

## Lavoro originale

# Le neuropatie craniali nei soggetti diabetici: caratteristiche cliniche e fattori di rischio

### RIASSUNTO

*Scopo del lavoro.* Le neuropatie craniali nel soggetto diabetico sono eventi relativamente rari che per lo più coinvolgono i nervi deputati all'oculomotricità e il facciale. Scopo del presente lavoro è stato quello di determinarne la prevalenza e le caratteristiche cliniche nell'ambito di una popolazione di soggetti diabetici giunti presso una divisione specialistica ospedaliera per tale forma di neuropatia.

*Metodi.* Durante un periodo di 9 anni (dal 1998 al 2006) sono stati presi in considerazione tutti i soggetti diabetici ammessi presso la UO di Diabetologia del PO "S. Biagio" di Marsala, con diagnosi di neuropatia dei nervi cranici. Una dettagliata storia clinica e i principali dati di laboratorio venivano raccolti per ognuno di essi.

*Risultati.* Nel periodo considerato sono stati ricoverati 6172 pazienti diabetici; tra questi, 34 soggetti (0,55%) erano stati ammessi in ospedale per neuropatia craniale. In questo gruppo di pazienti si evidenziava il coinvolgimento del III nervo cranico (nc) in 14 soggetti (41%), del VI nc in 7 soggetti (21%), del VII nc in 10 soggetti (29%) e del III e VI nc contemporaneamente (mononeuropatia multiplex) in 3 soggetti (9%). Questi soggetti evidenziavano una lunga durata di malattia, un compenso metabolico insoddisfacente e una spiccata comorbilità soprattutto per la frequente coesistenza dell'ipertensione arteriosa, della sindrome metabolica e della retinopatia. I soggetti con mononeuropatia del facciale presentavano un profilo di rischio cardiovascolare non significativamente differente ma lievemente più favorevole rispetto ai soggetti con neuropatia dei nervi dell'oculomotricità.

*Conclusioni.* Le neuropatie craniali rappresentano una seria e non infrequente complicanza neurologica del diabete. Colpiscono prevalentemente soggetti in età avanzata e nella nostra casistica hanno coinvolto più frequentemente il III nc. I soggetti con mononeuropatia del VII nc hanno un profilo di rischio cardiovascolare complessivamente più favorevole rispetto ai soggetti con neuropatia dei nervi dell'oculomotricità; ciò avvalorava l'ipotesi dell'esistenza di differenze patogenetiche tra le due forme.

**D. Greco<sup>1</sup>, F. Gambina<sup>1</sup>, M. Abrignani<sup>2</sup>,  
F. Maggio<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UOC di Diabetologia e Malattie del Ricambio;

<sup>2</sup>UO di Neurologia, Ospedale "S. Biagio", Marsala (TP)

Corrispondenza: dott. Domenico Greco,  
via Cosenza 155, 91016 Erice (TP)  
e-mail: drgreco@alice.it

G It Diabetol Metab 2007;27:124-128

*Pervenuto in Redazione il 10-04-2007  
Accettato per la pubblicazione il 03-09-2007*

Parole chiave: neuropatia craniale, diabete mellito, oftalmoplegia, paralisi del facciale

Key words: cranial neuropathies, diabetes mellitus, ophthalmoplegia, facial palsy

## SUMMARY

*Cranial neuropathies in diabetic subjects: clinical characteristics and risk factors*

*Aim of the study. Neuropathy of the cranial nerves, despite being a rare entity in diabetes mellitus, is associated with great anxiety for the patients and often appears to be a serious problem from a diagnostic and therapeutic point of view. There have been few studies primarily concerned with the relative frequencies and clinical characteristics of cranial neuropathies in diabetic subjects. Those published have emanated largely from neurological and/or ophthalmological referral centres rather than metabolic departments. Objective of this study was to determine the incidence, the clinical characteristics and risk factors for developing cranial neuropathies among persons with diabetes mellitus.*

*Methods. We have performed a retrospective study of all diabetic patients with cranial neuropathies who were seen in the metabolic division at "S. Biagio" Hospital, Marsala, over the 9 year period from 1998 to 2006. A detailed history and blood laboratory profile were obtained for each patient.*

*Results. During the period of the survey a total of 6172 diabetic subjects were hospitalised and cranial nerve palsies were identified in 34 patients (0.55%). III nerve palsies accounted for the majority of patients (41%), with VII nerve palsies (29%) occurring more frequently than VI nerve palsies (21%) and multiple palsies (9%). These patients had a marked comorbidity and were found to have a poorly controlled diabetes. The patients with facial palsy showed a tendency toward a lower coexistence of diabetic complications and cardiovascular risk factors than those with III or VI cranial nerve palsies.*

*Conclusions. Cranial neuropathies are a serious and not uncommon problem among patients with diabetes mellitus; the oculomotor nerve was most frequently affected in our case-report. The fact that the coexistence of diabetic complications and cardiovascular risk factors was slightly lower in patients with facial palsy is compatible with the notion that ophthalmoplegia is more closely related to diabetes in its pathogenesis.*

## Introduzione

Le mononeuropatie diabetiche possono coinvolgere uno o più nervi cranici (nc) e costituiscono una rara manifestazione della neuropatia diabetica<sup>1</sup>. Le neuropatie craniali diabetiche sono in genere a esordio improvviso, si manifestano prevalentemente in soggetti anziani e con lunga durata di malattia e tendono a guarire spontaneamente<sup>2</sup>. La forma più comune è quella che colpisce i nervi dei muscoli extraoculari: l'oculomotore (III nc), il trocleare (IV nc) e l'abducente (VI nc); in particolare, il III e il VI nc sono quelli più frequentemente coinvolti<sup>1-3</sup>. La paralisi periferica del facciale (VII nc) è inoltre sicuramente più frequente nei soggetti diabetici piuttosto che nella popolazione generale<sup>2,4-6</sup>.

Il coinvolgimento dei nervi cranici è solitamente unilaterale e isolato anche se talora può essere coinvolto più di un nervo contemporaneamente (*mononeuropatia multiplex*)<sup>7,8</sup>.

L'eziopatogenesi di questa forma di neuropatia viene generalmente ritenuta diversa rispetto a quella della ben più nota forma "simmetrica distale"; l'ipotesi "vascolare" ne giustifica l'insorgenza acuta con il realizzarsi di microinfarti localizzati

all'interno del nervo stesso o del suo nucleo ed è, a oggi, quella ritenuta più plausibile<sup>9-11</sup>.

I dati epidemiologici relativi alla prevalenza e all'incidenza delle neuropatie craniali nei pazienti diabetici sono piuttosto scarsi, mentre più numerosi sono quelli relativi alla prevalenza dei casi di diabete fra tutti i pazienti con neuropatie dei nervi cranici di qualsiasi causa.

Inoltre, le conoscenze relative alla prevalenza, alle caratteristiche cliniche e ai fattori di rischio per tali complicanze neurologiche del diabete derivano in gran parte da casistiche di provenienza specialistica oculistica e/o neurologica e solo raramente le suddette prendono in considerazione aspetti relativi all'assetto glicometabolico e al profilo di rischio cardiovascolare dei soggetti interessati<sup>12-14</sup>.

L'obiettivo di questo studio è stato quindi quello di determinare la prevalenza e le caratteristiche cliniche delle neuropatie craniali, nell'ambito di una casistica di soggetti diabetici ammessi presso una Divisione specialistica di Diabetologia per tale complicanza neurologica, in un periodo di 9 anni consecutivi, e di metterne in evidenza eventuali fattori di rischio a essa associati.

## Pazienti e metodi

Tra i 6172 pazienti diabetici degenti presso la Divisione di Diabetologia e Malattie del Ricambio del PO "S. Biagio" di Marsala nel periodo 1 gennaio 1998-31 dicembre 2006, sono stati presi in considerazione tutti i soggetti dimessi con diagnosi di neuropatia dei nervi cranici.

Da un'accurata revisione delle cartelle cliniche dei soggetti così reclutati, ne sono stati ricavati i dati anagrafici, antropometrici, il tipo di diabete, la durata di malattia, il tipo di paralisi riscontrata e i nervi cranici interessati, eventuali precedenti analoghi episodi, le patologie concomitanti, la presenza di complicanze croniche del diabete (retinopatia: esame del fondo oculare; nefropatia: rapporto albumina/creatinina urinaria o ACR; neuropatia somatica: esame ENG/EMG; complicanze macroangiopatiche: ECG, ecoDoppler TSA e arterie arti inferiori), la terapia diabetologica praticata prima del ricovero, le altre terapie praticate e i principali dati di laboratorio e, particolarmente, quelli inerenti l'assetto glicometabolico.

I dati sono espressi come media  $\pm$  DS o come percentuali ed esaminati attraverso l'analisi della varianza.

## Risultati

Nel periodo considerato, sono stati ricoverati presso la nostra Divisione 6172 soggetti diabetici; 34 pazienti (19 maschi e 15 femmine), pari allo 0,55% di tutti i degenti, sono risultati affetti da neuropatia dei nervi cranici; tra questi, sono stati individuati 14 soggetti (41,2%) con paralisi isolata del III nc, 7 soggetti (20,6%) con paralisi isolata del VI nc e 10 soggetti (29,4%) con paralisi del VII nc; sono stati inoltre individuati 3 soggetti (8,8%) con paralisi multipla (III e VI nc). In 2

casi si è trattato di una recidiva a distanza di anni. Nel periodo in esame non è stato registrato alcun caso di interessamento del IV nc.

L'esordio della patologia è stato acuto e abbastanza tipico in tutti i soggetti, con improvvisa comparsa di diplopia nel caso del coinvolgimento del III o VI nc, ptosi palpebrale nel caso del coinvolgimento del III nc e di asimmetria della rima orale e difficoltà alla chiusura dell'occhio in caso del coinvolgimento del VII nc. Nell'ambito dei soggetti con paralisi del III nc, solo in 3 casi (18%) si è avuto interessamento pupillare (anisocoria).

Uno studio neuroradiologico cerebrale (TC o RM encefalica) era disponibile per il 50% dei pazienti; soltanto in uno di essi veniva evidenziata una patologia cerebrale (macroadenoma ipofisario) in grado di spiegare la paralisi.

Alcune caratteristiche cliniche e i principali dati di laboratorio relativi alla casistica presentata sono descritti in tabella 1. I soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 erano soltanto 3 (8,8% del totale). Considerando i parametri diagnostici indicati dal NECP (ATP III) ben 16 soggetti (52% dei soggetti diabetici di tipo 2) potevano essere definiti come affetti da "sindrome metabolica".

Le patologie concomitanti e/o le complicanze croniche rilevate con maggiore frequenza sono state l'ipertensione arteriosa (62%), la retinopatia diabetica (32%), la polineuropatia simmetrica distale (24%), la cardiopatia ischemica (9%), l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (9%) e l'IRC (6%). Il 21% dei soggetti praticava già prima del ricovero terapia con antiaggreganti (ticlopidina o acido acetilsalicilico) mentre il 24% assumeva una statina; il 50% dei pazienti era insulino-trattato. Soltanto 3 soggetti (9%) riferivano di essere fumatori.

Considerando in gruppi separati i soggetti con coinvolgimen-

**Tabella 1** Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei soggetti in casistica.

Numero	34
Sesso (M/F)	19/15
DM tipo 2/ tipo 1	31/3
Età (anni)	64,5 ± 13 (16-86)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 4,9 (18,5-40)
Durata malattia (anni)	15 ± 11 (2-37)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,5 ± 2,2 (6-13,4)
Creatinina (mg/dl)	1,04 ± 0,4 (0,7-2,4)
Colesterolo totale (mg/dl)	203 ± 54 (144-406)
Colesterolo HDL (mg/dl)	48 ± 14 (27-92)
Trigliceridi (mg/dl)	167 ± 103 (64-563)
Fibrinogeno (mg/dl)	289 ± 98 (120-500)
ACR (mg/mmol)	2,3 ± 1,7 (0,9-6,1)

to del VII nc e quelli con coinvolgimento dei nervi deputati all'oculomozione (III e VI nc) (Tab. 2), non emergono differenze statisticamente significative riguardo a tutti i parametri clinici e laboratoristici considerati; tuttavia, i soggetti con paralisi del VII nc sembrano avere un profilo di rischio cardiovascolare complessivamente più favorevole: infatti, i soggetti ipertesi o con sindrome metabolica sono percentualmente meno rappresentati così come i soggetti con retinopatia e, inoltre, diversi parametri clinico-laboratoristici (BMI, HbA<sub>1c</sub>, colesterolemia, trigliceridemia, fibrinogenemia) si presentano mediamente meno alterati.

**Tabella 2** Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei gruppi di soggetti con neuropatie oculari e con neuropatia del facciale.

Nervi cranici	III e VI	VII	p
Numero	24	10	
Sesso (M/F)	12/12	7/3	
DM tipo 2/ tipo 1	23/1	8/2	
Età (anni)	65,9 ± 10	61,1 ± 19	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 ± 4	26,9 ± 6,3	ns
Durata malattia (anni)	16 ± 10,7	15,5 ± 12	ns
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,7 ± 2,5	7,9 ± 1,3	ns
Creatinina (mg/dl)	1,05 ± 0,4	1,01 ± 0,3	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	211 ± 59	186 ± 36	ns
Colesterolo HDL (mg/dl)	52 ± 15	41 ± 11	ns
Trigliceridi (mg/dl)	187 ± 116	124 ± 51	ns
Fibrinogeno (mg/dl)	299 ± 91	259 ± 120	ns
ACR (mg/mmol)	2,4 ± 2	2,2 ± 2,3	ns
Retinopatia diabetica (n. e %)	10 (48%)	1 (10%)	
Neuropatia distale (n. e %)	6 (25%)	2 (20%)	
Iipertensione arteriosa (n. e %)	17 (81%)	4 (40%)	
Sindrome metabolica (n. e %)	13 (54%)	3 (30%)	

## Discussione

Le mononeuropatie craniche rappresentano una complicanza ben nota, anche se relativamente rara, della malattia diabetica. Nella nostra casistica, costituita da una popolazione di soggetti diabetici degenti presso un centro specialistico di Malattie Metaboliche, si è registrata una prevalenza di tale complicanza pari allo 0,55%, per lo più in accordo con i dati presenti in letteratura. Dei tre nervi che regolano la motilità del globo oculare, le paralisi del trocleare sono indubbiamente le più rare mentre, sempre in letteratura, vi sono dati discordanti per gli altri due nervi. Le nostre osservazioni evidenziano una netta prevalenza del coinvolgimento del III nc e sono in accordo con quanto riportato da vari studi<sup>2,15-17</sup>. Altri autori hanno tuttavia descritto un maggiore interessamento del VI nc<sup>3,12,14</sup>. Il coinvolgimento contemporaneo di due nervi (fondamentalmente del III e del VI nc) è raro ma è riportato da vari autori; in tal senso i nostri dati sono in accordo con quelli della letteratura<sup>2,15</sup>. Allo stesso modo la recidiva a distanza anche di anni è rara ma possibile nello stesso soggetto (2 eventi nella nostra casistica).

L'età media dei soggetti coinvolti è piuttosto alta (ancor di più se si escludono dalla casistica i 3 soggetti con diabete di tipo 1:  $67,2 \pm 8$  anni) così come la durata di malattia. Non vi sono differenze sostanziali riguardanti il sesso dei soggetti colpiti anche se vi è una lieve prevalenza del sesso maschile, e la scarsa presenza dei diabetici di tipo 1 ricalca in sostanza la differenza nell'epidemiologia dei due tipi di diabete.

Il risparmio pupillare è spesso citato come elemento differenziale delle oftalmoplegie diabetiche rispetto a quelle secondarie a compressione tumorale o aneurismatica anche se, in realtà, i dati della letteratura descrivono un interessamento pupillare variabile dal 14 al 32%<sup>18-20</sup>. Nell'ambito dei nostri soggetti con paralisi del III nc, si è avuta una disfunzione pupillare solo in 3 casi (18%).

Dinanzi a una paralisi periferica di un nervo cranico, anche in presenza di diabete mellito, è importante escludere anzitutto una patologia cerebrale. Lo studio neuroradiologico è stato eseguito nel 50% dei nostri soggetti ed è stato in grado soltanto in un caso di evidenziare una patologia organica in grado di spiegare la paralisi (macroadenoma ipofisario). Tra l'altro, secondo l'opinione di alcuni autori, potrebbe non essere necessario procedere a un sistematico studio neuroradiologico all'esordio di una paralisi con caratteristiche tipiche, ma piuttosto si giustifica un atteggiamento prudentemente attendista, procrastinando l'esecuzione dell'esame alle settimane successive in caso di mancato miglioramento dei sintomi o in caso di comparsa di nuovi sintomi e/o segni neurologici o ancora nelle forme con caratteristiche atipiche<sup>21,22</sup>.

I livelli di HbA<sub>1c</sub> riscontrati nei soggetti in casistica evidenziavano un compenso metabolico nel complesso non soddisfacente.

Tra le patologie preesistenti l'ipertensione arteriosa era presente in oltre la metà dei soggetti mentre tra le complicanze croniche del diabete era la retinopatia a essere più frequentemente evidenziata. La neuropatia distale veniva rilevata soltanto nel 24% dei soggetti; ciò conferma la frequente indipendenza tra questa stessa e le neuropatie craniali ed è indicativo, verosimilmente, della loro diversa patogenesi.

Suddividendo i soggetti diabetici della nostra casistica in due gruppi (pazienti con oftalmoplegia e pazienti con paralisi del facciale), non abbiamo evidenziato caratteristiche cliniche e/o metaboliche significativamente differenti tra i gruppi sebbene sembri apprezzarsi un profilo di rischio cardiovascolare lievemente più favorevole nei soggetti con paralisi del facciale. In realtà, la bassa numerosità della casistica non ha permesso un'accurata analisi di correlazione statistica tra i parametri considerati, ma i nostri risultati sono in sostanziale accordo con altre osservazioni<sup>2</sup> e potrebbero avvalorare l'ipotesi che l'oftalmoplegia possa essere fisiopatologicamente "più" legata alla malattia diabetica (e/o alla sindrome metabolica) rispetto alla paralisi del facciale. Potrebbe quindi essere plausibile che, su un substrato comune legato alla presenza del diabete e alle sue complicanze, possano intervenire altri fattori esterni al compenso glicometabolico come fattori anatomici e ambientali: in particolare è noto come proprio il nervo facciale abbia un decorso che lo renda più facilmente suscettibile all'azione di agenti esterni (traumatismi, cause ambientali, compressioni ab-estrinseco).

In conclusione, nel soggetto diabetico una mononeuropatia craniale è un evento relativamente raro e a insorgenza improvvisa; il III nc è stato nella nostra casistica quello più frequentemente coinvolto. L'età avanzata, una lunga durata di malattia, un insoddisfacente compenso glicemico, la coesistenza dell'ipertensione arteriosa e in particolare della "sindrome metabolica", sembrano essere fattori predisponenti a questa complicanza neurologica. Sarebbe interessante infine, per quanto concerne il coinvolgimento dei nervi che regolano la motilità estrinseca del bulbo oculare, un più stretto collegamento tra oftalmoplegia e diabete (o sindrome metabolica) "per se" piuttosto che tra quest'ultimo e la paralisi del facciale.

## Bibliografia

1. Boulton AJM, Arezzo JC, Lamik RA, Sosenko JM. *Diabetic somatic neuropathies*. *Diabetes Care* 2004;27:1458-86.
2. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N et al. *Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients*. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:19-27.
3. Richards BW, Jones FR, Younge BR. *Causes and prognosis in 4278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear and abducens cranial nerves*. *Am J Ophthalmol* 1992;113:489-96.
4. Adour K, Wingerd J, Doty HE. *Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy)*. *Diabetes* 1975;24:449-51.
5. Aminoff MJ, Miller AL. *The prevalence of diabetes mellitus in patients with Bell's palsy*. *Acta Neurol Scand* 1972;48:381-4.
6. Abraham-Inpijn L, Devriese PP, Hart AA. *Predisposing factors in Bell's palsy: a clinical study with reference to diabetes mellitus, hypertension, clotting mechanisms and lipid disturbance*. *Clin Otorolaryngol* 1982;7:99-105.
7. Keane JR. *Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases*. *Arch Neurol* 2005;62:1714-7.
8. Singh NP, Garg S, Kumar S, Gulati S. *Multiple cranial nerve pal-*

- sies associated with type 2 diabetes mellitus. Singapore Med J 2006;47:712-5.
9. Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, Fisher CM. *Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study*. Brain 1970;93:955-66.
  10. Usui Y, Mucoyama M, Hashizume M, Takahashi A. *Diabetic ophthalmoplegia: a clinicopathological study of the first case in Japan*. Clin Neurol 1989;29:442-9.
  11. Smith BE, Dyck PJ. *Subclinical histopathological changes in the oculomotor nerve in diabetes mellitus*. Ann Neurol 1992;32:376-85.
  12. Migliorini R, Stefanucci A. *Le paresi oculomotorie nei pazienti diabetici. Esperienza di un centro oftalmologico*. G It Diabetol Metab 2004;24:51-3.
  13. Patel SV, Holmes JM, Hodge DO, Burke JP. *Diabetes and hypertension in isolated sixth nerve palsy*. Ophthalmology 2005;112:760-3.
  14. Trigler R, Siatkowski M, Oster AS, Feuer WJ, Betts CL, Glaser JS et al. *Retinopathy in patients with diabetic ophthalmoplegia*. Ophthalmology 2003;110:1545-50.
  15. Berlit P. *Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV, and VI. A retrospective study of 412 patients*. J Neurol Sci 1991;103:10-5.
  16. Batocchi AP, Evoli A, Majolini L, Lo Monaco M, Padua L, Ricci E et al. *Ocular palsies in the absence of other neurological or ocular symptoms: analysis of 105 cases*. J Neurol 1997;244:639-45.
  17. Min-Hsiu Shih, Fu-Chin Huang, Rong-Kung Tsai. *Ischemic ophthalmoplegia in diabetes mellitus*. Neuro-Ophthalmology 2002;26:181-91.
  18. Goldstein JE, Cogan DG. *Diabetic ophthalmoplegia with special reference to the pupil*. Arch Ophthalmol 1960;64:592-8.
  19. Zorilla E, Kozak GP. *Ophthalmoplegia in diabetes mellitus*. Ann Intern Med 1967;5:968-76.
  20. Jacobson DM. *Pupil involvement in patients with diabetes-associated oculomotor nerve palsy*. Arch Ophthalmol 1998;116:723-7.
  21. Blake PY, Mark AS, Kattha J, Kolsky M. *MR of oculomotor nerve palsy*. Am J Neuroradiol 1995;16:1665-72.
  22. Scionti L, Cagini C, Notarstefano F, Cordoni MC. *Oftalmoplegia e diabete mellito*. G It Diabetol Metab 2004;24:207-10.