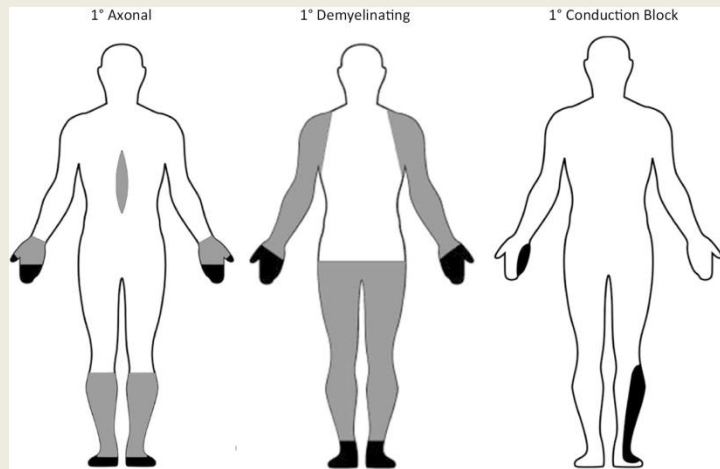
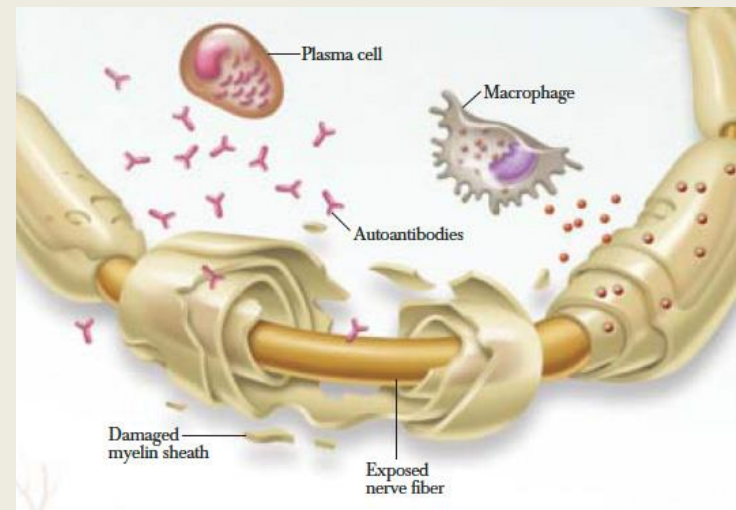




ИМУНОЛОШКИ ПОСРЕДУВАНИ НЕВРОПАТИИ

Научен сор. др. Николина Тановска
предавања за специјализанти невролози
април, 2020 год.



IMMUNE-MEDIATED NEUROPATHIES

I. Idiopathic neuropathies

1 Guillain Barré Syndrome (GBS):

- Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)
- Acute motor (-sensory) axonal neuropathy (AMAN & AMSAN)
- (Miller) Fisher Syndrome and other regional or functional variants

2 Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy

3 Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

- (?) chronic relapsing axonal form

4 Multifocal demyelinating (motorsensory) neuropathy (Lewis-Sumner)

5 Multifocal motor neuropathy (MMN)

II. Neuropathies associated with other disorders

6 Neuropathies associated with monoclonal gammopathies:

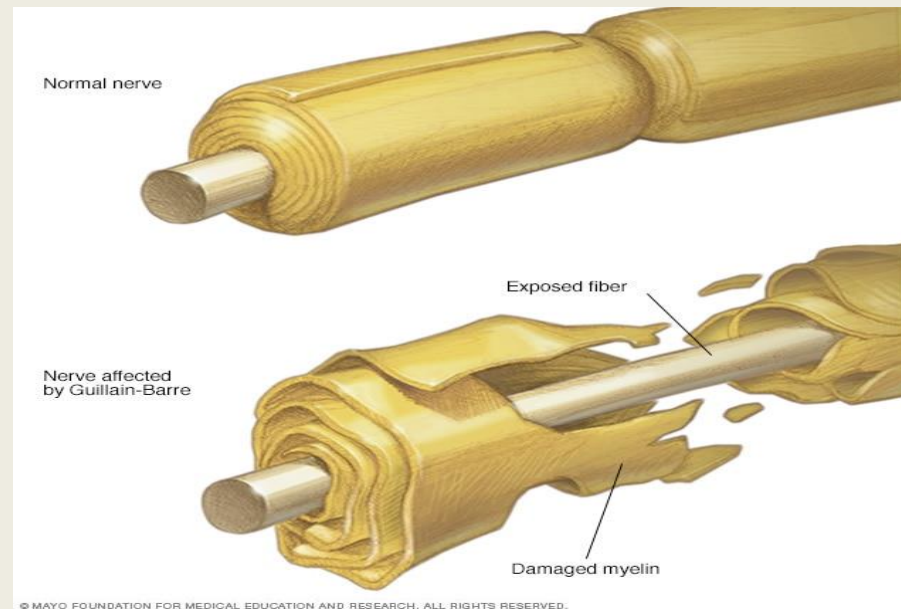
- IgG & IgA (?)
- IgM: anti-MAG; anti-sulfatides, -GM1, -GD1a, -GD1b, -ChSC; antigen unknown

7 Paraneoplastic neuropathies:

- subacute sensory neuronopathy: anti-Hu (mostly in lung carcinoma);- not anti-Hu
- subacute motor neuronopathy in lymphoma (?)

8 Vasculitic neuropathies (?)

Polyradiculoneuritis acuta- Sy Guillain-Barre



Дефиниција

Имунолошки посредувана невропатија која се карактеризира со акутно настаната прогресивна, најчесто симетрична генерализирана слабост на екстремитетите, оштетување на сензибилитетот, знаци на автономна дисфункција и оштетување на кранијалните нерви.

год. инциденца 0,8-1,9/100000, се смета за најчеста причина за акутна млитава, флекцидна парализа

униформна географска дистрибуција, почесто заболуваат мажи, посебно по 50 год. возраст

Кај 2/3 од болните ѝ претходи ГИТ или респираторна инфекција со: бактеријата *Campylobacter jejuni* (30%), *Cytomegalovirus* (10-15%), *Epstein-Barr* вирусот (10%) и *Mycoplasma pneumoniae* (5%).

Поретко по инфекција при *varicella*, *herpes zoster*, *influenza*, *hepatitis B, C*, *HIV*), по имунизација со вакцини и серуми, по хируршки интервенции или повреди.

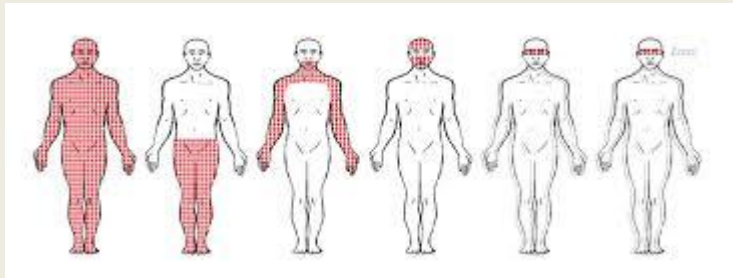
Но, може клинички да се манифестира и кај малигни заболувања, ендокринопатии, системски болести.

History

- One of the earliest descriptions of what we know today as Guillain-Barré syndrome is found in **Landry's report on 10 patients with “ascending paralysis” in 1859.**
- In 1916, **Georges Guillian, Jean Alexandre Barre** and **Andre Strohl** **Georges** diagnosed two soldiers with the illness and described the key diagnostic abnormality—albumino-cytological dissociation—of increased spinal fluid protein concentration but a normal cell count.

History

- **Canadian neurologist C. Miller Fisher** described the variant that bears his name in **1956.**
- **British neurologist Edwin Bickerstaff** based in Birmingham, described **the brainstem encephalitis type in 1951** with Philip Cloake, and made further contributions with another paper in 1957.
- The **axonal subtype** was first described in the **1990s.**



Demyelinating

Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (AIDP)

Axonal

Acute Motor Axonal Neuropathy (AMAN)

Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy (AMSAN)

Miller Fisher syndrome (MFS)

Имунопатогенеза

Болест предизвикана од оштетување на периферниот нервен систем заради нарушување, грешка во имунолошки одговор.

Механизмот на настанување на ова автоимуно заболување е грешката на имунолошкиот систем кој ги напаѓа периферните нерви и ја оштетува миелинската обвивка.

ГБС се вбројува во групата на автоимуни невропатии кај кои автоимуната основа се објаснува со механизмот на антигена мимикрија или сензибилизација на одредени скриени антигени на миелинот на периферните нерви, што за последица има оштетување на нервите и спиналните корени.

Хистопатолошки во зафатените нерви се наоѓаат јасни знаци на активација на целуларниот и хуморалниот имунитет, со присуство на Т-Лу инфилтрати, активирани макрофаги, активиран комплемент, продукција на проинфламаторни цитокини и др. инфламаторни медијатори кои доведуваат до сегментна дмеиелинизација, оштетувања на (Schwann) Швановите клетки, и аксоните.

Патолошките промени воглавно се локализирани во пределот на нервните корени, проксималните сегменти на периферните нерви, каде што има поголема прпусност на ХЛБ.

Патогенетската улога ја имаат бројните **антитела** насочени кон гликопротеинските антигени на миелинската обвивка на периферните нерви: GM1, GD1a, GD1b, и GT1a, и практично тие се причината за клиничката слика на различните варијанти на ГМС, одн. нивната дистрибуција и засатапеност во периферниот нервен систем.

Subtypes and variants	IgG autoantibodies to
Guillain–Barré syndrome	
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	None
Facial variant: Facial diplegia and paresthesia	None
Acute motor axonal neuropathy	GM1, GD1a
More and less extensive forms	
Acute motor–sensory axonal neuropathy	GM1, GD1a
Acute motor-conduction-block neuropathy	GM1, GD1a
Pharyngeal–cervical–brachial weakness	GT1a > GQ1b >> GD1a
Miller Fisher syndrome	GQ1b, GT1a
Incomplete forms	
Acute ophthalmoparesis (without ataxia)	GQ1b, GT1a
Acute ataxic neuropathy (without ophthalmoplegia)	GQ1b, GT1a
CNS variant: Bickerstaff's brain-stem encephalitis	GQ1b, GT1a

•Експериментален автоимун неврит - EAN

Експерименталниот автоимун невритис (EAN) е најчесто користен, стабилен и високо предвидлив животински модел на GBS.

Иницијално развиен кај зајци, а потоа е применет, предизвикан, развиен кај широк спектар на животни: стаорци, глвци, зајаци, заморчиња и мајмуни. Болеста се индуцира со активна имунизација на приемчиви животни со прочистен миелин од периферен нерв, или специфични протеински компоненти на миелинот (P2, P0) во Freund-ов адјуванс. EAN кај стаорци и глвци е монофазна акутна демиелинизирачка воспалителна болест на периферниот нервен систем со многу сличности со GBS, вклучувајќи клинички, имунолошки и морфолошки карактеристики. Почетокот на болеста е 12-13 ден од имунизацијата, со достигнување на врвот 16^{ти} ден.

Хистопатолошките наоди покажуваат едем и демиелинизација на периферни нерви придружени со инфилтрација на воспалителни клетки, карактеристики кои се присутни кај GBS. Симптомите, најверојатно, се предизвикани од комбинација на блок на спроведување на нервите и ефектите од демиелинацијата.

Во ефекторната фаза на EAN, типични проинфламаторни компоненти, вклучувајќи хемокини (MIP-1 α и MIP-1 β , MCP-1, RANTES и IP-10), цитокини, и адхезионите молекули (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1) е покажано дека се со зголемена активност.

Не кај сите експериментални модели иста клиничка презентација-презентирани се и модели на глвци EAN со тешки клинички симптоми и патолошки карактеристики слични на EAN кај стаорци.

- Пренесени модели за трансфер на EAN
- Корелација на EAN со GBS

EAN како стабилен, репродуцибилен модел на EAN, има бројни патолошки и клинички карактеристики со GBS, но еден важен недостаток е дека инфекцијата со *Campylobacter jejuni*, за која се смета дека е причина за инфекција и тригер за болеста кај висок процент на хумани случаи на GBS, не ја предизвикува болеста кај стаорци.

Понатаму, имунизација на стаорци со различни ганглиозиди, главната цел на имунолошкиот систем кај GBS предизвикан од *Campylobacter jejuni*, исто така, не предизвикува заболување.

Додавањето на ганглиозиди во протоколите за имунизација не успева да предизвика засилување на ефектите, интензитетот на EAN, или почеток на болеста.

Според тоа, постојниот модел EAN е корисен за студии поврзани со механизмите кои влијаат на ефекторната фаза на имуно-посредуваните механизми на демиелинизација на периферните нерви; помалку е корисен за студиите за утврдување на патогените механизми кои се инволвирани по инфекцијата со *Campylobacter jejuni*.

Клиничка слика

Брз развој на симетрична, дистална слабост на мускулите, која се развива во период од 4 недели, со нарушувања на сензибилитетот и движењето.

Кај поголемиот дел од болните има асцендентен тек, од доле кон горе, кај 10-15% десцендентен тек, прогресија.

Во текот на болеста кај 15-30% слабост на респиратори мускули, а најчесто предиктори се слабост на мускулите за говор и голтање (булбарни) и изразена слабост на екстремитетите.

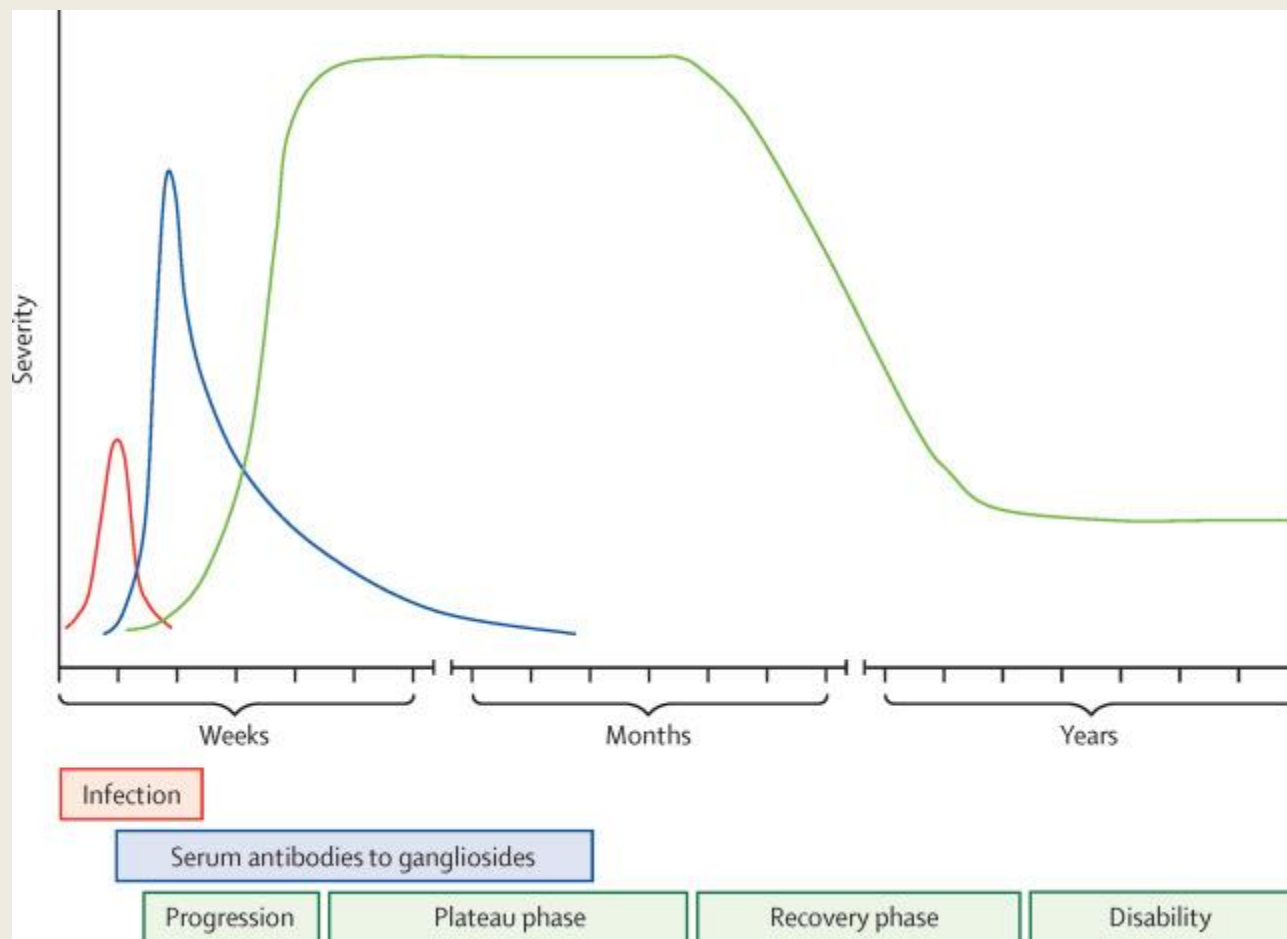
Кај повеќе од половина од болните иницијален симптом е благ, симетричен испад на сензибилитетот со карактеристична дистрибуција-дистално на екстремитетите („чорапи и ракавици“). Болка-со карактеристики на невропатска или радикуларна .

Clinical features

- The most common initial symptom of GBS is **acroparesthesia with little objective sensory loss** .
- **Severe radicular back pain or neuropathic pain** affects most cases.
- Within a few days, **weakness ensues commonly in a symmetric “ascending pattern”**.
- Most patients present initially with leg weakness and arm weakness (32%) or selective proximal and distal leg weakness (56%) often spreading to the arm where some have onset of weakness in the arms (12%). A descending presentation mimicking botulism, with onset in the face or arms, is less common.

- При преглед симетрична, глобална, и често проксимална слабост на мускулите на екстремитетите, намалени, ослабени, или изгубени рефлекси, како и оштетување на сите модалитети на сензibilitетот.
- Оштетување на кранијалните нерви кај 50% од болните-слабост на мимичната мускулатура (фацијална, уни или билатерална.
- Слабост на орофарингеални мускули -кај 50% од болните, нарушување на говор и голтање.
- Слабост на булбомотори-кај 15-20%, најчесто на n. abducens.
- Автономна дисфункција: тахикардија, брадиаритмија, хипертензија, хипотензија, нарушување на потењето, нарушувања на функција на ГИТ (мотилитет)-кај 50% од болните.
- Сфинктерни нарушувања: ретенција на урина, опстипација.
- Слабост на респираторни мускули, со потреба од механичка вентилација-кај 20-30% од болните.

Тек на болест



Diagnosis

The diagnosis of GBS is typically based on the presence of :

- **Progressive ascending weakness**
- **Areflexia**

Diagnosis (Cont.)

- Findings on :
 - **Lumbar puncture**
 - **Electrodiagnostic studies**
 - **MRI** (occasionally)Can give **support** for the diagnosis.
- **Abnormalities** on these studies **do not develop until** days to weeks after onset of symptoms.

Lumbar Puncture

Typically, the LP findings are suggestive of **demyelination** (i.e., increased protein >45 mg/dL within 3 weeks of onset) **without evidence of active infection** (lack of CSF pleocytosis).

Lumbar Puncture (cont.)

- The CSF findings **may be normal** within the **first 48 hours** of symptoms
- **Occasionally** the protein may not rise for a week.
- **Usually** by 10 days of symptoms, elevated CSF protein findings will be most prominent.

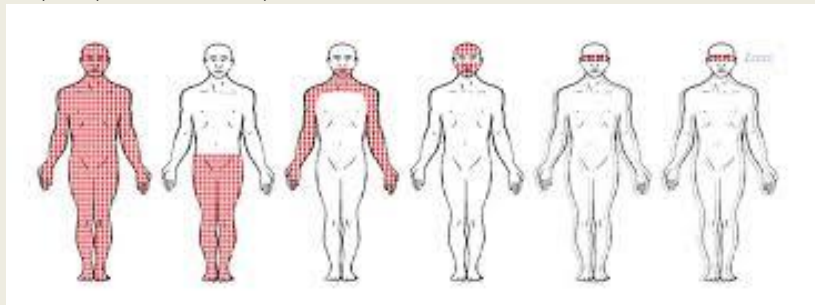
Lumbar Puncture (Cont.)

- **Most** patients have **fewer than** 10 leukocytes per milliliter, but **occasionally** a mild elevation (i.e., 10–50 cells/mL) is seen.
- **Greater than** 50 mononuclear cells/mL of CSF makes the **diagnosis** of GBS **doubtful**.

Дијагноза

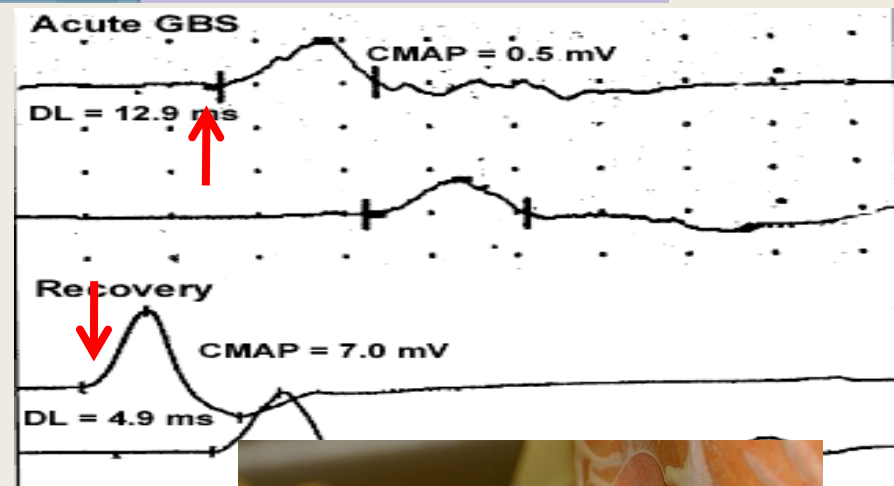
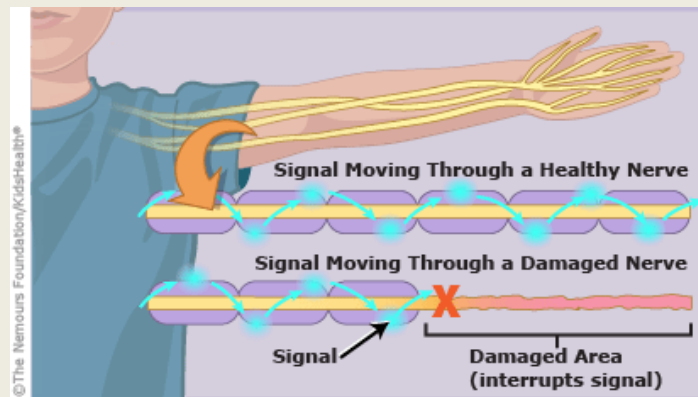
- Тек на болест

- Клиничка слика



- Електрофизиолошки преглед-
електромионеурографија (EMNG)-
наод во зависност од тип на оштетување,
генерално со успорување на
спроводливоста на периферните нерви

- Наод во ликвор-албуминоцитолошка дисоцијација
(протеинорахија $>45\text{mg/dL}$, со елементи до $50/\text{mm}^3$)



Diagnostic Criteria for GB Syndrome

Required

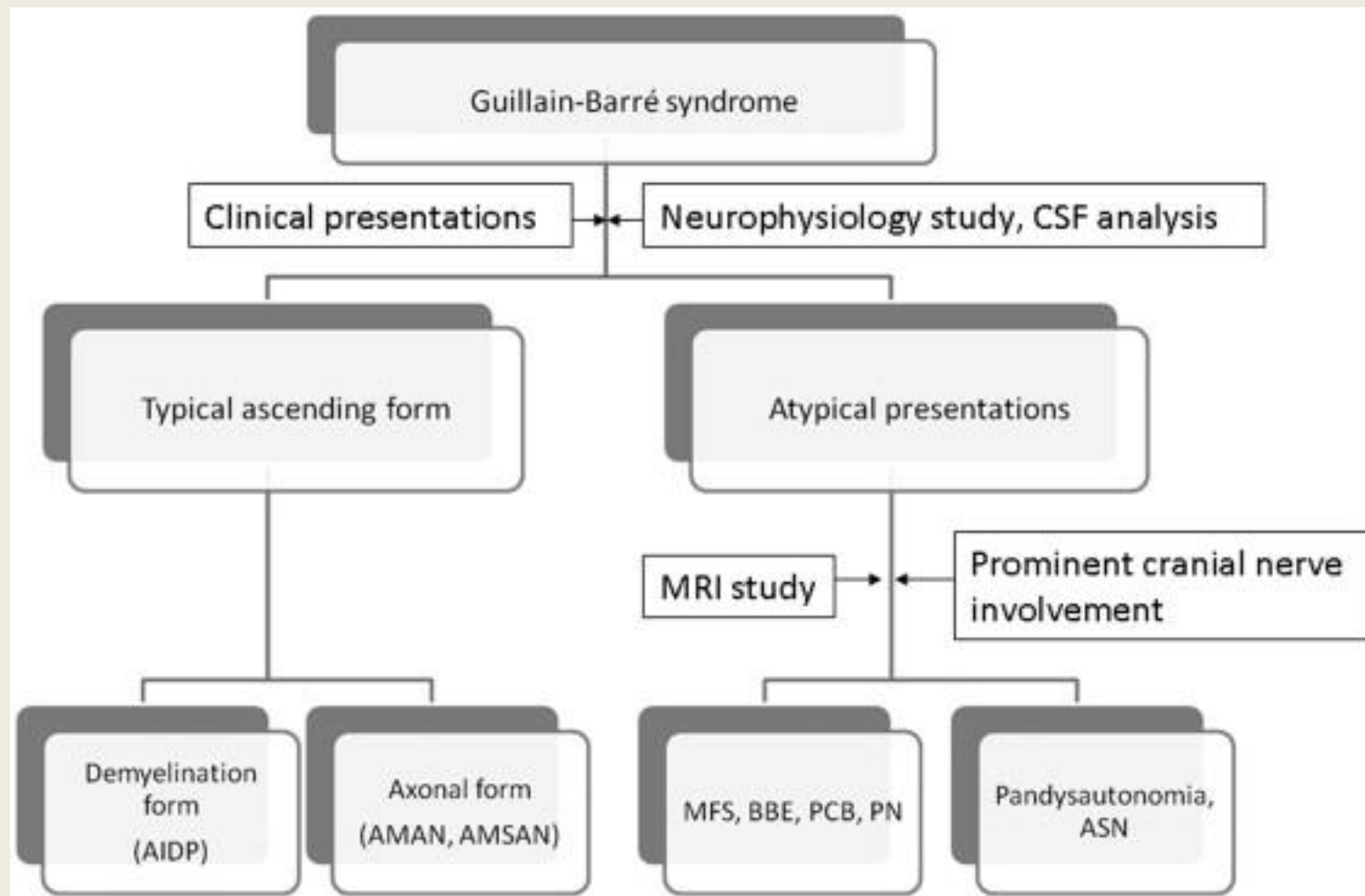
- | | |
|--|-----------------------------|
| 1. Progressive weakness of 2 or more limbs due to neuropathy ^o | |
| 2. Areflexia | 3. Disease course < 4 weeks |
| 4. Exclusion of other causes [e.g., vasculitis, toxins, botulism, diphtheria, porphyria, localized spinal cord or cauda equina syndrome] | |

Supportive

- | | |
|--|---|
| 1. Relatively symmetrical weakness | 4. Absence of fever |
| 2. Mild sensory involvement | 5. Typical CSF profile (cytoalbumin dissociation) |
| 3. Facial or other cranial nerve involvement | 6. Electrophysiologic evidence of demyelination |

^oExcluding M. Fisher and other variant syndromes

Modified from AK Asbury, DR Cornblath: Ann Neurol 1990; 27: S21, 1990.



Шема за дијагноза на Guillain-Barré синдром и варијанти. Типичните презентации (1) акутна инфламаторна демиелинизирачка полирадикулоневропатија (AIDP), и (2) акутна моторна и сензорна аксонска невропатија (AMSAN) и акутна моторна аксонска невропатија (AMAN). Атипични форми: (1) Miller Fisher синдром (MFS), Bickerstaff енцефалитис (BBE)-енцефалит на мозочно стебло, фаринго-цервико-брахијална варијанта (PCB), и кранијален полинеурит (PN), и (2) акутна пандисаутономија и акутна сензорна невропатија (ASN). CSF-ликвор, MRI-нуклеарна магнетна резонанца.

GBS subtypes, clinical features and relevant antibodies

Table 1 | GBS subtypes, clinical features and relevant antibodies^{3,37,43}

GBS subtypes	Main clinical features	NCS findings	Antibodies*
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)	Sensorimotor GBS, often combined with cranial nerve deficits and frequent autonomic dysfunction	Demyelinating polyneuropathy	Various ⁴
Acute motor axonal neuropathy (AMAN)	Pure motor GBS; cranial nerves rarely affected	Axonal polyneuropathy; sensory action potential normal	GM1a, GM1b GD1a Gα ₉ Ac-GD1a
Acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN)	Resembles severe AMAN, but sensory fibres are affected, leading to sensory deficits	Axonal polyneuropathy; sensory action potential reduced or absent	GM1, GD1a
Pharyngeal-cervical brachial variant	Prominent weakness of oropharyngeal, facial, neck and shoulder muscles	Normal in most patients, sometimes abnormalities in arms, mostly axonal pattern	GT1a>GQ1b >>GD1a
Miller Fisher syndrome	Ataxia, ophthalmoplegia, areflexia	Normal in most patients; discrete changes in sensory conduction or H-reflex may be present	GQ1b, GT1a

*Antibodies are predominantly IgG, but IgM and IgA antibodies have also been demonstrated. Association with GBS and role in its pathogenesis unknown. Abbreviations: GBS, Guillain-Barré syndrome; NCS, nerve conduction study.

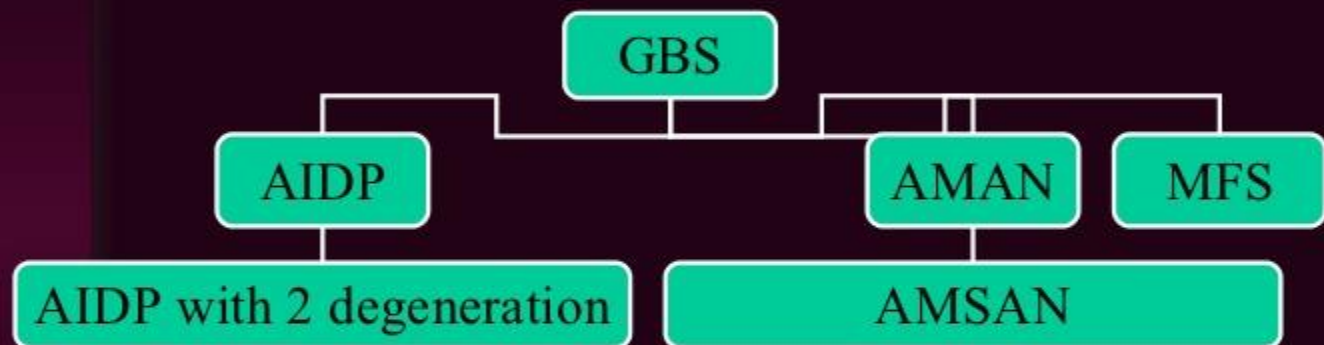
Van den Berg, B. *et al.* (2014) Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis
Nat. Rev. Neurol. doi:10.1038/nrneurol.2014.121

Heterogeneity of the Guillain-Barré Syndromes

Acute inflammatory
Demyelinating
neuropathy
(AIDP)

(severe AIDP with
secondary axonal
degeneration)

Guillain-Barré syndrome



AIDP = Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy

AMAN = Acute motor axonal neuropathy

AMSAN = Acute motor sensory axonal neuropathy

MFS = Miller Fisher syndrome (Ophthalmoparesis, ataxia, areflexia)

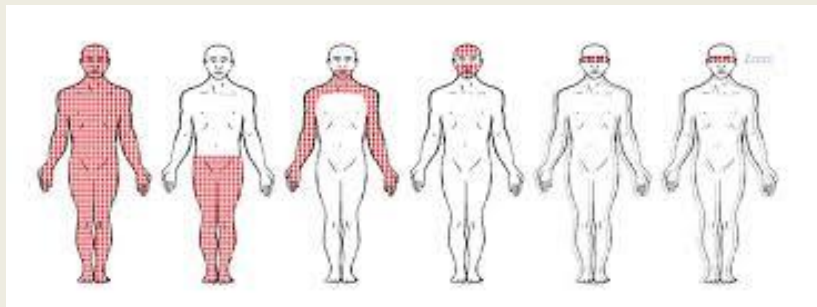
Subtypes of GBS

The clinical spectrum of GBS, which includes individual variation and variable severity of presentation, comprises the following:

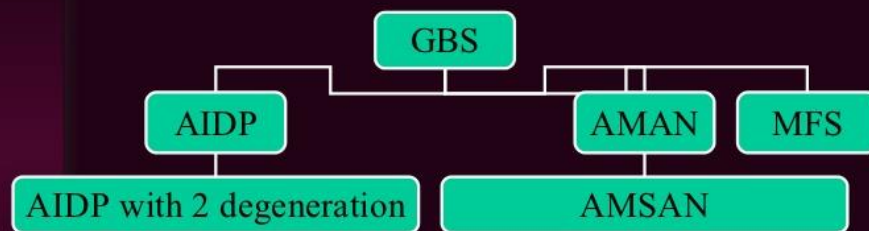
1. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (**AIDP**)
2. Acute motor axonal neuropathy (**AMAN**)
3. Acute motor and sensory axonal neuropathy (**AMSAN**)
4. Miller-Fisher syndrome (**MFS**)
5. Polyneuritis cranialis

Kiescier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ, Hartung HP. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2004 Aug; 30(2):131-56

Клинички варијанти на GBS



Guillain-Barré syndrome



AIDP = Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy

AMAN = Acute motor axonal neuropathy

AMSAN = Acute motor sensory axonal neuropathy

MFS = Miller Fisher syndrome (Ophthalmoparesis, ataxia, areflexia)

- Акутна инфламаторна демиелинизирачка полиневропатија (AIDP)
- Акутна моторна аксонска полиневропатија (AMAN)
- Акутна сензомоторна аксонска невропатија (AMSAN)
- Miller-Fisher-ов синдром
- ЦНС варијанта (Bickerstaff-ов енцефалитис)

Други форми:

Диплегија на n. facialis

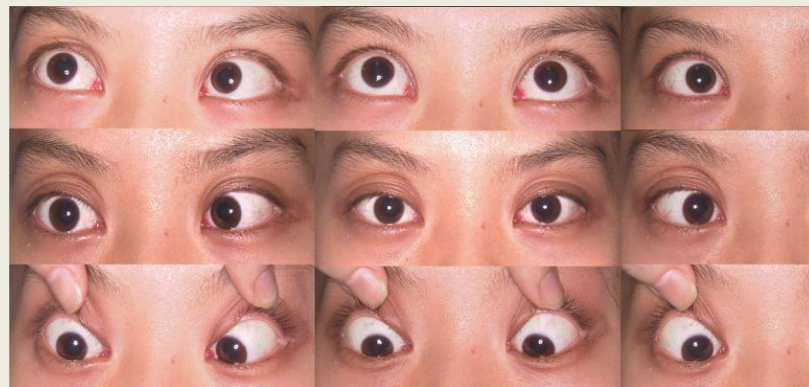
Акутна моторна невропатија со кондуктивен блок

Фарингоцервикобрахијална форма

Акутна офталмопареза (без атаксија)

Акутна невропатија со атаксија (без офталмоплегија)

Некомплетни форми на болеста



Spinal cord lesions may be considered in the differential diagnosis:

• Transverse myelitis	• Vascular malformations
• Epidural abscess	• Cord infarctions
• Tumors	• Cord compression
• Enteroviral infections of the anterior horn cells	• Lumbosacral disk syndromes
• Poliomyelitis	• Trauma
• Hopkins syndrome	

Диф. дг.

• Pediatric Guillain-Barré syndrome
Prof. Dr. Saad S Al Ani

Peripheral neuropathies from the following may produce a GBS-like picture:

• Vincristine	• Glue sniffing
• Heavy metals poisoning	• Organophosphate pesticides
• HIV infection	• Diphtheria
• Lyme disease	• Inborn errors of metabolism
• Leigh disease	• Tangier disease
• Porphyria	

• Pediatric Guillain-Barré syndrome
Prof. Dr. Saad S Al Ani

19/08/2

Mimics of GBS presenting as quadriparesis:

1. Anterior Horn cell: poliomyelitis or West Nile virus infection (asymmetric weakness)
2. Peripheral Nerve:
 1. Critical illness neuropathy
 2. Lymphoma / leptomeningeal carcinomatous meningitis
 3. Toxic neuropathies: solvent or heavy metals
 4. Porphyria
 5. Lyme
 6. Diphtheria
 7. Vasculitic neuropathy
3. Neuromuscular Junction:
 1. Myasthenia Gravis
 2. Botulism
 3. Tick paralysis (children)
4. Muscle:
 1. Idiopathic inflammatory myopathies
 2. Periodic paralysis
 3. Critical illness myopathy
 4. Rhabdomyolysis
 5. Severe hypokalemia or hypophosphatemia
5. Acute spinal cord lesion

Диф. Дг.

- Ботулизам
- Мијастенија гравис
- Полиомиелитис
- Токсични невропатии (тешки метали, органофосфатни соедин.
- ХИВ инфекција
- Невропатија кај критично болни
- Порфирија
- Дифтерија
- Менигеална карциноматоза или лимфоматоза
- Инфламаторни миопатии
- Периодични парализи (хипо-, хиперкалиемија)
- Акутни спинални лезии (воспаленија, повреди, тумори, хернијација на и.в. диск)

SORT: KEY RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

<i>Clinical recommendation</i>	<i>Evidence rating</i>	<i>References</i>
Diagnostic criteria for GBS include progressive, relatively symmetrical weakness with decreased or absent myotatic reflexes; symptoms must reach maximal intensity within four weeks of onset and other possible causes must be excluded.	C	1, 2
Lumbar puncture should be performed in all patients with suspected GBS. Cerebrospinal fluid protein levels may be normal in early GBS, but they are elevated in 90 percent of patients by the end of the second week of symptoms.	C	7
Supportive care of patients hospitalized with acute GBS should include anticoagulation and graduated compression stockings to prevent venous thrombosis. These patients also should be monitored for autonomic disturbances, including changes in blood pressure and pulse rate (especially bradycardia) and respiratory, bowel, and bladder dysfunction.	C	23
Plasma exchange is first-line therapy for GBS and should begin within seven days of symptom onset.	A	30-33
Intravenous immune globulin therapy is recommended for patients with GBS who require assistance with walking within two weeks of symptom onset.	C	31

GBS = Guillain-Barré syndrome.

A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For information about the SORT evidence rating system, go to <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

Лекување

Специфична имунолошка терапија

Интравенски имуноглобулини (ИВИГ)-дневна доза од 0,4g/kg/ т.т. во тек на 5 дена
Плазмафереза (ПФ), препорачливо да се започне во текот на 1-3 недела (по 3 недели од почеток на болеста, ефектот е помал), циклус од 4, преку еден ден.

$$\text{ИВИГ} = \frac{\text{ПФ}}{\text{Ефикасност}}$$

Безбедни и во бременост и кај деца

Кортикостероиди??? не се препорачуваат, освен краткотрајно со ИВИГ

Може комбинација и од ИВИГ и ПФ, во тој случај прво се започнува со ПФ, а ако изостане посакуван ефект, може да се продолжи со ИВИГ.

Кај болни со блага клиничка манифестација не е потребна специфична имунолошка терапија.

- Симптоматска терапија-за болка, гастропротективни лекови, супституција (електролити, раствори), антибиотици.

- Назогастрична сонда -соодветна исхрана

- Кислородна поддршка, механичка, асистирана вентилација-(тоалета на респираторен тракт, аспирација на секрет)

- Мониторирање на срцева работа (нарушувања на ритам), крвен притисок

- Превенција, лекување на инфекции

- Контрола на сфинктери (уринарен катетер, клизми-опасност од илеус)

- Контрола на лабораториски параметри

- Превенција на декубитални рани (хигиена, положба во кревет, помагала)

- Превенција на длабоки венски тромбози, пулмонална емболија (помагала, специфична терапија)

- Физикална терапија, лесни вежби, благи масажи (во постела)-одржување на мускулен тонус и трофика, превенција на контрактури,

- Вежби за дишење

- Логопед

- Психотерапија

Прогноза

Прогнозата на болеста е генерално добра, 2/3 од болните постигнуваат комплетна ремисија со ретки релапси.

Кај 2-5%, и покрај примена на имунотерапија - рецидиви.

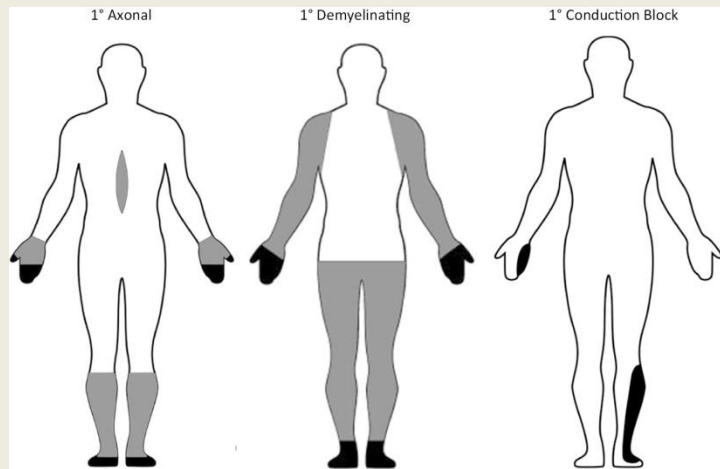
Морталитет 1,5-2,5%

Complications of GBS (Cont.)

Other important potential complications include:

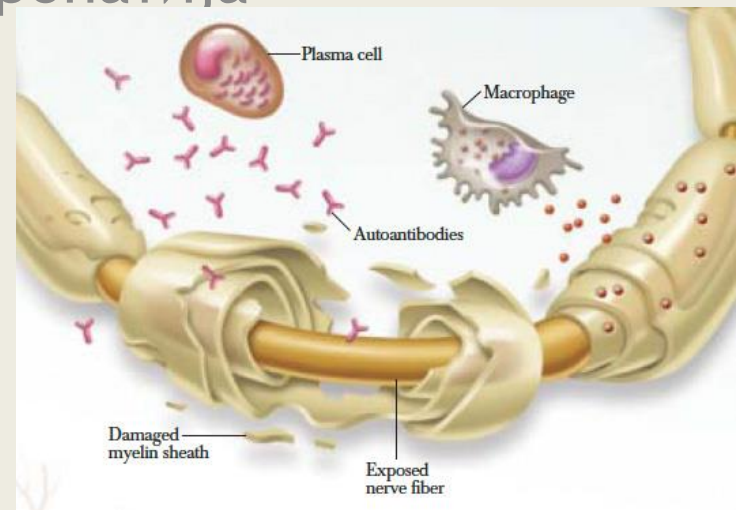
- | | |
|---------------------------------------|----------------|
| • Pneumonia | • Ileus |
| • Adult respiratory distress syndrome | • constipation |
| • Septicemia | • gastritis |
| • Pressure sores | • dysesthesias |
| • Pulmonary embolus | • Nephropathy |

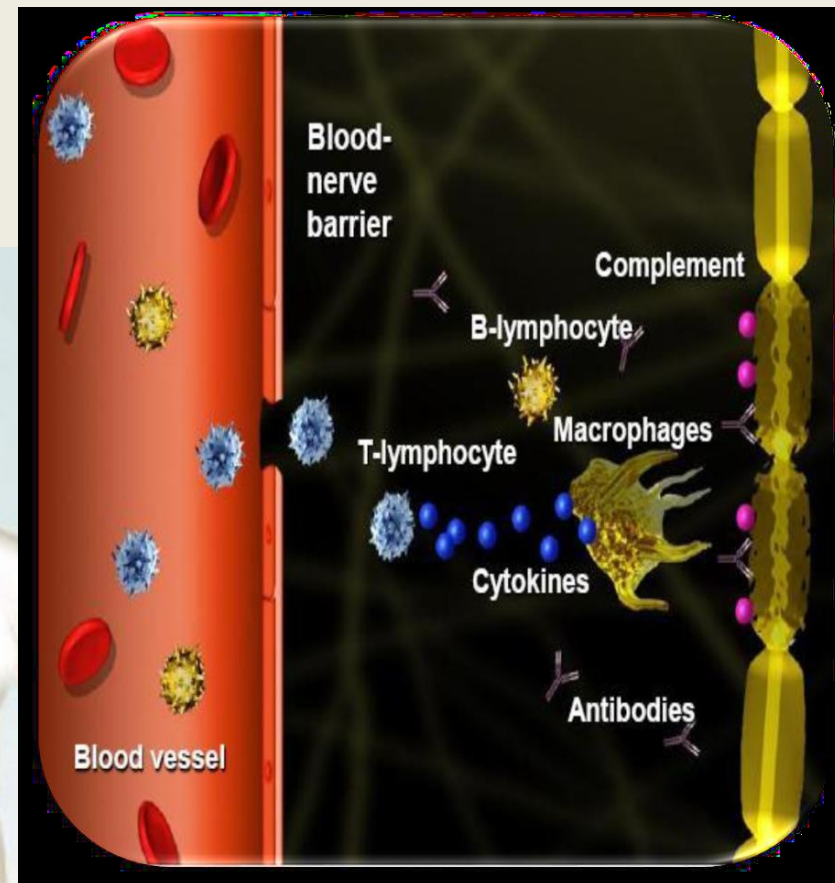
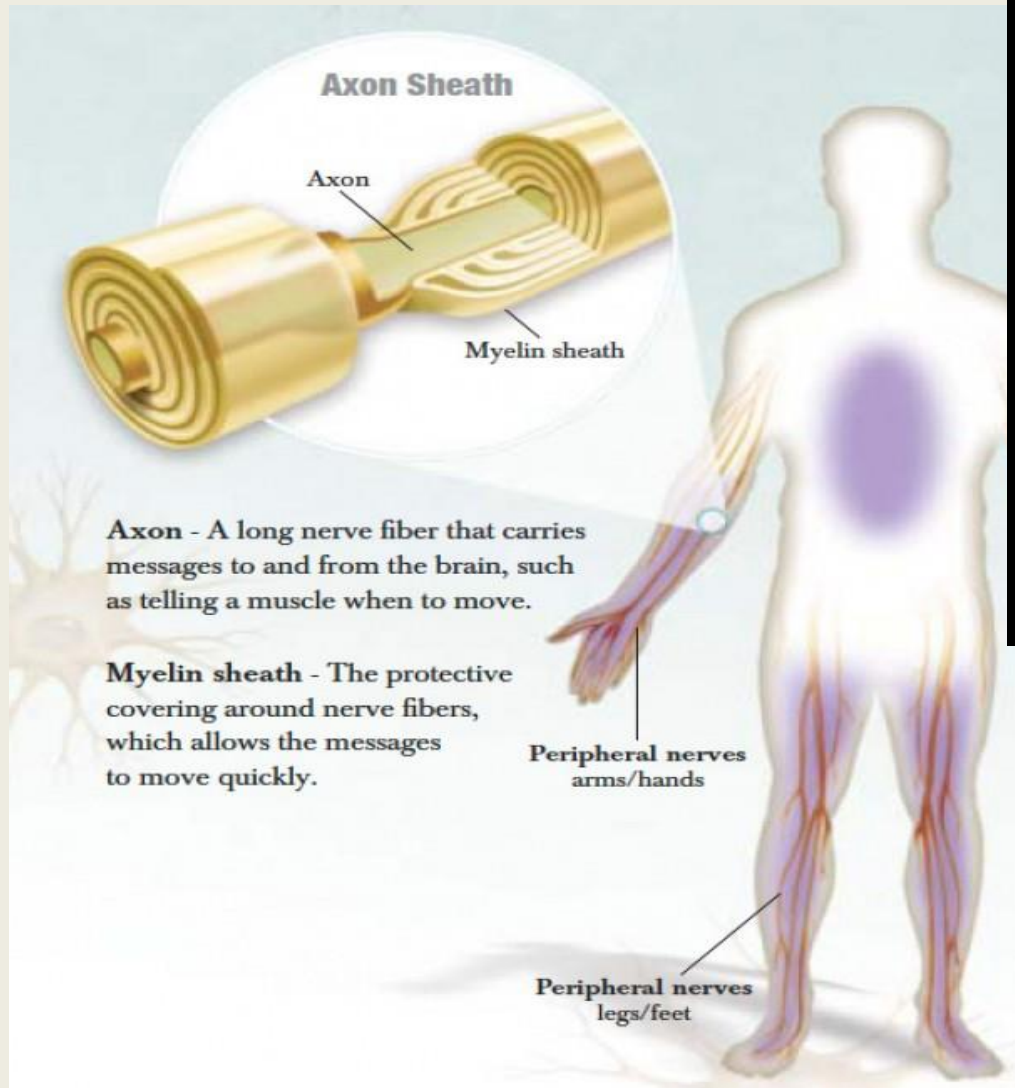
Ilyas M, Tolaymat A. Minimal change nephrotic syndrome with Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jan. 19(1):105-6



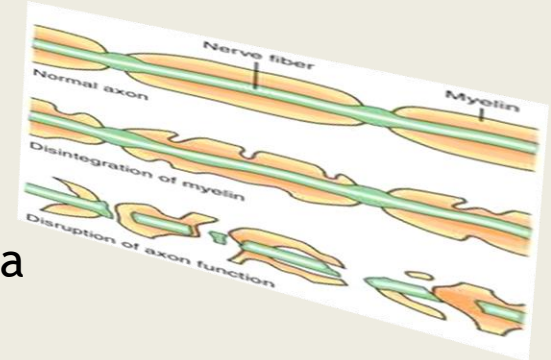
ИМУНОЛОШКИ ПОСРЕДУВАНИ НЕВРОПАТИИ

CIDP-хронична инфламаторна
демиелинизирачка невропатија





CIDP



Најчеста стекната имунолошки посредувана невропатија

Симетрична дистрибуција на слабоста која ги зафаќа како дисталните, така и проксималните делови на екстремитети, без или блага атрофија

Сензорни нарушувања-парестезии, поретко болка, типично губиток на сензибилитетот за вибрации и за положба, нарушена рамнотежа, снижени или отсутни мускулно тетивни рефлексии.

Прогресивен тек повеќе од 8 недели, што е главна, но не и единствена карактеристика по која се разграничува од Guillain-Barré syndrome (GBS), акутна полирадикулоневропатија.

преваленца 1 до 9/100000, год. ициденца 0,5 до 1,6/100000 жители
широки варијации заради користени критериуми за дијагноза

Почесто се засегнати мажи >40 год. возраст.

За разлика од GBS, многу ретко провокација е инфекција.

Имунопатогенеза

Во прилог на автоимуната основа на CIDP укажува сличноста со експериментален алегриски неврит, можноста за пасивен трансфер кај експериментални животни, асоцијација со одредени HLA хаплотипови, како и добар одговор на имуномодулаторна/имуносупресивна терапија.

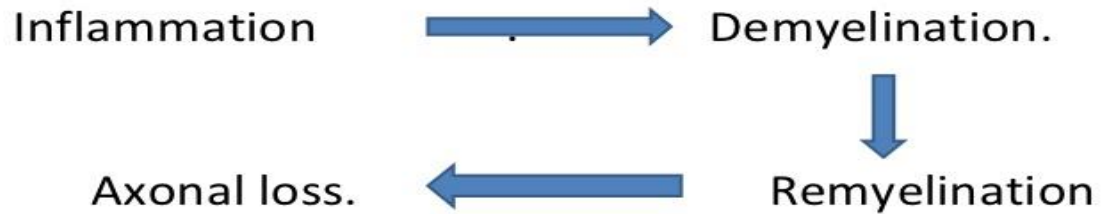
Патохистолошките студии покажуваат јасно учество и на целуларниот, и на хуморалниот имунитет, со интерстицијална и периваскуларна инфилтрација на ендонеуриумот со CD4 и CD8 Т лимфоцити и макрофаги, како и депозити на IgG и IgM антитела на миелинската обвивка на периферните нерви (неурофасциот еден од протеините во Ranvier-овите јазли, е идентификуван како можна цел на имунолошката атака).

Исходот е мултифокална сегментна демиелинизација, која кај болните со релапсирачко-ремитетнтен тек при хистопатолошките наоди изгледа како „луковица“.

Оштетување ги зафаќа периферните нерви, мултифокално-спинални корени, плексуси и проксимални нервни стебла.

Во серумот кај овие болни се детектираат антитела кон различни антигени на периферниот миелин: ганглиозиди GM1, LM1, asialo-GM1, сулфатиди, хондроитин сулфат, протеините P2, P0, PMP22 и бета тубулин, иако нивната патогенетеска улога е нејасна.

PATHOGENESIS

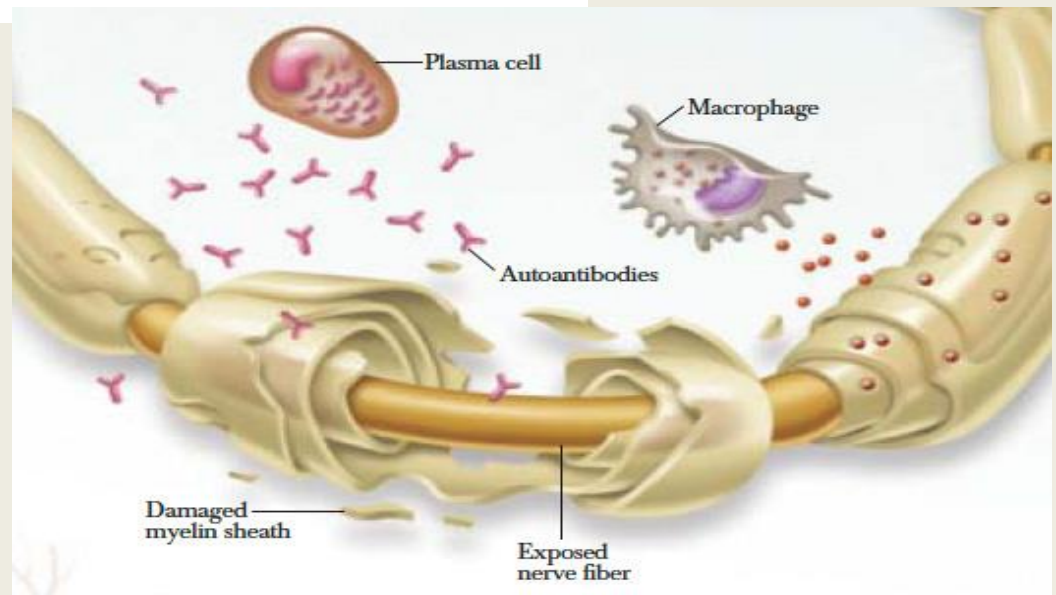


INFLAMMATION

- epineurial +endoneurial
- T CELLS:
- MACROPHAGES:
- activated; upregulated MHC class ii expression.

DEMYELINATION.

- macrophages mediated.
- multifocal. esp with active demyelination.
- segmental.
- thin myelin sheath.
- ONION bulb formation.



Клиничка слика

Типичната клиничка презентација се препознава кај 50-70% од болните-прогресивна, симетрична, проксимална и дистална мускулна слабост на два или повеќе екстремитети (кај 90%). Вообичаено (најчесто) започнува на нозете, со потешкотии во движењето, качување по скали, станување од стол.

Нарушувањето на сензибилитетот (кај 64-82%)-периферен тип-дистално „чорапи и ракавици“, но и заради оштетување на дебели миелинизирани влакна засегање на вибрационен и длабок за положба кај 80% од болните (диф. од GBS), со атаксија, инкоординација, тремор на дланките.

Болка ретко на почетокот, може во понатамошниот тек на болеста.

Кранијални нерви кај 16%: n. facialis, булбомотори.

Снижени или отсутни мускулно тетивни рефлекси.

Ретко може да се зафатени и кранијални

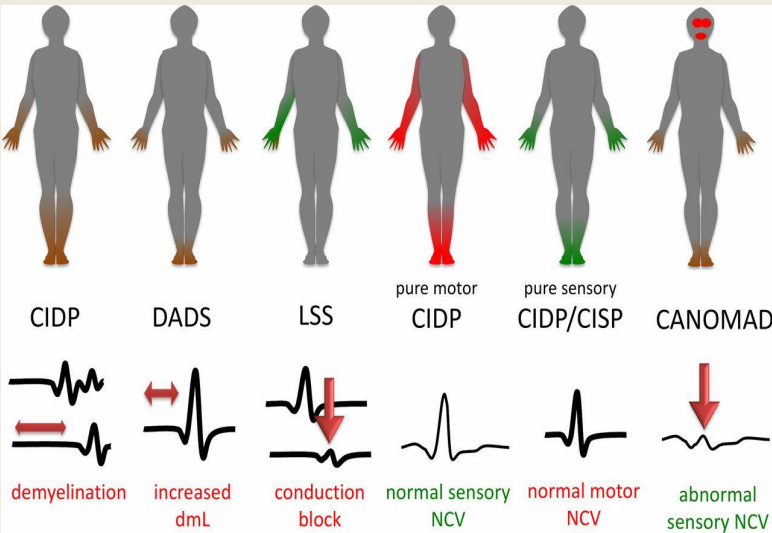


Variants of CIDP

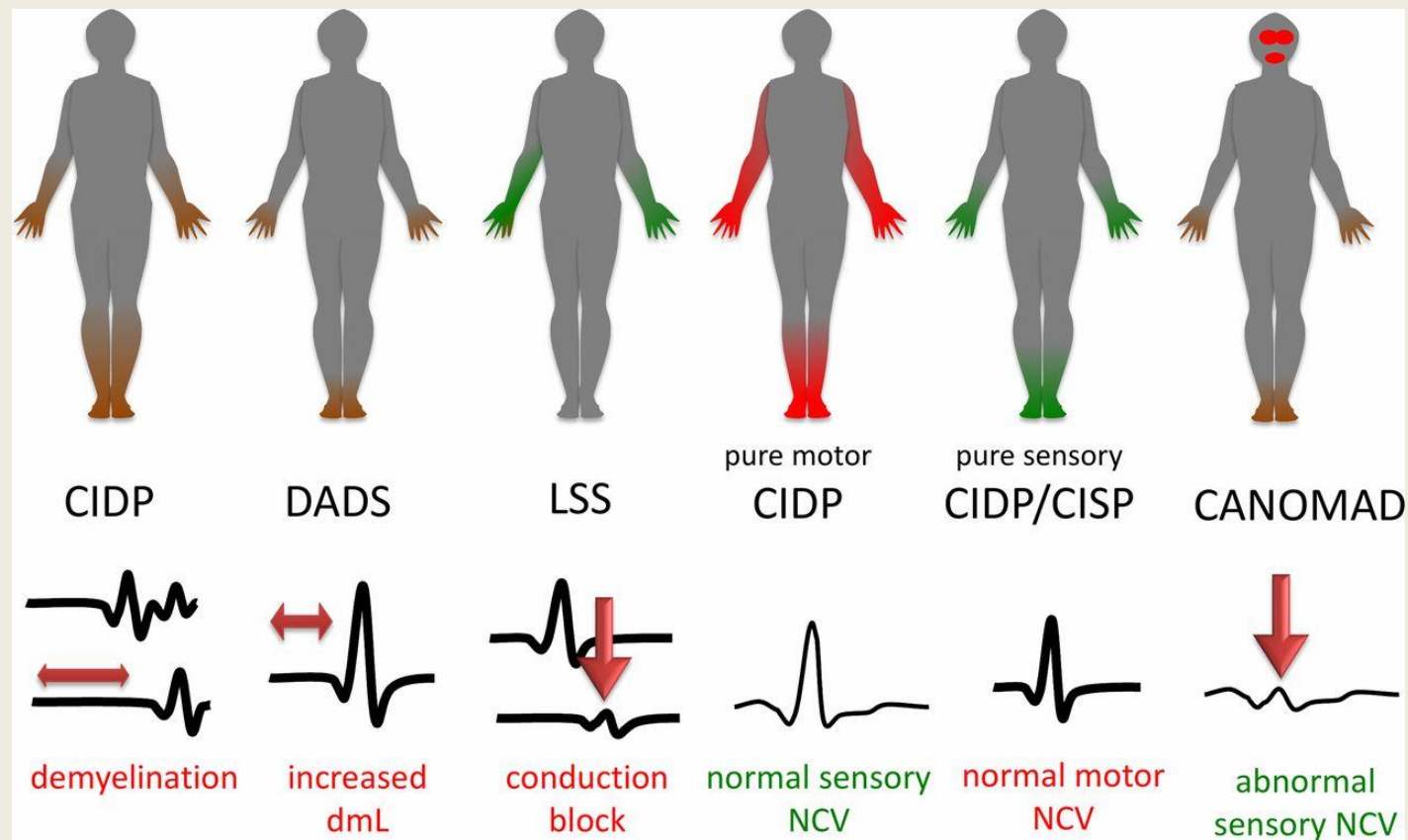
- Motor or sensory predominant^[a]
- Lewis-Sumner Syndrome^[a]
 - Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM)
- CIDP associated with systemic disorders^[b]
 - 9% to 26% incidence of diabetes in CIDP patients
- Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS)^[a]
- CIDP with CNS demyelination^[a]

Варијанти на CIDP

- 1. **Чиста сензорна форма**-кај 5-15%, оштетување на сензибилитет, претежно на дебели миелинизирани влакна-атаксија; во рана фаза на болеста скоро и да нема слабост, EMNG -демиелинизација, ликвор-протеинорахија
- 2. **Моторна форма**-кај 4-5%, клинички и EMNG -демиелинизација, без испади на сензибилитет (диф.дг. MMF). Незадоволителен тераписки одговор на имунолошка терапија.
- 3. **Фокална форма**-слабост и нарушување на сензибилитет во подрачје на еден или повеќе периферни нерви.
- 4. **Lewis-Sumner синдром** или **мултифокална стекната демиелинизирачка сензомоторна невропатија (MADSAM)**-кај 6%, со асиметрична мускулна слабост, со нарушен сензибилитет, угасени рефлексии, наликува на mononeuritis multiplex, а кај дел од болни и засегнати кранијални нерви. EMNG -сензомоторна демиелинизација, често со мултифокални кондуктивни блокови на моторните нерви. Во ликвор кај 2/3 протеинорахија. (диф.дг. хередитарни невропатии), добар тераписки одговор на имунолошка терапија.
- 5. **Дистална стекната демиелинизирачка невропатија (DADS)**-дистална симетрична демиелинизација, клинички со изразени атаксија, акционен тремор, со незадоволителен тераписки одговор на имунолошка терапија.

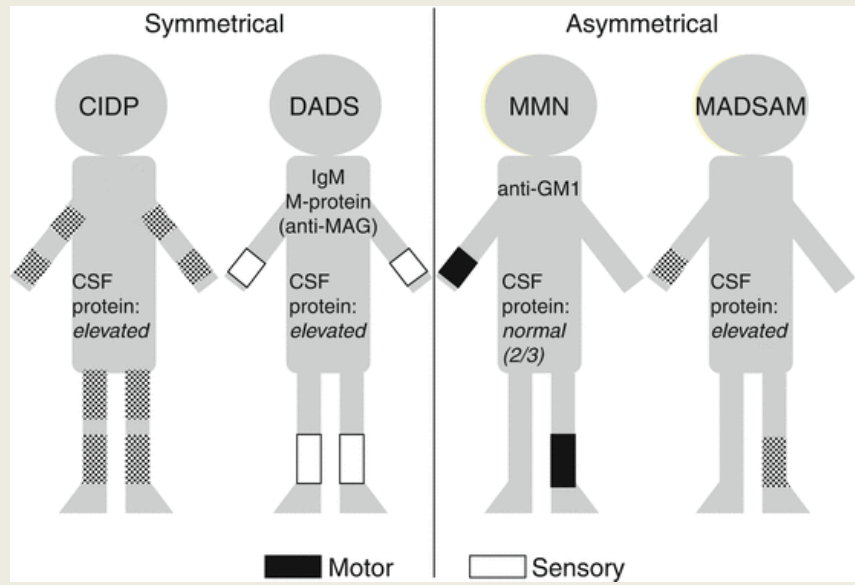


Варијанти на CIDP



Варијанти на CIDP

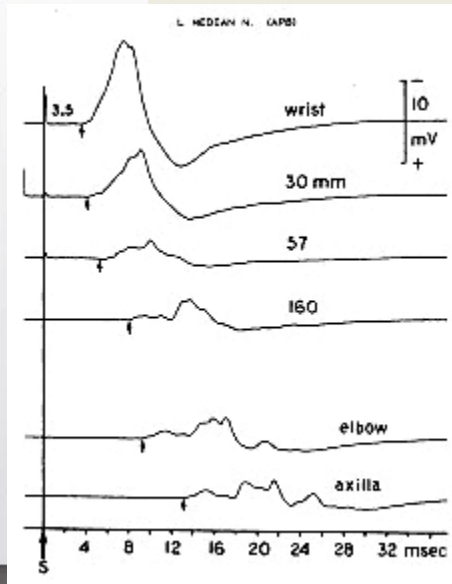
а) според ликворен наод и антитета

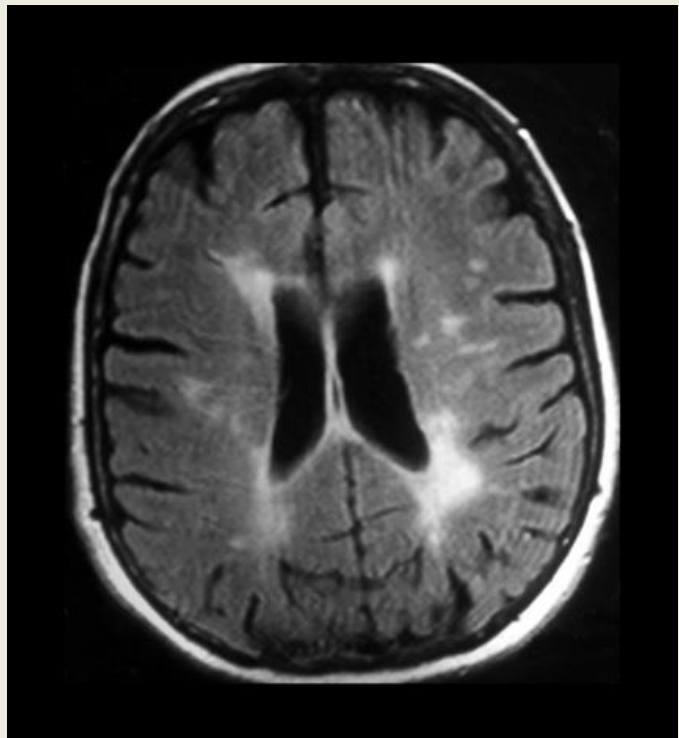


б) според EMNG наод



	CIDP	DADS Neuropathy	MADSAM Neuropathy	MMN
Electrophysiology				
Abnormal CMAPs:				
Demyelinating features	Usually symmetric	Usually symmetric Prolonged distal latencies	Asymmetric (multifocal)	Asymmetric (multifocal)
Conduction Block	Frequent		Frequent	Frequent
Abnormal SNAPs	Usually symmetric	Uncommon Usually symmetric	Asymmetric (multifocal)	SNAPs are normal





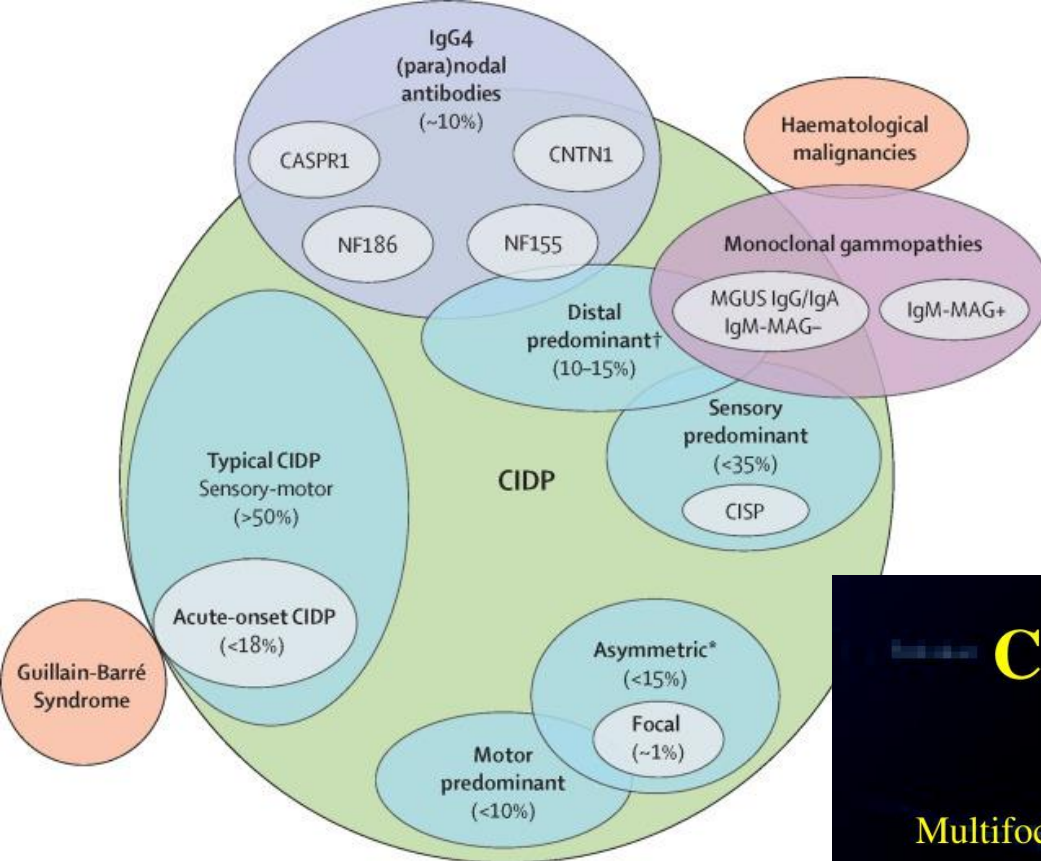
МРИ кај пациент со CIDP и асимптоматска централна демиелинизација, со перивентрикуларни промени во бела маса.

Dalakas, M. C. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 507-517 (2011); published online 16 August 2011; doi:10.1038/nrneurol.2011.121



Lancet Neurol 2019; 18: 784–94
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9)

Хипертрофија на нерви кај типична и атипична CIDP. (А) Коронарна STIR реконструкција симетрично обострано задебелување на pl. brachialis кај типична CIDP. (Б) мултифокална фузиформна хипертрофија на цервикални корени кај MADSAM



CIMDP Syndromes Distinct from CIDP

Multifocal Motor Neuropathy (with conduction block) (MMN)
Anti-MAG neuropathy

Polyneuropathy associated with osteosclerotic multiple myeloma
(with or without rest of POEMS syndrome)

Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy
(MGUS) (not anti-MAG)

Chronic ataxic neuropathy and ophthalmoplegia (CANOMAD)

Lancet Neurol 2019; 18: 784–94

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9)

Дијагноза на CIDP

- Клинички наод, преглед
- EMNG
- Лумбална пункција
- МРИ на невните корени, плексуси
- Биопсија на нерв
- Лабораториски испитувања (имунолошки, серолошки)

Критериуми според:

- AAN
- EFNS/PNS
- Koski
- EMNG

AAN CRITERIA

CLINICAL CRITERIA

- Pattern of clinical involvement:
- motor/sensory dysfunction involving more than one limb.
- TIME COURSE: at least 2/12.
- TREFLEXES:
- areflexia or hyporeflexia

C.S.F CRITERIA:

- C mandatory: cell count less than 10/mm.
- nSupportive: elevated protein.

PATHOLOGICAL CRITERIA:

- PSural .n biopsy:

mandatory: evidence of demyelination/remyelination.

supportive: evidence of perineurial/endoneurial, onion bulb formation with mononuclear infiltration

ELECTROPHYSIOLOGICAL CRITERIA:

- EAT least 3 of 4 criteria must be met.
- A1 - partial conduction block. Def,prob,possb must
- be present in at least 1 motor.N.
- b2 - conduction velocity must be abnormal in at
- least 2 motor nerves.
- l 3 - distal latency must be abnormal in at least 2
- motor nerves.
- m4 - F- waves must be abnormal in at least 2 .N

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CIDP

- **The EFNS/PNS guideline**

- defines CIDP as typical (ie, classic) or atypical . Atypical CIDP encompasses variants of CIDP with predominantly distal weakness such as DADS, and variants with pure motor or pure sensory presentations.
- determined by clinical, electrodiagnostic, and supportive criteria .
- For definite CIDP, one must have a typical or atypical clinical picture with clear demyelinating electrodiagnostic changes in two nerves, or probable demyelinating features in two nerves plus at least one supportive feature (from cerebrospinal fluid analysis, nerve biopsy, MRI, or treatment response to immunotherapy).
- Diagnostic evaluation — Electrodiagnostic testing is recommended for all patients with suspected CIDP. Additional studies that may be indicated in select patients include:
 - Cerebrospinal fluid analysis
 - Nerve biopsy
 - MRI of spinal roots, brachial plexus, and lumbosacral plexus
 - Laboratory studies
 - Evaluation for inherited neuropathies

KOSKI CRITERIA

- Chronic polyneuropathy, progressive for at least 8 weeks
- No serum paraprotein and no genetic abnormality and
Either
- Recordable CMAP in at least 75 percent of motor nerves and
either abnormal distal latency or abnormal motor conduction
velocity or abnormal F wave latency in >50 percent of motor
nerves
Or
- Symmetric onset of weakness in all four limbs and proximal
weakness in at least one limb
- Of note, while the Koski criteria combine clinical presentation
and electrophysiologic abnormalities, either is sufficient to
establish the diagnosis.
- sensitivity -83 percent and specificity- 97 percent

RECURRENT AIDP & CIDP CONTINUUM OR DISTINCT ENTITIES??

CIDP

- SLOWLY PROG.COURSE >4-8 WKS
- MORE FREQUENCY OF RELAPSES
- PRECEEDING H/O VIRAL INF URI / GI INFECTION RARE
- RESPIRATORY FAILURE IS UNCOMMON
- DIFFUSE CONDUCTION SLOWING
- RESPONSE TO PREDNISONE

AIDP

- COURSE STATIC OR IMPROVES BY 4WKS
- RARELY RELAPSE ESP IN POST TRANSPLANT PTS
- PRECEEDING H/S/O INFECTION
- RESPIRATORY FAILURE IS COMMON
- PATCHY CONDUCTION SLOWING
- NO RESPONSE TO STEROIDS

Целта на ревидираните критериуми е диференцијација на двете заболувања, препорака за размислување за дијагноза на CIDP со акутен почеток кај пациенти за кој иницијално се смета дека имаат GBS, доколку дојде до повторо влошување по 8 недели или имаат повеќе од 3 со терапија поврзани флукутации (TRF), доколку немаат клиничко засегање, немаат отстапувања од кранијалните нерви или автономни симптоми; и/или електрофизиолошките наоди се компатибилни со CIDP¹

GBS ↔ CIDP

...16% од пациентите со CIDP имаат рапидно прогресивна слабост, со максимален невролошки дефицит во првите 8 недели од почетокот на болеста, што е следено со хроничен тек. За овие пациенти се смета дека имаат CIDP со акутен почеток (A-CIDP).

Од друга страна пак 8-16% од пациентите со GBS имаат 1 или повеќе детериорации кратко по иницијалното подобрување или стабилизација по ПФ или ИВИГ, опишани како со лекување поврзани флукутации (TRF-treatment-related fluctuations).

Дополнителна група на пациенти со прогресивна фаза од 4-8 недели и монофазен тек се опишани како субакутна инфламаторна демиелинизирачка полиневропатија (SIDP).

Клинички пракса, тешко е да се разграничи дали пациент со GBS има секундарна детериорација по иницијално подобрување или стабилизација во првите недели или месеци од почетокот на болеста (GBS-TRF) од пациент кој има втора епизода на слабост во склоп на A-CIDP.

Диференцијална дијагноза

Peripheral Neuropathy:

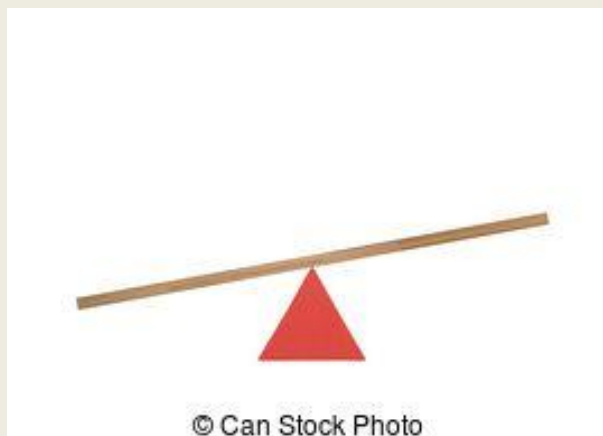
Demyelinating pathology	Axonal pathology
• Guillain-Barre syndrome • Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) • Amiodarone • Hereditary sensorimotor neuropathies (HSMN) type I • Paraprotein neuropathy	• Alcohol • Diabetes mellitus (±demyelinating picture) • Vasculitis • Vit. B12 deficiency (±demyelinating picture) • Hereditary sensorimotor neuropathies (HSMN) type II

Predominately motor loss	Predominately sensory loss
• Guillain-Barre syndrome • Porphyria • Lead poisoning • HSMN - Charcot-Marie-Tooth • CIDP • Diphtheria	• Diabetes • Uremia • Leprosy • Alcoholism • Vitamin B12 deficiency • Amyloidosis

Лекување



- иницијален интензитет и презентација на болест
- општа состојба
- потенцијални контраиндикации



- ефикасност
- цена
- несакани ефекти

Лекување

IVIg, PE and steroids are effective in 70-80% CIDP patients

Corticosteroids

IVIg

Plasmapheresis



Терапија на одржување

Имуносупресивна терапија



azathioprine
ciclosporin
mycophenolate
cyclophosphamide



Нов пристап-биолошка терапија

T-cell intracellular signaling pathways

B cells

Agents that *target T-cell trafficking* and could be used to treat CIDP

- alemtuzumab (targets CD52)
- tacrolimus (inhibitor of the calcineurin phosphatase activity)
- rapamycin

- rituximab
- ocrelizumab
- eculizumab

- natalizumab
- fingolimod.

Мултифокална моторна невропатија (MMN)

Дефиниција

- Мултифокална моторна невропатија (MMN) со кондуктивен блок е споро прогресивна стекната имунолошки посредувана демиелинизирачка невропатија
- Клинички се манифестира со предоминантна дистална асиметрична слабост, претежно на рацете, уз одсуство или минимални сензитивни симптоми.

- Преваленца 1 до 2/100000

■



= 3:1

- Возраст на јавување: 20-50 год., кај 80% 40 год. возраст

Патофизиологија

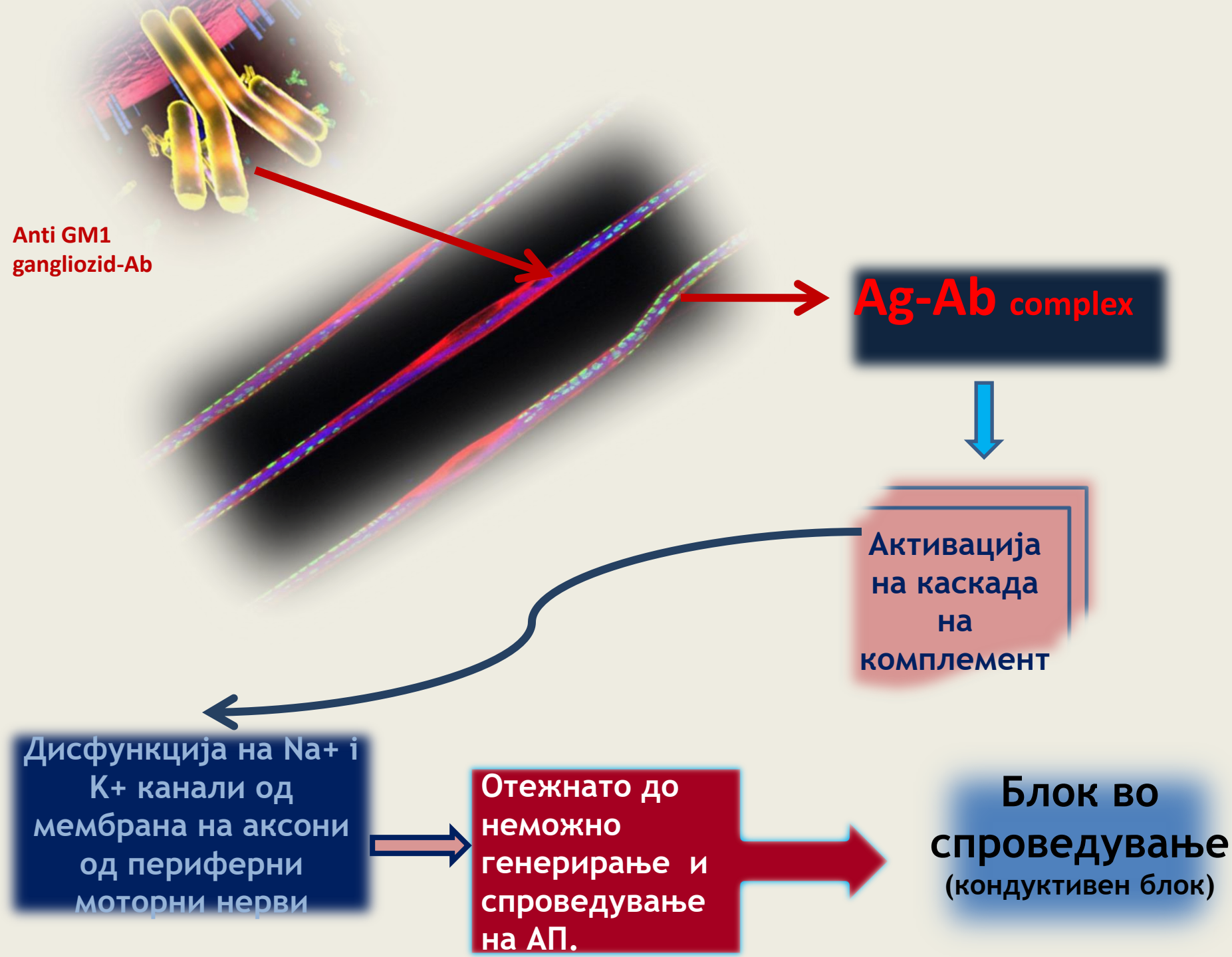
Хистопатолошките и електрофизиолошките студии покажуваат присуство и на демиелинизација, но и оштетување на аксонот (аксонска дегенерација).

Примарно се афектирани моторните нерви (во нивниот миелин има повеќе GM1), иако блага демиелинизација може да види и кај сензорните влакна. Примарното место на имунолошката реактивност е аксолемата на ниво на Ranvier-овите нодуси со секундарна паранодална демиелинизација.

Хистопатолошките студии на биопсирани нерви покажуваат мултифокална дегенерација и губиток на влакна, со чести групи на регенерирани влакна и без сегментна демиелинизација или onion bulb формации (пресечена луковица).

Титарот на anti-GM1 антителата, кои се дијагностички маркер на болеста е најчесто зголемен, кај повеќе од 50% од болните.

Ефикасноста на имуносупресивната и имуномодулаторната терапија ја поддржуваат имунолошката природа на MMN.



Клиничка слика

- Бавнопрогресивна, асиметрична, предоминантно дистална мускулна слабост (најчесто прво рацете(дланките)>нозе), која може да се развива во тек на повеќе години, а иницијалната манифестација може да биде засегање на еден периферен нерв-еднострана висечка шака, стопало....
- Чести фасцикулации, крампи
- Нема (или блага) атрофија на мускули
- Слабост
- Без (или со минимална) објективна редукција на сезибилитет со дистрибуција на два или повеќе периферни нерви





MMN: Focal weakness
Variable finger extension

**MMN: Median nerve
conduction block**
**Weakness of thenar
eminence**
No atrophy



Ретко се засеegnати кранијални нерви:
-ophthalmoplegia externa
-n.hypoglossus-пареза и атрофија на едната
половина на јазикот, фасцикулации.

Начелно нема знаци за лезија на ЦМН:
појачани рефлексии, патолошки рефлексии,
спастичитет, или булбарни симптоми.

Мускулно тетивни рефлексии со ослабени,
снижени рефлексни одгвоори, мускули
нормалн до блага, умерена хипотонија.

Влошување во бременост.

Од неколку месеци до 15 год. од први
симптоми до дијагноза.



Клиничка слика



Лабораторија

MMN

Неврофизиологија-
EMNG

Етиопатогенеза



Лабораториски наоди



Титар на anti GM1 gangliosid -Ab кај >50%

1:6400- 80% специфичност за MMN

1:400-800 др. невропатии и ALS

ELISA



СК, но <3h од мах референтна вредност

LP- нормален наод

ретоко ↑ протеини <1g/l

Електрофизиолошка евалуација -EMNG

Прикажува мултифокално засегање на моторните нерви без сигнификантна сензорна компонента:

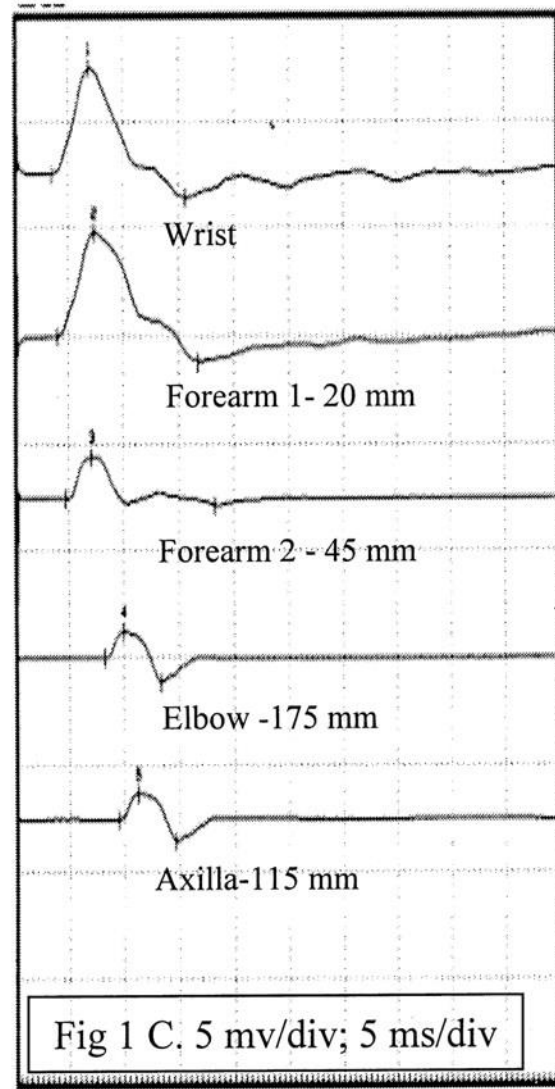
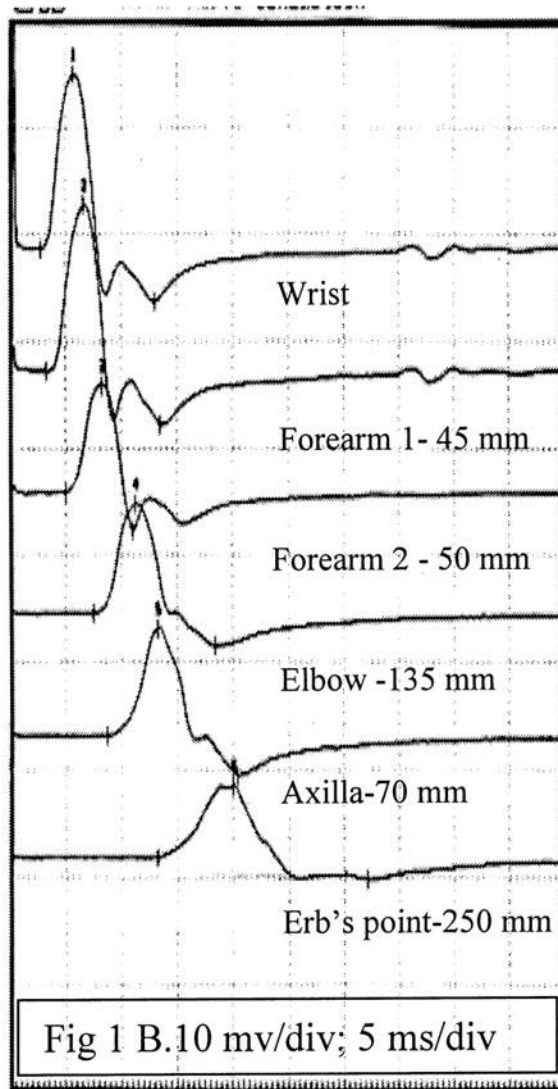
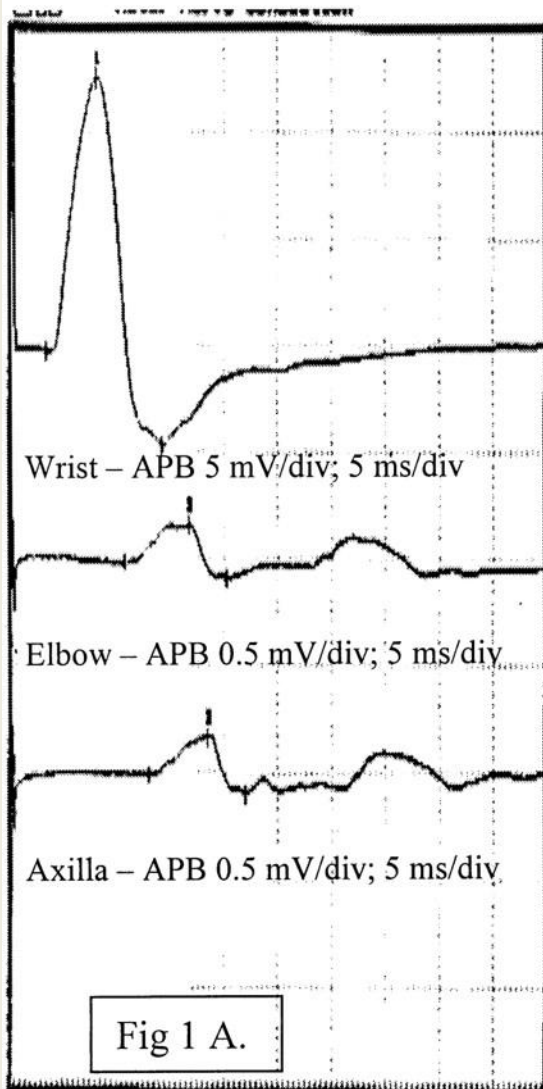


Мултифокален кондуктивен блок+знаци за демиелинизација:

- успорена кондукција
- пролонгирани латенци
- пролонгиран или отсатен F бран
- асимптоматски кондуктивен блок во нерви кои клинички се неафектирани

TEMPORAL DISPERSION & CONDUCTION BLOCK





Subcutaneous Immunoglobulins (SCIg) in responders to Intravenous Immunoglobulins (IVIg) with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

Authors: (1) Karine Viala, (1) Rabab Debs, (1) Pauline Reach, (2) Diane Bracquart, (2) Nabil Moumane, (1) Thierry Maisonneuve
Institution(s): (1) APHP-Hôpital Pitié-Salpêtrière - Département de Neurophysiologie, 75013 Paris - France, (2) CSL Behring France - Medical, 75015 Paris - France

INTRODUCTION

High-dose IVIg is an effective therapy for CIDP and MMN. After long-term treatment, venous access becomes difficult and alternative needs to be found. SCIg has been shown effective in MMN and CIDP when administered twice or thrice-weekly. The main reason to switch from IVIg to SCIg is a difficult venous access.

METHODS

This is a retrospective analysis of a series of 10 patients (5 women, 5 men) with CIDP (4) and MMN (7) switched to SCIg.

RESULTS

Patients were diagnosed from 8±5 years. IVIg were the first line treatment, excepted for one treated initially with Methylprednisolone.

An open-label trial of Rituximab in MMN Chaudhry & Cornblath, INC, Paris 2008

- **6 patients with MMN** under chronic IVIg therapy treated with **2 doses of Rituximab 1g iv, 2 weeks apart**.
- Primary outcome total amount of IVIg used during 12-month study compared to 12 months prior.
- Secondary outcomes: changes in MRC sumscores, grip strength, disability & handicap scores, & safety.
- **No significant change in IVIg use** in the group over the 12-month study. 2 able to reduce their IVIg use by 11%.
- **No significant change in any score** (MRC, grip strength, overall disability, Rotterdam handicap scale), although some improved on these measures.
- **Rituximab can be safely given to people with MMN**

CHAPTER 21

Multifocal motor neuropathy

J. N. van Schaik,¹ J.-M. Léger,² E. Nobilio-Orazio,³ D. R. Cornblath,⁴ R. D. M. Hadden,⁵ C. F. C. J. Pollard,⁶ C. Sommer,⁷ I. Illa,⁸ P. Van den Bergh,⁹ P. A. van Doorn¹¹

¹Al Centre, University of Amsterdam, The Netherlands; ²Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France; ³University of Manitoba Clinical Institute, Italy; ⁴Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ⁵King's College London, UK; ⁶University of Maryland, Baltimore, MD, USA; ⁷University of Sydney, Australia; ⁸University of Zaragoza, Hospital Sta Cruz I San Juan, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain; ⁹Centre de Référence pour les Neuropathies Motrices, Université de Liège, Belgium; ¹⁰Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ¹¹Chiquipais universitaires St-Luc, Brussels, Belgium

update the EFNS/PNS guideline for the diagnosis, and treatment of multifocal motor neuropathy (MMN) based on available evidence and, if evidence was not available, consensus.

id pure motor, asymmetric neuropathy with conduction blocks (CB) have been reported rarely [1–3]. Pestronk and colleagues first described multifocal motor neuropathy and its association with IgM anti-ganglioside antibodies and the response to immune-modulating therapy. The diagnosis of MMN is based on clinical and electrophysiological characteristic diagnostic criteria for this neuropathy [9–11]. These criteria share the following features: slowly progressive, asymmetric, distal weakness without objective loss of sensory function, and absence of upper motor neuron signs of the disease is the presence of multifocal conduction block on electrophysiological testing outside the usual sites of nerve compression [5, 12–15]. Conduction block is a reduction in the amplitude and area of the compound muscle action potential (CMAP) obtained by proximal versus distal stimulation of motor nerves in the absence of abnormal temporal dispersion [17, 18, 16]. The extent of reduction of the CMAP amplitude and/or area necessary to classify a reduction as a true conduction block is still a matter of debate. For this guideline, we present clinical and electrophysiological diagnostic criteria based on published criteria and consensus agreed upon by the task force.

MMN is a treatable disorder. A beneficial effect of various immunomodulatory drugs has been suggested in several uncontrolled studies [4, 17–25], and reviewed in a Cochrane systematic review [26]. Four trials have shown intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy to be effective in MMN in the short term, and this treatment currently is considered the standard treatment for MMN [27–30]. These trials have also been reviewed in a Cochrane systematic review [31]. This small body of evidence has allowed evidence-based statements about treatment.

Search strategy We searched MEDLINE from August 2004 to July 2009 for articles on 'multifocal motor neuropathy' and 'diagnosis' or 'treatment' or 'guideline'. We also searched the Cochrane Library in July 2009.

Journal of Neurology, Volume 256, No. 1, 2nd Edition
doi:10.1007/s00415-009-1053-2
Publishing Ltd. ISBN: 978-1-4051-0533-2

Received: 2 March 2018 | Revised: 26 March 2018 | Ac
DOI: 10.1111/jns.12268

RESEARCH REPORT

Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial

Satoshi Kuwabara¹ | Sonoko Misawa¹ | Masahiro Mori¹ | Yuta Iwai¹ | Kazuhide Ochi² | Hidekazu Suzuki³ | Hiroyuki Nodera⁴ | Akira Tamaoka⁵ | Masahiro Iijima⁶ | Tatsushi Toda⁷ | Hiroo Yoshikawa⁸ | Takashi Kanda⁹ | Ko Sakamoto¹⁰ | Susumu Kusunoki³ | Gen Sobue^{6,11} | Ryuji Kaji⁴ | on behalf of the Glovenin-I MMN Study Group

¹Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

2Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
3Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
4Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
5Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
6Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
7Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
8Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
9Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
10Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
11Department of Neurology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy is currently the only established treatment in patients with multifocal motor neuropathy (MMN), and many patients have an IVIg-dependent fluctuation. We aimed to investigate the efficacy and safety of every 3 week IVIg (1.0 g/kg) for 52 weeks. This study was an open-label phase 3 clinical trial, enrolling 13 MMN patients. After an induction IVIg therapy (0.4 g/kg/d for 5 consecutive days), maintenance dose (1.0 g/kg) was given every 3 weeks for 52 weeks. The major outcome measures were the Medical Research Council (MRC) sum score and hand-grip strength at week 52. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01827072. At week 52, 11 of the 13 patients completed the study, and all 11 had a sustained improvement. The mean (SD) MRC sum score was 85.6 (8.7) at the baseline, and 90.6 (12.8) at week 52. The mean grip strength was 39.2 (30.0) kPa at the baseline and 45.2 (32.8) kPa at week 52. Two patients dropped out because of adverse event (dysphagia) and decision of an investigator, respectively. Three patients developed coronary spasm, dysphagia, or inguinal hernia, reported as the serious adverse events, but considered not related with the study drug. The other adverse effects were mild and resolved by the end of the study period. Our results show that maintenance treatment with 1.0 g/kg IVIg every 3 weeks is safe and efficacious for MMN patients up to 52 weeks. Further studies are required to investigate optimal dose and duration of maintenance IVIg for MMN.

KEYWORDS

clinical trial, efficacy, intravenous immunoglobulin, multifocal motor neuropathy, safety

Study Group are provided in the Appendix.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. © 2019 The Authors. Journal of Neurology published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of Peripheral Nerve Society.

wileyonlinelibrary.com/journal/jns | 1



WILEY

Good Practice Points for treatment

1. IVIg (2 g/kg given over 2-5 days) should be the first line treatment (level A) when disability is sufficiently severe to warrant treatment.

2. Corticosteroids are not recommended.

3. If an initial treatment with IVIg is effective, repeated IVIg treatment should be considered in selected patients (level C).

The frequency of IVIg maintenance therapy should be guided by the response. Typical treatment regimens are 1 g/kg every 2-4 weeks or 2 g/kg every 1-2 months.

4. If IVIg is not sufficiently effective then immunosuppressive agents may be considered. However, no agent has shown to be beneficial in controlled trials and data from case series are conflicting.

5. Toxicity makes cyclophosphamide a less desirable option.

EFNS/PNS TREATMENT RECOMMENDATIONS

1. IVIg (2 g/kg over 2 to 5 days) should be considered as **first line treatment** (Level A recommendation) when disability is sufficiently severe to warrant treatment.
2. **Steroids are not recommended** (Good Practice Point).
3. If IVIg is initially effective, **repeated IVIg should be considered** (Level C) and its frequency guided by the response (Good Practice Point). Typical treatment regimens are 1 g/kg every 2 to 4 weeks, or 2 g/kg every 1 to 2 months (Good Practice Point).
4. **Only if IVIg is not sufficiently effective immunosuppression may be considered.** Cyclophosphamide, cyclosporin, azathioprine, interferon β 1a, or rituximab are possible agents (GPP).
5. Toxicity makes cyclophosphamide less desirable (GPP).



Iv/sc

Good Practice Points for treatment

1. IVIg (2 g/kg given over 2-5 days) should be the first line treatment (level A) when disability is sufficiently severe to warrant treatment.

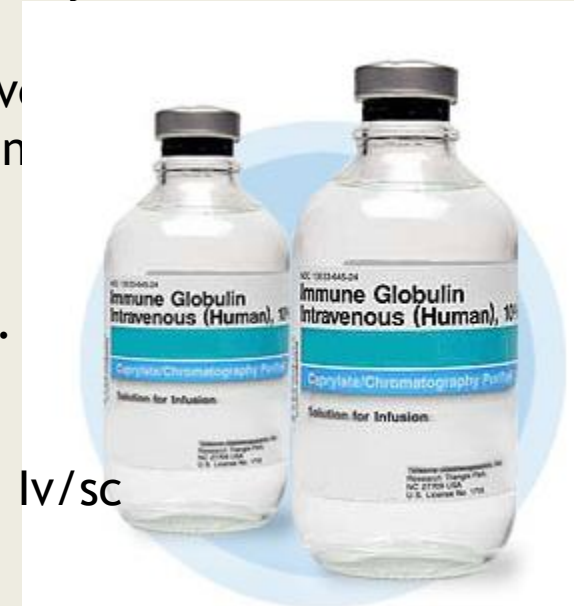
2. Corticosteroids are not recommended.

3. If an initial treatment with IVIg is effective, repeated IVIg treatment should be considered in selected patients (level C).

The frequency of IVIg maintenance therapy should be guided by the response. Typical treatment regimens are 1 g/kg every 2-4 weeks or 2 g/kg every 1-2 months.

4. If IVIg is not sufficiently effective then immunosuppressive therapy should be considered. However, no agent has shown to be beneficial in controlled trials and data from case series are conflicting.

5. Toxicity makes cyclophosphamide a less desirable option.



Iv/sc

Парапротеинемични невропатии

Diagnosis	Clinical	Laboratory (most common monoclonal protein type)	EDx	Nerve biopsy
IgM MGUS	Slowly progressive, distally predominant, and sensory more than motor	M protein < 30 g/L IgM kappa	Demyelinating Marked prolonged distal motor latencies Reduced TLI Attenuated or absent sensory response	IgM and complement deposits on myelin lamellae
IgG and IgA MGUS	Distally predominant sensorimotor or proximal weakness as in CIDP Predominantly small fiber neuropathy	M protein < 30 g/L Increased Ig G or A levels	Axonal or demyelinating (as in CIDP)	Endoneurial Ig deposits Widening of myelin lamellae Endoneurial inclusions in IgA
Multiple myeloma	Fatigue, weakness, bone pain, weight loss, and infections Symmetric, distal sensory or sensorimotor neuropathy	M protein > 30 g/L IgG more often than IgA Bence-Jones proteinuria > 10% plasma cells in bone marrow Anemia, hypercalcemia	Almost always axonal (length dependent) but very rarely demyelinating	Axonal degeneration May show amyloid deposits
POEMS syndrome	Ascending sensorimotor symptoms Weakness eventually predominating	Ig G or IgA lambda M protein Elevated VEGF Sclerotic bone lesions	Mixed axonal, demyelinating (more predominantly in the intermediate than distal segment) No conduction block or dispersion Higher TLI than CIDP More severe attenuation of CMAP in lower than upper limbs	Axonal degeneration Loss of myelinated fibers Inflammation and uncompact myelin lamellae
WM	Fatigue, weakness and hyperviscosity syndrome Neuropathy slowly progressive, distal, and sensory > motor	M protein (IgM kappa) 10% plasma cells in bone marrow Anti MAG antibodies sometimes	Similar to IgM MGUS	Similar to IgM MGUS
Amyloid	Varies with organ involved Neuropathy painful and distal sensorimotor	Lambda	Axonal sensory > motor neuropathy Carpal tunnel syndrome	Amyloid on Congo-red staining Light chains on immunochemistry

POEMS

Полиневропатија (100%)

Органомегалија(80%)

***М-протеин-50% IgG;
50%IgA(90%)***

Кожни промени(90%)



Невропатија кај POEMS

Во 5 или 6 деценија,

Субакутен почеток-жарење, трнење, потоа слабост од значителен степен.

Прогресивна симетрична, дистална, сензомоторна невропатија ("CIDP-like").

EMNG: демиелинизирачка невропатија, ретко со кондуктивен блок, сек. аксонска лезија, албуминоцитолошка дисоцијација во ликвор.

IgG или IgA lambda тип на парапротеин (90%).

Прекумерна продукција на васкуларен ендотелен фактор на раст (VEGF) кој е маркер за активноста на болеста.

Лекување

Радиотерапија- кај болни со изолирани лезии на коска или солитарен плазмоцитом

Имуносупресивна терапија, кортикостероиди , аутологна трансплантација на коскена срж

Незадоволителен ефект од плазмафереза или ИВИГ

Classification of vasculitides associated with neuropathy

Primary systemic vasculitides

Predominantly small-vessel vasculitis

- Microscopic polyangiitis*
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)*
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis)*
- Essential mixed cryoglobulinaemia (non-HCV)
- IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)
- Hypocomplementemic cutaneous vasculitis

Predominantly medium-vessel vasculitis

- Polyarteritis nodosa

Predominantly large-vessel vasculitis

- Giant cell arteritis

*Usually anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides.

The classification is modified from the Peripheral Nerve Society guideline in accordance with the Chapel Hill Consensus Conference in 2012

Vasculitides associated with systemic diseases-Secondary systemic vasculitis

➤Connective tissue diseases

Rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus

Sjögren syndrome

Systemic sclerosis

➤Mixed connective tissue diseases

Dermatomyositis

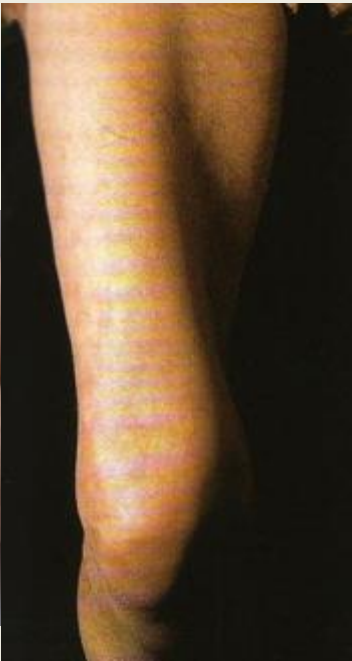
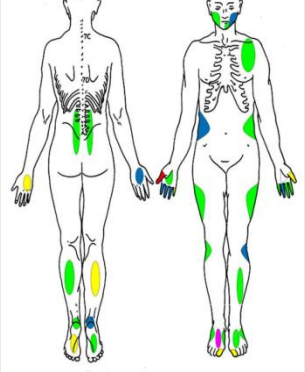
Sarcoidosis

Behçet disease

Inflammatory bowel disease

Non systemic vasculitic neuropathy (NSVN)

- Wartenberg migratory sensory neuropathy
- Postsurgical inflammatory neuropathy
- Neuralgic amyotrophy(probably)
- Painful diabetic radiculoplexusneuropathy
 - Predominantly lumbosacral
 - Predominantly thoracic (thoracic radiculoneuropathy)
 - Predominantly cervical
- Painless diabetic radiculoplexusneuropathy
- Nonsystemic skin/nerve vasculitis
- Cutaneous polyarteritis nodosa
- Other



Патологија на васкулитични невропатии

Фибриноидна некроза на tunica media и intima на големи артериоли кај васкулитична невропатија

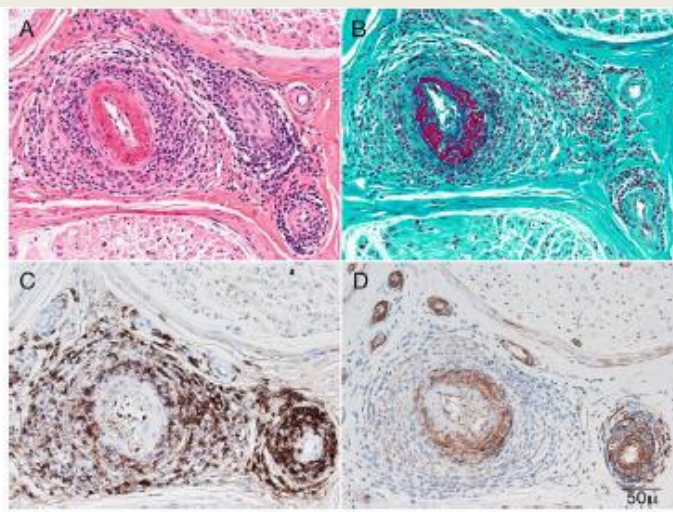


Fig. 1. Serial transverse paraffin sections showing nerve large arteriole vasculitis. Panels a (hematoxylin and eosin stain) and b (trichrome stain) show inflammatory infiltration and vessel wall destruction as well as fibrinoid necrosis of the mural elements. Panel c (CD 45) demonstrates the lymphocytic infiltration. Panel d (smooth muscle actin) shows the fragmentation of the muscle layers.

Кај микроваскулити-инфламација на сидовите на крвните садови со фрагментирање и некроза на tunica media

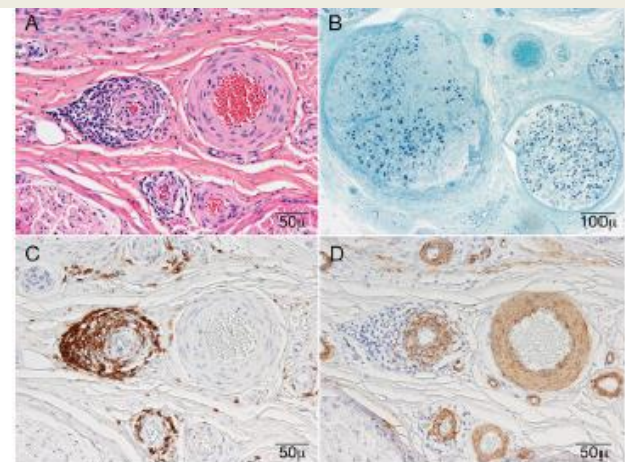


Fig. 2. Serial transverse paraffin sections showing microvasculitis. Panel a (hematoxylin and eosin stain) shows inflammation surrounding and involving the vessel wall of a microvessel with a nearby, intact, larger arteriole. Panel b (methylene blue stain) shows the multifocal fiber loss (the left fascicle has multifocal areas devoid of myelinated fibers, while the right fascicle has normal myelinated fiber density). These findings indicate an ischemic injury as seen in vasculitis. Panel c (CD 45) demonstrates the lymphocytic infiltration. Panel d (smooth muscle actin) shows the fragmentation of the muscle layers.

- 45% мултифокална невропатија
 - 35% асиметрична невропатија
 - 20% дистална симетрична полиневропатија
-
- Најчесто засегнати:
 - **n. peroneus comm.**
 - **n. Ulnaris**, проксимално од лакт
 - 10% кранијални невропатии



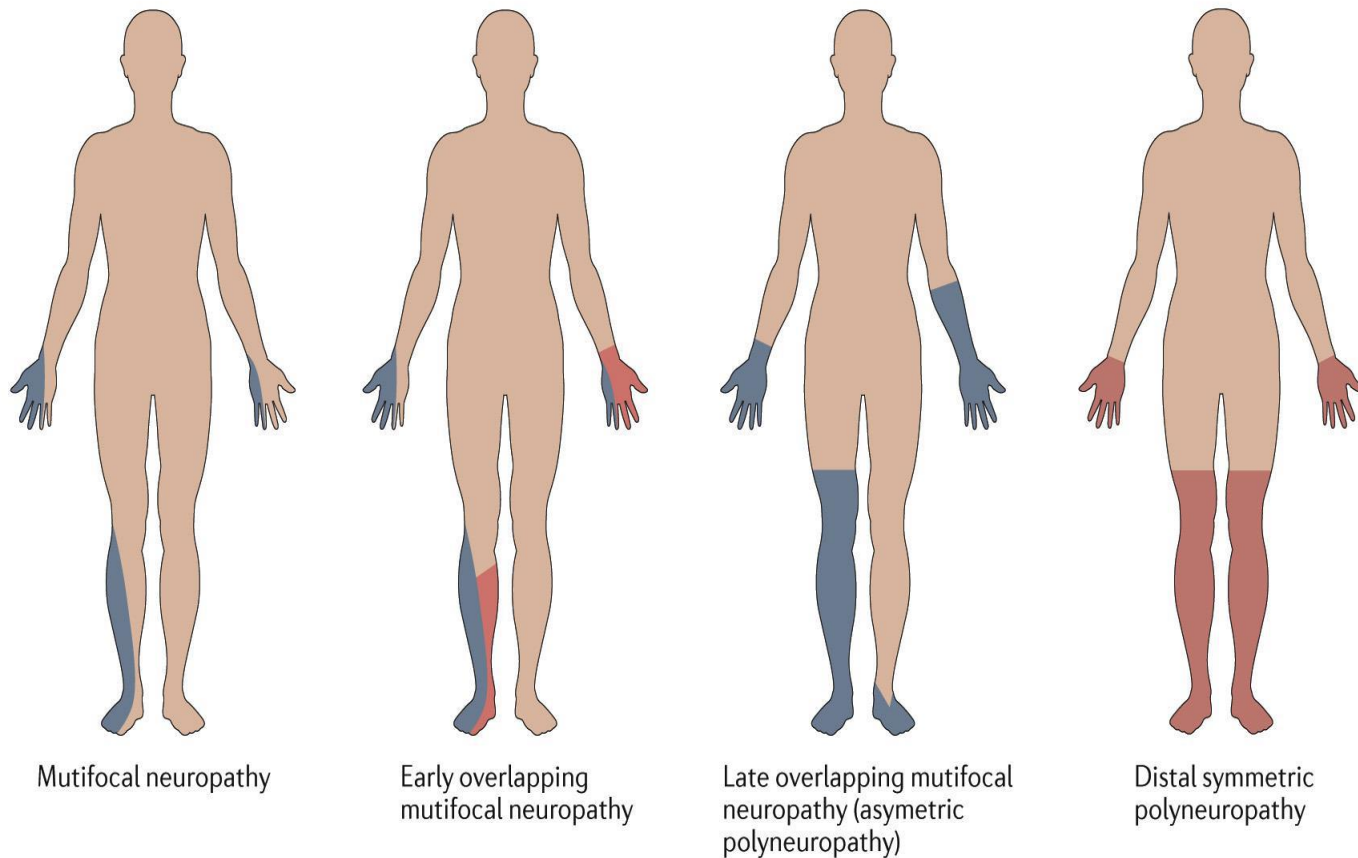
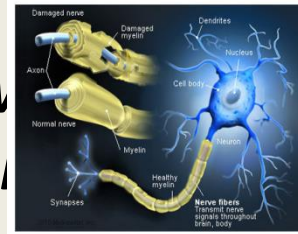


Figure | **Anatomical patterns of neuropathy.** The distinct patterns of involvement indicate diagnosis of each of the conditions. In multifocal neuropathy and early overlapping multifocal neuropathy, the two colours differentiate between the distributions of different cutaneous nerves. In late overlapping multifocal neuropathy and distal symmetric polyneuropathy, the single colour highlights involvement of multiple overlapping cutaneous nerves.

Immune-mediated peripheral neuropathies associated with rheumatological diseases: key clinical and paraclinical features



<i>Characteristics</i>	<i>SN (sensory neuronopathy)</i>	<i>MM (mononeuritis multiplex)</i>	<i>CIDP</i>
sensory deficit	multifocal, asymmetric	multifocal, asymmetric	symmetric
motor deficit	absent	multifocal, asymmetric	symmetric
DTR	hypo/areflexia (global)	hypo/areflexia (focal)	hypo/areflexia (global)
CSF proteins	↑ or normal	normal	↑↑
neuropathology	cell body damage/inflammatory infiltrates (CD8 ly)	nerve trunks/nerve infarction and axonal loss	nerves and roots/demyelination and inflammatory infiltrates
neurophysiology	purely sensory, multifocal	sensory and motor, multifocal, axonal	sensory and motor, diffuse, demyelinating
main associated reumatol. dis.	Sjögren Syndrome	vasculitides	SLE