



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

# **Accuratezza diagnostica dei test di neurotensione nella sindrome del tunnel carpale**

Candidato:

Dott. Ft. Massimiliano Carecchio

Relatore:

Dott. Ft. OMT Mauro Piazza

## INDICE

ABSTRACT .....	2
1. INTRODUZIONE.....	3
2. MATERIALI E METODI.....	6
2.1 Protocollo.....	6
2.2 Criteri di eleggibilità .....	6
2.3 Fonti di informazione .....	6
2.4 Ricerca .....	6
2.5 Selezione degli studi.....	7
2.6 Processo di raccolta dati.....	8
2.7 Rischio di bias nei singoli studi.....	8
2.8 Misure di sintesi .....	8
2.9 Sintesi dei risultati .....	8
3. RISULTATI.....	10
3.1 Selezione degli studi.....	10
3.2 Caratteristiche degli studi.....	11
3.3 Rischio di bias negli studi .....	15
3.4 Risultati dei singoli studi .....	16
3.4.1 Sensibilità.....	17
3.4.2 Specificità.....	17
3.4.3 Valore predittivo.....	17
3.4.4 Likelihood ratio .....	17
4. DISCUSSIONE.....	19
5. CONCLUSIONI.....	21
KEY POINTS.....	22
BIBLIOGRAFIA .....	23
ALLEGATO 1 – PRISMA 2020 for Abstract Checklist.....	28
ALLEGATO 2 – PRISMA-DTA Checklist .....	29
ALLEGATO 3 – Protocollo di Revisione .....	31

# ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DEI TEST DI NEUROTENSIONE NELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

## ABSTRACT

**Background:** La sindrome del tunnel carpale è la sindrome da entrapment nervoso più frequente. L'obiettivo è definire l'affidabilità diagnostica dei test di neurotensione nella valutazione della sindrome del tunnel carpale. I test di neurotensione servono per valutare la meccano-sensibilità di un nervo, oltre a essere utilizzati nel trattamento.

**Metodi:** Sono stati inclusi studi cross-sectional che confrontavano i test di neurotensione con un reference standard in soggetti con sospetto di sindrome del tunnel carpale. Sono stati esclusi case report, case series e studi in cui non è stato possibile reperire abstract o full text. La ricerca è stata effettuata fino al 15/12/2020 in database quali MEDLINE, DiTA e Cochrane Library. Per valutare il risk of bias degli studi inclusi si è utilizzato il QUADAS-2. È stata effettuata un'analisi narrativa dei risultati.

**Risultati:** La ricerca iniziale ha individuato 21 record, ma gli studi inclusi sono risultati 6. La sensibilità ha un range 6-93%, la specificità 7-93%, il valore predittivo positivo 40-93%, il valore predittivo negativo 13-65%, il likelihood ratio positivo 0,9-3,7, il likelihood ratio negativo 0,2-1,9.

**Discussione:** 5 studi sono risultati avere un alto risk of bias, inoltre presentavano un'eterogeneità nella modalità di esecuzione e nei criteri di positività del test utilizzato. In clinica, si sconsiglia l'utilizzo dei test di neurotensione nella valutazione di sindrome del tunnel carpale in quanto non è ancora possibile definire l'affidabilità di queste tecniche. Si vuole sottolineare come sia necessaria una standardizzazione dei test neurodinamici per poterne valutare l'effettiva accuratezza diagnostica.

[con riferimento alla PRISMA 2020 for Abstract Checklist (Allegato 1)]

## 1. INTRODUZIONE

La sindrome del tunnel carpale (CTS) è una neuropatia periferica dovuta all'intrappolamento del nervo mediano nel suo decorso a livello del polso nell'omonimo canale (delimitato posteriormente dalle ossa carpali e anteriormente dal legamento trasverso del carpo).

La CTS è la sindrome da entrapment più frequente con una prevalenza tra il 3,8% [1] e il 5,8% [2] e un'incidenza annua di 276 su 100.000 abitanti [3]. Colpisce prevalentemente la popolazione femminile con una frequenza del 9,2% rispetto al 6% della popolazione maschile [4]. La fascia di età più colpita risulta essere quella tra i 40 e i 60 anni [5].

I sintomi caratteristici della patologia sono dolore e parestesie lungo il territorio di interesse del nervo mediano che comprende l'aspetto palmare del I, II e III dito e la metà radiale del IV. I sintomi si possono localizzare a livello del polso o della mano, ma possono anche irradiare all'avambraccio e raramente alla spalla. I sintomi sono principalmente sensitivi in quanto questo tipo di fibre sono più suscettibili alla compressione rispetto a quelle motorie [6]. In casi severi anche le fibre motorie possono essere affette, portando a un deficit progressivo di forza dei muscoli innervati e a un'ipotrofia dell'eminanza tenar.

La sindrome del tunnel carpale ha origine idiopatica, ma presenta comunque dei fattori di rischio associati alla prevalenza con cui si presenta questa patologia. I fattori di rischio occupazionali riguardano l'assunzione di posture prolungate sia in eccessiva flessione che estensione di polso, l'effettuare lavori ripetitivi con i muscoli flessori e l'esposizione a vibrazioni [7,8]. I fattori di rischio biologici, invece, vengono classificati in quattro categorie: fattori estrinseci e intrinseci che vanno ad aumentare il volume all'interno del canale carpale, fattori estrinseci che ne alterano il profilo e fattori neuropatici [7]. I fattori estrinseci che aumentano il volume del canale includono eventi che modificano l'equilibrio dei fluidi all'interno del corpo quali gravidanza, menopausa, obesità, insufficienza renale, ipotiroidismo, uso di contraccettivi orali e insufficienza cardiaca congestizia [7,9,10]. I fattori intrinseci comprendono cisti e masse simil-tumorali che vanno ad aumentare il volume del canale e a comprimere il nervo [7]. I fattori estrinseci che alterano il profilo del canale sono le fratture del radio distale direttamente o tramite artrosi post-traumatica [7,11]. Infine, i fattori neuropatici sono condizioni che colpiscono il nervo mediano senza necessariamente andare ad aumentare la pressione interstiziale all'interno del tunnel carpale, essi annoverano condizioni quali diabete, alcolismo, tossicità o deficienza vitaminica e l'esposizione a tossine [7,9–11].

A livello anatomico esistono due siti di compressione del nervo mediano al polso: uno prossimalmente al limite del canale e l'altro nella porzione più a ridosso dell'uncino dell'osso uncinato [5].

La patofisiologia di questa sindrome può essere imputata a una compresenza di fattori quali stress meccanico, aumento pressorio e lesione ischemica del nervo [12]. La causa della CTS idiopatica sembra essere un innalzamento di pressione all'interno del tunnel carpale (essa aumenta drasticamente di 8-10 volte rispetto a quella normale che è di circa 2-10 mmHg [13]), ciò causa nel tempo una demielinizzazione del nervo mediano nella zona di compressione che si diffonde anche nel segmento intermodale [12,14]. Questa compressione continua porta a un'interruzione del flusso sanguigno verso il sistema capillare endoneurale causando alterazioni nella barriera emato-nervosa e allo sviluppo di edema endoneurale. Si instaura un circolo vizioso costituito da congestione venosa, ischemia e alterazioni metaboliche locali che porta alla lesione nervosa [7,15].

La diagnosi di sindrome del tunnel carpale è prevalentemente clinica. Durante l'esame obiettivo si può valutare la sensibilità tattile delle aree colpite tramite il test del monofilamento di Semmes-Weinstein [16] (Sn 72%, Sp 62% [17]), la sensibilità vibratoria tramite Tuning Fork (Sn 55%, Sp 81% [17]) e la sensibilità discriminativa con il Two-point Discrimination (Sn 24%, Sp 95% [17]). È possibile valutare anche la forza dei muscoli innervati dal nervo mediano, come il muscolo abduktore breve del I dito (Sn 29%, Sp 80% [17]). Esistono molti test clinici, più o meno affidabili, che uniti all'anamnesi hanno lo scopo di aiutare il clinico nella diagnosi di questa condizione. I più conosciuti sono il segno di Tinel (Sn 36-50%, Sp 77% [6]) e il test di Phalen (Sn 57-68%, Sp 58-73% [6]). Nel primo si percuote ripetutamente il polso a livello del legamento trasverso e si ha positività per dolore e parestesia a livello delle dita innervate dal mediano, mentre nel secondo si porta il polso a 90° di flessione con le dita estese e si valuta se dopo 60 secondi si ha la comparsa della sintomatologia tipica. Esiste anche una variante di questo test, il Reverse Phalen test, con valori di affidabilità simili (Sn 57%, Sp 78% [17]), in questo test si pone il polso in estensione invece che in flessione. Inoltre, nello studio di Bilkis del 2012 [18] è stato presentato il Test di Phalen modificato, nel quale si combina questa manovra con il test del monofilamento di Semmes-Weinstein ottenendo un miglioramento della sensibilità all'85%. Un altro segno tipico di questa patologia è il Flick sign, che si è visto avere ottimi valori di sensibilità (93%) e specificità (96%) [19], dove il paziente ci riferisce sollievo dai sintomi notturni se viene agitata la mano. Altri test presenti in letteratura sono il Carpal Compression test (Sn 64%, Sp 83% [6]) dove si applica una compressione per 30 secondi sul legamento trasverso, l'Hand Elevation test (Sn 87%, Sp 89% [20]) in cui si valuta la comparsa dei sintomi se vengono tenute le mani elevate sopra il capo per 2 minuti, il Tethered Median Nerve test (Sn 70%, Sp 65% [21]) nel quale si stressa il nervo iperestendendo polso e II dito (con avambraccio supinato e gomito esteso) per 1 minuto e lo Scratch Collapse test (Sn 7-15%, Sp 78-87% [22]) in cui si evidenzia una netta riduzione di forza in una contrazione isometrica resistita in rotazione esterna di spalla se si graffia immediatamente prima la zona di sospetto entrapment nervoso. Nello studio di Wainner del 2005 [23] sono state definite delle clinical prediction rules per la diagnosi di CTS che comprendevano 5 test (segno di

Tinel, il Carpal Compression test, il test di Phalen, l'upper-limb tension test A e B) grazie al quale si riusciva ad ottenere un miglioramento del 56% nella probabilità post-test.

Tra i test diagnostici sono presenti i test di neurotensione: upper-limb neurodynamic test (ULNT) o upper-limb tension test (ULTT). Queste manovre vengono utilizzate per valutare modificazioni nella mecano-sensibilità dei nervi dell'arto superiore tramite precise posture indotte per tensionare il nervo lungo tutto il suo decorso. Queste tecniche, oltre ad essere utili per fare diagnosi, possono anche essere traslate nel trattamento dei pazienti in quanto funzionali per recuperare l'equilibrio tra il movimento del tessuto neurale e l'interfaccia meccanica che lo circonda, riducendo quindi la pressione sul tessuto neurale stesso e promuovendone una migliore funzione fisiologica [24]. Si ipotizza che queste tecniche facilitino lo scorrimento del nervo, ne riducano le aderenze, disperdano fluidi nocivi, aumentino la vascolarizzazione neurale e migliorino il flusso assoplasmatico [24]. Per quanto riguarda il nervo mediano, le tecniche che lo interessano sono ULNT 1, ULNT 2A e ULTT A. Quello che rimane da chiarire è la reale affidabilità di queste metodiche per aiutare il clinico nella diagnosi di sindrome del tunnel carpale.

## 2. MATERIALI E METODI

Per l'elaborazione di questa revisione sistematica si è fatto riferimento alle linee guida presentate nel PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) per gli studi di accuratezza diagnostica del 2018 [25] (Allegato 2).

### 2.1 Protocollo

Si è redatto precedentemente alla stesura della revisione sistematica un protocollo (Allegato 3) che fa riferimento alla checklist PRISMA-P del 2015 [26].

### 2.2 Criteri di eleggibilità

I criteri di eleggibilità sono stati determinati facendo riferimento al capitolo 6 di The Cochrane Handbook for Diagnostic Accuracy Test Study [27]. Questa revisione sistematica si prefigge l'obiettivo di valutare gli studi sull'accuratezza diagnostica dei test di neurotensione nella sindrome del tunnel carpale. Considerato l'obiettivo prefissato, sono stati inclusi nella revisione studi cross-sectional riguardanti l'accuratezza diagnostica dei test di neurotensione in pz adulti, senza distinzione di genere, con sospetto di sindrome di tunnel carpale. Sono stati considerati studi pubblicati nei database di letteratura biomedica in lingua inglese, italiana e spagnola. Non sono stati posti ulteriori limiti di ricerca. Sono stati esclusi case report, case series, studi che non fornivano un abstract disponibile e studi in cui è stato impossibile reperire il full text.

### 2.3 Fonti di informazione

Gli studi giudicati idonei per questa revisione sistematica sono stati individuati tramite ricerca nelle banche dati elettroniche. Sono stati utilizzati database bibliografici biomedici quali MEDLINE (tramite PUBMED), Cochrane Library e DiTA (Diagnostic Test Accuracy Database).

L'ultima ricerca nei database di studi includibili è stata effettuata in data 15 Dicembre 2020.

### 2.4 Ricerca

La ricerca è stata effettuata da un solo ricercatore. Per la creazione della stringa di ricerca è stato utilizzato il modello PICO. Come popolazione (P) sono stati presi in considerazione pz con sospetto di sindrome del tunnel carpale (CTS). L'intervento (I) analizzato è stato l'utilizzo di test di neurotensione. Come outcome (O) si è voluto analizzare l'accuratezza diagnostica di questi test. Non è stata inserito il confronto (C) in quanto si è ritenuto potesse limitare la potenza della ricerca e di conseguenza escludere studi idonei. Per la ricerca sono state utilizzate in combinazione le seguenti parole chiave: *carpal tunnel syndrome*, *CTS*, *upper-limb tension test*, *ULTT*, *upper-limb neurodynamic test*, *ULNT*, *diagnostic accuracy*, *validity*. Per quanto riguarda MEDLINE, attraverso PubMed, si è utilizzata la ricerca avanzata per produrre la seguente stringa di ricerca:

("Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Carpal Tunnel Syndrome" OR "Carpal Tunnel Syndromes" OR CTS) AND (ULTT OR ULNT OR "Upper limb neurodynamic test" OR "Upper limb tension test" OR "Upper limb neurodynamic tests" OR "Upper limb tension tests") AND ("Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Reproducibility of Results" OR "Reproducibility of Findings" OR Reliability OR Validity)

Su DiTA nella sezione della maschera di ricerca riguardante l'abstract e il titolo (*Abstract & Title*) sono state inserite le seguenti combinazioni di parole chiave:

- Carpal Tunnel Syndrome Upper-limb Neurodynamic Test
- Carpal Tunnel Syndrome Neurodynamic Test
- Carpal Tunnel Syndrome ULNT
- Carpal Tunnel Syndrome Upper-limb Tension Test
- Carpal Tunnel Syndrome Tension Test
- Carpal Tunnel Syndrome ULTT
- CTS Upper-limb Neurodynamic Test
- CTS Neurodynamic Test
- CTS ULNT
- CTS Upper-limb Tension Test
- CTS Tension Test
- CTS ULTT

Su Cochrane Library sono state inserite tutte le precedenti stringhe di ricerca utilizzate per DiTA nella sezione riguardante titolo, abstract e parole chiave (Title Abstract Keyword) unite alle parole chiave *Diagnostic Accuracy* o *Validity*.

## **2.5 Selezione degli studi**

Lo screening degli studi idonei per la revisione sistematica è stato effettuato da un solo ricercatore. Inizialmente sono stati confrontati i risultati dei vari record nei diversi database e sono state eliminate tutte le voci uguali, in seguito sono stati esclusi gli studi con abstract non disponibile. Successivamente sono stati analizzati gli studi rimanenti andando a leggere titolo e abstract e sono stati esclusi quelli non conformi ai criteri di inclusione ed esclusione selezionati. Infine, si è provveduto a leggere il full text degli studi ritenuti validi dalla precedente selezione. Solo al termine della lettura del full text sono stati selezionati gli studi giudicati idonei da rientrare nella revisione sistematica. Si è provveduto a presentare un flow-chart in cui sono stati presentati gli studi trovati in ogni banca dati, quelli inclusi nelle varie fasi e i motivi di esclusione degli altri per tutto il processo di screening.

## 2.6 Processo di raccolta dati

Per ogni studio analizzato si è eseguita l'estrazione dei dati, i quali sono stati inseriti all'interno di una tabella creata mediante il programma Microsoft Office Excel. I dati estratti da ogni studio sono i seguenti: le caratteristiche della popolazione analizzata (numero di soggetti, i criteri di inclusione ed esclusione dallo studio), la descrizione del test di neurotensione utilizzato (positività considerata), il reference standard o il test di confronto considerato, i valori di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, likelihood ratio positivo e negativo e il valore predittivo positivo e negativo) individuati e il numero di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi.

## 2.7 Rischio di bias nei singoli studi

Il rischio di bias dei vari studi è stato valutato mediante lo strumento di critical appraisal QUADAS-2 (Quality Assessment of Accuracy Diagnostic Study) [28]. Questo strumento valuta gli studi di accuratezza diagnostica analizzando gli studi in 4 domini: selezione dei pazienti, test in studio, standard di riferimento, flusso e timing. Per ognuno di questi domini viene valutato il rischio di bias mediante dei quesiti che guidano nella sua valutazione in cui si deve indicare se è presente "basso", "elevato" o "non chiaro" rischio di bias. Sono stati considerati con un "basso rischio di bias" tutti gli studi che presentavano un "basso rischio" in tutti e 4 i domini. Per i primi 3 domini viene anche calcolata l'applicabilità, si è valutato se essa fosse in linea con i quesiti della revisione sistematica.

## 2.8 Misure di sintesi

I parametri di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, LR+, LR-, VPP, VPN) sono gli outcome ricercati da questa revisione sistematica. Verranno inoltre estratti i valori di veri positivi (VP), veri negativi (VN), falsi positivi (FP) e falsi negativi (FN) dove presenti negli studi.

## 2.9 Sintesi dei risultati

Dove possibile, per gli studi classificati come "basso rischio di bias", secondo il QUADAS-2, sarà eseguita un'analisi quantitativa seguendo le indicazioni proposte da Lee J et Al, 2015 [29]. Per la meta-analisi si utilizzerà il software JASP (JASP Version 0.14.1). Verrà calcolato l'indice di eterogeneità degli studi  $I^2$  di Higgins e l'analisi della correlazione di Spearman tra sensibilità e il tasso di falsi positivi (FPR) per valutare l'effetto soglia (*threshold effect*): con  $r \geq 0,6$  si ha un considerevole effetto soglia. Nel caso di un effetto soglia non considerevole e un indice di eterogeneità basso (25-50%) o non importante (0-25%) [30] verranno inseriti in una tabella di contingenza 2x2 i valori di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi dei vari studi per calcolarne i parametri di accuratezza diagnostica complessivi. Inoltre, verrà calcolato l'intervallo di confidenza al 95% (CI95%) dei valori risultanti. Per quanto riguarda sensibilità e specificità dei vari studi saranno inserite in un forest plot e sarà calcolata la curva ROC (Receiver Operating

Characteristic). Nel caso gli studi risultassero troppo eterogenei tra di loro non sarà possibile eseguire l'analisi quantitativa, quindi si provvederà a un'analisi narrativa.

### 3. RISULTATI

#### 3.1 Selezione degli studi

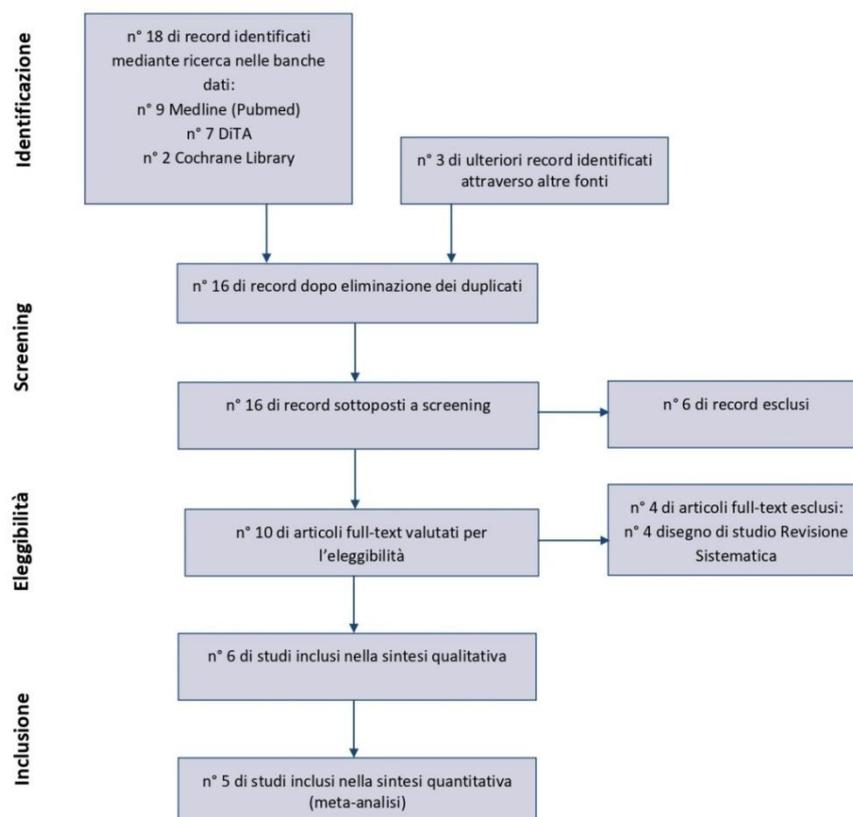
Sono stati individuati 21 record totali. La ricerca attraverso le varie banche dati ha prodotto l'identificazione di 18 record: 9 in Pubmed, 7 in DiTA e 2 in Cochrane Library. Sono stati ulteriormente individuati altri 3 record attraverso la lettura della bibliografia degli articoli selezionati per la valutazione del full-text.

Il numero si è ridotto a 16 dopo l'eliminazione dei duplicati.

Successivamente un revisore ha provveduto allo screening attraverso la lettura del titolo e dell'abstract dei record rimasti giudicandone idonei 10.

Dei rimasti è stato reperito l'articolo full-text e si è proceduto alla loro analisi da parte dello stesso revisore. Applicando i criteri di inclusione ed esclusione sono stati esclusi 4 articoli [31–34] perché non erano studi cross-sectional, ma revisioni sistematiche. Al termine della fase di selezione sono stati inclusi 6 articoli [23,35–39] per l'analisi qualitativa e solo 5 per l'analisi quantitativa, in quanto per uno studio [23] non è stato possibile risalire a tutti i dati per l'analisi.

Il riassunto della fase di selezione è visibile nel diagramma di flusso PRISMA (Figura 1).



**Figura 1.** Diagramma di flusso PRISMA per revisioni sistematiche.

### 3.2 Caratteristiche degli studi

Il riassunto dei dati estratti dagli studi inclusi in questa revisione sistematica sono riportati nella Tabella 1, mentre nella Tabella 2 sono stati inseriti i dati di accuratezza diagnostica.

Negli studi sono stati inclusi soggetti con segni e sintomi riconducibili a sindrome del tunnel carpale, solo in uno studio [39] si sono inclusi soggetti con già diagnosi clinica di CTS. Nello studio di Wainner del 2005 [23] sono stati inclusi anche soggetti con sospetta radicolopatia cervicale in quanto hanno analizzato l'accuratezza diagnostica dei test di neurodinamica per questa patologia, oltre che per la CTS.

Nella revisione si è scelto di mantenere la nomenclatura dei test presentata dagli autori. Per quanto riguarda il test neurodinamico utilizzato, in quattro studi [36–39] si è utilizzato l'ULNT 1 (Figura 2). I test presentavano le medesime componenti, ma tutti differivano tra di loro per la posizione di partenza del paziente e la sequenza dei movimenti. Nello studio di Wainner del 2005 [23], invece, si sono utilizzati sia il test ULTT A che l'ULTT B. L'ULTT A è riconducibile al test ULNT 1 per il nervo mediano con l'aggiunta di un'iniziale depressione scapolare, mentre l'ULTT B è un test di neurotensione per il nervo radiale (riconducibile all'ULNT 2B) che differisce dall'ULTT A per la presenza di una ridotta abduzione di spalla, intrarotazione della stessa e flessione di polso e dita. Nello studio di Coveney del 1997 [35] il test utilizzato è stato definito ULTT A, sebbene non presentasse depressione scapolare e quindi riconducibile all'ULNT 1. Inoltre, il paziente veniva posto nella posizione di partenza mediante l'utilizzo di imbottiture, cinghie e splint.

I test differivano anche per i criteri utilizzati per decretarne la positività (Tabella 2). In tre articoli [36–38] si sono utilizzati diversi criteri di positività e per ognuno di essi sono stati riportati i valori di accuratezza diagnostica individuati. I criteri utilizzati sono la riproduzione dei sintomi riferiti dal paziente [23,35–39], la modificazione degli stessi con la differenziazione strutturale (aumento dei sintomi con side bending controlaterale del rachide cervicale e riduzione con side bending omolaterale) [23,35–39] e una differenza di 10° nel ROM in estensione di gomito [23,35,36,39] o flessione di polso [23,36,39] rispetto all'arto superiore controlaterale. Nello studio di Bueno-Gracia del 2016 [38] si è anche valutato come differivano i criteri diagnostici se si consideravano solo la riproduzione dei sintomi riferiti dal paziente o la comparsa di qualsiasi tipo di sintomo a livello di polso e prime tre dita della mano.

Tutti gli studi hanno utilizzato come reference standard lo studio di conduzione nervosa del nervo mediano (NCS) [23,35–39]. Due studi [23,38] hanno considerato insieme alla NCS anche la presentazione clinica, mentre Wainner [23], oltre agli studi già citati, ha anche valutato l'esito dell'elettromiografia ad ago.

Autore (anno)	Popolazione (numero, sesso, età)	Criteri Inclusione	Criteri Esclusione	Index Test	Reference Standard
Trillos et al. (2018)	N=230 F=98; M=20 Età: 50,51 ± 11,1 anni	- Età compresa tra 18-86 anni - Diagnosi clinica di CTS	- Patologie AS e RC limitanti il ROM - Storia di artrite reumatoide, lussazione anteriore di spalla, CRPS, sindrome di Raynaud, tumore al seno o lesioni alla CdR - Pazienti con stenosi cervicale o deficit cognitivi	ULNT 1	NCS
Bueno-Gracia et al. (2016)	N=95 F= 42; M=16 Età: 54,3 ± 14,5 anni	Sintomi a mano, polso e avambraccio	- Limitazione del ROM articolazioni AS - Impossibilità a rimanere supino - Controindicazioni fisiche alla fisioterapia - Presenza di deficit cognitivi o di comunicazione	ULNT 1	NCS e presentazione clinica
Vanti et al. (2012)	N=94 F=35; M=12 Età: 45,91 ± 10,66 anni	Soggetti con sospetta CTS riferiti per NCS	- Patologie AS limitanti il ROM - Malattie infiammatorie, sistemiche o infettive - Storia di interventi chirurgici per CTS - Radicolopatia cervicale - Deficit cognitivi	ULNT 1	NCS
Vanti et al. (2011)	N=44 F=33; M=11 Età: 46,3 ± 10,8 anni	Soggetti con sospetta CTS riferiti per NCS	- Patologie AS limitanti il ROM - Malattie infiammatorie, sistemiche o infettive - Storia di interventi chirurgici per CTS - Radicolopatia cervicale - Deficit cognitivi	ULNT 1	NCS
Wainner et al. (2005)	N=82 F=41; M=41 Età: 45 ± 12 anni	Segni e sintomi compatibili con CTS o radicolopatia cervicale	- Malattie sistemiche causanti neuropatia periferica generalizzata - Dolore irradiato bilaterale arti superiori - Storia di condizioni causanti un ridotto livello funzionale dell'AS affetto - Assenza da lavoro > 6 mesi a causa della patologia - Storia di chirurgia per patologie causanti neck pain o CTS - Precedenti EMG o NCS per radicolopatia cervicale o CTS nell'AS sintomatico - Indennizzo lavorativo o contenzioso pendente	ULTT A ULTT B	NCS, EMG e presentazione clinica
Coveney et al. (1997)	N=21 F=9; M=12 Età: 50,5 ± 17,61 anni	- Soggetti con sospetta CTS riferiti per NCS - Presenza di ≥2 dei seguenti sintomi maggiori di CTS a livello di mano o dita: intorpidimento, parestesie, sintomi notturni - Presenza di 1 dei sintomi maggiori e ≥ dei seguenti sintomi minori a livello di mano o dita: dolore, rigidità, incoordinazione	- Precedenti ustioni, fratture, chirurgia alla testa, collo, tronco o AS - Cefalea >2 volte alla settimana tutte le settimane - Storia di disturbi neurologici (MS, meningiti, sindrome di Guillan-Barré, lesioni midollari) - Storia di artriti sistemiche (gota) e AR - Storia di release chirurgico per CTS - Dolore/limitazione ai movimenti attivi dell'ULTT A - Riproduzione dei sintomi distali nel quadrante cervicale basso - NCS precedenti che riportano deficit di conduzione del nervo in altri siti di entrapment	ULTT A	NCS

F: Femmine; M: Maschi; CTS: Sindrome del tunnel carpale; AS: Arto superiore; RC: Rachide cervicale; ROM: Range of motion; CRPS: Sindrome dolorosa regionale complessa; CdR: Cuffia dei rotatori; ULNT: Upper-limb neurodynamic test; NCS: Studio di conduzione nervosa; EMG: Elettromiografia; ULTT: Upper-limb tension test; MS: Sclerosi multipla; AR: Artrite reumatoide

Tabella 1. Sintesi dei dati degli studi inclusi.

Autore (anno)	Test	Positività Test	Sensibilità (CI 95%)	Specificità (CI 95%)	VPP (CI 95%)	VPN (CI 95%)	LR+ (CI 95%)	LR- (CI 95%)
Trillos et al. (2018)	ULNT 1	1 o più tra:						
		– Riproduzione dei sintomi – Differenza di 10° in ext gomito o flex polso rispetto controlat – > sintomi con SB cervicale controlat, < sintomi SB ipsilat	93,00% (88,21-96,79)	6,67% (0,00-33,59)	86,92% (82,20-91,70)	12,50% (3,30-37,41) <sup>c</sup>	1,00 (0,90-1,10)	1,05 (0,25-4,89)
Bueno-Gracia et al. (2016)	ULNT 1	Criterio A Riproduzione sintomi riferiti che si modificano con DS	58% (45-71)	84% (72-96)	84,62% <sup>c</sup> (71,87-92,21) <sup>c</sup>	57,14% <sup>c</sup> (48,84-65,06) <sup>c</sup>	3,67 (1,70-7,89)	0,50 (0,36-0,70)
		Criterio B Comparsa di sintomi (anche diversi dai riferiti) polso o prime tre dita che si modificano con DS	74,00% (61-83)	50,00% (35-65)	?	?	1,47 (1,03-2,10)	0,53 (0,31-0,90)
Vanti et al. (2012)	ULNT 1	Criterio A Riproduzione sintomi al I, II o III dito	40,00% (25,6-56,4)	79,59% (66,4-88,5)	58,33% (38,8-75,5)	65,00% (52,4-75,8)	1,96 (1,28-3,01)	0,75 (0,49-1,16)
		Criterio B A + aumento dei sintomi con SB cervicale controlat	28,57% (16,3-45,1)	82,22% (68,7-90,7)	55,56% (33,7-75,4)	59,68% (47,2-70,1)	1,61 (0,94-2,76)	0,87 (0,50-1,49)
		Criterio C A + diminuzione dei sintomi con SB cervicale ipsilat	5,71% (0,16-18,6)	93,33% (82,1-97,7)	40,00% (11,8-76,9)	56,00% (44,7-66,7)	0,86 (0,22-3,30)	1,01 (0,26-3,89)
		Criterio A 1 o più tra: – Riproduzione dei sintomi – Differenza di 10° in ext gomito o flex polso rispetto controlat – > sintomi con SB cervicale controlat, < sintomi SB ipsilat	91,67% (74,1-97,7)	15,00% (5,2-36,0)	56,41% <sup>c</sup> (50,94-61,73) <sup>c</sup>	60,00% <sup>c</sup> (21,71-89,03) <sup>c</sup>	1,08 (0,38-3,08)	0,56 (0,19-1,59)
Vanti et al. (2011)	ULNT 1	Criterio B 1 o più tra: – Riproduzione dei sintomi alle prime 3 dita – Differenza di 10° in ext gomito o flex polso rispetto controlat – > sintomi con SB cervicale controlat, < sintomi SB ipsilat	54,17% (35,1-72,1)	70,00% (48,1-85,4)	68,42% <sup>c</sup> (50,23-82,30) <sup>c</sup>	56,00% <sup>c</sup> (43,05-68,18) <sup>c</sup>	1,81 (1,13-2,88)	0,65 (0,41-1,04)
		Criterio A 1 o più tra: – Riproduzione dei sintomi – Differenza di 10° in ext gomito o flex polso rispetto controlat – > sintomi con SB cervicale controlat, < sintomi SB ipsilat	75,00% (58-92)	13,00% (4-22)	?	?	0,86 (0,67-1,10)	1,90 (0,72-5,10)
Wainner et al. (2005)	ULTT A	1 o più tra: – Riproduzione dei sintomi – Differenza di 10° in ext gomito o flex polso rispetto controlat – > sintomi con SB cervicale controlat, < sintomi SB ipsilat	64,00% (45-83)	30,00% (17-42)	?	?	0,91 (0,65-1,30)	1,20 (0,62-2,40)
		Criterio B Presenti tutti: – Riproduzione dei sintomi – > sintomi con SB cervicale controlat – < sintomi con SB cervicale ipsilat – Con SB ipsilat aumenta ROM ext gomito	82% (56,57-96,20) <sup>c</sup>	75% (19,41-99,37) <sup>c</sup>	93% (71,66-98,73) <sup>c</sup>	50,00% <sup>c</sup> (23,64-76,36) <sup>c</sup>	3,29 <sup>c</sup> (0,59-18,24) <sup>c</sup>	0,24 <sup>c</sup> (0,07-0,76) <sup>c</sup>

<sup>c</sup>Valori calcolati, non riportati nello studio

? : dati assenti e non calcolabili

CI 95%: intervallo di confidenza al 95%; VPP: Valore Predittivo Positivo; VPN: Valore Predittivo Negativo; LR: Likelihood ratio; VP: Veri positivi; FP: Falsi positivi; FN: Falsi negativi; VN: Veri negativi; ULNT: Upper-limb neurodynamic test; ext: estensione; flex: flessione; controlat: controlaterale; SB: side bending; ipsilat: ipsilaterale; DS: differenziazione strutturale; ULTT: Upper-limb tension test

Tabella 2. Accuratezza diagnostica degli studi inclusi.



**Figura 2.** Fasi dell'ULNT 1: A. posizione di partenza, B. abduzione di spalla, C. estensione di polso, D. supinazione avambraccio, E. rotazione esterna di spalla, F. estensione di gomito. (Vanti et al, 2012 [37])

Nella Tabella 2, i dati di accuratezza diagnostica assenti sono stati calcolati da un revisore utilizzando il software statistico MedCalc (versione 19.7.1). In due studi [23,38], non essendo stati riportati i valori della tabella di contingenza, non è stato possibile calcolare i dati mancanti.

### 3.3 Rischio di bias negli studi

Un solo studio [39] è stato giudicato a basso rischio di bias.

Due studi presentavano un alto rischio di bias nella selezione dei pazienti: nello studio di Bueno-Gracia del 2016 [38] sono stati esclusi 2 soggetti in quanto presentavano una yellow flag, motivazione non presente nei criteri di esclusione definiti; nello studio di Coveney del 1997 [35] è stato escluso un paziente in quanto il risultato del reference standard era stato rivelato all'esaminatore che doveva eseguire l'index test.

Tre studi presentavano un alto rischio di bias [23,36,37] nella sezione flusso e timing in quanto erano stati esclusi dei pazienti nella sezione di analisi dei dati senza fornire una giusta motivazione. Inoltre nello studio di Vanti del 2012 [37] 9 pazienti sottoposti all'index test non sono successivamente stati sottoposti al reference standard.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS				
	Selezione dei pazienti	Test in studio	Standard di riferimento	Flusso e timing
Bueno-Gracia et al, 2016	Alto	Basso	Basso	Basso
Coveney et al, 1997	Alto	Basso	Basso	Basso
Trillos et al, 2018	Basso	Basso	Basso	Basso
Vanti et al, 2011	Basso	Basso	Basso	Alto
Vanti et al, 2012	Basso	Basso	Basso	Alto
Wainner et al, 2005	Basso	Basso	Basso	Alto

Tabella 3. QUADAS-2, sintesi della valutazione del risk of bias.

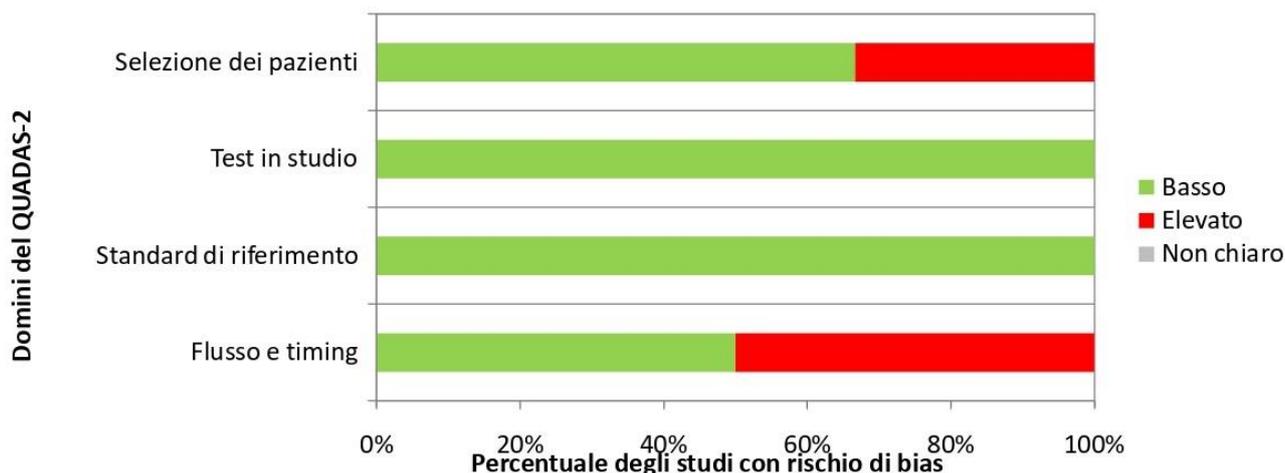
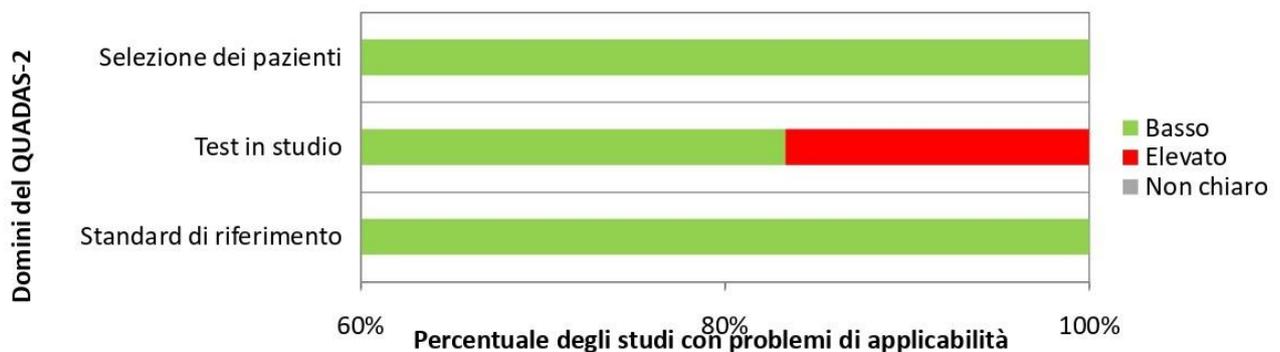


Figura 3. QUADAS-2, grafico della valutazione del risk of bias.

Per quanto riguarda l'applicabilità, in cinque studi [23,36–39] non sono stati individuati problemi in questo ambito. Solo lo studio di Coveney del 1997 [35] è stato giudicato ad alto rischio nella sezione test in studio perché nell'esecuzione dell'index test fa uso di strumenti per il fissaggio del paziente (cinghia, imbottiture, splint) non utilizzati normalmente nell'esecuzione dei test neurodinamici.

VALUTAZIONE DELL'APPLICABILITA'			
	Selezione dei pazienti	Test in studio	Standard di riferimento
Bueno-Gracia et al, 2016	Basso	Basso	Basso
Coveney et al, 1997	Basso	Alto	Basso
Trillos et al, 2018	Basso	Basso	Basso
Vanti et al, 2011	Basso	Basso	Basso
Vanti et al, 2012	Basso	Basso	Basso
Wainner et al, 2005	Basso	Basso	Basso

**Tabella 4.** QUADAS-2, sintesi della valutazione dell'applicabilità.



**Figura 4.** QUADAS-2, grafico della valutazione dell'applicabilità.

### 3.4 Risultati dei singoli studi

Sono state riscontrate importanti differenze negli studi inclusi nella revisione sistematica. L'index test utilizzato variava tra i vari articoli. Inoltre, anche negli studi che utilizzano lo stesso index test, sono presenti difformità nell'esecuzione dello stesso. Un'altra importante differenza è nei criteri utilizzati per considerare un test positivo, in quanto influenzano inevitabilmente i valori di accuratezza diagnostica. Questi fattori producono un'eterogeneità tra gli studi, che unita all'alto rischio di bias riscontrato, renderebbero poco affidabili i risultati identificati da una meta-analisi. Per queste considerazioni si è perciò deciso di non effettuare un'analisi quantitativa, ma di procedere a un'analisi narrativa dei dati di accuratezza diagnostica.

### **3.4.1 Sensibilità**

Per quanto riguarda la sensibilità, sono stati individuati valori molto variabili all'interno degli studi riportati. Considerando il test ULNT 1, i valori di specificità più alti (93,00%, CI95% 88,21-96,79 [39]; 91,67%, CI95% 74,1-67,7 [36]) si sono trovati negli studi con positività definita dai criteri di Wainner [23]. Combinando invece sia la riproduzione dei sintomi che la modificazione degli stessi con la differenziazione strutturale si ha un calo della sensibilità (58%, CI95% 45-71 [38]; 28,57% CI95% 16,3-45,1 [37]). Il valore più basso del 5,71% (CI95% 0,16-18,6) è stato individuato da Vanti et al (2012) [37] considerando la comparsa dei sintomi alle prime tre dita e la loro riduzione con un side bending cervicale ipsilaterale. Lo studio di Coveney [35], il cui index test è riconducibile all'ULNT 1, ha calcolato una sensibilità dell'82% se si considera il test positivo con la riproduzione dei sintomi, l'aumento degli stessi con side bending cervicale controlaterale, diminuzione con side bending ipsilaterale e rilevando un aumento del grado di estensione di gomito con quest'ultima manovra di differenziazione strutturale. Nello studio di Wainner [23] si è analizzata, invece, la sensibilità dell'ULTT A (75%, CI95% 58-92) e dell'ULTT B (64%, CI95% 45-83) nei pazienti con sindrome del tunnel carpale.

### **3.4.2 Specificità**

Anche considerato la specificità si ha una variabilità dovuta ai criteri di positività. Si nota che gli studi che hanno individuato una sensibilità più alta hanno ottenuto i valori di specificità più bassi (6,67% CI95% 0,00-33,59 [39]; 15,00% CI95% 5,2-36,0 [36]), mentre nello studio di Vanti (2012) [37] utilizzando i criteri che generavano la minore sensibilità si è trovata la specificità più elevata (93,33%, CI95% 82,1-97,7). Negli altri studi la specificità rimane comunque abbastanza alta: compresa tra il 75% [35] e l'84% (CI95% 72-96) [38]. Utilizzando l'ULTT A si ha una specificità del 13% (CI95% 4-22) [23], mentre con l'ULTT B sale al 30% (CI95% 17-42) [23].

### **3.4.3 Valore predittivo**

Negli studi in cui si è calcolato anche il valore predittivo positivo e negativo [35,37,39] si hanno valori comunque differenti tra loro. Il valore predittivo positivo è risultato alto negli studi di Trillos (86,92% CI95% 82,20-91,70) [39] e Coveney (93%) [35] con un rispettivo valore predittivo negativo più basso (12,50%, CI95% 3,30-37,41 [39]). Nello studio di Vanti del 2012 [37] sono stati trovati dei VPP (A: 58,33%, CI95% 38,8-75,5; B: 55,56%, CI95% 33,7-75,4; C: 40,00%, CI95% 11,8-76,9) e VPN (A: 65,00%, CI95% 52,4-75,8; B: 59,68% CI95% 47,2-70,1; C: 56,00%, CI95% 44,7-66,7) abbastanza simili tra i vari criteri di positività definiti.

### **3.4.4 Likelihood ratio**

Il calcolo del likelihood ratio positivo ha mostrato una piccola e poco importante variazione della probabilità nella maggior parte degli studi con valori compresi tra 1,00 (CI95% 0,90-1,10) trovato

da Trillos [39] e 1,96 (CI95% 1,28-3,01) individuato da Vanti nel 2012 (Criterio A) [37]. Solo Bueno-Gracia [38] ha individuato un LR+ più importante di 3,67 (CI95% 1,70-7,89). In due studi [23,37], il LR+ aveva un valore inferiore a 1.

Per quanto riguarda il likelihood ratio negativo, il valore più significativo è sempre stato individuato dallo studio di Bueno-Gracia (A: 0,50, CI95% 0,36-0,70; B: 0,53, CI95% 0,31-0,90) [38]. In tre studi [23,37,39] il LR- ha assunto un valore superiore a 1. Gli altri studi hanno un valore di LR- compreso tra 0,56 (CI95% 0,19-1,59) [36] e 0,87 (CI95% 0,50-1,49) [37].

#### 4. DISCUSSIONE

Lo scopo prefissato di questa revisione sistematica è l'individuazione dei valori di accuratezza diagnostica dei test neurodinamici nella sindrome del tunnel carpale.

I risultati hanno mostrato come siano presenti dei valori di accuratezza diagnostica molto eterogenei: sia la sensibilità che la specificità presentavano dei valori che oscillavano tra il 5% e oltre il 90%, mentre il likelihood ratio aveva per la maggior parte valori molto vicini a 1 o comunque poco significativi.

Questa marcata differenza nei valori è dovuta ad una stessa eterogeneità presente nei test neurodinamici utilizzati negli studi in quanto differiscono nelle modalità di esecuzione e nei criteri di positività dei test.

Per quanto riguarda le modalità di esecuzione dei test, sembra che l'ordine con cui si inseriscono le varie componenti dei test neurodinamici non influenzi la tensione data su di un segmento del nervo mediano, ma possa essere più provocativa in relazione al periodo temporale in cui un dato segmento viene tensionato [40]. Ciò non dovrebbe influenzare i risultati, ma le maggiori criticità si riscontrano nei criteri di positività.

Nello studio di Van Hoof et al del 2012 [41] si è evidenziato come, al test ULNT 1, un terzo della popolazione sana presenti un deficit di ROM medio di 10° nell'estensione di gomito dell'arto superiore dominante rispetto a quello non dominante. Questi risultati rendono discutibile l'utilizzo dell'estensione di gomito come criterio di positività dato che non è possibile discriminare se il deficit riscontrato sia causato da una risposta anomala del nervo al test o da una differenza tra gli arti non correlata ad essa. Mentre il rationale dietro la differenziazione strutturale mediante side bending cervicale controlaterale al lato sintomatico risulta valido [42]: essa permette di discriminare se la sintomatologia riferita dal soggetto sia a carico di una struttura nervosa o muscolare. Non sono state individuate evidenze sull'efficacia della differenziazione con lateroflessione omolaterale, ma intuitivamente i risultati dovrebbero essere comparabili ai precedenti. Approfondire questo aspetto potrebbe essere uno spunto per futuri studi.

Si riscontra, quindi, la necessità di una standardizzazione di questi test, definendone una precisa modalità di esecuzione e di interpretazione così da poter definire dei valori di accuratezza diagnostica più omogenei. Grazie a questo si potrà andare a definire, in studi futuri, l'affidabilità diagnostica di queste manovre in modo da individuare se possano avere un'utilità o meno nella diagnosi di CTS, oltre che in altre sindromi da entrapment nervoso.

Lo stesso reference standard (lo studio di conduzione nervosa), utilizzato per il confronto con l'index test, presenta dei soggetti che risultano negativi anche se hanno una chiara sintomatologia clinica riconducibile alla sindrome del tunnel carpale [43,44]. In uno studio [45] si evidenziava

come fino al 25% dei soggetti con diagnosi clinica di CTS presentava uno studio di conduzione nervosa normale, un valore molto alto per un test laboratoristico. Questo comporta come anche il reference standard definito dagli studi non fosse troppo attendibile, non dovrebbe quindi essere considerato esclusivamente, bensì venire affiancato anche dalla diagnosi clinica.

Considerati i risultati di questa revisione sistematica riguardanti le evidenze attualmente presenti, si sconsiglia l'utilizzo dei test di neurodinamica per la diagnosi clinica di sindrome del tunnel carpale. Il loro utilizzo dovrebbe essere volto soltanto allo scopo per cui sono stati ideati, cioè valutare la meccano-sensibilità del nervo indagato, senza avere finalità diagnostiche.

Anche precedenti revisioni sistematiche [33,34] riguardanti l'argomento erano giunte alle medesime conclusioni identificando come causa la differenza nell'interpretazione dell'index test che influenzava inevitabilmente i valori di accuratezza diagnostica individuati negli studi analizzati.

Nel 2017, lo studio di Baselgia et al [46] aveva evidenziato come più del 54% dei soggetti con sindrome del tunnel carpale avesse dei test neurodinamici normali e come ciò si verificasse maggiormente nei pazienti che presentavano un quadro clinico più grave. La negatività a questi test sembra essere correlata a una maggiore disfunzione delle fibre amieliniche di tipo C che hanno la funzione di trasportare informazioni sulla sensibilità termica verso il midollo spinale, ma un loro sottogruppo ha anche una funzione nocicettiva. Sembrerebbe che l'ipereccitabilità dei nervi nervorum, strutture innervate in larga parte da queste fibre, abbia un ruolo nella meccano-sensibilità del nervo [47]. Perciò una disfunzione maggiormente a carico delle fibre di tipo C ridurrebbe la meccano-sensibilità del nervo spiegando come soggetti patologici possano avere dei test neurodinamici negativi. Inoltre, non bisogna dimenticare che in casi più gravi può essere presente anche una loss of function, una perdita di sensibilità e forza. Questi pazienti andrebbero intercettati grazie all'anamnesi e all'esame neurologico in quanto i test clinici provocativi potrebbero essere fuorvianti risultando negativi.

Il fatto che questa revisione sia stata condotta da un solo autore ne è il limite principale. Un altro limite è il basso numero di studi inclusi che potrebbe essere causato dal limitato numero di banche dati analizzate (Medline, DiTA e Cochrane Library) e di non aver effettuato la ricerca della Grey Literature.

## **5. CONCLUSIONI**

Le attuali evidenze presenti in Letteratura riportano come i test neurodinamici non siano affidabili nella diagnosi di sindrome di tunnel carpale. Si consiglia pertanto il loro utilizzo, all'interno di un esame fisico, soltanto per valutare la meccano-sensibilità di un nervo.

I risultati riportati nei vari studi inclusi sono contrastanti tra di loro non permettendo di trarre conclusioni sull'affidabilità di questi test. Ciò è dovuto all'eterogeneità nella conduzione e dell'interpretazione di queste tecniche non essendo attualmente presente una standardizzazione nella loro esecuzione.

Ci si auspica che in futuro si uniformi l'esecuzione di questi test in modo da superare i problemi metodologici evidenziati, così da poter condurre studi qualitativamente migliori in grado di individuare il giusto peso che i test neurodinamici possono avere nella diagnosi di sindrome del tunnel carpale.

## KEY POINTS

- In Letteratura sono presenti pochi studi riguardanti l'affidabilità diagnostica dei test neurodinamici nella sindrome del tunnel carpale.
- I risultati riportati nei vari studi sono in contrasto tra di loro, con valori di sensibilità e specificità che variano dal 5 al 90% e valori di LR che si attestano intorno all'1.
- È assente una standardizzazione nell'esecuzione e nell'interpretazione di questi test che causa l'eterogeneità dei risultati tra i vari.
- La comparazione dell'estensione di gomito tra lato sintomatico e quello sano non dovrebbe più venire utilizzata come criterio di positività in quanto poco affidabile.
- Alla luce delle attuali evidenze si sconsiglia l'utilizzo dei test neurodinamici nella diagnosi di sindrome del tunnel carpale, dovrebbero essere presi in considerazione solo per la valutazione della mecano-sensibilità nervosa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1999 Jul 14 [cited 2021 Feb 22];282(2):153–8. Available from: 10.1001/jama.282.2.153
2. De Krom MCTFM, Knipschild PG, Kester ADM, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: Prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(4):373–6. Available from: 10.1016/0895-4356(92)90038-O
3. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology*. 2002;58(2):289–94. Available from: 10.1212/WNL.58.2.289
4. Ibrahim I, Khan W., Goddard N, Smitham P. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Recent Literature. *Open Orthop J* [Internet]. 2012 Feb 23;6(1):69–76. Available from: 10.2174/1874325001206010069
5. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, dos Santos Neto FC, Silva JB. Carpal tunnel syndrome – Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Rev Bras Ortop* (English Ed [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Feb 24];49(5):429–36. Available from: 10.1016/j.rboe.2014.08.001
6. Wipperman J, Goerl K. Diagnosis and Management of Carpal Tunnel Syndrome [Internet]. Vol. 94, *American Family Physician*. 2016 Dec [cited 2021 Feb 22].
7. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. *Cureus* [Internet]. 2020 Mar 19;62(7):316–20. Available from: 10.7759/cureus.7333
8. Kozak A, Schedlbauer G, Wirth T, Euler U, Westermann C, Nienhaus A. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: An overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16(1). Available from: 10.1186/s12891-015-0685-0
9. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(9):1429–34. Available from: 10.1016/S1388-2457(02)00201-8
10. Solomon DH, Katz JN, Bohn R, Mogun H, Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med*. 1999;14(5):310–4. Available from: 10.1046/j.1525-1497.1999.00340.x
11. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R. Risk factors in carpal tunnel

- syndrome. *J Hand Surg Am*. 2004;29(4):315–20. Available from: 10.1016/j.jhsb.2004.02.009
12. Zamborsky R, Kokavec M, Simko L, Bohac M. Carpal tunnel syndrome: Symptoms, causes and treatment options. A literature review. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2017;19(1):1–8. Available from: 10.5604/15093492.1232629
  13. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: Pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(9):1373–81. Available from: 10.1016/S1388-2457(02)00169-4
  14. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kato H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome: Pathophysiology, treatment, and evaluation. *J Orthop Sci*. 2010;15(1):1–13. Available from: 10.1007/s00776-009-1416-x
  15. Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)* [Internet]. 2015 Jan;20(1):4–9. Available from: 10.1007/978-3-319-57010-5\_3
  16. Raji P, Ansari NN, Naghdi S, Forogh B, Hasson S. Relationship between Semmes-Weinstein Monofilaments perception Test and sensory nerve conduction studies in Carpal Tunnel Syndrome. *NeuroRehabilitation*. 2014;35(3):543–52. Available from: 10.3233/NRE-141150
  17. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: A systematic review. *J Hand Ther*. 2004;17(2):309–19. Available from: 10.1197/j.jht.2004.02.015
  18. Bilkis S, Loveman DM, Eldridge JA, Ali SA, Kadir A, McConathy W. Modified phalen’s test as an aid in diagnosing carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):287–9. Available from: 10.1002/acr.20664
  19. Pryse-Phillips WEM. Validation of a diagnostic sign in carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(8):870–2. Available from: 10.1136/jnnp.47.8.870
  20. Ma HJ, Kim I. The diagnostic assessment of hand elevation test in carpal tunnel syndrome. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;52(5):472–5. Available from: 10.3340/jkns.2012.52.5.472
  21. Kasundra GM, Sood I, Bhargava AN, Bhushan B, Rana K, Jangid H, et al. Carpal tunnel syndrome: Analyzing efficacy and utility of clinical tests and various diagnostic modalities. *J Neurosci Rural Pract* [Internet]. 2015 Oct 26;06(04):504–10. Available from: 10.4103/0976-3147.169867
  22. Montgomery K, Wolff G, Boyd KU. Evaluation of the Scratch Collapse Test for Carpal and Cubital Tunnel Syndrome—A Prospective, Blinded Study. *J Hand Surg Am* [Internet]. 2020;45(6):512–7. Available from: 10.1016/j.jhsa.2020.02.016

23. Wainner RS, Fritz JM, Irrgang JJ, Delitto A, Allison S, Boninger ML. Development of a clinical prediction rule for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(4):609–18. Available from: 10.1016/j.apmr.2004.11.008
24. Ellis RF, Hing WA. Neural mobilization: A systematic review of randomized controlled trials with an analysis of therapeutic efficacy. *J Man Manip Ther.* 2008;16(1):8–22. Available from: 10.1179/106698108790818594
25. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(4):388–96. Available from: 10.1001/jama.2017.19163
26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet.* 2016;20(2):148–60. Available from: 10.1186/2046-4053-4-1
27. Bossuyt PM, Leeflang MM. Chapter 6: Developing Criteria for Including Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 0.4* [updated September 2008]. Cochrane Collab. 2008;(April).
28. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: strumento per valutare la qualità degli studi di accuratezza diagnostica. *Evidence* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 13];8(2):e1000131. Available from: 10.4470/E1000131
29. Lee J, Kim KW, Choi SH, Huh J, Park SH. Systematic review and meta-analysis of studies evaluating diagnostic test accuracy: A practical review for clinical researchers—part II. *Statistical methods of meta-analysis.* *Korean J Radiol.* 2015;16(6):1188–96. Available from: 10.3348/kjr.2015.16.6.1188
30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses [Internet]. Vol. 327, *British Medical Journal.* *BMJ;* 2003 [cited 2020 Jul 13]. p. 557–60. Available from: 10.1136/bmj.327.7414.557
31. Lolli S, Di Leo G, Vanti C. L'affidabilità e l'accuratezza diagnostica dei test neurodinamici: revisione della letteratura. *Sci Riabil.* 2009;11(4):17–25.
32. Di Leo G, Vanti C. La sindrome del tunnel carpale: revisione della letteratura. *Sci Riabil.* 2010;12(1):16–27.
33. Nee RJ, Jull GA, Vicenzino B, Coppieters MW. The validity of upper-limb neurodynamic tests for detecting peripheral neuropathic pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42(5):413–

24. Available from: 10.2519/jospt.2012.3988
34. Koulidis K, Veremis Y, Anderson C, Heneghan NR. Diagnostic accuracy of upper limb neurodynamic tests for the assessment of peripheral neuropathic pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract* [Internet]. 2019;40(January):21–33. Available from: 10.1016/j.msksp.2019.01.001
35. Coveney B, Trott P, Grimmer K, Bell A, Hall R, Shacklock M. The upper limb tension test in a group of subjects with a clinical presentation of carpal tunnel syndrome. *Proc Manip Physiother Assoc Aust*. 1997;31–3.
36. Vanti C, Bonfiglioli R, Calabrese M, Marinelli F, Guccione A, Violante FS, et al. Upper Limb Neurodynamic Test 1 and symptoms reproduction in carpal tunnel syndrome. A validity study. *Man Ther*. 2011 Jun;16(3):258–63. Available from: 10.1016/j.math.2010.11.003
37. Vanti C, Bonfiglioli R, Calabrese M, Marinelli F, Violante FS, Pillastrini P. Relationship between interpretation and accuracy of the upper limb neurodynamic test 1 in carpal tunnel syndrome. *J Manipulative Physiol Ther* [Internet]. 2012;35(1):54–63. Available from: 10.1016/j.jmpt.2011.09.008
38. Bueno-Gracia E, Tricás-Moreno JM, Fanlo-Mazas P, Malo-Urriés M, Haddad-Garay M, Estébanez-de-Miguel E, et al. Validity of the Upper Limb Neurodynamic Test 1 for the diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. The role of structural differentiation. *Man Ther*. 2016 Apr;22:190–5. Available from: 10.1016/j.math.2015.12.007
39. Trillos M-C, Soto F, Briceno-Ayala L. Upper limb neurodynamic test 1 in patients with clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: A diagnostic accuracy study. *J hand Ther Off J Am Soc Hand Ther*. 2018;31(3):333–8. Available from: 10.1016/j.jht.2017.05.004
40. Nee RJ, Yang CH, Liang CC, Tseng GF, Coppieters MW. Impact of order of movement on nerve strain and longitudinal excursion: A biomechanical study with implications for neurodynamic test sequencing. *Man Ther* [Internet]. 2010;15(4):376–81. Available from: 10.1016/j.math.2010.03.001
41. Van Hoof T, Vangestel C, Shacklock M, Kerckaert I, D’Herde K. Asymmetry of the ULNT1 elbow extension range-of-motion in a healthy population: Consequences for clinical practice and research. *Phys Ther Sport* [Internet]. 2012;13(3):141–9. Available from: 10.1016/j.ptsp.2011.09.003
42. Bueno-Gracia E, Pérez-Bellmunt A, Estébanez-de-Miguel E, López-de-Celis C, Caudevilla-Polo S, Shacklock M, et al. Effect of cervical contralateral lateral flexion on displacement and strain in the median nerve and flexor digitorum superficialis at the wrist during the

ULNT1 – Cadaveric study. *Musculoskelet Sci Pract* [Internet]. 2020 Dec;50(April):102244. Available from: 10.1016/j.msksp.2020.102244

43. Prakash KM, Fook-Chong S, Leoh TH, Dan YF, Nurjannah S, Tan YE, et al. Sensitivities of sensory nerve conduction study parameters in carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(6):565–7. Available from: 10.1097/01.wnp.0000229737.94194.36
44. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair B. Suspected carpal tunnel syndrome: Do nerve conduction study results and symptoms match? *Can Fam Physician*. 2010;56(7).
45. Witt JC, Hentz JG, Stevens JC. Carpal tunnel syndrome with normal nerve conduction studies. *Muscle and Nerve*. 2004;29(4):515–22. Available from: 10.1002/mus.20019
46. Baselgia LT, Bennett DL, Silbiger RM, Schmid AB. Negative Neurodynamic Tests Do Not Exclude Neural Dysfunction in Patients With Entrapment Neuropathies. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Mar;98(3):480–6. Available from: 10.1016/j.apmr.2016.06.019
47. Hall TM, Elvey RL. Nerve trunk pain: Physical diagnosis and treatment. *Man Ther*. 1999;4(2):63–73. Available from: 10.1054/math.1999.0172

## ALLEGATO 1 – PRISMA 2020 for Abstract Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	YES
<b>BACKGROUND</b>			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	YES
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	YES
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	YES
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	YES
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	YES
<b>RESULTS</b>			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	YES
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	YES
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	YES
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	YES
<b>OTHER</b>			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	NO
Registration	12	Provide the register name and registration number.	NO

## ALLEGATO 2 – PRISMA-DTA Checklist

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
<b>TITLE / ABSTRACT</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review (+/- meta-analysis) of diagnostic test accuracy (DTA) studies.	Title
Abstract	2	Abstract: See PRISMA-DTA for abstracts.	p. 2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	p. 5
Clinical role of index test	D1	State the scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test, and if applicable, the rationale for minimally acceptable test accuracy (or minimum difference in accuracy for comparative design).	p. 5
Objectives	4	Provide an explicit statement of question(s) being addressed in terms of participants, index test(s), and target condition(s).	p. 5
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	p. 6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (participants, setting, index test(s), reference standard(s), target condition(s), and study design) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	p. 6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	p. 6
Search	8	Present full search strategies for all electronic databases and other sources searched, including any limits used, such that they could be repeated.	p. 6
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	p. 7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	p. 8
Definitions for data extraction	11	Provide definitions used in data extraction and classifications of target condition(s), index test(s), reference standard(s) and other characteristics (e.g. study design, clinical setting).	p. 8
Risk of bias and applicability	12	Describe methods used for assessing risk of bias in individual studies and concerns regarding the applicability to the review question.	p. 8
Diagnostic accuracy measures	13	State the principal diagnostic accuracy measure(s) reported (e.g. sensitivity, specificity) and state the unit of assessment (e.g. per-patient, per-lesion).	p. 8
Synthesis of results	14	Describe methods of handling data, combining results of studies and describing variability between studies. This could include, but is not limited to: a) handling of multiple definitions of target condition. b) handling of multiple thresholds of test positivity, c) handling multiple index test readers, d) handling of indeterminate test results, e) grouping and comparing tests, f) handling of different reference standards	p. 8

Section/topic	#	PRISMA-DTA Checklist Item	Reported on page #
Meta-analysis	D2	Report the statistical methods used for meta-analyses, if performed.	/
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	/
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Provide numbers of studies screened, assessed for eligibility, included in the review (and included in meta-analysis, if applicable) with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	p. 10
Study characteristics	18	For each included study provide citations and present key characteristics including: a) participant characteristics (presentation, prior testing), b) clinical setting, c) study design, d) target condition definition, e) index test, f) reference standard, g) sample size, h) funding sources	p. 11
Risk of bias and applicability	19	Present evaluation of risk of bias and concerns regarding applicability for each study.	p. 15
Results of individual studies	20	For each analysis in each study (e.g. unique combination of index test, reference standard, and positivity threshold) report 2x2 data (TP, FP, FN, TN) with estimates of diagnostic accuracy and confidence intervals, ideally with a forest or receiver operator characteristic (ROC) plot.	p. 16
Synthesis of results	21	Describe test accuracy, including variability; if meta-analysis was done, include results and confidence intervals.	/
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression; analysis of index test: failure rates, proportion of inconclusive results, adverse events).	/
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence.	p. 19
Limitations	25	Discuss limitations from included studies (e.g. risk of bias and concerns regarding applicability) and from the review process (e.g. incomplete retrieval of identified research).	p. 20
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. Discuss implications for future research and clinical practice (e.g. the intended use and clinical role of the index test).	p. 21
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	For the systematic review, describe the sources of funding and other support and the role of the funders.	/

## **ALLEGATO 3 – Protocollo di Revisione**

### **Titolo**

L'accuratezza diagnostica dei test di neurotensione nella sindrome del tunnel carpale

### **Introduzione**

La sindrome del tunnel carpale rappresenta un disturbo del sistema nervoso periferico estremamente diffuso. Tra i vari test utilizzati per la sua valutazione vi sono i test di neurotensione del sistema nervoso periferico, in particolare gli ULNT. Lo scopo del lavoro è verificare il ruolo di questi test nella diagnosi della sindrome del tunnel carpale.

### **Metodi**

Saranno inclusi nell'elaborato studi riguardanti il calcolo dell'accuratezza diagnostica mediante test neurotensivi per il nervo mediano in soggetti adulti senza distinzione di genere con sospetto di sindrome del tunnel carpale. Inoltre, verranno considerati studi in lingua inglese, italiana e spagnola pubblicati nei database di letteratura biomedica senza limiti temporali. Verranno esclusi case series, case report e studi in cui non sarà reperibile l'abstract e il full text. Le fonti verranno ricercate secondo metodo PICO nei database di MEDLINE (PubMed), DiTA e Cochrane Library con una copertura temporale prevista da Giugno 2020 a Dicembre 2020.

P: pz adulti (M e F) con sindrome del tunnel carpale

I: test neurotensivi dell'arto superiore

C: /

O: valori di accuratezza diagnostica (specificità, sensibilità, LR+, LR-, VPP, VPN)

La ricerca sul database di PubMed verrà avviata con la stringa:

```
("Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Carpal Tunnel Syndrome" OR "Carpal Tunnel Syndromes" OR CTS) AND (ULTT OR ULNT OR "Upper limb neurodynamic test" OR "Upper limb tension test" OR "Upper limb neurodynamic tests" OR "Upper limb tension tests") AND ("Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Reproducibility of Results" OR "Reproducibility of Findings" OR Reliability OR Validity)
```

Lo screening degli studi verrà effettuato da un ricercatore eliminando inizialmente gli studi doppi trovati nei vari database, successivamente verranno selezionati gli studi conformi ai criteri di inclusione ed esclusione previa lettura di titolo e abstract, infine verrà letto il full text degli studi rimasti fino a questa fase e verranno quindi selezionati gli studi giudicati idonei ad essere inclusi in

questa revisione. Un ricercatore estrarrà e inserirà in una tabella per ogni studio i dati riguardanti le caratteristiche della popolazione, i criteri utilizzati di inclusione ed esclusione dei vari studi, la descrizione del test di neurotensione utilizzato, il reference standard di riferimento, i valori trovati di accuratezza diagnostica e i valori trovati di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi ove presenti. Per ogni studio verrà inoltre indicato il rischio di bias secondo lo strumento di critical appraisal QUADAS-2 classificando gli studi in "elevato rischio di bias" e "basso rischio di bias". Per gli studi classificati a "basso rischio" verranno estratti gli outcome di sensibilità, specificità, LR+, LR-, VPP, VPN, veri positivi trovati, veri negativi trovati, falsi positivi trovati e falsi negativi trovati. Verrà calcolato l'indice di eterogeneità  $I^2$  e calcolato il threshold effect con il test di correlazione di Spearman, se risulteranno con una bassa eterogeneità e un threshold effect non considerabile verrà eseguita una meta-analisi con forest plot e curva ROC, in cui verranno ricalcolati i valori di accuratezza diagnostica sommativi dei vari studi con il loro relativo intervallo di confidenza del 95%. Se l'eterogeneità tra gli studi risulterà elevata si procederà invece a un'analisi narrativa degli studi.