

Le polineuropatie infiammatorie demielinizzanti

Dott. Davide Quartana
Medico specializzando in Neurologia
4 Aprile 2016

*Scuola di Specializzazione di Neurologia
Università di Ferrara
Coordinatore: Enrico Granieri*

Definizione

Polineuropatie ACQUISITE con caratteri elettrofisiologici ed istologici di un prevalente danno DEMIELINIZZANTE e con meccanismo patogenetico infiammatorio di tipo disimmune

Entità cliniche

Polineuropatia
idiopatica acuta o
sindrome di Guillain
Barrè (e varianti
cliniche)

Polineuropatia
Demyelinizzante
Infiammatoria
Cronica (CIDP)

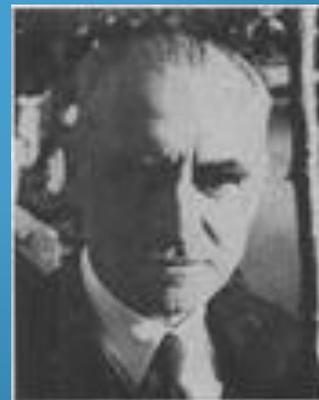
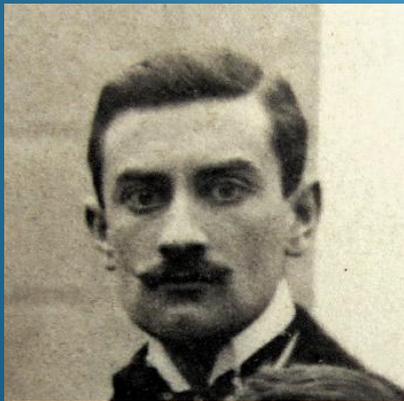
Neuropatia
motoria
multifocale con
blocchi di
conduzione

Sindrome di Guillain-Barré

Poliradicoloneuropatia infiammatoria che si manifesta con una paralisi flaccida acuta distale ad andamento simmetrico e ascendente con ipo-areflessia e disturbi sensitivi lievi-moderati. Raggiunge la massima gravità entro 4 settimane dall'esordio e può associarsi a disturbi autonomici

Cenni storici

- Nel 1916 i neurologi francesi Guillain, Barré e Strohl descrissero due soldati che svilupparono una paralisi acuta con areflessia con recupero spontaneo. Notarono inoltre un'aumentata concentrazione di proteine nel liquor con una conta cellulare nella norma.



- La combinazione di questo quadro clinico e laboratoristico prese il nome di sindrome di Guillain-Barré (GBS)

Epidemiologia

- Incidenza 1,2-2,3 nuovi casi su 100000 ab. l'anno
- M:F 1,5:1
- Incremento di incidenza lineare al crescere dell'età
- Causa più comune di paralisi flaccida acuta nell'era post-poliomelite

Eziopatogenesi

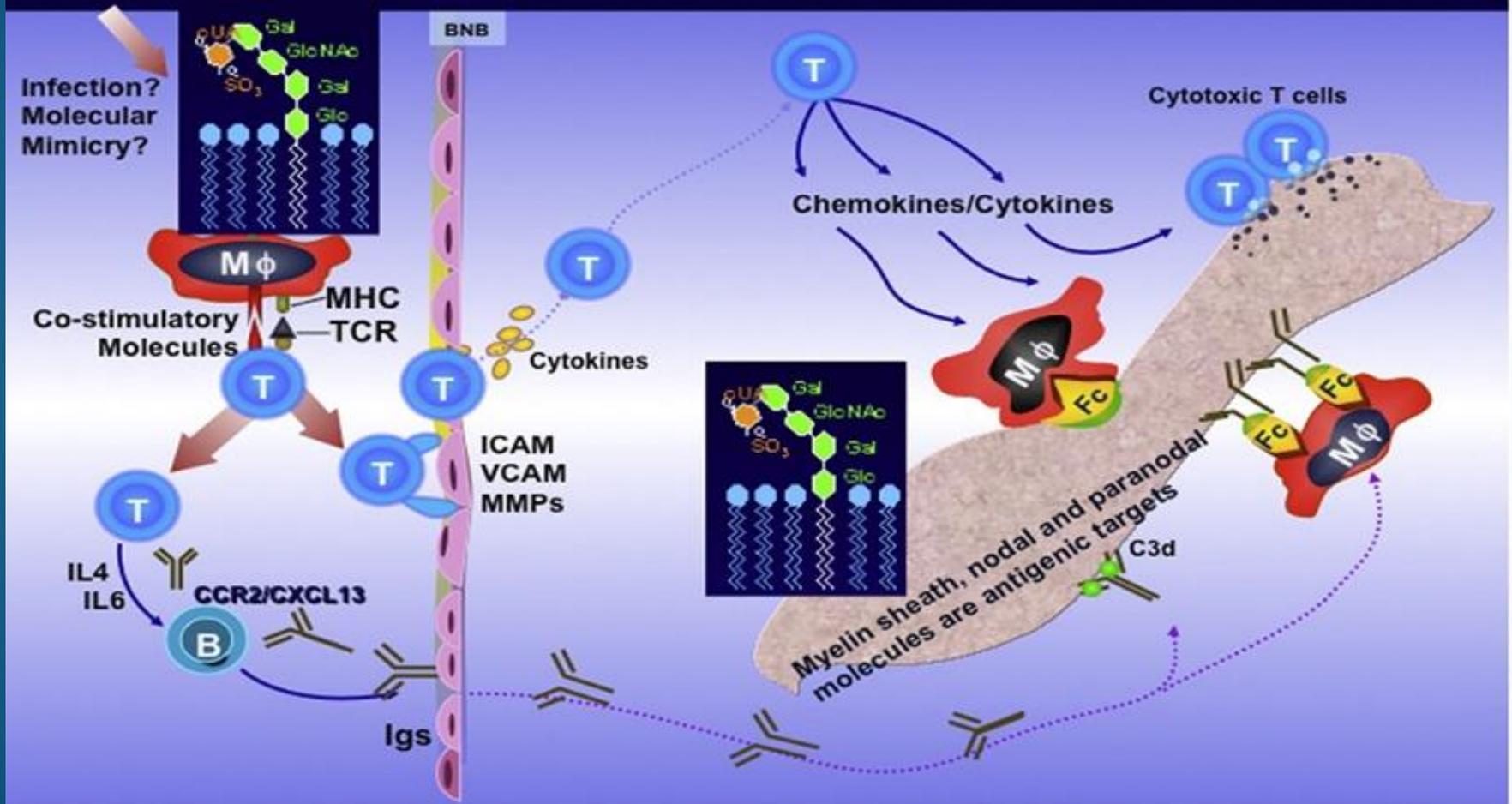
- Trigger: nel 65% dei pz infezioni virali o batteriche soprattutto delle alte vie aeree (44%), del tratto GI (21%) o febbre non specifica (19%) nelle 3 settimane antecedenti l'ipostenia, chirurgia oncologica, gravidanza, patologie autoimmuni, farmaci, anestesia spinale, vaccinazioni.
- Fenomeno di mimicry tra epitopi glicoconiugati dei batteri e dei virus e componenti della mielina (gangliosidi) con attacco autoimmune contro la mielina stessa
- Infiltrati linfocellulari T perivascolari ed endonevriali a livello di nervi, radici e plessi con infiammazione
- Rilascio di citochine (IL2) e chemochine con richiamo di linfociti e macrofagi
- Demielinizzazione segmentale indotta da Ab fissanti il complemento e macrofagi

Microorganismi implicati nel mimicry

Campilobacter jejuni sierogruppo D:19

- Sierologia positiva nel 15% pei pz GBS in Emilia-Romagna
- Franca gastroenterite da C. jejuni nell'11% dei pz GBS in Emilia-Romagna
- Parete batterica ricca in **acido sialico**
- Associazione con degenerazione assonale, deficit sensitivi, severa disabilità, lento recupero, prognosi povera

A) The main Immunopathogenic network in Autoimmune Neuropathies and molecular mimicry between Campylobacter and IgG anti-ganglioside antibodies binding to ganglioside epitopes on the nerve



Patogeni delle vie aeree superiori:

- Mycoplasma pneumoniae: 5% delle GBS. Crossreattività con galattocerebroside
- H. influenzae: 5% delle GBS. Si associa alla AMAN. Epitopi GM1 e GQ1b
- CMV: IgM anti GM2
- EBV

Altri patogeni

- Epatite B
- Virus West Nile
- VZV
- Enterovirus (malattia mano-piede-bocca)
- Gastronterite da rotavirus
- Dengue

Quadro clinico

- Esordio: ipostenia delle estremità, dolore, parestesie
- Evoluzione: ipostenia delle estremità rapidamente progressiva bilaterale e simmetrica ascendente che raggiunge l'apice in giorni (forme acute) o entro 4 settimane (forme subacute)
- ROT ridotti o assenti nell'arto ipostenico
- Mm respiratori spesso coinvolti (ventilazione meccanica nel 25% dei pz GBS)
- Interessamento frequente dei nn. faciale, oculomotori, bulbari
- Disautonomia in 2/3 dei casi (aritmia, ipertensione, ipotensione, iperidrosi, dismotilità GI)

Decorso clinico e prognosi

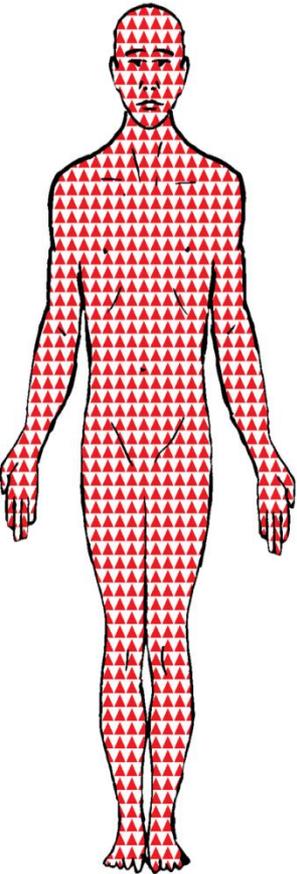
- Monofasico
- Nadir dei sintomi raggiunto in 2 settimane dal 75% dei pz
- In 3 settimane dal 92%
- In 4 settimane dal 94%
- Fase di plateau
- Lento recupero della paralisi (settimane/mesi)
- Disabilità residua invalidante a 1 anno nel 10-15%
- Exitus nel 5% dei casi

Varianti cliniche di GBS

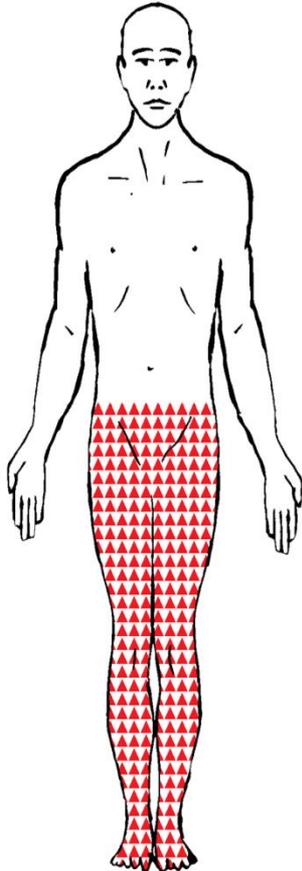
- AIDP (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy): danno primario alla mielina. Forma più frequente in Europa e Nord America. Non si associa di solito ad auto-Ab anti gangliosidi
- Forme assonali (più frequenti in Estremo Oriente e Sud America). Meno del 5-10% pz. Decorso iperacuto con evoluzione fino a insufficienza respiratoria in meno di una settimana.
 - AMAN (acute motor axonal neuropathy): danno assonale dovuto a demielinizzazione e infiammazione o ad attacco dei nodi di Ranvier da parte di macrofagi e Ab. Legata ad alti titoli di Ab anti-GM1 e pregressa infezione da C. jejuni
 - AMSAN (acute motor-sensory axonal neuropathy): coinvolge anche gli assoni sensitivi

- GBS sensoriatassica: coinvolgimento radici dorsali e neuroni gangliari. A volte IgG anti ganglioside GQ1b o GD1b
- Pandisautonomia acuta: prevalente coinvolgimento del SNA
- GBS pediatrica: la diagnosi è spesso tardiva a causa della variabilità clinica. Un riconoscimento e un trattamento precoci riducono la morbidità a lungo termine e la mortalità

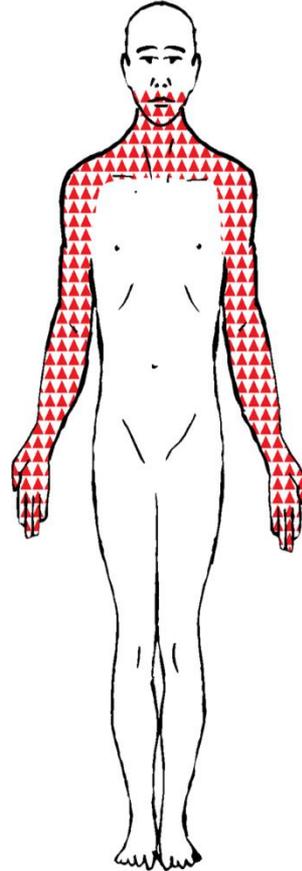
Classic Guillain-Barré syndrome (GBS)



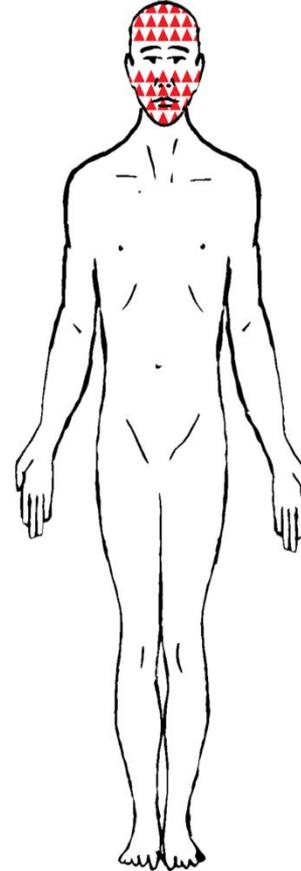
Paraparetic GBS



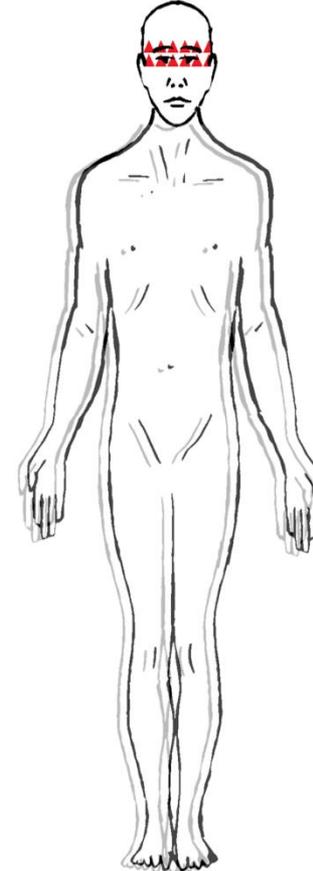
Pharyngeal-cervical-brachial weakness



Bifacial weakness with paraesthesias



Miller Fisher syndrome



Bickerstaff's brainstem encephalitis



(Wakerley BR, et al. Pract Neurol 2015;15:90-99)

Sindrome di Miller Fisher (MFS)

- 5% delle GBS nei paesi occidentali
- Preceduta da un'infezione delle alte vie aeree (H. influenzae) nell'80% o del tratto GI (diarrea da C. jejuni) nel 20%
- Oftalmoplegia, atassia cerebellare, areflessia
- Possono esserci disturbi sensitivi, paralisi bulbare, disturbi minzionali
- Fortemente associata con Ab anti-GQ1b
- Dissociazione albuminocitologica liquorale
- Solitamente monofasica, raramente ricorrente

MFS ricorrente

- Più frequente nei maschi
- Età media di esordio 34 aa
- Età media ultimo episodio 47 aa
- Solitamente non più di 2 episodi
- Può verificarsi nei bambini

Altre varianti di MFS

- Encefalite troncoencefalica di Bickerstaff: oftalmoplegia, atassia cerebellare, areflessia, coinvolgimento della formazione reticolare con disturbo di coscienza
- Neuropatia atassica acuta
- Oftalmoparesi acuta
- Ptosi acuta
- Midriasi acuta

GBS iper-reflessica

- 10% delle GBS
- ROT normali o vivaci durante il decorso
- Tono muscolare normale
- Neurofisiologicamente AMAN
- Ab anti GM1 o anti GD1a
- Rottura BEE e passaggio di auto-Ab con distruzione di interneuroni midollari?

GBS paraparetica

- Paralisi flaccida degli arti inferiori
- Arti superiori preservati
- Dolore precoce simile a sciatalgia
- ROT assenti agli AAI
- Danno assonale agli studi NFS
- Ab anti gangliosidi

Ipostenia faciale bilaterale con parestesie

- Paralisi facciale bilat.
- Assenza di oftalmoplegia
- Assenza di paralisi degli arti
- Parestesie distali degli arti

Variante faringo-cervico-brachiale

- Paralisi orofaringea e cervicobrachiale rapidamente progressiva
- Areflessia degli AASS
- IgG anti-GT1a nel 50% dei casi
- Spesso misconosciuta (dd con botulismo, miastenia, stroke del tronco encefalico)

Diagnosi di GBS

- Esami neurofisiologici
- Esame del liquor
- Ab anti gangliosidi
- Biopsia
- RM (ispessimento aspecifico delle radici spinali)

Studi neurofisiologici

- Nell'85% gli studi NFS rivelano demielinizzazione correlata a AIDP
- Analisi di 3 nn sensitivi e 4 nn motori, onde-F, riflesso-H
- FN nei primi giorni dall'esordio, ripetere NFS

Caratteristiche NFS:

- Blocco di conduzione motorio parziale
- Aumentata dispersione temporale della risposta motoria
- Prolungata latenza motoria distale
- Prolungata latenza dell'onda-F
- Riduzione nella massima VdC motoria
- Assenza o prolungamento del riflesso H del n tibiale anteriore

Esame del liquor

- Dissociazione albuminocitologica
- 45-1000 mg/dl di proteine (anche normali nella prima settimana)
- Normale conta cellulare (fino a 50 cellule/ml)

Biopsia

- Demielinizzazione segmentaria internodale con infiltrazione del connettivo neurale da parte di cellule mononucleate sia a livello delle radici sia alla periferia del nervo

Criteria diagnostici (adattato da Asbury e Cornblath, 1990)

Features required for diagnosis

- Progressive weakness of more than one limb
- Areflexia (or decreased tendon reflexes)

Features that strongly support diagnosis

- Progression of symptoms over days to 4 weeks
- Relative symmetry of symptoms
- Mild sensory symptoms or signs
- Cranial nerve involvement, especially bilateral weakness of facial muscles
- Autonomic dysfunction (tachycardia and other arrhythmias, postural hypotension, hypertension, vasomotor symptoms)
- Pain (often present)
- High concentration of protein in CSF (after the first week of symptoms)
- Typical electrodiagnostic features

Features that should raise doubt about the diagnosis

- Marked persistent asymmetry of weakness
- Persistent bladder or bowel dysfunction
- Bladder or bowel dysfunction at onset
- Increased number of mononuclear cells in CSF (N_{50} leucocytes/mm³)
- Presence of polymorphonuclear leukocytes in CSF
- Sharp sensory level
- Severe pulmonary dysfunction with limited limb weakness at onset
- Severe sensory signs with limited weakness at onset
- Slow progression with limited weakness without respiratory involvement (consider subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy or CIDP)
- Fever at onset

Criteri EMG di Van den Bergh e Pieret (2004)

Sottotipo GBS	Ampiezza CMAP distale	Blocchi di conduzione	Dispersione temporale	VdC motoria	Latenza motoria distale	Latenza dell'onda F
AIDP	Normale o ridotto	Ridotta ampiezza del CMAP prossimo-distale*	Incremento >30% nella durata del CMAP del picco negativo prossimale	<70% del limite inferiore di norma	>150% del limite superiore di norma	>120% del limite superiore di norma
AMAN	Assente o ridotto					
AMSAN	Assente o ridotto (anche il potenziale sensitivo)					

* >30% probabile, >50% definito

Diagnosi differenziali

Box 2 Differential diagnoses for classic Guillain-Barré syndrome

Acute flaccid paralysis

Viruses targeting anterior horn cells or motor neurones

- ▶ Poliomyelitis, non-polio enterovirus (enterovirus 71), West Nile virus
- ▶ Herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus
- ▶ Rabies virus, HIV

Transverse myelitis

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus

Spinal cord injury

- ▶ Acute spinal stenosis (eg, disc prolapse, epidural abscess or haematoma)
- ▶ Anterior spinal artery occlusion

Acute peripheral neuropathies

- ▶ Infections (eg, herpes simplex virus, HIV)
- ▶ Consumption of toxins or poisons (eg, puffer fish poisoning (tetrodotoxin), lead, thallium, arsenic)
- ▶ Tick paralysis, Lyme disease
- ▶ Porphyria

Neuromuscular junction disorders

- ▶ Myasthenia gravis
- ▶ Lambert-Eaton myasthenic syndrome
- ▶ Botulism

Neuromuscular weakness related to critical illness

- ▶ Critical illness neuropathy and myopathy

Muscle disorders

- ▶ Acute myositis
- ▶ Periodic paralysis
- ▶ Functional

Box 3 Differential diagnoses for Miller Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and pharyngeal-cervical-brachial weakness

- ▶ Myasthenia gravis
- ▶ Brainstem stroke (eg, basilar artery occlusion)
- ▶ Diphtheritic neuropathy
- ▶ Botulism
- ▶ Rhombencephalitis
 - Infective (eg, listeriosis, tuberculosis, brucellosis, Lyme disease, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, JC virus, toxoplasmosis, cryptococcosis)
 - Autoimmune (eg, multiple sclerosis, sarcoidosis, Behçet's disease, systemic lupus erythematosus)
 - Malignancy (eg, lymphoma, paraneoplastic syndrome)
- ▶ Basal meningitis (Inflammatory, infective, carcinomatous and lymphomatous)

(Wakerley BR, et al. Pract Neurol 2015;15:90–99)

Trattamento

- Plasmaferesi (PEX)
- IVIg ad alte dosi
- Terapia di supporto
- I corticosteroidi per os o ev non sono efficaci nella GBS!

PEX

- Gold standard
- 2 sedute di PEX in 3 gg con rimozione complessiva di 5000-6000 cc nelle forme lievi
- 4 sedute nelle forme moderate
- 6 sedute nelle forme gravi non sono più efficaci di 4
- Efficace indipendentemente da età e gravità
- 10-14% dei pz non riesce a terminare PEX per effetti collaterali (instabilità emodinamica, ematomi in sede di prelievo)



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Review)

Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D

- Rispetto alla sola terapia di supporto accorcia i tempi di recupero (in particolare per quanto riguarda respiro spontaneo e deambulazione), riduce le complicanze, migliora la prognosi a lungo termine
- Efficacia massima entro la prima settimana dall'esordio ma utile fino a 30 gg

IVIg

- 0,4 g/kg/die per 5-6 gg consecutivi
- Oppure 2 g/kg in 2 gg (aumento effetti collaterali!)
- Utilità sovrapponibile alla PEX
- Da somministrarsi entro 14 gg dall'esordio
- Attive in tutte le età
- Forme moderate e gravi
- Il trattamento combinato IVIg+PEX non mostra vantaggi

Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Review)

Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA



THE COCHRANE
COLLABORATION®

- Non ci sono studi adeguati di paragone tra IVIg e placebo negli adulti
- IVIg iniziate entro 2 settimane accorciano il ricovero quanto la PEX
- Il trattamento con IVIg (anche se non ci sono differenze significative nella frequenza degli eventi avversi) è completato più spesso rispetto alla PEX
- Nei bambini le IVIg accorciano il ricovero rispetto alle terapie di supporto (evidenza di basso grado)

Quale trattamento scegliere?



- PEX e IVIg sono sostanzialmente equivalenti
- Fattori contingenti:
 - ❖ Disponibilità (migliore per IVIg)
 - ❖ La più prontamente utilizzabile
 - ❖ Controindicazioni (instabilità emodinamica per la PEX, insufficienza renale e deficit di IgA per IVIg)
 - ❖ Rischio di interruzione terapia (> per PEX)
 - ❖ Costi

Terapia di supporto

- Ventilazione assistita con CPAP nei casi più gravi
- SNG
- Antiipertensivi
- Profilassi TVP
- Riabilitazione
- Trattamento della dismotilità gastrointestinale
- Terapia antidolorifica

- La gestione del dolore nella GBS è essenziale
- Non ci sono evidenze su quale farmaco scegliere
- Riduzione del dolore con uso di gabapentin o carbamazepina vs placebo ma evidenza limitata

Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome (Review)

Liu J, Wang LN, McNicol ED



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Terapia della MFS ricorrente

- IVIg
- PEX
- I pazienti che non rispondono, possono beneficiare dei corticosteroidi nelle forme ricorrenti
- Case reports di risposta ai corticosteroidi anche in età pediatrica (Grosso et al.,2014)

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

- Neuropatia immunomediata sensitivo-motoria a patogenesi autoimmune coinvolgente l'immunità cellulare ed umorale. Caratterizzata da demielinizzazione multifocale cronica che colpisce soprattutto radici spinali, plessi nervosi e tronchi nervosi prossimali
- Presentazione clinica e decorso estremamente variabili
- Diagnosi importante in quanto spesso **RESPONSIVA** ai trattamenti!

Epidemiologia

- Prevalenza grezza 1,24 – 1,29 per 100000 abitanti
- Prevalenza tra i 70-79 anni 6,7 per 100000 ab.
- Incidenza grezza 0,15 per 100000 ab. l'anno
- Età media di insorgenza 47,6 anni (mediana 53,5) ma può insorgere a qualsiasi età (anche forme pediatriche)
- Lievemente più frequente nel sesso maschile
- Spesso sottodiagnosticata a causa dei criteri elettrofisiologici troppo stringenti definiti dalla American Academy of Neurology Ad Hoc subcommittee research criteria for the diagnosis of CIDP

Fattori scatenanti

- Storia di infezione delle vie respiratorie superiori o del tratto GI o vaccinazioni nei 6 mesi precedenti (32%)
- Gravidanza (fattore precipitante per le relapses) e puerperio
- Epatite virale A e B
- HIV
- Procedure chirurgiche recenti
- Condizioni associate: sdr di Sjögren, DM, IBD, melanoma, linfoma, MGUS a IgM, IgG e IgA

Patogenesi

- Risposta cellulomediata ed anticorpo-mediata vs maggiori Ag glicolipidici e Ag proteici della mielina
- Infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi, linf.T CD4+ e CD8+
- Aumento locale delle citochine proinfiammatorie (TNF α , IFN γ) e rottura della BEN
- Aumento di permeabilità e passaggio di auto-Ab nell'endonevrio che si legano alla mielina
- Fagocitosi della mielina da parte dei macrofagi con recettore per il Fc degli Ab

Presentazione clinica all'esordio

- Esordio acuto simil GBS (16%) vs graduale (84%)
- Debolezza simmetrica nei muscoli sia prossimali sia distali (nel 78-94% dei casi)
- Parestesie (nel 20-35%)
- Dolore (nel 64-79%)
- Atassia sensitiva
- ROT ridotti o assenti
- Evoluzione della sintomatologia >8 settimane (dd con GBS)

Presentazione clinica nella fase cronica

- Molto variabile!
- Deficit motori (83-94%)
 - Paralisi facciale (4-15%)
 - Paralisi degli oculomotori (4-7%)
- Deficit sensitivi (72-89%)
- Perdita dei ROT (86-94%)

Decorso clinico della CIDP

Recidivante -
remittente

Secondariamente
progressivo

Primariamente
progressivo

- I pazienti con decorso recidivante - remittente hanno una prognosi migliore e rispondono meglio alla terapia
- I pazienti giovani presentano più frequentemente un decorso recidivante – remittente
- La perdita assonale è il principale fattore prognostico negativo nella CIDP

Varianti cliniche di CIDP

- Sindrome di Lewis-Sumner o neuropatia sensitivomotoria multifocale demielinizzante acquisita: deficit sensitivi e motori, presentazione asimmetrica che spesso inizia dagli arti superiori. Buona risposta ai corticosteroidi
- Neuropatia simmetrica distale demielinizzante acquisita: deficit sensitivo prevalentemente distale, lieve debolezza distale ed instabilità
- Forma motoria pura: coinvolgimento selettivo e simmetrico delle ff motorie. Risponde meglio alle IVIg
- CIDP sensitiva o polineuropatia demielinizzante sensitiva cronica: parestesie e dolore alle estremità inferiori, atassia con o senza comparsa tardiva di deficit motori
- Forma sensitivo-atassica: atassia sensitiva e deficit sensitivi

- Forme pediatriche: il decorso è più frequentemente RR. La ripresa dalle singole relapse è solitamente eccellente. Sono più rare delle forme dell'adulto
- CIDP nel diabetico: perdita assonale più severa e minore risposta al trattamento
- CIDP con tremore posturale e intenzionale: aumento del fisiologico tremore per ridotto input dalla fibre mieliniche afferenti
- CIDP con coinvolgimento del SNC: raramente pazienti CIDP sviluppano lesioni della sostanza bianca (overlap con SM?)

Diagnosi

- Fondamentali:
 - Clinica compatibile
 - Studi neurofisiologici
- Accessori:
 - Rachicentesi con esame del liquor
 - RM
 - Biopsia del nervo (se neurofisiologia negativa ma sospetto clinico forte)

Quadro neurofisiologico

- Segni di demyelinizzazione multifocale e asimmetrica (74%):
 - Parziale blocco di conduzione motoria
 - Dispersione temporale
 - Riduzione della VdC dei nn. motori >40%
 - Prolungate latenze motorie distali
 - Prolungata latenza dell'onda F
 - Lieve riduzione della VdC nei nn. sensitivi (facoltativo)
- Frequente rallentamento differenziale della VdC confrontando le latenze prossimali e distali di tratti equivalenti di due nervi dello stesso arto
- Tardivamente elementi di degenerazione assonale

Esame del liquor

- Dissociazione albuminocitologica
- Secondo la letteratura diagnostici una concentrazione liquorale di proteine $>0,45$ g/L con meno di 10 cellule/mL

RMN

- Iperintensità del plesso brachiale nelle sequenze T₂- pesate
- Enhancement con gadolinio e ipertrofia delle radici spinali o dei plessi nei pazienti con decorso RR e lunga durata di malattia (reperiti compatibili con infiammazione attiva)

Biopsia

- Regioni sparse di demielinizzazione ed edema con infiltrati infiammatori di grado variabile
 - ❖ Edema sottoperineurale
 - ❖ Infiltrazione endoneurale di macrofagi e linfociti T
 - ❖ Ipertrafia del nervo a causa di alternarsi di demielinizzazione e rimielinizzazione
 - ❖ aspetto a bulbo di cipolla per progressivo incremento della componente connettivale
 - ❖ Degenerazione assonale e perdita assonale

- Scegliere un nervo interessato piuttosto che surale o peroneo superficiale indiscriminatamente!
- La presenza di macrofagi che attaccano la guaina mielinica è diagnostica di CIDP
- FN: aree non demielinizzate (demyelinizzazione non omogenea e asimmetrica!), assenza di infiltrato infiammatorio nell'area analizzata

Criteri diagnostici dell'American Academy of Neurology (AAN) tra i vari proposti

Clinica	Deficit motorio e sensitivo in una o più estremità
Decorso clinico	Almeno 2 mesi
ROT	Ridotti o assenti
Neurofisiologia: almeno 3 tra	<ol style="list-style-type: none">1. Parziale blocco di conduzione in almeno un nervo motorio2. Ridotta velocità di conduzione in almeno due nn. motori3. Prolungata latenza distale in almeno 2 nn. motori4. Prolungata latenza di onda -F in almeno 2 nn. motori o assenza di onde F
Liquor	<10 WBC/mm ³ , VDRL negativa, elevata concentrazione di proteine (facoltativo)
Biopsia	Evidenza di demielinizzazione e rimielinizzazione

Criteri elettrofisiologici (Said & Krarup, 2013)

- VdC motoria $<75\%$ dei valori normali
- Latenze motorie distali $>140\%$ dei valori normali
- Presenza di blocchi di conduzione e/o di dispersione del potenziale d'azione muscolare composto
- Aumentata latenza dell'onda F $>120\%$ del normale

Diagnosi differenziali

- MGUS (necessaria elettroforesi proteica)
- POEMS syndrome
- Neuropatia amiloide a catene leggere
- Atassia sensorimotoria subacuta associata a carcinoma e a sindrome di Sjögren
- Sindrome di Dejerine-Sottas (CMT tipo 3)
- Forme demielinizzanti di malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT tipo 1)

Strategie terapeutiche

Obiettivi: bloccare i processi autoimmuni per arrestare infiammazione e demielinizzazione e prevenire il danno assonale secondario

Quando trattare?

- Solo osservazione stretta (ogni 2-4 settimane) nei pz con sintomatologia lieve
- Trattare i pz in cui la sintomatologia interferisce con la vita quotidiana o progredisce rapidamente

Farmaci e trattamenti

- Corticosteroidi:

- ❑ Prednisone per os: 1-1,5 mg/kg/die per 4-8 settimane o fino al miglioramento clinico ; poi 1-1,5 mg/kg a giorni alterni con riduzione della dose del 10% ogni 2-3 settimane fino alla sospensione. STANDARD
- ❑ Desametasone per os: 40 mg/die per 4gg consecutivi al mese per 6 mesi (studio PREDICT)
- ❑ metilprednisolone e.v.: 1 g/die per 3-5 gg, seguito da 1 g una volta la settimana per 4 settimane, poi scalare

- Ig:

- ❑ IVIg: 2 g/kg per 2-5 gg consecutivi, che possono poi essere scalate a 1 g/kg ogni 3-4 settimane
- ❑ SCIg (sottocute)

- Plasmaferesi (PEX): 2-3 volte la settimana fino al miglioramento clinico
- Immunoadsorbimento: clinicamente equivalente a PEX ma mai condotti RCT in CIDP
- Azatioprina: analogo delle purine che sopprime linf. T e B. Riduce il dosaggio dei corticosteroidi nelle tp croniche ma rischio di neoplasia
- Ciclofosfamide: boli ev. Aumentato rischio di infezioni neutropeniche, insufficienza renale transitoria, alopecia
- Metotrexate: immunosoppressore. Scarsa evidenza
- IFN β : in pz con disabilità severa e/o che richiedono elevate dosi IVIg

- Ciclosporina A: inibitore della calcineurina (necessaria per la sintesi di IL2). Solo case report in pz giovani. Nefrotossica
- Alemtuzumab (moAb anti-CD52): solo su 7 pz case report
- Rituximab (moAb anti-CD20): beneficio nei pz con comorbidity ematologica
- Trapianto di cellule staminali autologhe

Quale trattamento?



- I linea: corticosteroidi, IVIg e PEX. Efficacia sovrapponibile
- I corticosteroidi peggiorano decorso delle forme motorie pure! Preferire IVIg (Good Practice Point European Guidelines 2010)
- Controindicazioni relative IVIg: insufficienza renale, deficit di IgA, pregressa reazione allergica alle IVIg, aumentato rischio trombotico

- Se possibile, scegliere corticosteroidi o IVIg e non PEX per l'invasività (Good Practice Point)
- Se non c'è risposta ai corticosteroidi dopo almeno 12 settimane fare tentativo con IVIg scalando i corticosteroidi
- Prima di ogni infusione di IVIg rivalutare clinicamente il pz
- Nei pz che rispondono solo a dosi alte di corticosteroidi si possono abbinare immunosoppressori per ridurre la dose di corticosteroidi (azatioprina o ciclofosamide).
Raccomandazione di classe IV

- Se non c'è risposta dopo due cicli di IVIg switch ad altra terapia
- È good practice ridurre la dose di IVIg dopo 6-12 mesi se c'è remissione (stretto monitoraggio per essere pronti a riaumentare la dose se peggioramento)
- Se corticosteroidi e IVIg falliscono, fare 6-8 cicli di PEX
- Se scarsa durata dell'effetto delle PEX, abbinare immunosoppressori (scarsa evidenza)
- Un tentativo con IFN β può essere attuato se tutte le strategie di prima linea falliscono (nessuna evidenza statistica)

Multifocal Motor
Neuropathy with
conduction block
(MMN)

Neuropatia motoria pura
asimmetrica con blocchi di
conduzione multifocali
associata alla presenza di IgM
anti ganglioside GM1 e
caratterizzata da risposta alle
terapie immunomodulanti

Cenni storici

Nel 1986 Roth descrisse un pz con neuropatia motoria distale cronica asimmetrica senza deficit sensitivi con miochimie e fascicolazioni senza atrofia significativa. Nel tempo progredì fino alla tetraplegia. Agli studi neurofisiologici mostrava blocchi di conduzione prossimali multifocali persistenti.

Furono descritti altri pz con sindromi simili da Chad, Parry, Clarke, Pestronk e Krarup in quegli anni.

Nel 1988 Pestronk coniò per questi pz il termine di neuropatia motoria multifocale

Epidemiologia

- Patologia rara
- Incidenza $<1:100000$ ab
- M:F 2:1
- Età di insorgenza tra 20-70 aa (più frequente tra 25-55 aa)

Patogenesi

- Ab anti GM-1: il ganglioside GM₁ si trova a livello dei nodi di Ranvier e della placca motrice. Si trova in concentrazioni maggiori nelle ff. motorie rispetto a quelle sensitive e il contenuto di ceramide è diverso tra i due tipi di fibre. A più alti titoli anticorpali corrisponde un punteggio MRC più basso e una disabilità maggiore.
- Maggior perdita assonale nei pz con alti titoli di Ab
- Aumentata frequenza dell'aplotipo HLA-DRB1*15
- Rialzo del TNF α nel 68% dei pz MMN
- Perdita assonale nonostante terapia congrua. Legata alla disfunzione della mielina oppure all'interessamento dei nodi di Ranvier?

Presentazione clinica

- Interessamento iniziale degli AA superiori (>70%)
- Ipostenia asimmetrica distale (progressivo coinvolgimento anche prossimale in <10%)
- Caduta del polso e deficit stenico negli estensori di singole dita (53%)
- Deficit di prensione
- Fascicolazioni (50%)
- Assenza di dolore
- Presentazione spesso isolata ad uno o due nervi
- Coinvolgimento delle gambe tardivo e decisamente meno severo. Solo il 20-30% ha un coinvolgimento degli AAI all'esordio

- Miochimie
- Miotonie
- Crampi (50%)
- Ipertrofia prossimale
- Emiatrofia della lingua per ininteressamento del XII n. cranico (raro)
- Oftalmoplegia
- Insufficienza respiratoria per coinvolgimento del n. frenico (raro)
- Riduzione ROT, raramente iperreflessia
- Apallestesia (20%)
- Sintomi sensitivi soggettivi non obiettivabili

Decorso clinico

- Solitamente lentamente progressivo nonostante la terapia (anche oltre 20 aa). Raramente forme acute e subacute con severa disabilità
- Grave compromissione degli AA superiori nel 20%
- Fatica invalidante in più del 50%
- Deambulazione conservata nella quasi totalità dei pz
- Perdita assonale insidiosa

Diagnosi

- Studi neurofisiologici
- Esami di laboratorio
- RMN
- Ecografia
- Biopsia

Neurofisiologia

- Blocchi di conduzione motoria multifocali di solito più evidenti a livello degli avambracci
- Conduzione sensitiva solitamente normale
- Segni di demielinizzazione:
 - ❖ Rallentamento della VdC motoria
 - ❖ Blocco di conduzione
 - ❖ Prolungata latenza distale del potenziale motorio
 - ❖ Prolungata latenza della risposta F

Esami di laboratorio

- Elevati titoli di Ab anti-GM1 (dal 30 all'85% dei casi a seconda degli studi)
- Autoimmunità negativa
- Lieve rialzo delle CK
- IgM paraproteinemia
- Proteinorrachia tendenzialmente normale

RM del plesso brachiale

- Iperintensità asimmetrica nelle sequenze T2-pesate in più del 50% dei pz MMN suggestiva di edema e di infiammazione

Ecografia

- Individua lesioni in multipli segmenti nervosi. Utile quando non si dimostrano CB all'elettrofisiologia

Biopsia

Non essenziale. Reperti aspecifici di demielinizzazione e perdita assonale a livello dei nn motori

Criteria diagnostici EFNS/PNS 2010 (tradotti e adattati da Hersalis Eldar A. e Chapman J., 2014)

Criteria obbligatori (devono essere entrambi presenti)

1. Debolezza asimmetrica, focale, lentamente progressiva o gradualmente progressiva delle estremità, coinvolgimento motorio nella distribuzione di almeno due nervi motori che dura più di 1 mese (di solito più di 6). Se i sintomi e segni sono presenti lungo la distribuzione di un solo nervo si può fare una possibile diagnosi.
2. Assenza alterazioni sensitive obiettivabili tranne che per ipopallestesia agli AAI

Criteria accessori

3. Predominante coinvolgimento degli AA superiori
4. ROT ridotti o assenti nelle estremità interessate
5. Assenza di coinvolgimento dei nn cranici (tranne del XII)
6. Crampi e fascicolazioni negli arti affetti
7. Risposta in termini di disabilità o forza muscolare agli immunomodulanti

Criteria di esclusione

8. Segni di motoneurone superiore
9. Marcato coinvolgimento bulbare
10. Deficit sensitivo più marcato della minore ipopallestesia agli AAI
11. Diffusa debolezza simmetrica nelle prime settimane

Diagnosi differenziali

- SLA (nella MMN sono frequentemente coinvolti singoli nervi motori. Nella SLA il coinvolgimento muscolare non segue singoli nervi. La MMN è puramente una patologia del motoneurone inferiore e non presenta atrofia muscolare almeno inizialmente nel 75% dei casi)
- Sindrome di Lewis-Sumner (sintomi sensitivi prominenti. Nella MMN interessate solo le fibre motorie)
- Amiotrofia monomelica o sindrome di Hirayama
- Neuropatie ereditarie motorie
- Miopatie (miosite a corpi inclusi, miopatie ereditarie distali, disordini della giunzione neuromuscolare)
- Neuropatie vasculitiche, infiammatorie ed immuni
- HNPP
- Plessopatie brachiali
- Neoplasie infiltranti nn periferici e radici

Trattamento: IVIg

- Gold standard
- Dose di attacco: 2g/kg per 2-5 gg consecutivi
- Dose di mantenimento: individualizzata (es. 0,4g/kg 1 volta/settimana o 1-2 g/kg 1 volta/mese o 1 g/kg ogni 2-4 settimane o 2g/kg ogni 4-8 settimane)
- Remissione prolungata in 1/3 dei trattati
- Richiesti continui trattamenti in molti pz
- Efficacia si riduce col tempo
- Per determinare efficacia aspettare almeno 2-3 mesi



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy (Review)

van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M

- Capacità di migliorare significativamente la forza muscolare ma non la disabilità rispetto al placebo.
- La forza muscolare migliora nel 4% dei pz trattati con placebo, nel 78% dei pz trattati con IVIg.
- NNT 1.4

Altri trattamenti

- SCIg: simile effetto a breve termine sulla forza
- Ciclofosfamide: 1 g ev al mese per 6-8 mesi poi 100-150 mg/die per os. Scarsa evidenza
- Corticosteroidi: inefficaci e talvolta esacerbano la patologia
- PEX: non si è dimostrata utile
- Micofenolato mofetile, metotrexate, azatioprina, interferone β 1a e rituximab: non ulteriori benefici

Fonti

- Dalakas MC. Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochimica et Biophysica Acta* 1852(2015);658-666
- Eldar AH, Chapman J. Guillain Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: Diagnosis and classification. *Autoimmunity Reviews* 2014;13;525-530
- Ferrarese C et al. Core curriculum Malattie del sistema nervoso. Milano. McGraw-Hill. 2011. Pagg. 374-379
- Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001;14:605-613
- Grosso S, Verrotti A, Tei M, Cornacchione S, Giannini F, Balestri P. Recurrent Miller Fisher Syndrome in Children. *Pediatr Neurol* 2014;50:269-271
- Huges RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 19;9:CD002063.
- Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 9;4:CD009950
- Mutani R, Lopiano L, Durelli L, Mauro A, Chiò A. *Il Bergamini di Neurologia*. Torino. Edizioni Libreria Cortina Torino. 2012. Pagg 669-681
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD001798.
- Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):689-93.

- Said G, Krarup C. Handbook of Clinical Neurology, Vol.115 (3rd series) Peripheral Nerve Disorders. Amsterdam. Elsevier B V. 2013. Capp 21-24
- Sghirlanzoni A. et al. Terapia delle malattie neurologiche con principi di diagnosi. Milano. Ediermes.2004.Pagg 289-291
- Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol. 2010 Mar;17(3):356-63
- van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004429.
- Van Schaik IN et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2010 Mar;9(3):245-53
- Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: A review. Journal of the Neurological Sciences 346 (2014) 26–34
- Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:339-344
- Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. Pract Neurol 2015;15:90-99



Grazie per