

# LE NEUROPATIE CUTANEE

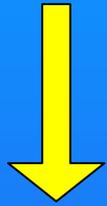
**Claudio Torresani**



**Clinica Dermatologica**  
**Università degli Studi di Parma**

# PREMESSE

Ambulatorio Dermatologia Allergologica



Ambulatorio Malattie Cutaneo-Mucose

Pazienti affetti da allodinie: Vulvodinia,  
Glossodinia, Tricodinia, Notalgia parestesica  
Allodinie Diffuse (**Fibromialgia**, Sindrome da  
Dolore Cronico Diffuso)

**Patologie riferibili a neuropatie periferiche.**

# PREMESSE

**Allodinia:** dolore per uno stimolo normalmente non doloroso. Manifestazione dolorosa legata a **neuropatia periferica**.

# PREMESSE

## Neuropatie periferiche...

Il termine “periferiche” si riferisce alla parte coinvolta del sistema nervoso. Se, però, ci riferiamo all’organo periferico maggiormente coinvolto, questo è costituito principalmente dalla cute.

**= NEUROPATIE CUTANEE**

Le NP sono fortemente caratterizzate  
dalla presenza di intenso dolore  
muscolare = sfera di competenza di  
Reumatologi (e Neurologi).

Tuttavia:

Oggi sappiamo che il dolore muscolare  
non è di tipo **infiammatorio** ma di tipo  
**spastico** (ipertono).

**Inoltre:**

- La contemporanea presenza di sintomi extra-muscolari,
- La presenza di patologie e sintomi cutanei,
- Il forte coinvolgimento cutaneo della neuropatia,

**Hanno, recentemente, spostato l'attenzione dalla muscolatura alla cute.**

**CWP and FM are outside the domain of rheumatology, and ... FM should not be considered as a rheumatologic condition...**

**Endresen G. K. M. Fibromyalgia: a rheumatologic diagnosis? Rheumatology Int. 27: 999-1004, 2007.**

# CUTE E NEUROPATIE

In caso di NP la cute è l'organo in assoluto più fortemente coinvolto. Le alterazioni sono innumerevoli:

Un aumento della espressione del sottotipo 2D del recettore *N*-methyl-d-aspartato (NMDA 2D)

Kim S.H. et Al. *J Rheumatol* 2006, 33: 785–788.

Modificazioni nella composizione amino acidica delle proteine del derma con una riduzione del collagene

Hibel-Madsen S. et Al. *Int J Tissue React* 2005, 27: 75–82

# CUTE E NEUROPATIE

Depositi consistenti di IgG nel derma e sulle pareti dei vasi (aumento di collagene III).

Wann H and Pierau F.K. *Z Rheumatol* 1998, 57: 8–13

Un aumentato numero di mastociti.

Enestrom S. et Al. *Scand J Rheumatol* 1997 ,26: 308–313.

Un aumento di Interleuchine IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (ritenuti indicatori di neuroflogosi).

Salemi S. et Al. *J Rheumatol* 2003, 30: 146–150.

# CUTE E NEUROPATIE

Fasci di fibre collagene disposti a manicotti attorno alle fibre nervose terminali.

Daklander A.L. and Siegel S.M *J Am Acad Dermatol* 2005, 53: 1027-1037

Cellule di Schwann in degenerazione balloniforme e assoni localizzati alla periferia di cellule di Schwann demielinizzate.

Kim S.H., Kim D. and Oh D. *Arthritis Rheum* 2006, 54:126.

**Di conseguenza, recentemente, anche  
la FMG è stata inquadrata tra le  
malattie da NP.**

**Is Fibromyalgia a Neuropathic Pain  
Syndrome?**

Rowbotham M.C. J Rheumatol;32 Suppl 75:38-40, 2005

**Fibromyalgia Is a Neuropathic Pain  
Syndrome.**

Martinez-Lavin M. J Rheumatol. 33:827-8, 2006

**FIBROMIALGIA:** sindrome dolorosa  
cronica caratterizzata da dolore neuropatico  
periferico.

**SINDROME DA DOLORE CRONICO  
DIFFUSO** (Chronic widespread pain  
syndrome)(CWP). Differisce dalla precedente  
in quanto non ne soddisfa i criteri diagnostici.  
Si tende a considerarla solo una variante.

**La FMG rappresenta, in assoluto, la Neuropatia Periferica più rappresentativa.**

**La FMG rappresenta il modello di tutte le neuropatie periferiche: sono presenti tutti i sintomi possibili.**

**1987** : l'American Medical Association (A.M.A.).  
riconosce la FMG come vera e propria entità  
nosologica

**1990**: l' American College of Rheumatology  
(A.C.R.) stabilisce i criteri diagnostici.

**1992**: il 2° Congresso Mondiale on myofascial Pain  
and Fibromyalgia stila la “Dichiarazione di  
Copenhagen” stabilendo definitivamente la FMG  
come una diagnosi precisa.

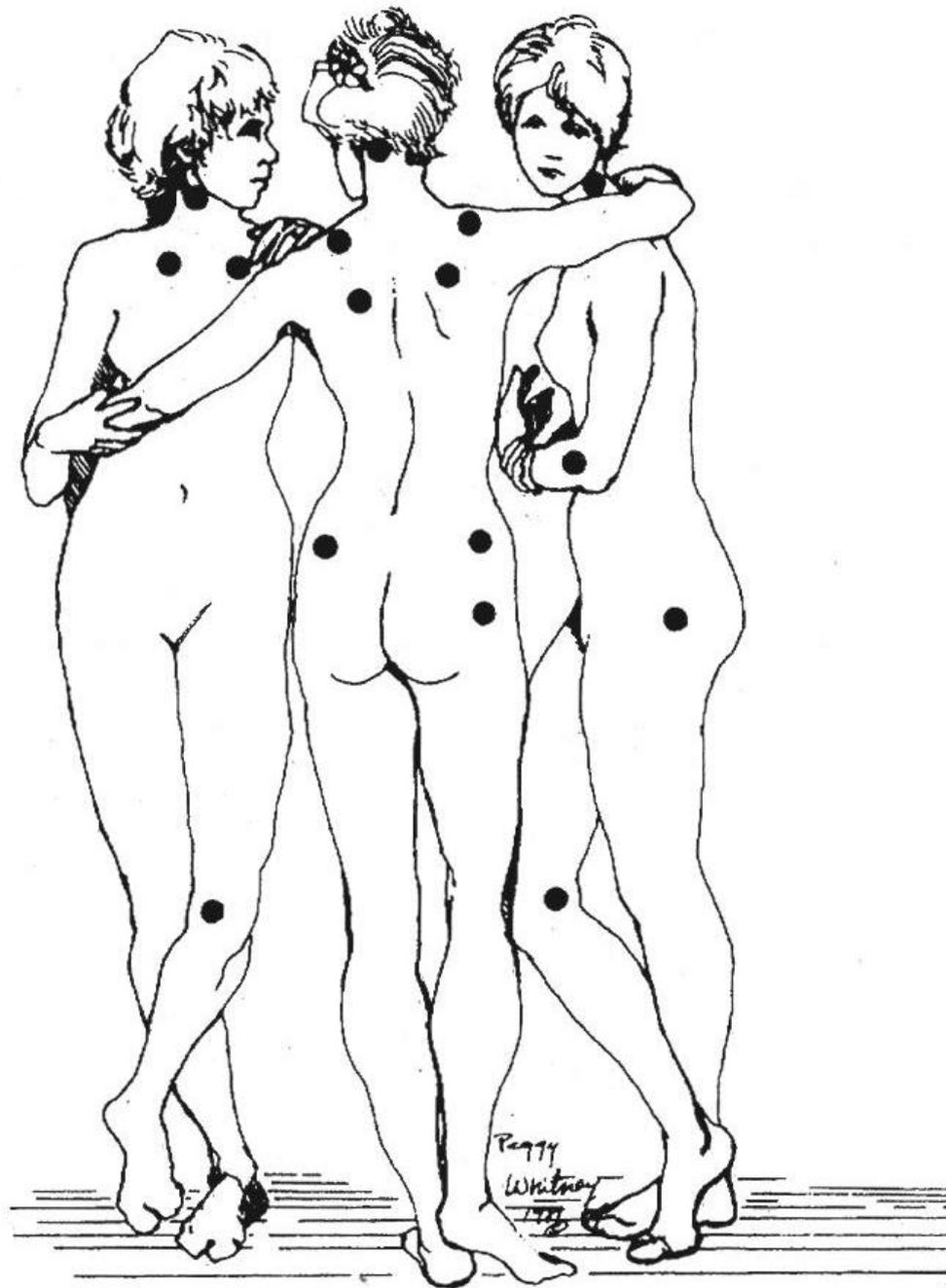
**2007**: La F.D.A autorizza il primo farmaco con  
indicazione specifica: trattamento della FMG

# **Fibromyalgia Syndrome**

## **Diagnostic Criteria**

**(American College of Rheumatology 1990)**

- 1. History of widespread pain has been present for at least three months.**
- 2. Pain in 11 of 18 tender point sites on digital palpation.**



# EPIDEMIOLOGIA

**...estimated 2-4% of the general population**

Wolfe F. J Musculoskel Pain 1:137, 1993.

**...affecting over 5% of the patients in a general medical practice**

Campbell SM et. Arthritis Rheum 26:817, 1983.

**... in a general female population the occurrence is 10,5 %**

Forseth KO, Gran JT. Scand J Rheumatol. 21:74-8, 1992.

Forseth KO, Gran JT. Clin Rheumatol. 12:23-7, 1993.

Forseth KO, Gran JT, Husby G. Br J Rheumatol. 36(12):1318-23, 1997.

..da sette a dieci milioni di americani  
soffrono di fibromialgia. Colpisce più  
frequentemente le donne con un rapporto  
f/m di 20:1. E' riscontrabile in tutti i gruppi  
di età, ma, nella maggiorparte dei pazienti i  
sintomi iniziano nella 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> decade.

Bennet R. A survey of symptoms and treatment of fibromyalgia.  
Curr Rheumatol Rep. 4:285, 2002.

Bennet RM. Fibromyalgia: the commonest cause of widespread  
pain. Compr Ther. 21:269-75, 1995.

# **FMG: EZIOLOGIA**

**Tutti i più recenti studi hanno escluso una causa psicogena della fibromialgia:**

**- i pazienti fibromialgici non hanno caratteristiche psicologiche comuni.**

**- i profili psicologici riscontrati sono sovrapponibili a quelli del resto della popolazione.**

# **FMG: EZIOLOGIA**

**A number of studies have established that FMS is neither a psychosomatic nor somatiform disorder and that when present, anxiety and depression are more likely to be the result than the cause of FMS.**

**Goldenberg DL. Psychological symptoms and psychiatric diagnosis in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 16(suppl 19): 127, 1989.**

# **FMG: EZIOLOGIA**

**Una ulteriore prova dell'origine organica della FMG è costituita dalla frequente familiarità. Viene ammessa una trasmissione genetica “a penetranza variabile”.**

**Pellegrino MJ et al. Familial occurrence of primary fibromyalgia. Arch Phys Med Rehab 70:61, 1989.**

# **FMG: EZIOLOGIA**

**PREDISPOSIZIONE GENETICA**

**+**

**FATTORI PRECIPITANTI**

# FATTORI PRECIPITANTI

**Traumi, infezioni, rumore, stress, carenza di sonno.....**

**Hauri P, Hawkins DR. Electroenceph Clin Neurophysiol. 34:233, 1973.**

**Campbell SM et al. Arthritis Rheum 26:817, 1983.**

**Moldofsky HD et al. Psychosom Med. 37:341, 1975**

**Moldofsky HD. J Musculoskel Pain 1(3/4):49, 1993.**

# **DISTURBI DEL SONNO**

**Fattore precipitante ma anche sintomo  
caratteristico**

**Diminuzione delle bande EEG a bassa  
frequenza (delta e thêta) e un aumento  
delle bande ad alta frequenza (alpha,  
sigma e bêta).**

**Hauri P et al. Electroenceph Clin Neurophysiol. 4:233, 1973.**

**Moldofsky HD et al. Psychosom Med. 37:341, 1975.**

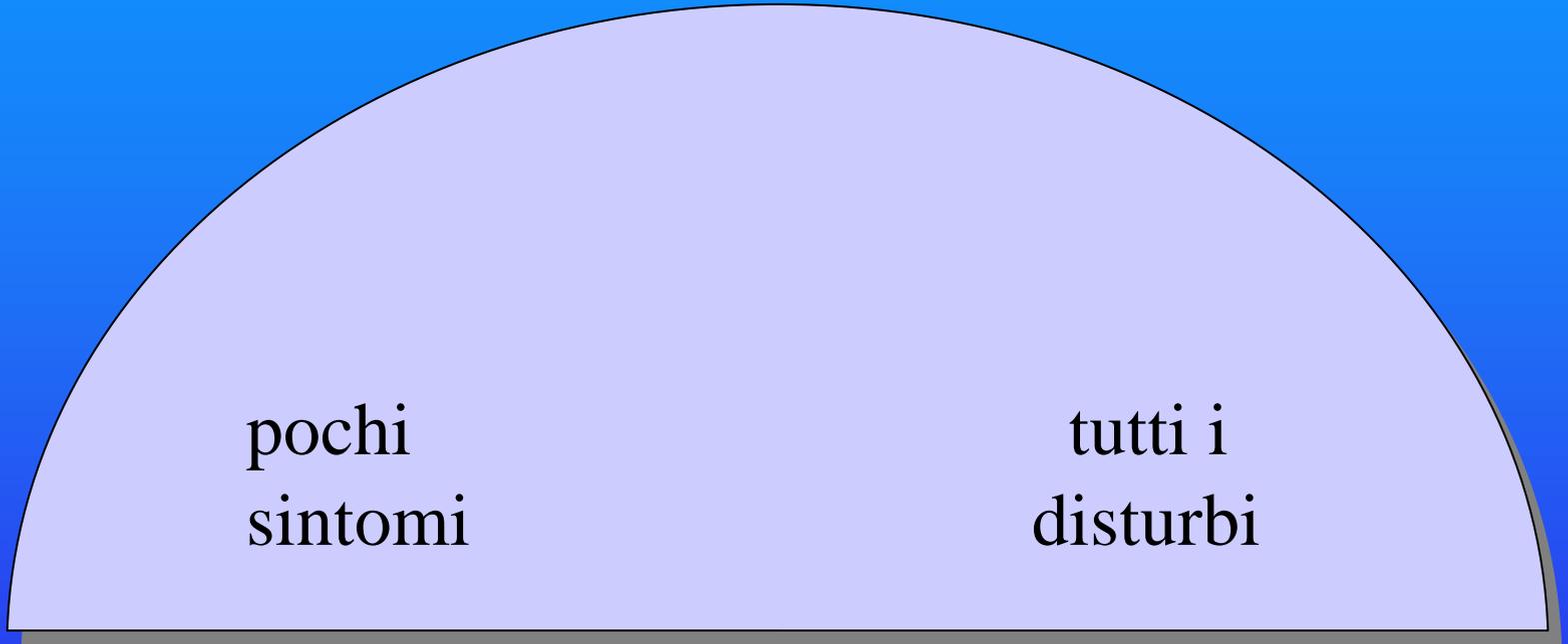
**Branco J, Atalaia A, Paiva T. J Rheumatol. 21:1113, 1994.**

# TURBE DEL SONNO

**Il paziente si addormenta subito ma ha un sonno superficiale e tende a svegliarsi una o più volte nel corso della notte (spesso con lo stimolo della minzione). In molti casi si verifica un risveglio precoce il mattino “molto prima che suoni la sveglia”.**

**Moldofsky HD. J Musculoskel Pain 1(3/4):49, 1993.**

# La FMG costituisce uno spettro continuo di condizioni cliniche:



**More pain, more tender points: is fibromyalgia just one end of a continuous spectrum?**

**Croft P et al. Ann Rheum Dis. 55:482-5, 1996.**

# FMG: SINTOMI

**Sintomi cardinali** ( diagnostici)

**Sintomi caratteristici** (oltre 75% dei pz)

**Sintomi frequenti** (50-75% dei pz)

**Sintomi infrequenti** (meno del 50%)

# FMG: SINTOMI

La FMG è caratterizzata da un complesso di sintomi che presi singolarmente risultano poco significativi: diventano estremamente significativi e diagnostici quando si riscontrano tutti insieme.

# **SINTOMI CARDINALI (DIAGNOSTICI)**

- 1. Dolorabilità diffusa da almeno tre mesi.**
- 2. Presenza di dolore alla palpazione digitale su almeno 11 dei 18 “tender points” bilaterali**

# **SINTOMI CARATTERISTICI**

**(presenti in oltre il 75% dei pazienti)**

- disturbi del sonno (sonno notturno superficiale, non ristoratore)**
- sensazione di stanchezza e malessere**
- rigidità mattutina (collo e spalle)**
- dolore alla colonna (tratto cervicale e lombo-sacrale)**

# **SINTOMI FREQUENTI**

**(tra il 50% e il 75% dei pazienti)**

- **parestesie**
- **cefalea**
- **colon irritabile**
- **ansia e/o depressione**
- **“urgenza urinaria”**
- **bruciore urinario**
- **acrocianosi**

# SINTOMI FREQUENTI (2)

- **dermografismo**
- **dismenorrea**
- **“sintomi di secchezza” (sindrome di Sjögren, sindrome sicca)**
- **difficoltà respiratoria (peso al petto)**
- **fenomeno di Raynaud**

# **SINTOMI INFREQUENTI**

**(meno del 50% dei pazienti)**

- cistiti ricorrenti (cistite interstiziale)**
- febbre, spesso vespertina**
- palpitazioni**
- fitte dolorose alla muscolatura del tronco**
- senso di peso al basso ventre**
- senso di oppressione alla gola, allo sterno**
- vertigini**

# SINTOMI INFREQUENTI (2)

- “chiodo coccigeo”
- bruciore anale
- bruciore al cavo orale (BMS)
- dolorabilità, senso di peso o gonfiore gambe (rest leg syndrome)
- **vulvodinia/vestibolodinia**
- orticaria/eritema polimorfo
- sindrome di Stevens-Johnson
- intolleranza a farmaci ed a alimenti (multiple chemicals hypersensitivity)

# **FMG e SISTEMA IMMUNE**

**Nella FMG il riscontro di patologie autoimmuni è molto frequente.**

**Le più frequenti:**

**Tiroidite di Hashimoto,**

**Diabete tipo 2**

**L.E.S.**

**“Dopo rivalutazione furono riconosciuti in 9 pazienti (su 11) i criteri specifici di malattie auto-immuni, tra cui artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, spondiloartrite, tiroidite di Hashimoto.”**

**Andrea Kerschbaumer et al. Fibromyalgia may mask onset of autoimmune diseases. Eur J Pain. 7:295, 2003**

**“La Fibromialgia è comune nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico. La conoscenza della associazione tra LES e FMG è importante per ogni medico che tratti pazienti affetti da L.E.S.”**

**Buskila D. et al. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. Clin Rev Allergy Immunol. 2003 Aug;25(1):25-8.**

# **FMG e SISTEMA IMMUNE**

**Vari studi hanno attribuito un ruolo patogenetico:**

- alla produzione di autoanticorpi**
- a deficit T linfocitari**
- alla alterata produzione di citochine**

# **FMG: autoanticorpi**

**Immunofluorescent detection of IgG at the dermal-epidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome.**

Caro XJ. Arthritis Rheum. 27:1174-9, 1984

**Immunoglobulin-G deposits at the dermal-epidermal junction in secondary (traumatic) fibromyalgia syndrome.**

Surda CD. Clin Exp Rheumatol. 2:195, 1984

# FMG: autoanticorpi

**Paz con FMG presentano ANA-positività in oltre un terzo dei casi...**

**Al-Allaf AW et al. Clin Rheumatol. 2002;21:472-7.**

**...tanto che alcuni studi hanno proposto autoanticorpi specifici di FMG (anti-68/48 kDa; anti-polimero)**

**Nishikai M. et al. Rheumatology. 2001 Jul;40:806-10.**

**Jensen B. et al. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:227-9**

# FMG: cellule T

**Nella FMG sono stati dimostrati vari difetti a carico della funzionalità T cellulare.**

**- una ridotta risposta T cellulare ai mitogeni.**

Shanklin D. R. et al. *Exp Mol Path* 2000;69:102

**- una riduzione della popolazione T che esprime i markers di attivazione CD69 e CD25**

Hernanz W. et al. *J Rheumatol*. 1994 Nov;21:2122-4.

# FMG: citochine

“Molti dei sintomi della FMG possono essere causati dall’aumento, indotto dal sonno anomalo, di alcune citochine, come l’Interleuchina-2, elevata nei pazienti con FMG, che causa sintomi simili se somministrata endovena.”

Wallace DJ. et al. In: *Advances in Pain Research and Therapy*, JR Friction and E Awad, eds., 17: 227-287, 1990.

# **FMG: citochine**

**Le Citochine giocano un ruolo etiopatogenetico nella fibromialgia: ipotesi e studio pilota.**

Wallace D.J. et al. *Rheumatology* 7:743-9, 2001.

**Alterata secrezione di Interleuchina-2 in pazienti con Fibromialgia.**

Hader N et al. *Arthritis Rheum* 34:866-72, 1991.

# **FMG: citochine**

**I livelli serici di IL-6 e IL-8 sono significativamente alti nei pz con FMG: viene ipotizzato un ruolo patogenetico.**

**DeLeo JA J Interferon Cytokine Res. 16:695-700, 1996.**

**Interleukina-8 quale mediatore del dolore neuropatico.**

**Cunha F.Q. et al. British Journal of Pharmacology 104:765-767, 1991.**

**NOSTRO STUDIO:**

# **ORTICARIA CRONICA E NEUROPATIE PERIFERICHE**

## **PREMESSE**

**Osservazione personale: i pazienti  
neuropatici presentano spesso  
Dermografismo Sintomatico, Orticaria  
fisica e Orticaria Cronica (OC)**

**Letteratura: Nei pazienti neuropatici è stata dimostrata una aumentata risposta infiammatoria da riflesso assonico per stimolo meccanico o chimico e una bassa soglia per lo sviluppo di eritema indotto da capsaicina.**

G.O. Littlejohn, C. Weinstein and R.D. Helme, *J Rheumatol* 14: 1022–1025, 1987.

**I pazienti affetti da FMG sviluppano  
facilmente Orticaria Cronica ?**

**Primo studio:**

**“Orticaria Cronica: nella maggior parte  
dei casi i pazienti sono affetti da  
Fibromialgia.”**

**Coinvolti: 126 pazienti (86 femmine e 40 maschi)**

# RISULTATI

**89 pazienti su 126 (70,63 %) erano affetti da FMG.**

**contro una prevalenza attesa del 2.22%.**

**Prevalenza della FMG nella popolazione italiana:  
2.22% (CI: 1.36-3.19).**

**Galaffi F et Al. Marche Pain Prevalence Investigation Group. Clin Exp Rheumatol. 23:819-28, 2005.**

# RISULTATI

Nella maggior parte dei casi la FMG era **misconosciuta**. (Solo 15 pazienti avevano una precedente diagnosi di FMG: nei restanti 74 la diagnosi di FMG è stata posta per la prima volta da noi).

In tutti i casi i **sintomi di FMG** avevano **preceduto**, anche di molto, ( $15,4$  anni  $\pm 7,3$ ) **l'insorgenza dell'OC** ( $8,3$  mesi  $\pm 2,4$ ).

# RISULTATI

**La FMG si caratterizza per l'alta incidenza di patologie autoimmuni (Tiroidite di Hashimoto)**

*Al-Allaf AW et al. Clin Rheumatol. 2002;21:472-7.*

*Nishikai M. et al. Rheumatology. 2001 Jul;40:806-10.*

*Jensen B. et al. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:227-9*

**Ma anche l'OC (OCIA) si caratterizza per l'alto numero di patologie autoimmuni concomitanti.**

# **IPOTESI**

**La FMG sottostante potrebbe spiegare:**

**Sia l'insorgenza di OCIA (quale uno dei tanti disordini autoimmuni che caratterizzano i soggetti neuropatici)**

**Sia la presenza di altre patologie autoimmuni, associate alla OCIA, ma innescate dalla sottostante FMG.**

Ulteriore studio:

“Incidenza di Orticaria Cronica in  
pazienti affetti da Neuropatie Periferiche”

Coinvolti: 86 pazienti (57 femmine e 29 maschi)

I pazienti sono stati sottoposti a test somato-  
sensoriali clinici e test quantitativi sensoriali  
secondo le “**EFNS guidelines on neuropathic pain  
assessment**” per verificare la presenza di NP.

G. Cruccu, P. Anand, N. Attal, L. Garcia-Larrea, M. Haanpa, E. Jørum, J. Serra  
and T. S. Jensen. European Journal of Neurology 11: 153–162, 2004.

# RISULTATI

**58 pazienti** (45 femmine e 13 maschi) **su 86**, pari a **67,44 %** dei pazienti erano affetti da NP.

Il dato conferma il precedente studio sull'alta incidenza di NP (non solo FMG) nei pazienti affetti dalla OC.

Tuttavia, fino a qui, non era stato affatto chiarito se la NP rappresentava la causa dell'OC o se si trattava solo di comorbidità.

**Ulteriore studio:**

**“ORTICARIA CRONICA IN CORSO  
DI FIBROMIALGIA: PROPOSTA  
TERAPEUTICA”**

Lo studio si è proposto di trattare i pazienti  
con una terapia specifica per le NP (Nervine  
minfluente sull’Orticaria) e verificare come si  
comportavano i sintomi della coesistente OC.

# PAZIENTI E METODI

**Durata del trattamento:** 12 settimane.

**Follow-up:** 6 mesi.

**Pazienti:** 106 pazienti (79 femmine e 27

maschi) di età media pari a  $38,2 \pm 14,8$  anni.

## **Criteri di inclusione:**

Anamnesi specifica per OC

Questionario orientato per OC

Indagini emato-chimiche e strumentali in uso per l'OC

negativi

## **Criteri di esclusione:**

pazienti con possibile causa di orticaria

pazienti con sindrome depressiva

pazienti in terapia con sedativi

# Gruppo di controllo

Un gruppo di controllo omogeneo, composto di 100 pazienti con OCI ma senza NP è stato costituito. Tutti i pazienti hanno effettuato lo stesso protocollo terapeutico per lo stesso periodo di tempo.

# PROTOCOLLO TERAPEUTICO

È stato scelto un protocollo semplice e standardizzato, uguale per tutti, che escludeva farmaci con possibile effetto sull'OC (come sedativi ed antidepressivi).

## Gabapentina + Baclofen

**Gabapentina:** a partire da 100 mg/die con incrementi di 100 mg/settimana per 12 settimane (fino a scomparsa della neuropatia).

**Baclofen:** 15-20 mg/die per 12 settimane.

# PROTOCOLLO TERAPEUTICO

I pazienti che hanno avuto la necessità di assumere un miorilassante ad effetto sedativo o un antidepressivo (depressi non riconosciuti inizialmente) **sono usciti dallo studio.**

# RISULTATI

28 pazienti sono usciti dallo studio.

In tutti i pazienti che hanno portato a termine lo studio ( $106 - 28 = 78$ ) si è avuta una **graduale riduzione delle manifestazioni pomfoidi fino a completa remissione.**

In tutti i pazienti la risoluzione dell'OC è proceduta in modo **sincrono** rispetto al miglioramento della FMG.

# RISULTATI

**Gruppo di controllo: Risposta statisticamente non significativa. Solo 4 casi hanno manifestato una modesta risposta. In nessun caso si è avuto risoluzione del quadro cutaneo.**

# RISULTATI

A nostro parere, la risoluzione dell'OC  
trattando la concomitante NP, dimostra  
come la sottostante NP sia la causa  
dell'OC.

I nostri dati sono **facilmente verificabili** e  
suggeriscono di includere, nei protocolli  
terapeutici per l'OC, anche una terapia  
per una possibile, concomitante, NP.

# Ulteriore studio (in corso):

**Scopo:** verificare se le sedi affette da OC e quelle affette da NP coincidono.

## Pazienti e Metodi:

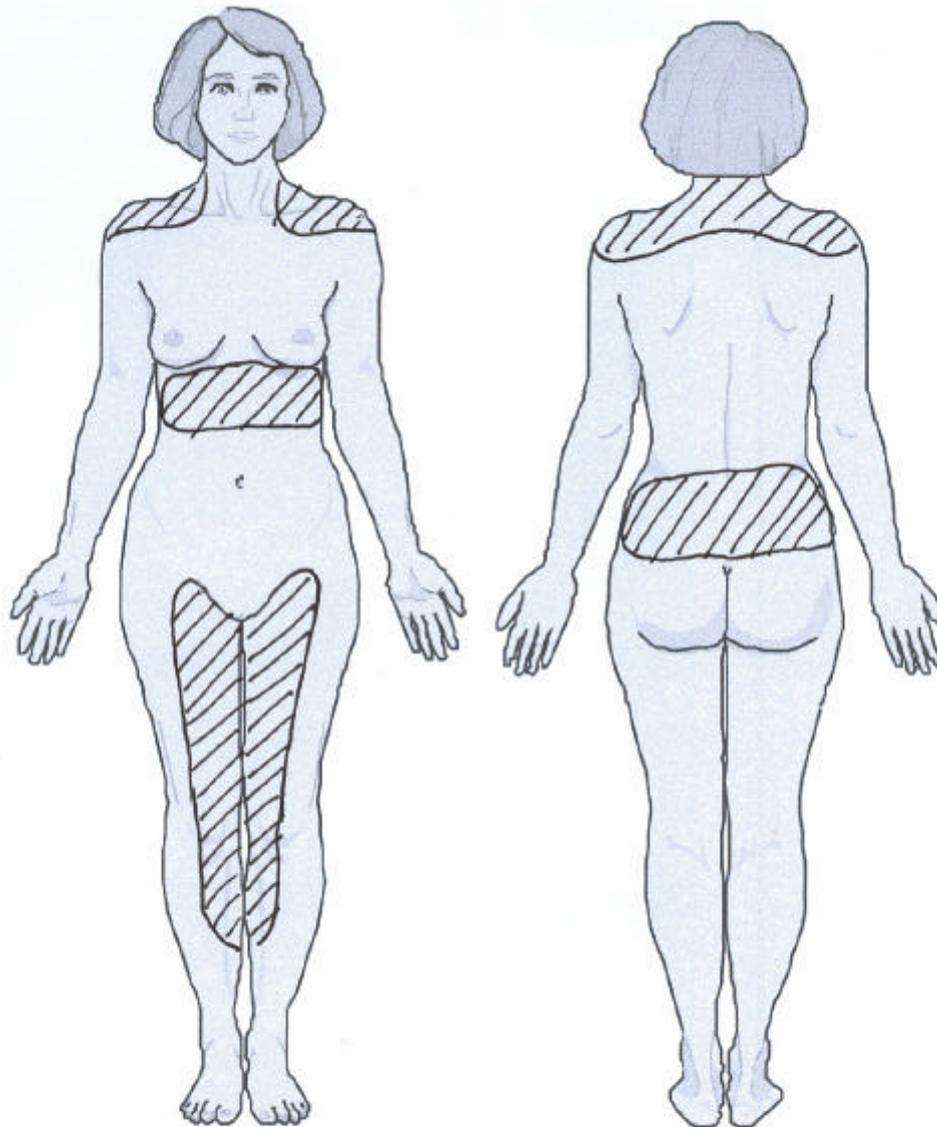
**Paziente:** Delimitazione su una sagoma (schema corporeo) delle sedi in cui si manifesta l'OC da parte dei pazienti.

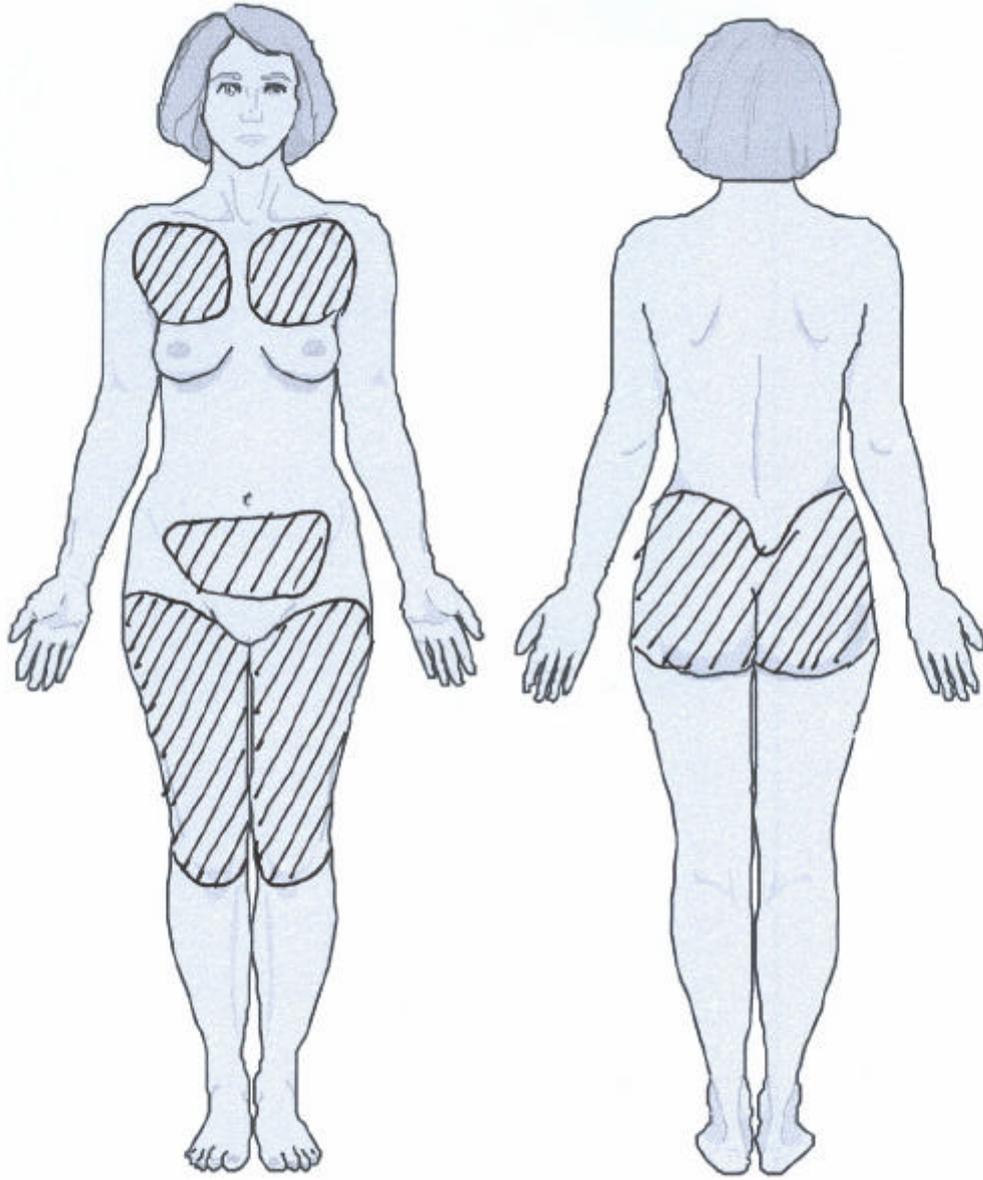
**Sperimentatore:** Delimitazione delle aree affette da NP, dopo valutazione neurosensoriale, su una sagoma identica (cieco).

# RISULTATI PRELIMINARI (82 pazienti)

Le due mappe coincidono con una frequenza superiore al **95 %**.

In altre parole: le sedi in cui si manifesta l'OC sono le stesse coinvolte dalla NP.





# **IPOTESI PATOGENETICA (1)**

**Una prima possibile ipotesi patogenetica è legata al fatto che circa un terzo dei pazienti affetti da NP/FMG presenta auto-anticorpi.**

**Al-Allaf AW et al. Clin Rheumatol. 2002;21:472-7.**

**Nishikai M. et al. Rheumatology. 2001 Jul;40:806-10.**

**Jensen B. et al. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:227-9**

**È possibile che alcuni di questi pazienti producano auto-anticorpi anti-IgE o anti-FcεRI dimostrati nei pazienti affetti da OCIA**

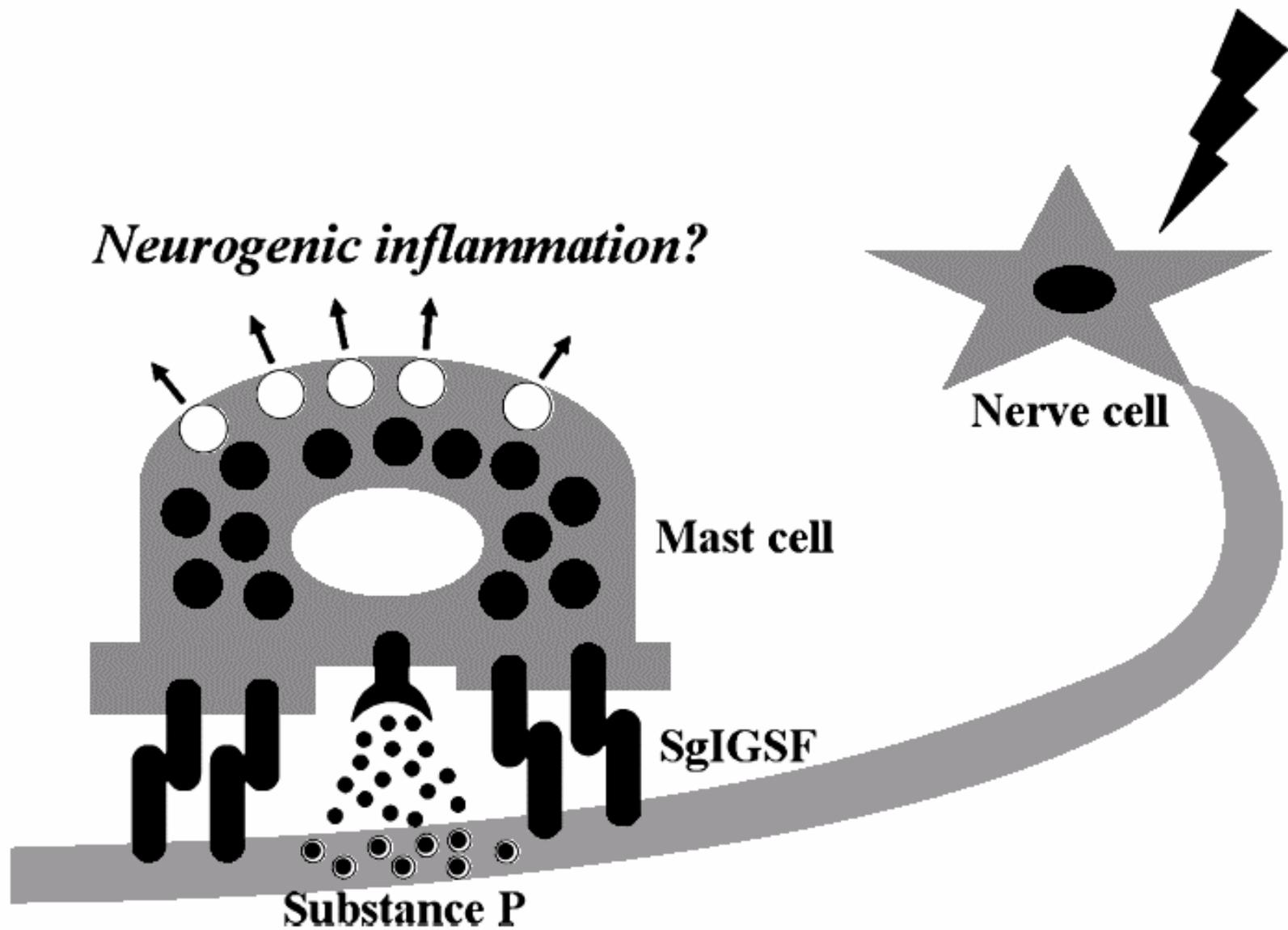
# **IPOTESI PATOGENETICA**

**I mastociti sembrano rappresentare le cellule chiave di entrambe le patologie.**

**Il mastocita è la cellula chiave della OC.**

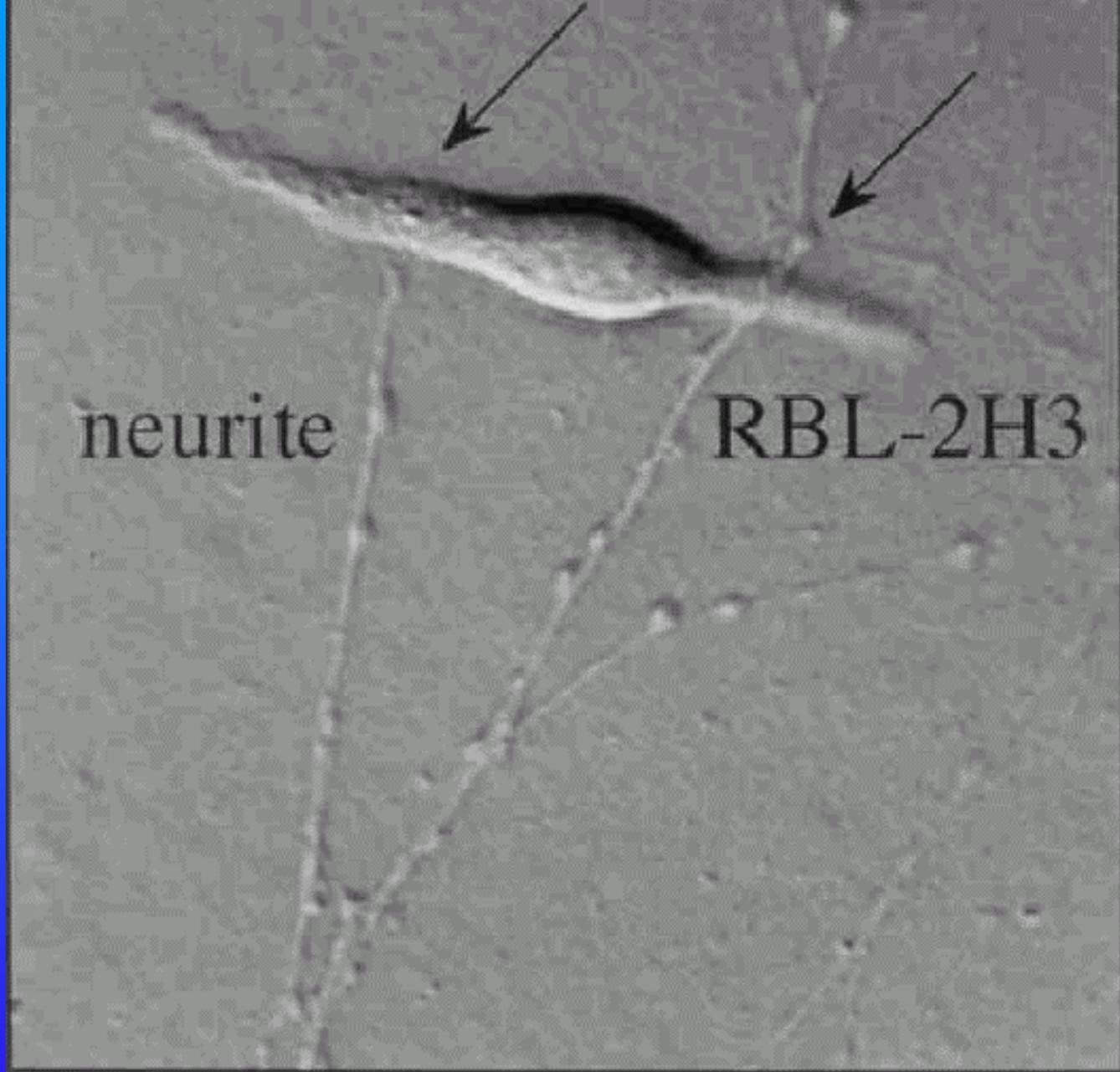
**Il mastocita è anche la cellula chiave delle neuroflogosi delle NP nelle quali la fibra nervosa attiva il mastocita, il quale si degranula e dà inizio alla cascata infiammatoria.**

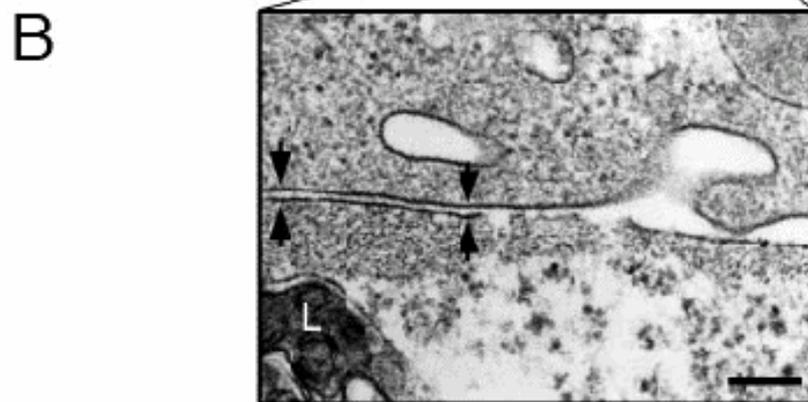
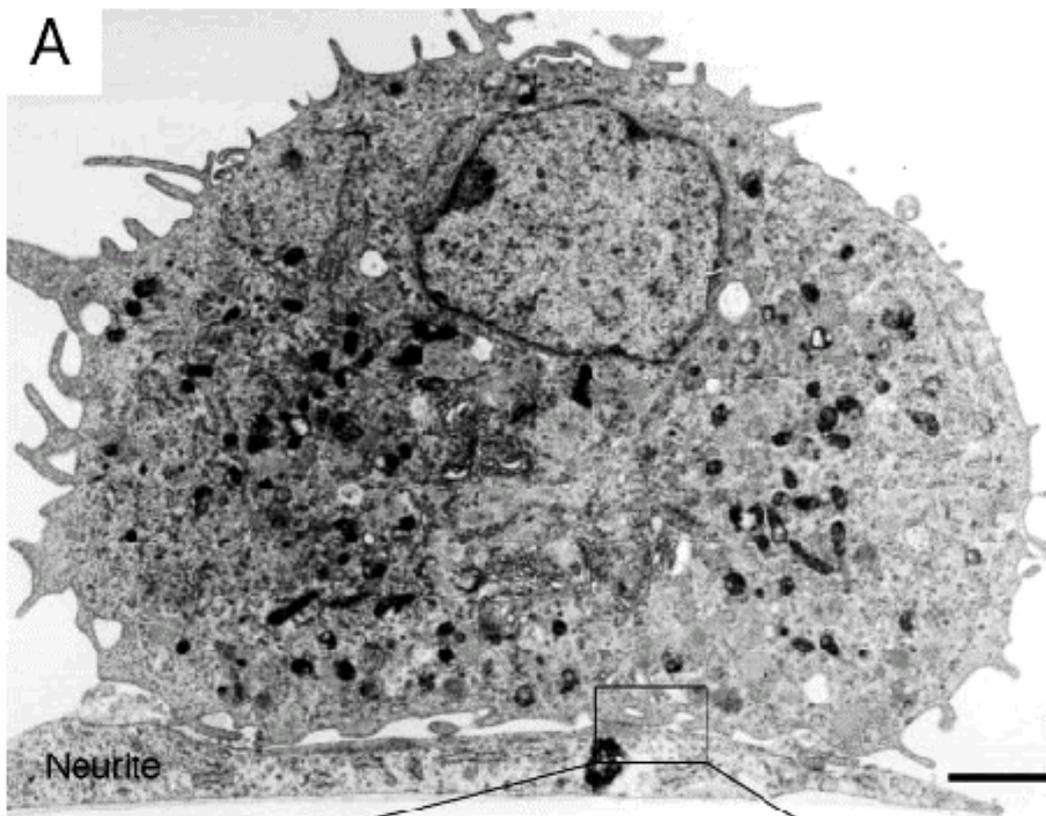
**Bridges D., Thompson S.W. and Rice A.S. Mechanisms of neuropathic pain, Br. J. Anaesth. 87: 12-26, 2001.**



Tra nervo e mastocita si realizza un legame strettissimo, cementato da specifiche molecole di adesione, come la “synaptic cell adhesion molecule” (SynCAM), espressa da entrambe le cellule, che, mediante un legame omofilo, garantisce lo stretto contatto e la comunicazione funzionale tra le due cellule.

Muruno T et Al. *The Journal of Immunology*, 174: 6934–6942, 2005.





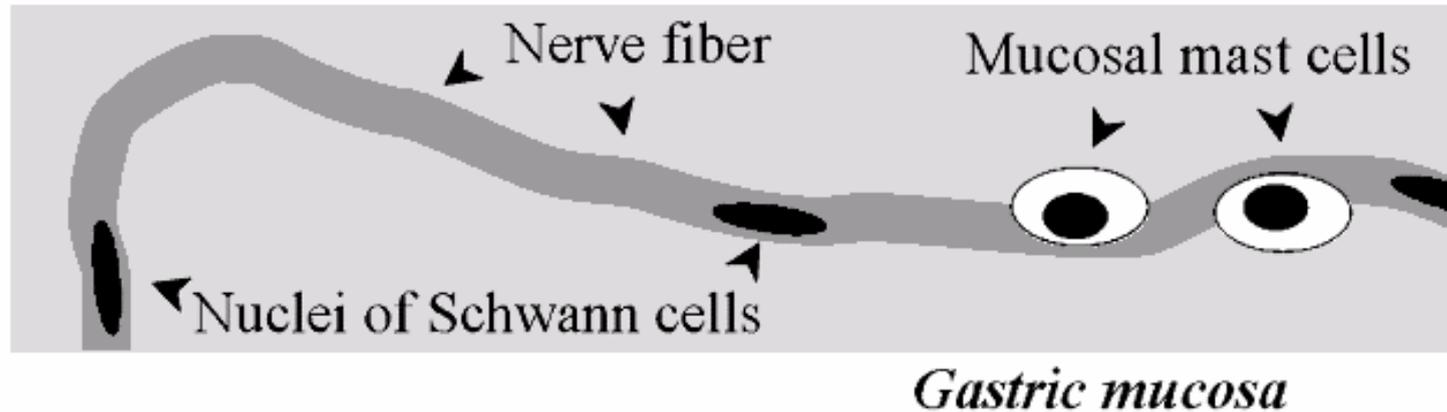
È stato ben dimostrato come tra la fibra nervosa e la mastocita si realizzi uno scambio bidirezionale: il nervo influenza la mastocita e viceversa.

Ad esempio, la Sostanza P, rilasciata dalla fibra nervosa, agisce sui recettori neurochinina-1 (NK-1) espressi dal mastocita, mentre i mediatori mastocitari come le proteasi (triptasi, ecc.) e l'istamina, agiscono sui recettori proteinasasi-attivati 1 e 2 delle fibre nervose.

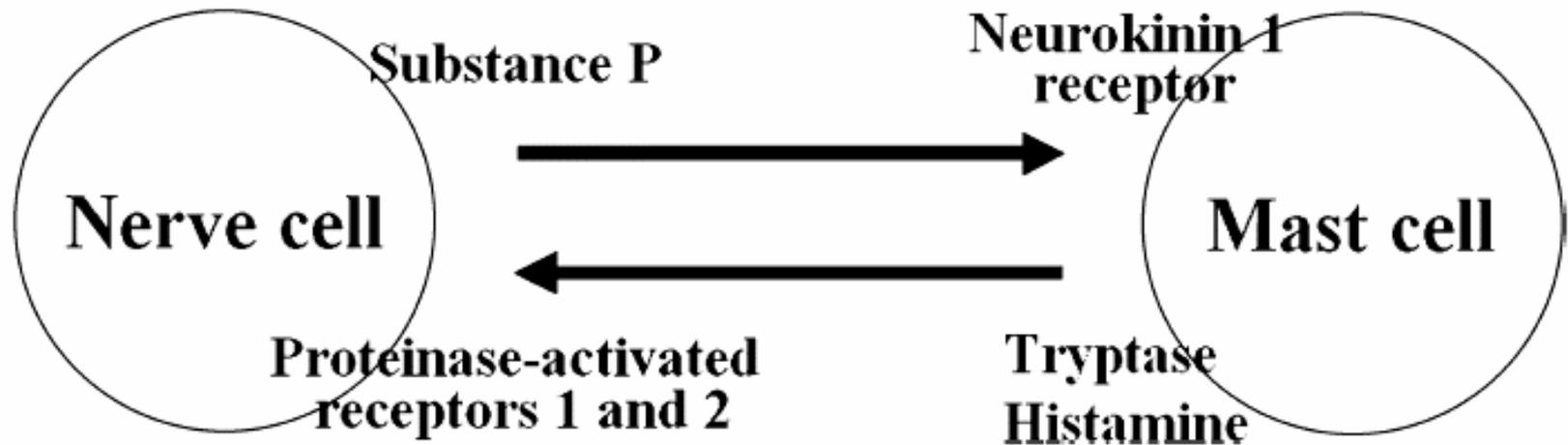
Mizuki R. et Al. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24: 291—294

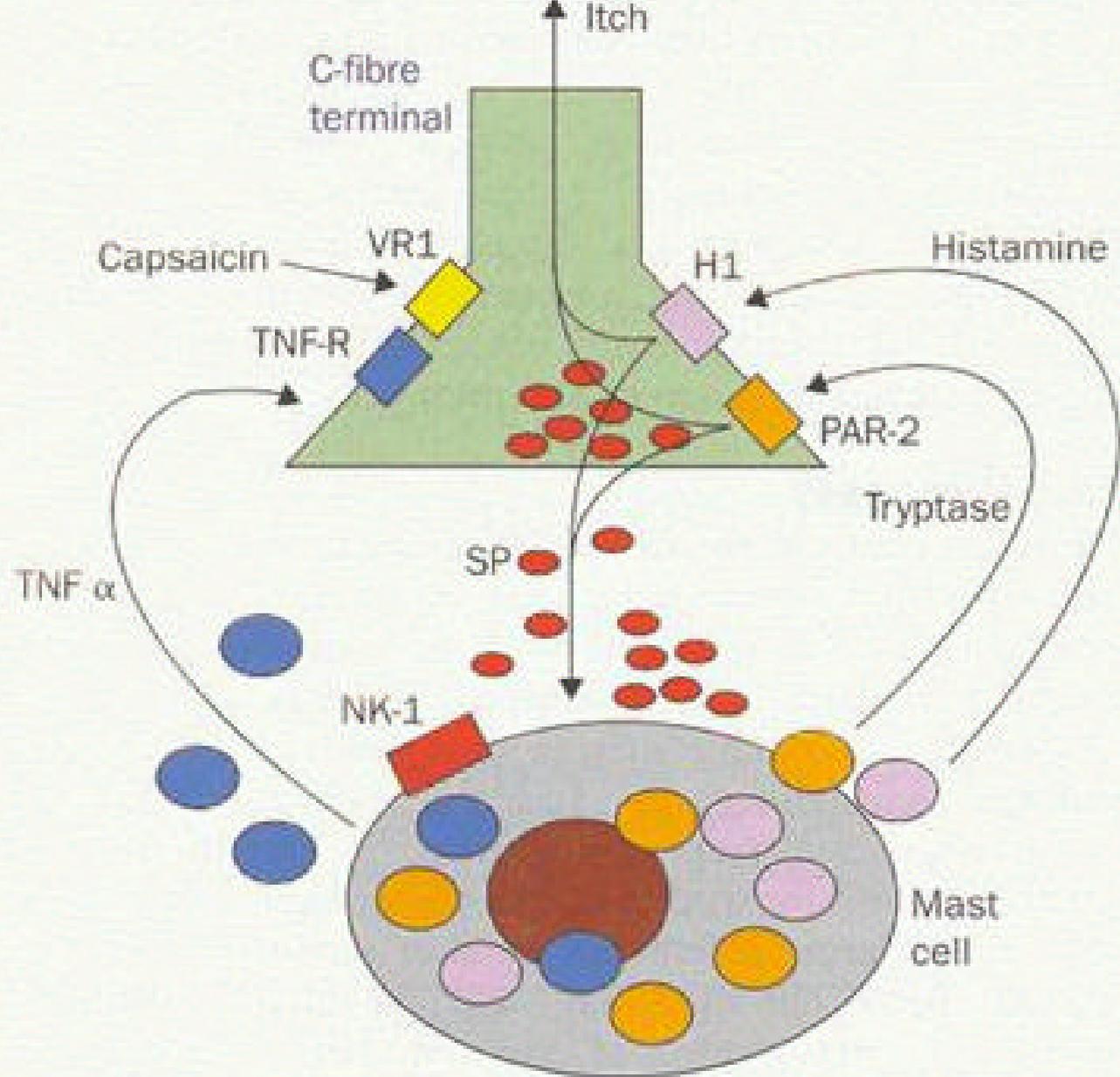
Ueda A. et Al. *J Pharmacol Sci* 2006,102:1 –5

## Anatomical



## Functional





**Cross-talk between cutaneous afferent C neuron terminals and dermal mast cells**

**La flogosi del nervo porta come conseguenza ad una attivazione delle mastociti con degranulazione e rilascio dei mediatori mastocitari.**

**Zunxia Z., et al. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. Pain 2003, 105:467-479.**

**Akihiko Ito and Junko Oonuma. Direct Interaction Between Nerve and Mast Cells Mediated by the SgIGSF/SynCAM Adhesion Molecule. J Pharmacol Sci 2006, 102, 1 –5.**

# **IPOTESI PATOGENETICA**

**L'attivazione e la degranulazione dei mastociti indotta dalla fibra nervosa infiammatoria può spiegare in modo plausibile l'insorgenza di OC neuro-indotta.**

**Moalema G. and Tracey D.J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. Brain Research Reviews 51,: 240-264, 2006.**

# NEUROPATIE E CUTE

Ultimamente, l'interesse per la cute da parte di chi si occupa di neuropatie periferiche (Neurologi) è diventato di grande attualità....

# CUTE E NEUROPATIE

In corso di NP, recentemente, la biopsia cutanea è diventata il metodo diagnostico ritenuto più affidabile (Golden standard).

**Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy.**

Periquet MI et Al. Neurology 10;53(8):1641-7, 1999.

**Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy.**

Holland N.R. et al. Neurology 48:708-11, 1997.

**Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy.**

Umapathi T et Al. *Muscles and Nerve* 35: 591 – 598, 2007

**Skin biopsy findings: Implications for the pathophysiology of fibromyalgia**

Seong-Ho K. *Medical Hypotheses*. 69:141-4, 2007

**Recent developments in the management of peripheral neuropathy using skin biopsy.**

Lauria G. *Rev Neurol*. 163:1266-70, 2007

Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia-preliminary study.

Kim SH et Al. Clin Rheumatol. Clin Rheumatol, 27; 219-223, 2008.

Photodamage to the cutaneous sensory nerves: role in photoaging and carcinogenesis of the skin?

Franz J. Legat and Peter Wolf. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5: 170 – 176, 2006.

Fino alla elaborazione di specifiche linee guida (immuno-marcatore mediante anti-PGP 9.5 ):

EFNS guidelines on the use of **skin biopsy** in the diagnosis of peripheral neuropathy

Lauriaa G. et Al. European Journal of Neurology 12: 747-758, 2005.

Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies.

Vlcková-Moravcová E. et al. Muscle Nerve 37:50-60, **2008**

Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy.

Lauria G, Devigili G. **Nature Clinical Practice Neurology**, 3:546-57, 2007.

Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy.

Sommer C, Lauria G. **The Lancet Neurology** 6:632-642, 2007

Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy.

Lauria G, Lombardi R. **BMJ**. 334:1159-62, 2007.

**Nello stesso tempo aumentano le segnalazioni  
di patologie dermatologiche associate a NP.**

**“La Fibromialgia presenta una alta prevalenza nei  
pazienti con lupus eritematoso sistemico (9 pz su  
30).”**

**Grafe A et al. Fibromyalgia in lupus erythematosus. Acta Derm  
Venereol. 79:62-4, 1999.**

**“Prevalenza e caratteri clinici della Fibromialgia  
nel Lupus Eritematoso Sistemico e nella Sindrome  
di Sjogren.”**

**Costuni P, Botsios C, Sfriso P, Bertagnin A, Cozzi F, Doria A  
Codesco S. Minerva Med. 93:203-9, 2002.**

The prevalence of fibromyalgia among  
patients with **psoriasis**.

Thune PO. Acta Derm Venereol. 2005;85(1):33-7.

Symptoms of **Raynaud's syndrome** in patients  
with fibromyalgia.

Bennett R.R. et Al. Arthritis Rheum. 1991 Mar;34:264-9

# Peripheral neuropathy associated with **nodular prurigo**

A. Bharati and N. J. E. Wilson Clinical and Experimental  
Dermatology 32: 67-70, 2007.

# Peripheral nervous system involvement in patients with **Behçet disease.**

Atasov HT et Al. Neurologist. 13:225-30, 2007.

# Approach to **Vasculitic Neuropathies.**

Lacomis D., Zivkovic SA. J Clin Neuromuscul Dis. 2007  
Sep;9(1):265-276.

# Manifestazioni dermatologiche legate a NP (Dimostrate o sospettate)

**ORTICARIE** (fisica, cronica)

**DERMOGRAFISMO SINTOMATICO**

**ERITEMA MULTIFORME** (S.-J.- Lyell)

**ERITEMA NODOSO**

**ROSACEA NEUROPATICA**

**PRURIGO NODULAERE**

**PRURITO SINE MATERIA**

**DISESTESIE/PARESTESIE**

**NEURODERMATITE (LSC)**

# Manifestazioni dermatologiche legate a NP (2)

- ACROCIANOSI, LIVEDO
- SINDROME DI RAYNAUD
- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
- M. DI SJOGREN, SINDROME SICCA
- CONNETTIVITI AUTOIMMUNI
- VITILIGINE
- AFTOSI RECIDIVANTE (orale, genitale)
- M. DI BEHCET
- ALOPECIA AREATA (totale, universale)
- HSV RECIDIVANTE

..Per non parlare delle neuropatie di stretta competenza dermatologica:

**Nevralgia post-erpetica,**

**Notalgia parestesica,**

**Allodinie, ecc., ecc.**

**Probabilmente, nei prossimi tempi, la**

**Dermatologia dovrà sempre più**

**misurarsi con problematiche legate**

**alle NP.**

**E' auspicabile che la Dermatologia possieda le necessarie competenze, professionalità ed energie per sostenere anche questa nuova sfida.**