



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Neuroscienze Umane  
Unità di Malattie Neuromuscolari

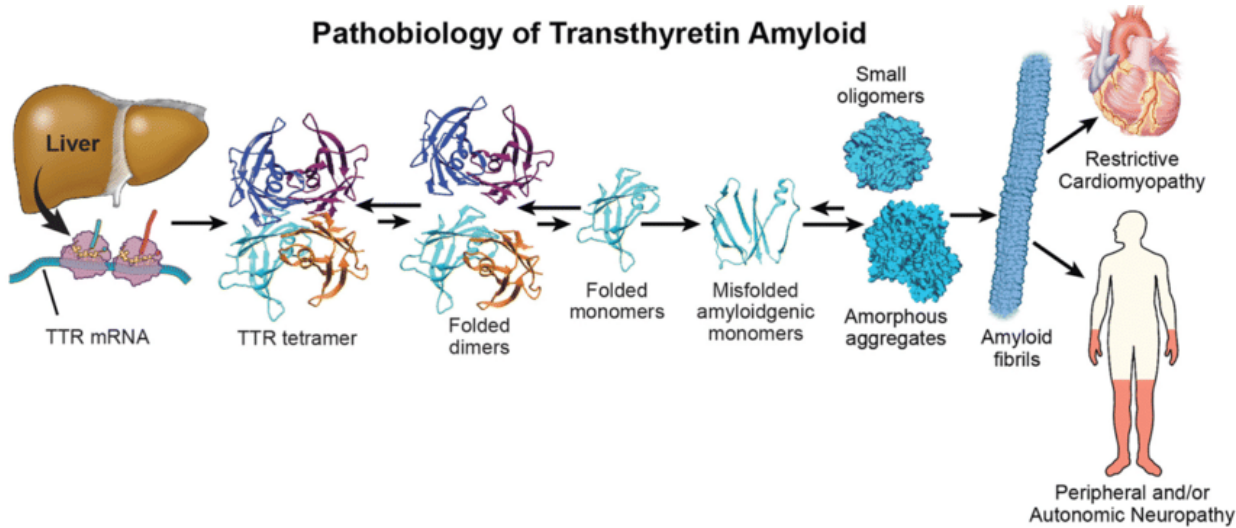
Valutazione funzionale e morfometrica del danno delle piccole  
fibre nella polineuropatia amiloide familiare da transtiretina.  
La controversa relazione tra sintomi correlati alle piccole fibre e  
risultati dei test diagnostici.

---

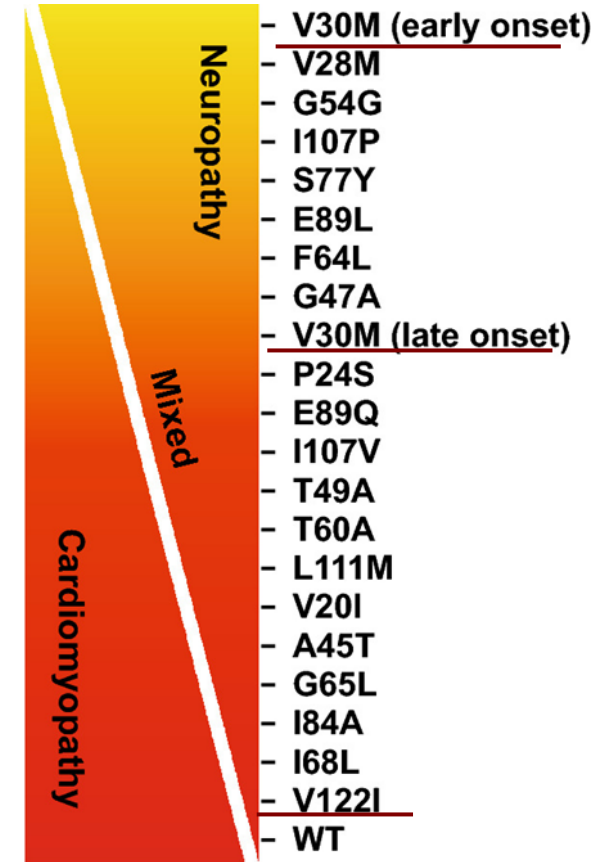
Candidato: Dr. Pietro Falco  
Relatore: Prof. Andrea Truini

# Polineuropatia amiloide familiare da Transtiretina (ATTRv-PN)

Pathobiology of Transthyretin Amyloid



	ATTRv-PN ad esordio precoce	ATTRv-PN ad esordio tardivo
Età d'esordio	< 50 aa	>50 aa
Aree endemiche	Portogallo, Giappone, Brasile, Svezia	Francia, UK, Italia, USA
Familiarità	94%	48%
Neuropatia periferica (esordio)	57%	81%
Neuropatia autonoma (esordio)	48%	10%
Compromissione deambulazione	> 5.6 aa	3 aa
Eventi cardiaci	Disordini della conduzione	Cardiomiopatia, Insufficienza cardiaca
Durata di malattia (aa)	11	7.3



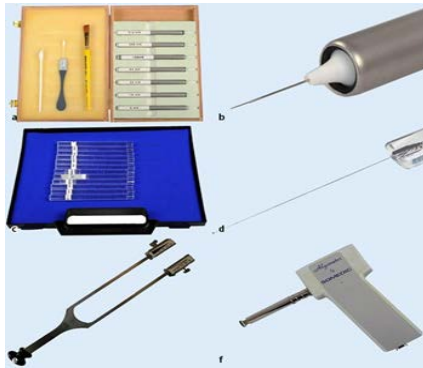


# Test diagnostici neuropatia delle piccole fibre

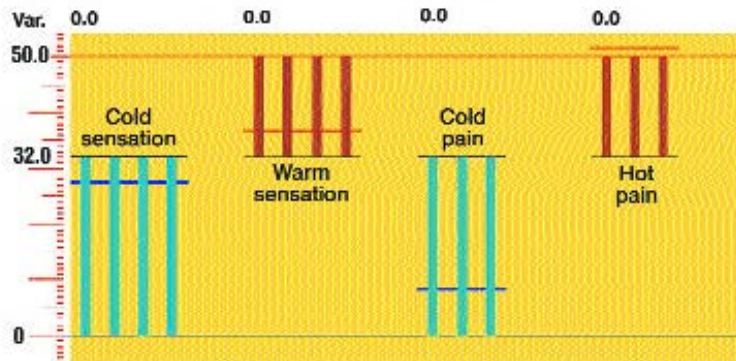
## Funzionali

### QST

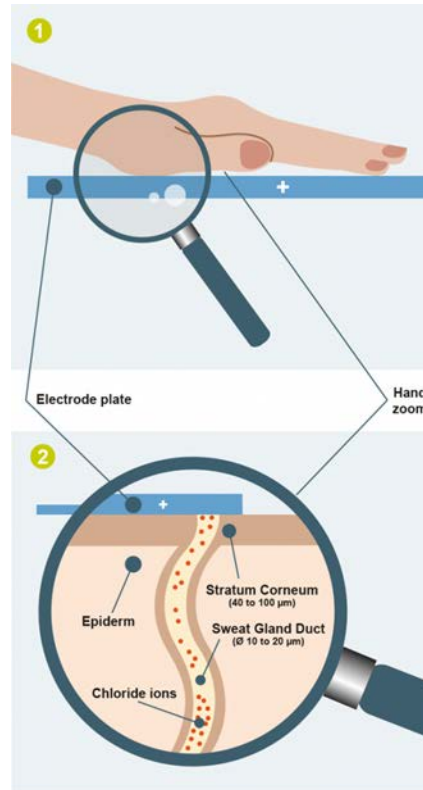
(Quantitative Sensory Testing)



Soglie termiche per caldo e freddo  
(CDT, WDT)



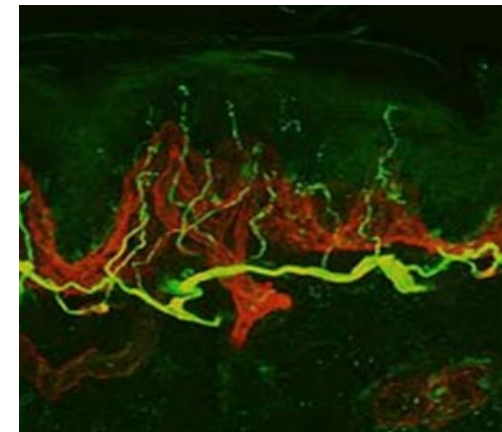
### Sudoscan

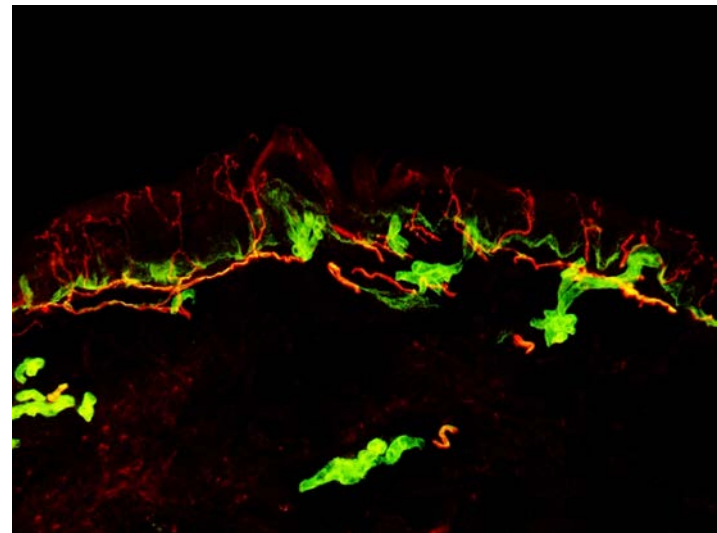
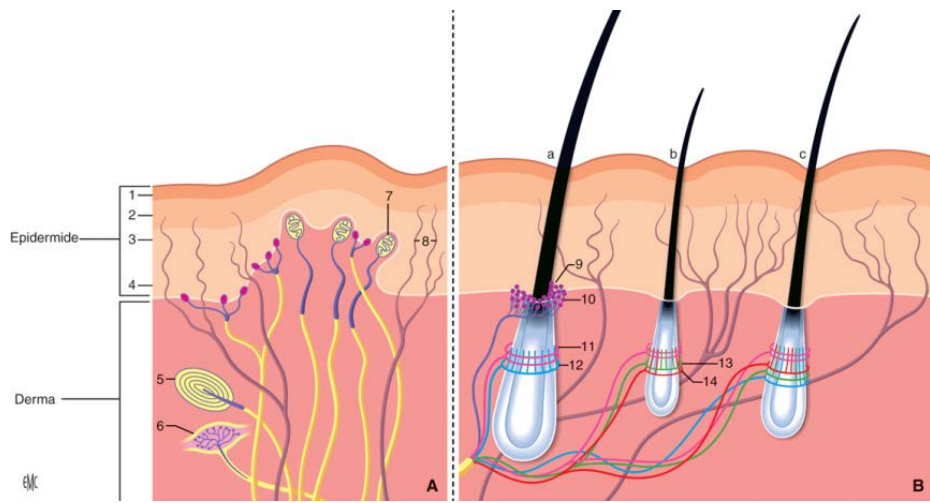


Conduzzanza elettrochimica del  
sudore (ESC)

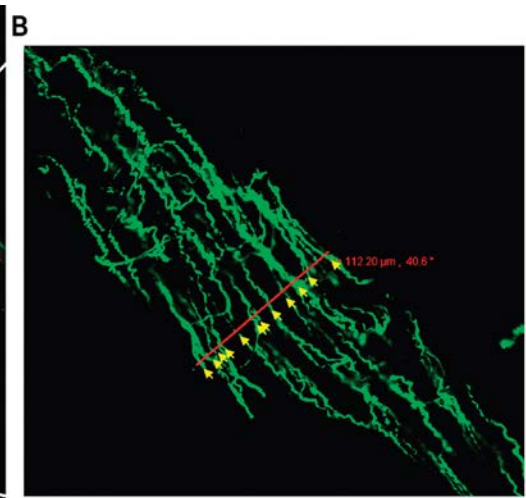
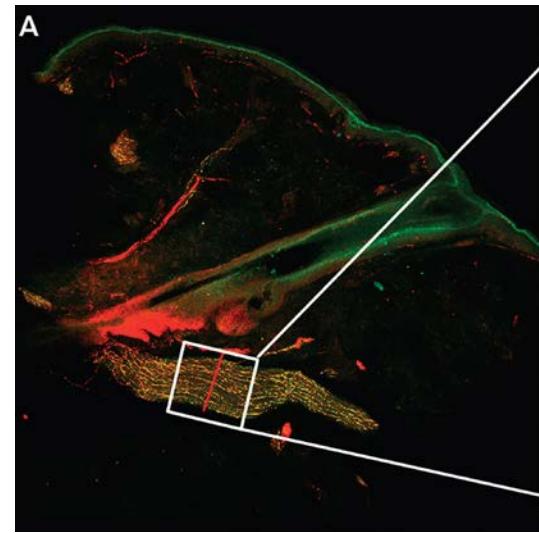
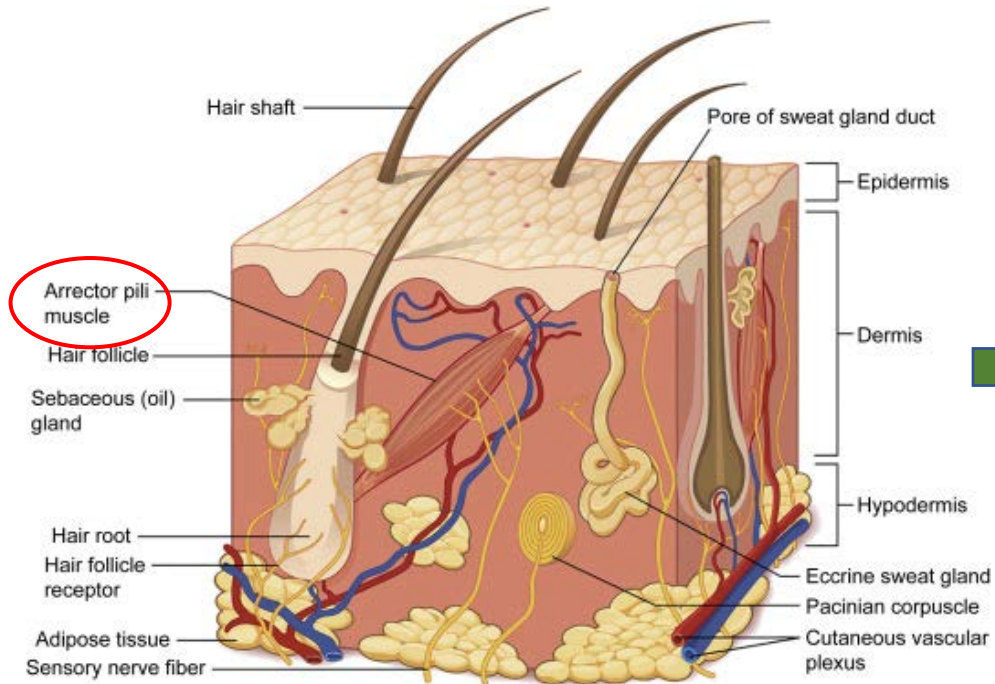
## Morfometrici

Biopsia di cute





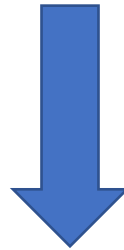
**Densità di fibre nervose intraepidermiche (IENFD)**



**Densità di fibre nervose del muscolo piloerettore (PMNFD)**

# Obiettivi

Studiare l'associazione tra sintomi da neuropatia delle piccole fibre e le anomalie delle piccole fibre, valutate con test diagnostici funzionali e morfometrici, in una coorte di pazienti affetti da ATTR-PN ad esordio tardivo.



- Individuare test che riflettano in maniera più affidabile i sintomi secondari al danno delle piccole fibre
- Identificare test più utili per diagnosi precoce della neuropatia delle piccole fibre, follow-up dei pazienti e monitoraggio dei carrier asintomatici
- Migliorare la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che sottendono i sintomi correlati al danno delle piccole fibre

# Metodi

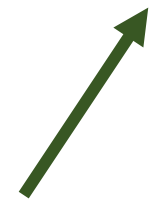
25 pazienti ATTRv-PN  
ad esordio tardivo  
(sett. 2018- lugl. 2021)



25 soggetti sani comparati  
per sesso ed età  
(Biopsia di cute)



- **Test genetico**  
(V30M / non-V30M)
- **EON**
- **Questionari standardizzati**
  - PND  
(Polyneuropathy Disability Scoring System)
  - DN4  
(Douleur Neuropathique en 4 Questions)
  - **NPSI**  
(Neuropathic Pain Symptoms Inventory)
  - **COMPASS-31**  
(Composite Autonomic Symptom Score 31)
- **Elettroencefalografia**  
(SAP surale)



## Test funzionali

- **QST** (Quantitative Sensory Testing) →  
Soglie termiche (**CDT, WDT**)
- **Sudoscan** → Conduttanza cutanea elettrochimica del piede (**FESC**)

## Test morfometrici

- Biopsia di cute con valutazione:
  - **IENFD**  
(Intra Epidermal Nerve Fibre Density)
  - **PMNFD**  
(Piloerector Muscle Nerve Fibre Density)

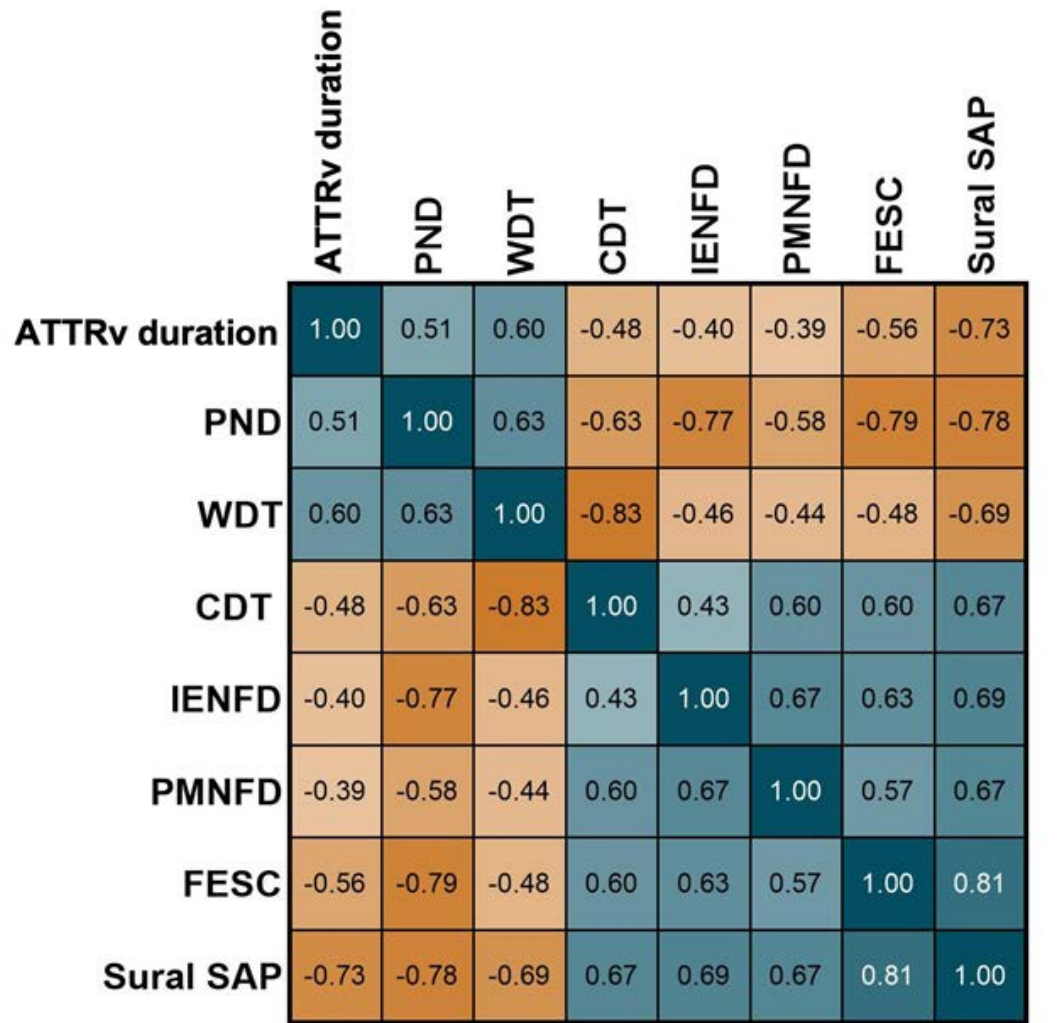
# Risultati

## Variabili categoriche: n. (%). Variabili continue: media (DS)

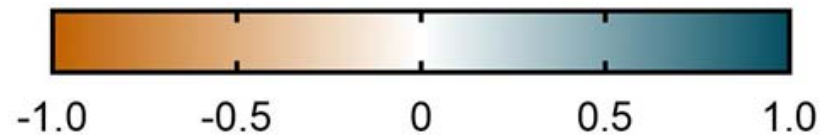
Età	64.6 (8.57)
Mutazione V30M	13 (52%)
Neuropatia delle piccole fibre pura	12 (48%)
Neuropatia mista (grandi + piccole)	12 (48%)
Neuropatia grandi fibre	1 (4%)
Durata polineuropatia in anni	4.6 (4.85)
PND (Polyneuropathy Disability Scoring System)	1.5 (0.71)
DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions)	4.4 (3.43)
NPSI (Neuropathic Pain Symptoms Inventory)	15.3 (12.94)
COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score 31)	12.4 (6.98)
SAP surale	8.1 (7.62)

Neuropathic pain symptoms according to NPSI	16 (64%)	NRS
Tingling paraesthesia	19 (76%)	4.63 (3.07)
Pins and needles paraesthesia	15 (60%)	5.93 (3.62)
Burning pain	11 (44%)	6.45 (2.33)
Paroxysmal pain	11 (44%)	4.63 (2.67)
Squeezing pain	8 (32%)	4.25 (1.78)
Pressure pain	6 (24%)	3.50 (1.67)
Dynamic mechanical allodynia	5 (20%)	3.00 (1.29)
Stabbing pain	3 (12%)	3.33 (1.15)
Pressure allodynia	0 (0%)	0
Cold allodynia	0 (0%)	0
Autonomic symptoms according to COMPASS-31	25 (100%)	COMPASS-31
Secretomotor dysfunction	16 (64%)	4.24 (2.38)
- Dry mouth	12 (48%)	
- Dry eyes	6 (24%)	
- Sudomotor dysfunction	5 (20%)	
Gastrointestinal dysfunction	14 (56%)	6.21 (3.33)
- Stypsis	9 (36%)	
- Diarrhoea	7 (28%)	
Orthostatic Intolerance	10 (40%)	5.23 (2.85)
Urinary dysfunction	8 (32%)	4.63 (3.54)
Vasomotor dysfunction	7 (28%)	3.33 (1.71)
Pupillomotor dysfunction	0 (0%)	0 (0)

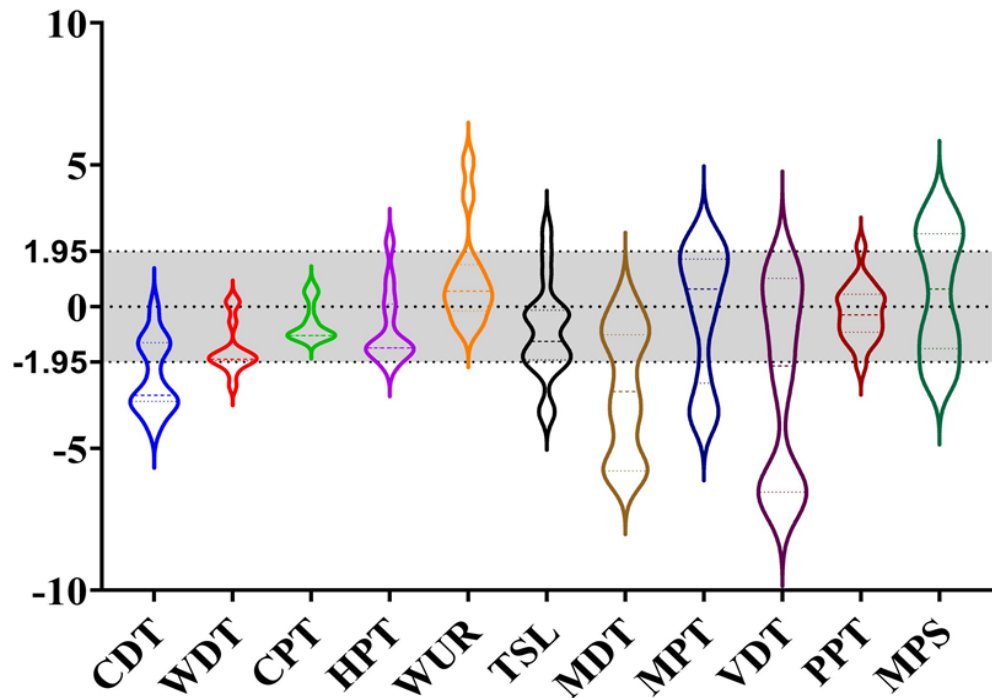




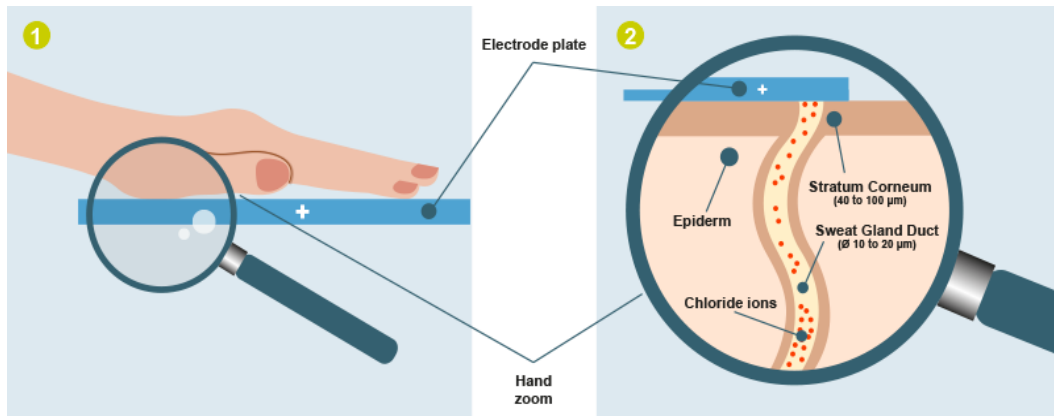
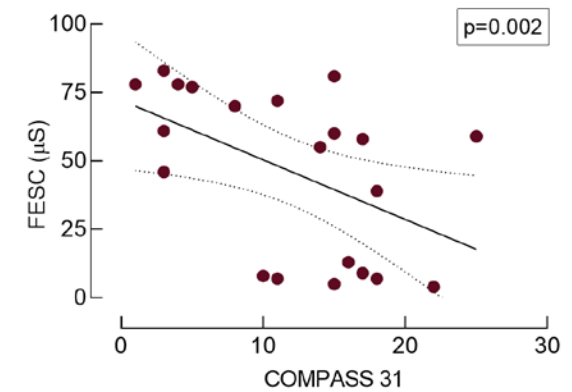
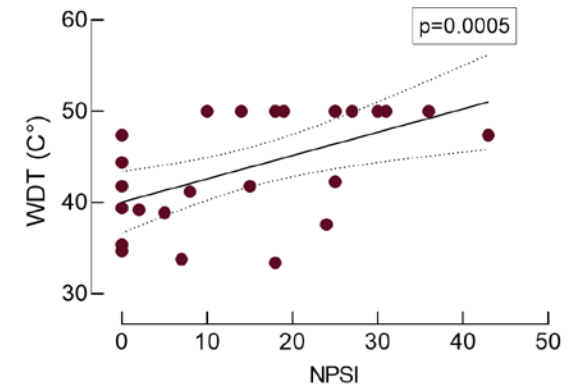
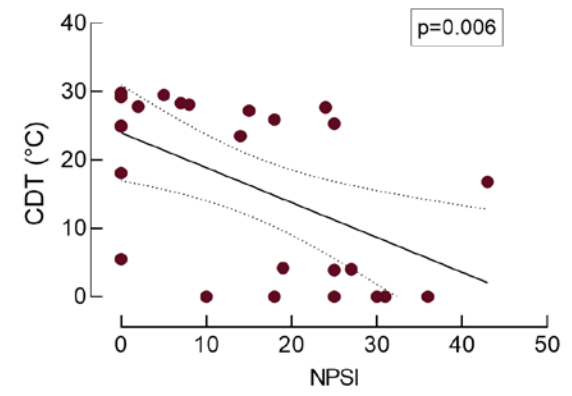
r Spearman correlation coefficient



Le variabili relative al danno delle piccole e delle grandi fibre correlano significativamente tra loro, con la durata di malattia e con la sua severità.

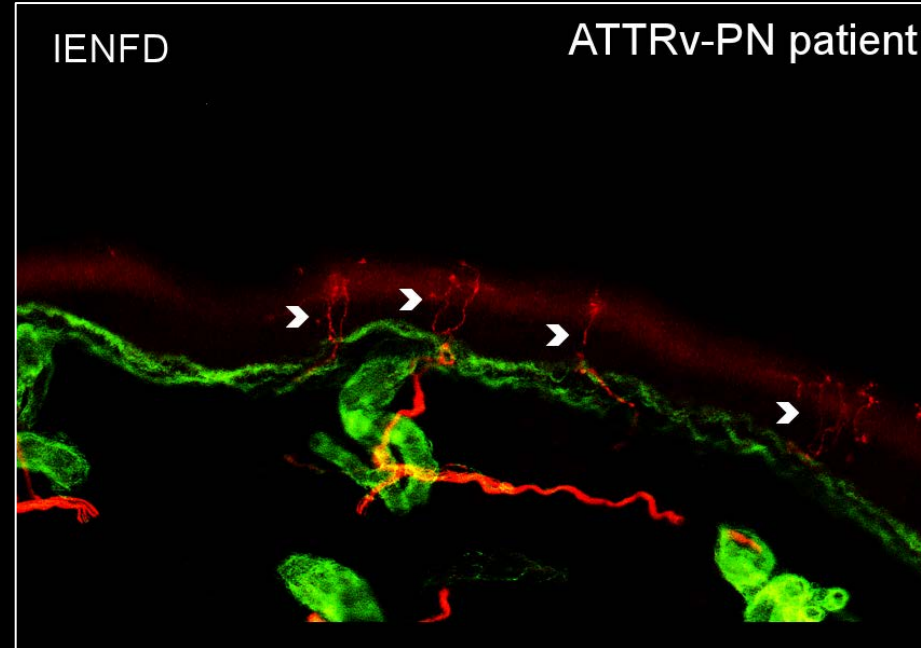
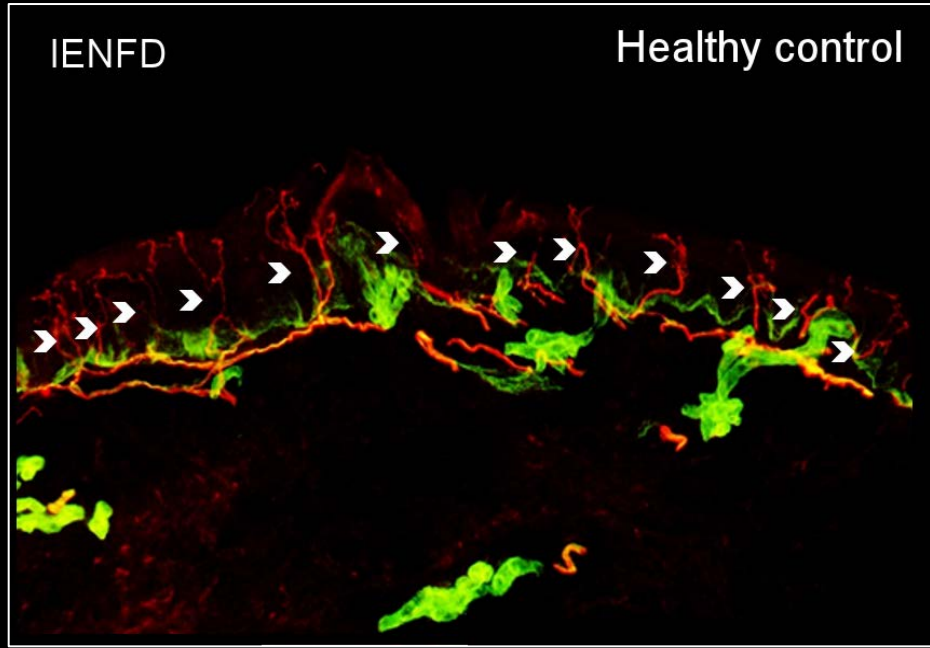


Soglie termiche alterate in 13 pz (52%), con valori più alti in pz con dolore neuropatico.

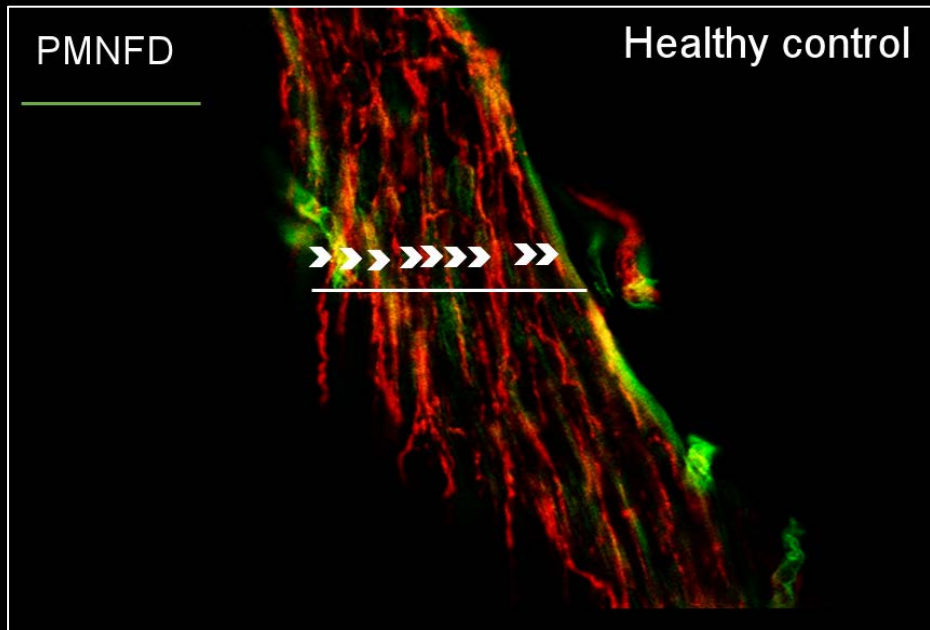


Sudoscan alterato in 15 pz (60%)





Nessuna relazione  
IENFD – dolore  
neuropatico



Nessuna relazione  
PMNFD – sintomi  
autonomici

# Conclusioni

- I test funzionali riflettono in maniera più affidabile i sintomi secondari al danno delle piccole fibre rispetto ai test morfometrici, in pazienti affetti da ATTRv-PN ad esordio tardivo.
- QST e Sudoscan, test non invasivi e di semplice esecuzione, possono essere utili nel follow-up dei pazienti affetti da ATTRv-PN e nel monitoraggio dei carrier asintomatici.
- Le variabili morfometriche di biopsia di cute non correlano con i sintomi, suggerendo che la perdita assonale non è sufficiente a provocare dolore neuropatico e sintomi disautonomici. Altri meccanismi funzionali potrebbero essere alla base di tali sintomi.

# Conclusioni

- Le variabili funzionali e morfometriche correlano con durata e severità di malattia, suggerendo che il danno delle piccole fibre va di pari passo con la progressione clinica della malattia.
- Il dolore neuropatico è molto frequente nella ATTRv-PN ad esordio tardivo e può essere una «red flag» in pazienti con polineuropatia assonale rapidamente progressiva ad esordio tardivo, in aree non endemiche.
- I sintomi autonomici, sebbene non dominino il quadro clinico nelle ATTRv-PN ad esordio tardivo per la loro scarsa severità, sono tuttavia molto frequenti. Vanno pertanto individuati con questionari specifici e possono aiutare nella diagnosi in aree non endemiche.

**GRAZIE PER L' ATTENZIONE**