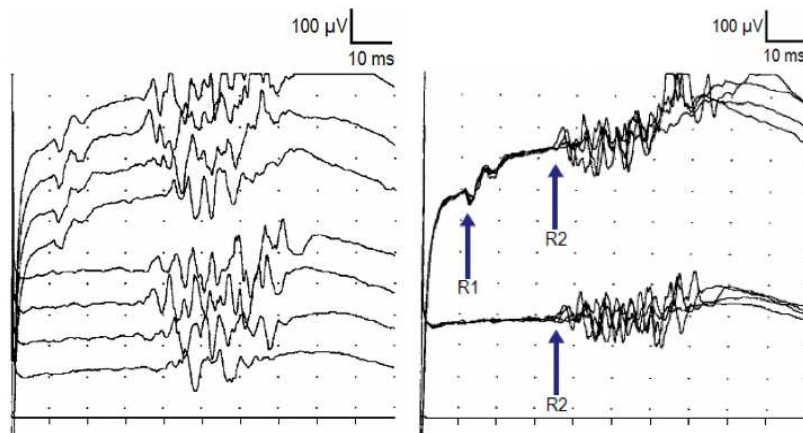


Figura 15: BR nella norma^[27]

Nel paziente pediatrico, come nell'adulto, il BR suscitato da stimolazione unilaterale comporta una componente R1 e una componente R2 bilaterale. Nonostante un arco riflesso notevolmente più breve, le componenti dei bambini presentano una latenza maggiore rispetto agli adulti.^[5]

La presenza di R1 indica la maturazione della via oligosinaptica pontina alla nascita. Allo stesso modo, R2 suscitato omolateralmente allo stimolo indica una stabilizzazione, almeno parziale, della connessione polisinaptica. Verso i 6 anni, le componenti R2 nei bambini presentano consistenza ed eccitabilità sovrapponibili a quelli degli adulti.^[5]

1.4 LE BASI DELL'ELETTROMIOGRAFIA

Terminati gli studi di conduzione nervosa, la valutazione elettrodiagnostica prosegue con l'esame elettromiografico con ago (EMG). L'EMG possiede grande sensibilità ma una specificità bassa nell'identificare la causa della malattia.^[27,28]

L'esecuzione dell'esame EMG prevede:

- inserzione dell'ago-elettrodo a muscolo rilassato per evidenziare l'eventuale attività spontanea;
- valutazione dell'attività muscolare durante lo sforzo massimale per la valutazione del reclutamento delle unità motorie.^[27,28]

1.4.1 Attività d'inserzione

Attività elettrica che si manifesta all'inserzione dell'ago che origina dalle fibre muscolari meccanicamente stimulate da esso. Consiste in un gruppo di spikes ad alta frequenza di scarica di durata di 100-300ms. È prolungata nel muscolo denervato e ridotta quando il muscolo è sostituito da tessuto adiposo o connettivo.^[27,28]

1.4.2 Attività spontanea

In condizioni di riposo con ago-elettrodo fermo, il muscolo è normalmente in silenzio elettrico, tranne nella regione delle placche neuromuscolari. Fisiologicamente possono essere presenti: potenziali di placca e rumore di placca.^[27,28]

Altre forme di attività spontanea sono invece tipicamente patologiche, rappresentate principalmente da fibrillazioni, onde lente positive (segni per lo più di denervazione attiva), o da fascicolazioni, scariche ripetitive complesse, miochimie o altre forme di scariche ad alta frequenza, che riflettono prevalentemente (ma non esclusivamente) processi neurogeni cronici.^[27,28]

1.4.3 Attività volontaria

Dopo la valutazione dell'attività inserzionale e spontanea, si prosegue con lo studio dell'attività volontaria e dei potenziali delle unità motorie (PUM). I PUM consistono nella somma dei potenziali delle fibre muscolari vicine all'elettrodo. Sono definiti dall'aspetto (durata, ampiezza, area, numero di fasi) e dalla modalità di scarica.^[27,28]

1.5 RUOLO DEL TECNICO DI NEUROFISIOPATOLOGIA

Il Tecnico di neurofisiopatologia (TNFP) è l'operatore sanitario che svolge la propria attività nell'ambito della diagnosi delle patologie del sistema nervoso, utilizzando specifici metodi diagnostici (in campo neurologico e neurochirurgico) sotto prescrizione medica.^[29,30]

Il TNFP applica le metodiche più idonee per registrare i fenomeni bioelettrici, intervenendo direttamente sul paziente e sulle apparecchiature in modo da realizzare un esame diagnostico strumentale. Ha dirette responsabilità nell'applicazione e nel risultato finale della metodica diagnostica utilizzata.^[29,30]

1.6 SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente lavoro è l'analisi retrospettiva dei casi di poliradicolonevrite registrati nell'arco di 10 anni presso il reparto di Neuropsichiatria Infantile dell'AOUI di Verona, e, compatibilmente con il campione ristretto, il confronto con i dati riportati in letteratura.

Sono state analizzate le diverse forme di malattia (acuta, cronica, demielinizzante, assonale, mista e varianti) e il loro andamento clinico, con particolare attenzione ai reperti neurofisiologici ed al loro valore diagnostico e prognostico.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Materiali

I dati presenti in questo elaborato sono stati ottenuti tramite l'utilizzo di un elettromiografo Dantec Keypoint, dotato di amplificatori a 8 canali.

Per la registrazione sono stati utilizzati elettrodi adesivi monouso EB Neuro (attivo, riferimento e elettrodo di terra), eventualmente adattati in dimensioni all'arto del bambino (Fig. 16).

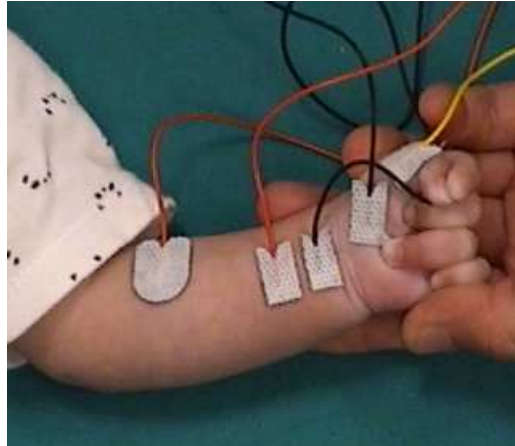


Figura 16: studio di conduzione motoria del n. Mediano

Per la stimolazione è stato utilizzato uno stimolatore bipolare pediatrico (distanza anodo-catodo di 1 cm) o, talvolta, elettrodi adesivi monouso.

2.2 Elettroencefalografia

I siti di stimolazione e di registrazione nell'ENG pediatrica sono i medesimi che per l'adulto. Cambiano invece lo stato di mielinizzazione, l'altezza e la superficie stimolabile del paziente, quindi i valori normativi di riferimento (Fig. 17).

Lo scopo dello studio ENG è stato quello di supportare la diagnosi di poliradiclonovrite, in combinazione alle altre indagini eseguite, di inquadrare l'eventuale variante e di monitorarne il miglioramento o la progressione.

Per poter eseguire un esame neurofisiologico ottimale è necessario avere una conoscenza specifica degli aspetti maturativi e di gestione dell'esame in età pediatrica.

Âge	Median	Ulnar	Peroneal	Tibial
0-3 months	17.6 ± 1.4	17.6 ± 1.4	26.1 ± 2.8	28.6 ± 2.4
4-6 months	17.5 ± 1.9	20.0 ± 1.2	23.9 ± 1.8	25.2 ± 4.7
7-12 months	16.9 ± 1.5	17.0 ± 1.4	25.5 ± 2.0	23.8 ± 1.8
1-3 years	16.4 ± 1.1	14.2 ± 0.8	26.7 ± 2.9	25.4 ± 2.2
4-6 years	17.6 ± 1.6	15.8 ± 1.2	30.6 ± 3.8	31.1 ± 3.1
7-14 years	20.2 ± 1.6	20.7 ± 1.9	38.2 ± 4.4	38.2 ± 4.0
<i>Cai and Zhang, 1997</i>				
1-28 days	16.9 ± 1.3			
1-12 months	14.9 ± 1.5			
1-12 years	16.3 ± 1.9			
<i>Misra et al., 1989</i>				
1-6 months		17	22-25	
7-12 months	13-16	13-16	19-23	19-24
13-24 months	14-18	14-17	21-26	22-26
<i>Miller and Kuntz, 1986</i>				
<1 month	16.2 ± 2.2	18.6 ± 1.5	25.2 ± 4.8	23.9 ± 1.6
1-6 months	15.9 ± 1.2	15.7 ± 1.6	21.4 ± 1.8	21.4 ± 1.3
6-12 months	15.7 ± 0.9	15.5 ± 1.4	20.3 ± 1.1	22.0 ± 2.0
12-24 months	15.6 ± 1.1	15.7 ± 0.8	22.8 ± 1.7	24.2 ± 1.6
24-48 months	16.4 ± 1.4	16.0 ± 1.4	24.6 ± 2.2	25.6 ± 2.5
48-72 months	18.0 ± 1.3	18.3 ± 1.5	29.5 ± 2.6	30.1 ± 2.5
<i>Garcia et al., 1999</i>				
7 days-1 month (20)	16.1 ± 1.5		22.1 ± 1.5	
1-6 months (23)	16.9 ± 1.6		23.1 ± 1.9	
6-12 months (25)	17.3 ± 1.8		25.9 ± 1.3	
1-2 years (24)	17.4 ± 2.9		26.0 ± 1.9	
2-4 years (22)	17.9 ± 1.1		29.5 ± 2.1	
4-6 years (20)	19.4 ± 1.5		30.0 ± 2.7	
6-14 years (21)	23.2 ± 2.6		34.3 ± 4.5	
<i>Parano et al., 1993</i>				
Neonates	17.3 ± 1.4			
<i>Mitsudome, 1996</i>				
0-12 months	15.4 ± 0.9	14.6 ± 0.7		
1-3 years	15.3 ± 0.7	14.7 ± 0.4		
3-5 years	17.0 ± 1.1	15.9 ± 0.8		
5-7 years	18.2 ± 1.0	17.6 ± 0.9		
7-12 years	19.5 ± 1.1	19.1 ± 1.0		
<i>Kwast et al., 1984</i>				

Values are mean ± standard deviations.

Figura 17: Latenza minima dell'onda F in ms: valori normativi in neonati, bambini e adolescenti^[31]

Dal punto di vista prettamente tecnico nell'esecuzione dell'ENG nel bambino si devono considerare difficoltà non trascurabili:

- L'esame nel paziente non sedato può essere di difficile esecuzione, per movimenti o stato di agitazione. È fondamentale quindi la collaborazione del genitore o del tutore.
- L'accesso ad alcuni siti di stimolazione e/o registrazione può esser ostacolato dalla presenza di aghi cannula o altri accessi venosi e arteriosi in Terapia Intensiva, che può ridurre la disponibilità dei distretti da esaminare.

- I tempi di esecuzione per disponibilità del paziente, delle apparecchiature e del personale. Nell'esame pediatrico, è fondamentale cercare di ridurre al minimo la durata dell'esame, per non perdere la collaborazione del paziente, ove possibile. In alcuni casi, però, le tempistiche si allungano per difficoltà di registrazione per continui movimenti del paziente stesso.

È essenziale la collaborazione tra il Medico e il TNFP per ottenere il miglior risultato nel minor tempo possibile.

2.3 Raccolta dei dati

Per il presente elaborato sono stati raccolti i dati di tutti i pazienti pediatrici con diagnosi di poliradicolonevrite nelle sue diverse varianti, registrati nell'arco di 10 anni presso il reparto di Neuropsichiatria Infantile dell'AOUI di Verona. Tutti i pazienti affetti da forma acuta di GBS rientravano nei livelli 2 e 3 secondo la classificazione di Brighton.^[16]

Sono stati selezionati 15 pazienti, di cui 10 di sesso maschile e 5 di sesso femminile, di età compresa tra 2 e 14 anni.

Per ogni paziente è stata verificata la presenza di un'eventuale infezione nelle settimane precedenti l'esordio. Il liquor di ogni paziente è stato esaminato per evidenziare la presenza di dissociazione albumino-citologica e sono stati ricercati eventuali anticorpi anti-gangliosidi nel sangue.

Sono state esaminate le onde F all'esordio dei sintomi e dopo somministrazione di terapia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio delle conduzioni nervose ed eventuale esame a d ago una o più volte, secondo opportunità e possibilità. Per le conduzioni motorie sono stati studiati i nervi Mediano, Ulnare, Peroneo, Tibiale; per le conduzioni sensitive i nervi Mediano, Ulnare e Surale; gli studio sono stati condotti mono- o bilateralmente, in rapporto alla necessità in corso di esame ed alla possibilità dettata dalla *compliance* del paziente e dallo stato clinico (presenza di accessi venosi, etc). Lo studio delle onde F è stato eseguito dai nervi Mediano, Ulnare, Peroneo e Tibiale. In alcuni pazienti è stato studiato il riflesso H registrando dal soleo.

Ogni bambino ha eseguito almeno un esame ad ago.

Nei pazienti con interessamento del nervo Facciale, quando possibile, è stato effettuato lo studio di conduzione motoria dello stesso. Nei pazienti con sospetto interessamento del tronco encefalico, quando possibile, è stato effettuato lo studio del riflesso di ammiccamento.

L'analisi dei dati poi si è concentrata in particolare sullo studio delle onde F, con confronto fra latenza minima all'esordio dei sintomi e dopo somministrazione di terapia, ed alle latenze distali

motorie, in quanto dati aventi un precoce valore diagnostico ed un possibile significato prognostico^[23].

L'evoluzione clinica dei pazienti è stata valutata utilizzando una scala progressiva con valori da 1 a 3 (1 scarso recupero funzionale; 2 remissione parziale; 3 remissione completa).

I pazienti sono stati suddivisi per tipo di poliradicolonevrite, sintomi prevalenti e fisiopatologia della poliradicolonevrite.

3. RISULTATI

Sono stati selezionati 15 pazienti pediatrici: 10 di sesso maschile e 5 di sesso femminile, di età media pari a 6,8 anni; 2 dei quali affetti da patologia ematologica in corso di trattamento con Vincristina.

In entrambe le tabelle riassuntive (Tab. 1, 2 e 3) i pazienti sono stati suddivisi rispettivamente in:

- Forme assonali acute
- GBS in Vincristina
- Forme demielinizzanti acute
- Pazienti con esami neurofisiologici nella norma
- CIDP

Nome	Sesso	Età esordio	Infezione	Tipo Np	Liquor	Anticorpi	Terapia	Gg esordio-terapia	Evoluzione
AAI	M	3 anni	R	GB	+	Assenti	IgIv, PE	7	1
NO	M	2 anni	R	GB	-	Assenti	IgIv	7	2
OGO	M	6 anni	G	GB - BBE	-	Assenti	?	?	2
RG	F	2 anni	Altro	GB c. + diplegia f.	-	Assenti	C, IgIv	59	3
EHN	F	6 anni	/	MF	-	°	/	/	2
DSK	M	14 anni	/	GB in Vincristina	+	Non eseguiti	C, IgIv	17	2
ZM	F	9 anni	/	GB in Vincristina	/	Non eseguiti	IgIv	*	2
BS	M	11 anni	?	GB - MF - BBE	+	Assenti	IgIv, PE	5	2
BA	F	4 anni	G	GB	+	°	IgIv	13	2
ERM	M	9 anni	Altro	GB - MF	-	°	IgIv	?	3
LA	M	2 anni	G	GB	+	Assenti	IgIv	0	3
MA	M	13 anni	R	GB	-	Assenti	C, IgIv, PE	2	?
VGM	M	11 anni	G	GB + diplegia f.	-	°	IgIv	3	2
AMI	M	4 anni	G	MF - BBE	-	Assenti	IgIv	1	3
MN	F	6 anni	?	CIDP (Sdr. Lewis Sumner)	+	no	C, IgIv	*	2

Tabella riassuntiva 1: Dati clinici, laboratoristici e terapia

Legenda: Diplegia facciale (diplegia f.); Tipo di Neuropatia (Tipo NP); Corticosteroidi (C); Positivo per dissociazione albumino-citologica (+), Negativo (-); Sconosciuto (?); Assente (/); Referto non disponibile o in via di refertazione (°); Data di esordio non specificata (*)

In 10 su 15 pazienti (66,7%) nelle 3 settimane precedenti l'esordio dei sintomi sono state identificate infezioni pregresse di tipo gastrointestinale (G), respiratorio (R) o di altro tipo (Altro). Non è stato possibile ottenere un'anamnesi a tal proposito sufficientemente informativa in 5 pazienti.

Come mostrato nel Grafico 1, il 55% dei pazienti ha ricevuto diagnosi di GBS, il 23% di MFS, il 18% di BBE e il 4% di una variante di CIDP (Sindrome di Lewis-Sumner). Solo 11 dei 15 pazienti, però, ha ricevuto una diagnosi certa; i restanti 4 hanno ricevuto diagnosi di forme da overlap.

In particolare:

- il paziente OGO mostra una sindrome overlap GBS-BBE;
- il paziente BS mostra una sindrome overlap GBS-MFS-BBE;
- il paziente ERM mostra una sindrome overlap GBS-MFS;
- il paziente AMI mostra una sindrome overlap MFS-BBE.

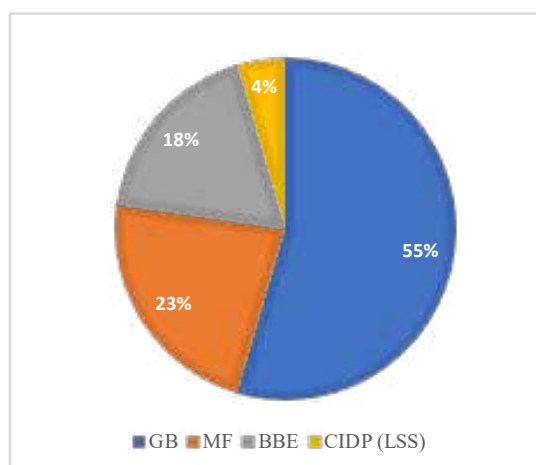


Grafico 1: Tipo di Poliradicolonevrite

È stato esaminato il liquor di 14 pazienti; in 6 di questi (42,9%) è stata dimostrata la presenza di dissociazione albumino-citologica.

Il sangue di 13 bambini è stato esaminato per evidenziare la presenza di anticorpi anti-gangliosidi: non è stato possibile recuperare l'esito di 4 di essi, mentre nei restanti 9 è risultato negativo.

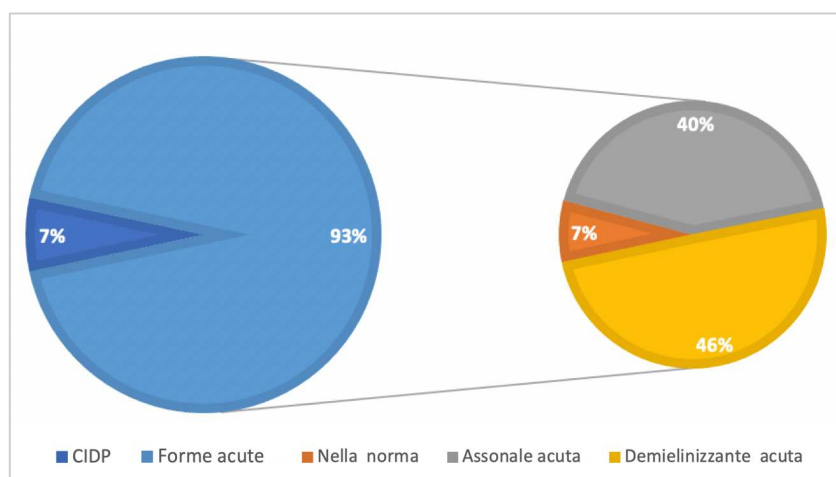


Grafico 2: Forme di Poliradicolonevrite e fisiopatologia prevalente

Come mostrato nel Grafico 2, gli studi neurofisiologici hanno evidenziato un danno prevalentemente demielinizzante in 7 casi su 15 ed un danno assonale in altri 7 casi su 15; in un caso lo studio è risultato nella norma. Sebbene tutti i pazienti sembrassero aver avuto un'insorgenza acuta dei sintomi, in 1 caso (MN) l'andamento clinico e il follow-up neurofisiologico hanno confermato una forma di poliradicolonevrite cronica ad esordio acuto/subacuto.

Nei pazienti con diagnosi di poliradicolonevrite acuta è stato calcolato il tempo trascorso tra l'esordio dei sintomi e l'inizio della terapia. 1 paziente non ha ricevuto trattamento (EHN) e di 2 non è stato possibile recuperare i dati relativi ai tempi di somministrazione della terapia (ZM e MN). In media, i pazienti con poliradicolonevrite acuta di tipo demielinizzante hanno ricevuto la diagnosi prima dei pazienti con forma di tipo assonale (5 giorni vs. 23 giorni).

L'evoluzione clinica è risultata leggermente più favorevole nei pazienti con diagnosi di poliradicolonevrite acuta di tipo demielinizzante rispetto a quella di tipo assonale, ma il dato non è particolarmente significativo.

Di una paziente con poliradicolonevrite acuta demielinizzante (MA) non è stato possibile recuperare abbastanza dati per stabilirne l'evoluzione clinica.

La paziente MN, affetta dalla forma cronica, ha avuto una remissione parziale (2).

Dall'analisi della presentazione clinica, come mostrato nel Grafico 3, nel 60% dei pazienti è stata rilevata una prevalenza di sintomi motori (il 40% Motori puri e il 20% Motori con interessamento dei nervi cranici), nel 20% di sintomi misti, nel 7% di sintomi sensitivi e nel 13% un interessamento dei nervi cranici.

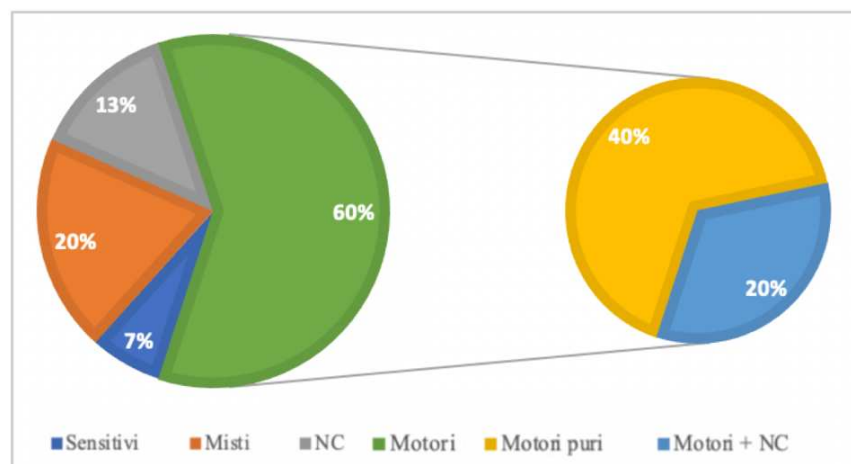


Grafico 3: Sintomi prevalenti

Non è stato possibile recuperare il primo esame neurofisiologico di 4 pazienti.

In 6 pazienti con forma acuta (OGO, MA, VGM, AMI, EHN e LA) lo studio neurofisiologico è stato effettuato durante la prima settimana di malattia. In 4 su 6 pazienti è stata documentata un'alterazione delle onde F:

- nei pazienti OGO, MA e EHN le onde F sono risultate patologiche all'esordio, e tali si sono mantenute nel follow-up nei primi 2 pazienti, ritornando alla norma per la terza paziente;
- nel paziente VGM, nonostante l'iniziale normalità, le onde F sono risultate patologiche ai successivi controlli;
- nel paziente LA le onde F sono risultate assenti all'esordio e patologiche ma presenti dopo l'assunzione di terapia;
- il paziente AMI, con forma da overlap MF-BBE, ha mantenuto studi neurofisiologici nella norma per tutta la durata del suo follow-up.

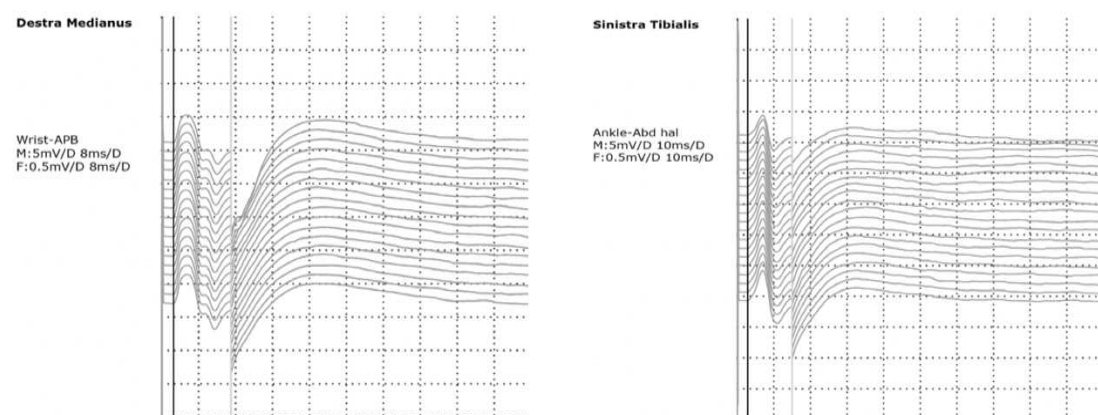
Durante la seconda settimana, è stato effettuato lo studio neurofisiologico nei restanti pazienti.

- la paziente RG ha sempre presentato onde F nella norma;
- nei pazienti AAI, BA e ERM le onde F sono risultate perlopiù assenti all'esordio. Dopo l'assunzione di terapia, le onde F di ERM sono tornate nella norma;
- nei pazienti NO, BS, DSK e ZM le onde F sono risultate patologiche all'esordio.

Le latenze minime di NO sono rimaste invariate dopo l'assunzione di terapia.

Le onde F di BS (Fig. 18) e di DSK sono tornate nella norma dopo l'assunzione di terapia.

I valori di latenza minima di ZM sono migliorati pur non tornando tutti nei limiti di normalità.



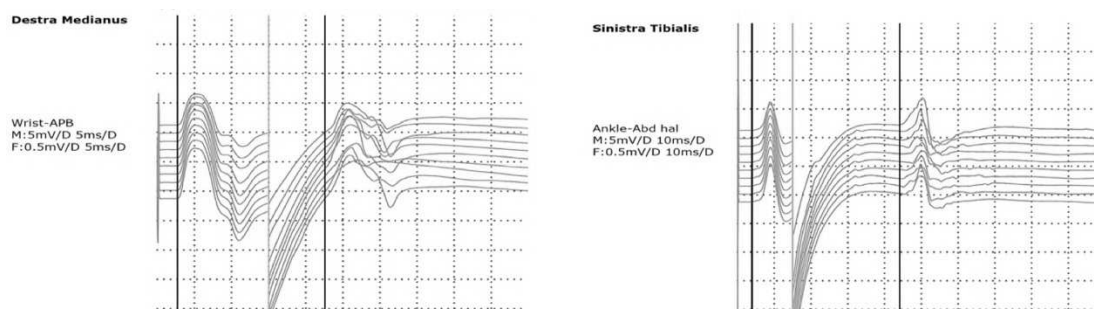


Figura 18: Onde F del paziente BS eseguite sul nervo Mediano e Tibiale bilateralmente prima e dopo l'assunzione di terapia

Complessivamente, quindi, in 12 pazienti acuti su 14 sono state rilevate alterazioni nelle onde F. Su 47 nervi studiati, le onde F risultavano (Tab. 2):

- assenti in 22 nervi (11 Tibiali, 7 Mediani e 4 Ulnari);
- rare in 4 nervi (3 Mediani e 1 Ulnare);
- monomorfe in un nervo Ulnare
- con latenze minime aumentate in 20 tronchi nervosi.

Nome	Onde F Ulnare		Onde F Mediano		Onde F Tibiale	
	Dx (ms)	Sin (ms)	Dx (ms)	Sin (ms)	Dx (ms)	Sin (ms)
AAI	Assenti	Assenti	Assenti	Assenti	Assenti	Assenti
NO	17.3	17.5	Assenti	Assenti	29.5	
OGO		17.7		18.6	Assenti	Assenti
EHN	23.6	25.3	22.3	24.8	41.0	42.2
DSK					52.0	52.0
ZM		Rare	Rare		40.7	39.5
BS	23.9	Assenti	Assenti	Assenti	48.8	Assenti
BA			Rare			
ERM	23.5 (M)				Assenti	Assenti
LA			Assenti		Assenti	Assenti
MA	Assenti		Rare		Assenti	Assenti
VGM		23.9		26.3		40.3

Tabella riassuntiva 2: Latenze minime onde F nei pazienti con forma acuta e alterazioni del primo studio neurofisiologico

Legenda: Rare (persistenza < 50%); Monomorfe (M)

Le latenze distali dei CMAP sono risultate alterate in almeno un nervo solo in 3 pazienti:

- MA: nervo Mediano a 4.21 ms
- ERM: nervo Mediano a 3.88 ms; nervo Peroneo a 8.10 ms
- BA: nervo Mediano a 3.69 ms; nervo Peroneo a 14.7 ms

Nel paziente AAI la maggior parte dei nervi sono risultati ineccitabili con denervazione all'esame ad ago per tutta la durata del follow-up.

Particolare attenzione va prestata alla paziente MN, che si è presentata con una poliradicolonevrite ad esordio acuto/subacuto. Il primo studio neurofisiologico eseguito è risultato francamente patologico, con caratteristiche di demielinizzazione sia sul versante motorio che sensitivo (aumento delle latenze distali, riduzione delle VDC, blocco di conduzione di un Mediano ed allungamento delle latenze minime delle onde F).

Dopo terapia, ha presentato un parziale miglioramento ma gli esami si sono mantenuti patologici per tutta la durata del follow-up, confermando la diagnosi di CIDP (Fig. 19).

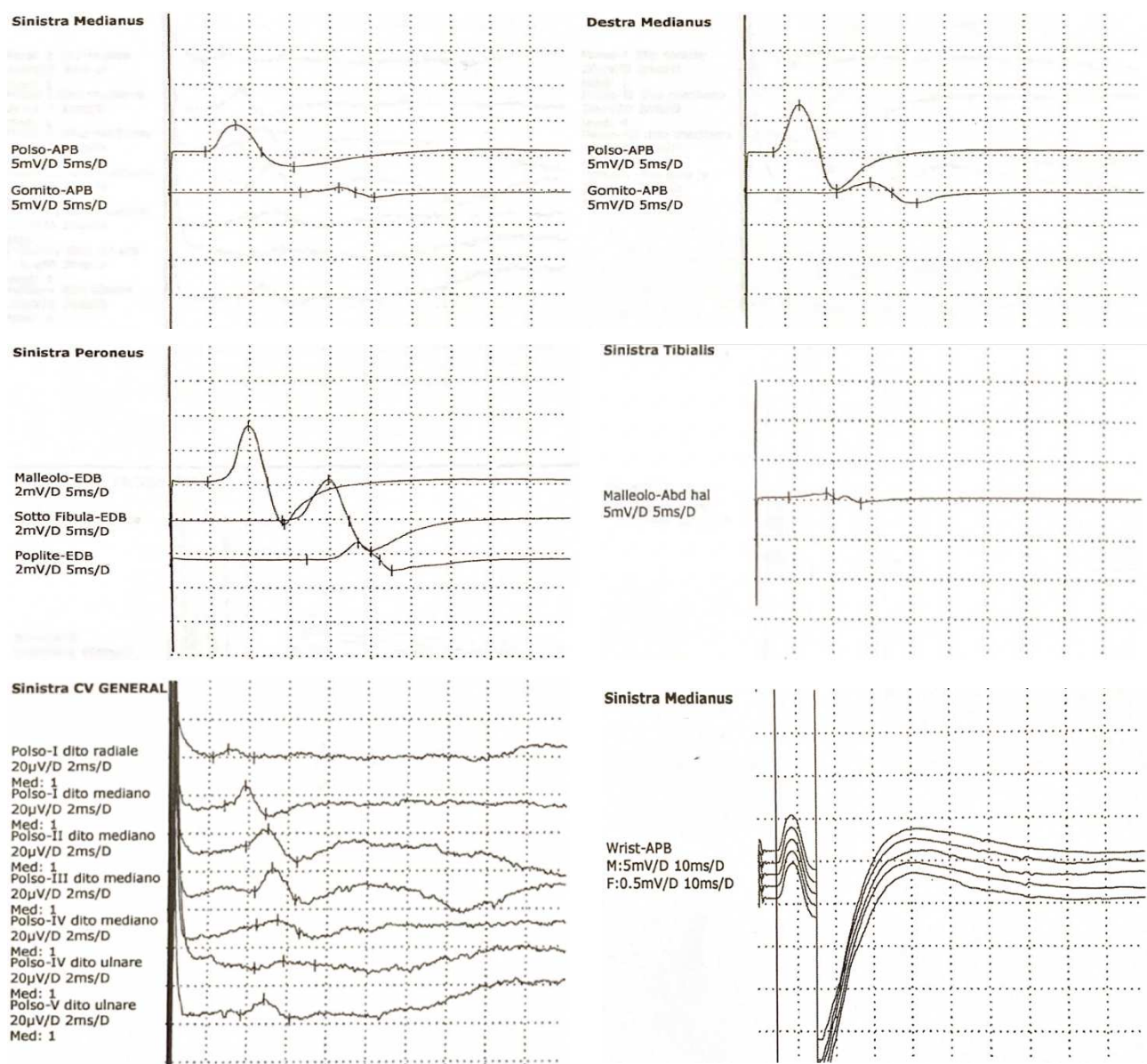


Figura 19: Conduzioni motorie dei nervi Mediano bilateralmente, Peroneo a sinistra e Tibiale a sinistra. Conduzioni sensitive del nervo Mediano a sinistra. Onde F del nervo Mediano a sinistra.

È stato effettuato lo studio del Riflesso H solamente in 4 pazienti (AMI, RG, VGM e ZM).

In tutti i pazienti è risultato nella norma:

- il paziente VGM ha eseguito l'esame prima dell'inizio della terapia;
- i pazienti AMI, RG, ZM lo hanno eseguito dopo l'inizio della terapia.

In 3 pazienti (AAI, RG e VGM) è stato effettuato lo studio del nervo Facciale:

- nei pazienti RG e VGM è risultato patologico;
- in AAI è risultato assente.

In 4 pazienti (RG, BS, MA, VGM) è stato effettuato lo studio del riflesso di ammiccamento:

- nella paziente RG è risultato assente;
- nel paziente BS è stato elicitato un riflesso lievemente patologico;
- nei pazienti MA e VGM il riflesso è risultato patologico.

In tutti i pazienti è stato effettuato almeno un esame ad ago.

Nome	Sesso	Età esordio	Sintomi prev.	ENG prev.	Onde F esordio	Blink reflex	N. Facciale
AAI	M	3 anni	Misti	Assonale	Assenti	/	Assente
NO	M	2 anni	Motori + NC	Assonale	Patologiche	/	/
OGO	M	6 anni	Motori	Assonale	Patologiche	/	/
RG	F	2 anni	NC	Assonale	Normali	Assente	Patologico
EHN	F	6 anni	NC	Assonale	Patologiche	/	/
DSK	M	14 anni	Motori	Assonale in V.	Patologiche	/	/
ZM	F	9 anni	Motori	Assonale in V.	Patologiche	/	/
BS	M	11 anni	Motori	Demielinizzante	Patologiche	Liev. Pat.	/
BA	F	4 anni	Motori	Demielinizzante	Assenti	/	/
ERM	M	9 anni	Motori + NC	Demielinizzante	Assenti	/	/
LA	M	2 anni	Motori	Demielinizzante	Assenti	/	/
MA	M	13 anni	Motori + NC	Demielinizzante	Patologiche	Patologico	/
VGM	M	11 anni	Misti	Demielinizzante	Normali	Patologico	Patologico
AMI	M	4 anni	Sensitivi	Nella norma	Normali	/	/
MN	F	6 anni	Misti	Demielinizzante c.	Patologiche	/	/

Tabella riassuntiva 3: Principali risultati neurofisiologici

Legenda: Nervi cranici (NC); Non eseguito (/); Assonale in Vincristina (Assonale in V.);
Demielinizzante cronica (Demielinizzante c.); Lievemente patologico (Liev. Pat.)

Alcuni pazienti di questo studio presentavano patologie di base, tra cui:

- AAI, MN e NO presentavano ritardo o anomalie nello sviluppo psicomotorio
- DSK presentava trisomia e tetrasomia cromosomica multipla
- DSK e ZM erano affetti da LLA
- MA era affetto da epilessia (non meglio specificata)

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo studio retrospettivo sono stati confrontati i dati del nostro campione con quelli presenti in letteratura.

Secondo i dati presenti in questo elaborato l'incidenza della GBS a Verona negli ultimi 10 anni è stata pari a circa 0,14 casi su 100 000 abitanti; il dato risulta moderatamente inferiore a quello riportato in letteratura. L'incidenza di CIDP, invece, è stata pari a 0,01 casi su 100 000 abitanti; dato sostanzialmente in linea con la letteratura.^[4,23]

Il nostro campione (M=10 e F=5) mostra una netta prevalenza di maschi, con un rapporto 2:1 ed il 66,7% dei pazienti ha presentato infezioni precedenti l'esordio dei sintomi; questi dati risultano essenzialmente concordi con la letteratura.^[4,23]

La presenza di dissociazione albumino-citologica nel liquor in soli 6 pazienti su 15 potrebbe sembrare sorprendente ed inferiore a quanto riportato in letteratura. Tuttavia, può essere spiegata dalla tempistica di esecuzione dell'esame, in quanto è noto poter risultare normale nel 30-50% dei casi durante la prima settimana e nel 10-30% dei casi nella seconda.^[3] D'altra parte, secondo le recenti linee guida del 2020 per la diagnosi della poliradicolonevrite acuta in età pediatrica, laddove il primo liquor risulti negativo ma la diagnosi di una forma disimmune non sia di fatto dubbia, non è raccomandato ripetere la puntura lombare alla ricerca di un'iperproteinorachia di conferma.^[23]

L'assenza di anticorpi anti-gangliosidi nel siero nei 4 pazienti con forma overlap, invece, potrebbe stupire, dato il riscontro in letteratura di tassi di positività che arrivano a superare il 90% secondo alcuni autori.^[23] Il reperto, nel caso di AMI potrebbe essere rapportato ad una forma frusta, che infatti è andata rapidamente incontro a remissione completa. È pur vero che vi sono anche lavori con positività nei bambini del solo 22,2%.^[32]

Dal punto di vista clinico si può notare come i pazienti del nostro campione abbiano presentato prevalentemente sintomi motori. Questo potrebbe essere parzialmente spiegato dalla difficoltà, in particolare dei bambini più piccoli, nel riferire sintomi sensitivi, con un conseguente possibile mancato riconoscimento di sintomatologie miste. Al contrario, i deficit motori sono facilmente osservabili.

Nel nostro campione una sola paziente (BA) ha riportato sintomatologia dolorosa all'esordio, quando il sintomo sembra, invece, molto frequente nella popolazione pediatrica con poliradicolonevrite acuta.^[3]

L'AIDP provoca un'acuta demielinizzazione acuta multifocale con vario grado di danno assonale e, quando il carico lesionale coinvolge le radici, le conduzioni periferiche possono rimanere normali anche a fronte di notevole debolezza muscolare, e le anomalie nelle onde F possono costituire l'unica alterazione, rappresentando un prezioso segno neurofisiologico.

Il medesimo reperto si può trovare anche nelle forme assonali, sempre per interessamento multifocale prossimale.

Tipicamente la compromissione delle onde F (come assenza, aumento di latenza, alterazione in persistenza o dispersione) è un reperto precoce, trovandosi fino al 77% dei casi nei primi 4 giorni di malattia.^[23]

Il nostro studio ha dimostrato che, nelle prime 2 settimane, 12 su 14 pazienti con forma acuta presentavano alterazioni nelle onde F. 6 hanno eseguito lo studio neurofisiologico nella prima settimana e in 4 di questi le onde F rappresentavano l'unico dato alterato.

La latenza distale del CMAP, invece, è risultata aumentata in soli 3 pazienti (20%) nelle prime 2 settimane, a fronte di una percentuale derivata dalla letteratura del 55% perfino nei primi 4 giorni.^[23] Questo dato potrebbe essere dovuto alla mancanza, nel paziente pediatrico, di chiari valori di riferimento, non essendoci criteri diagnostici univoci come nell'adulto.

Infine, nessuno dei nostri pazienti ha presentato chiare onde A. Questo è probabilmente dovuto alla forte associazione delle stesse con prognosi sfavorevoli in forme demielinizzanti.^[33] Nel nostro gruppo, invece, l'evoluzione è stata globalmente positiva.

Per quanto concerne lo studio del BR, patologico in tutti i pazienti, si è rivelato utile nella conferma di un coinvolgimento del distretto cranico, essendo risultato alterato nei pazienti con interessamento clinico o subclinico del VII° nervo cranico.

Dei 14 pazienti acuti studiati in termini di esito clinico:

- 4 pazienti hanno presentato un recupero completo (28,6%);
- 8 pazienti hanno presentato un recupero parziale (57,1%);
- 1 paziente ha presentato un recupero scarso (7,1%);

L'unica paziente con forma cronica (MN) ha mostrato un decorso neurofisiologico tipico per la variante multifocale di CIDP; presentando per tutta la durata del follow-up latenze distali aumentate, VDC ridotte, blocchi di conduzione ed aumento delle latenze minime nelle onde F.

Nel nostro studio l'evoluzione è stata generalmente favorevole.

Solo il paziente AAI ha mostrato uno scarsissimo recupero funzionale, causato con forte probabilità dalla costante ineccitabilità dei nervi per tutta la durata del follow-up.

Particolarmente favorevoli sono state le remissioni dei pazienti ERM e LA, entrambi con forme demielinizzanti acute.

Dallo studio degli esami neurofisiologici non è stato possibile riconoscere un chiaro fattore prognostico, probabilmente a causa della ridotta dimensione del campione esaminato e della mancanza di alcuni dati.

L'analisi retrospettiva dei nostri casi ha evidenziato quanto la diagnosi di poliradicolonevrite sia un processo difficile nel paziente pediatrico. Infatti, se da un lato la letteratura ha dimostrato come sia necessario ripetere più volte a distanza di tempo le indagini neurofisiologiche, anche complete di esame ad ago ^[7], dall'altro la letteratura suggerisce, anche, di non ripetere lo studio ENG nel bambino quando la diagnosi di neuropatia disimmune risulta definita in altro modo ed il quadro stia avendo un andamento favorevole.^[23]

Quindi, è spesso necessario raggiungere un compromesso tra l'accuratezza e la finezza diagnostica (che può portare ad una generica diagnosi di "forma overlap") e la reale opportunità di sottoporre un bambino a ripetuti esami che, per quanto non invasivi in senso stretto, causano indubbiamente discomfort.

Il ruolo del tecnico diviene fondamentale per l'esecuzione di un esame accurato in un paziente pediatrico, vista la scarsa *compliance* e il generale timore che l'esame neurofisiologico può suscitare. Si dimostra, infatti, essenziale scegliere quali nervi studiare in modo da confermare o escludere la diagnosi ipotizzata, ma prestando attenzione a mantenere l'esame il più rapido e indolore possibile.

Per questo, seppur sia riconosciuta l'importanza di utilizzare una procedura standardizzata e chiari valori normativi, ciò risulta complesso nella pratica clinica quotidiana.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Poliradicolonevriti | ICS Maugeri [Internet]. [citato 28 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.icsmaugeri.it/patologie/poliradicolonevriti>
2. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurologic Clinics*. maggio 2013;31(2):491–510.
3. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. novembre 2019;15(11):671–83.
4. Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. agosto 2016;388(10045):717–27.
5. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 27 marzo 2021;397(10280):1214–28.
6. Gogia B, Rocha Cabrero F, Khan Suheb MZ, Rai PK. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 22 settembre 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563249/>
7. Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clinical Neurophysiology*. luglio 2017;128(7):1176–83.
8. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 4th ed. New York: Oxford university press; 2013.
9. Orphanet: Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta [Internet]. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=98916
10. Orphanet: Neuropatia assonale motoria acuta [Internet]. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=98918
11. Orphanet: Neuropatia assonale sensitivo motoria acuta [Internet]. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=98917
12. Orphanet: Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica [Internet]. [citato 22 settembre 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=2932
13. Orphanet: Sindrome di Miller Fisher [Internet]. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=98919
14. Orphanet: Encefalite troncoencefalica di Bickerstaff [Internet]. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=79138

15. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *European Journal of Neurology*. 2021;28(11):3556–83.
16. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain–Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. gennaio 2011;29(3):599–612.
17. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. gennaio 2015;86(1):115–9.
18. Bhushan B, Bhargava A, Kasundra GM, Shubhakaran K, Sood I. Guillain–Barre syndrome in acute lymphoblastic leukemia: Causal or coincidental. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(1):64–6.
19. Mora E, Smith EML, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients.
20. Rajeswari B, Krishnan S, Sarada C, Kusumakumary P. Guillain-Barré Syndrome with Acute Lymphoblastic Leukemia. *INDIAN PEDIATRICS*. 2013;50.
21. Brigo F, Balter R, Marradi P, Ferlisi M, Zaccaron A, Fiaschi A, et al. Vincristine-related neuropathy versus acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol*. luglio 2012;27(7):867–74.
22. Vincristina [Internet]. Humanitas. [citato 4 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.humanitas.it/enciclopedia/principi-attivi/antineoplastici-antitumorali/vincristina/>
23. Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, Bernert G, Hackenberg A, Hufnagel M, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1 marzo 2020;25:5–16.
24. Karalok ZS, Taskin BD, Yanginlar ZB, Gurkas E, Guven A, Degerliyurt A, Unlu E, Kose G. Guillain-Barré syndrome in children: subtypes and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2018 Nov;34(11):2291-2297. doi: 10.1007/s00381-018-3856-0. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29948140.
25. Morell P, Quarles RH. The Myelin Sheath. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects* 6th edition [Internet]. Lippincott-Raven; 1999 [citato 12 settembre 2023]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27954/>
26. materiale universitario fornito dalla Professoressa Elena Bizzaro

27. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: clinical-electrophysiologic-ultrasound correlations. 4th ed. Elsevier; 2021.
28. materiale universitario fornito dalla Professoressa Florinda Ferreri
29. Tecnico di neurofisiopatologia, Tecnica di neurofisiopatologia | Atlante Delle Professioni [Internet]. [citato 12 settembre 2023]. Disponibile su: <https://www.atlantedelleprofessioni.it/professioni/tecnico-di-neurofisiopatologia-tecnica-di-neurofisiopatologia>
30. Profilo Professionale – AITN [Internet]. [citato 30 settembre 2023]. Disponibile su: <https://aitn.it/professione/profilo-professionale-del-tnfp/>
31. (PDF) F-waves: Neurophysiology and clinical value. ResearchGate [Internet]. [citato 8 ottobre 2023]; Disponibile su: https://www.researchgate.net/publication/8092464_F-waves_Neurophysiology_and_clinical_value
32. Jang Y, Choi JH, Chae JH, Lim BC, Kim SJ, Jung JH. Pediatric Miller Fisher Syndrome; Characteristic Presentation and Comparison with Adult Miller Fisher Syndrome. Journal of Clinical Medicine. dicembre 2020;9(12):3930.
33. Association Between A-Waves and Outcome in Pediatric Guillain-Barré Syndrome - PMC [Internet]. [citato 10 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9247251/>

6. RINGRAZIAMENTI

Desidero dedicare questo spazio per ringraziare tutte le persone che, con il loro supporto, mi hanno aiutato in questo percorso di crescita universitaria e professionale, senza le quali questa tesi non esisterebbe nemmeno.

Per prima cosa, vorrei ringraziare il mio relatore, il Professor Antonini Angelo, per la possibilità di scrivere questa tesi presso l'azienda Ospedaliera di Verona – Borgo Trento e la mia correlatrice, la Dottoressa Romito Silvia, per i suoi preziosi consigli e per la sua infinita disponibilità. Grazie per avermi fornito spunti fondamentali nella stesura di questo lavoro e per avermi indirizzato nei momenti di indecisione. Porgo i miei ringraziamenti al Professor Cantalupo Gaetano, per avermi fornito i dati necessari per la stesura di questa tesi.

La mia gratitudine va al Professor Grego e al mio tutor Ortolan Riccardo, per avermi guidato durante il mio tirocinio formativo e per aver arricchito le mie conoscenze.

Ringrazio tutti i miei Professori e il personale dell'azienda Ospedaliera di Padova e di Verona, che mi hanno guidato durante questi 3 anni. Porterò sempre con me il bagaglio culturale che mi avete trasmesso.

Non posso non ringraziare le due persone più importanti per me e che hanno enormemente influenzato il mio percorso educativo: i miei genitori. Grazie per avermi aiutato a superare i momenti più difficili, senza di voi non sarei mai potuta arrivare a questo importante traguardo!

Ringrazio i miei compagni, che mi hanno sempre motivato a dare il meglio, e che hanno condiviso con me gioie e dolori di questo percorso universitario. Un ringraziamento particolare al mio "fratellino" Lorenzo che mi ha accompagnato in tutti gli esami e a Erica, che mi ha accompagnato per tutto il percorso a Verona.

Grazie ai miei amici per essere stati sempre presenti durante questa ultima fase del mio percorso di studi. Grazie per aver ascoltato i miei sfoghi, grazie per tutti i momenti di spensieratezza.

Infine, dedico questa tesi a me stessa, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di superare le varie difficoltà ed arrivare fin qui.

"You learn as much about who you are and what you are made of from failing as you do from success, maybe more."