

Poliradiculopatia acuta infiammatoria demielinizzante (Sindrome di Guillain-Barré)

- Nel 1916 Guillain, Barré e Strohl descrivono le principali caratteristiche cliniche
 - Ipostenia
 - Areflessia
 - Parestesie con lieve ipoestesia
 - Iperproteinorachia in assenza di cellule (dissociazione albumino-citologica)

Epidemiologia

- Causa più comune di paralisi acuta nei paesi occidentali
 - Incidenza media : 1.8/100.000 /anno
 - Incidenza per fasce d'età
 - 0.8/100.000 /anno <18 anni
 - 3.2/100.000 /anno > 60 anni
 - Letalità: 5-10% (33% prima dell'introduzione della ventilazione assistita)
 - Associazioni frequenti 1-4 settimane prima dell'esordio dei sintomi
 - episodi infettivi del tratto respiratorio o gastroenterico
 - interventi chirurgici
 - vaccinazioni (influenza, tetano, difterite, rabbia, polio)
 - Altre
 - Immunodepressione (linfoma di Hodgkin, farmaci immunosoppressori, trapianto di midollo osseo)
 - Farmaci (streptochinasi, gangliosidi, eroina)
 - Punture d'insetto

Quadro clinico

- Disturbi sensitivi
 - Parestesie
 - Ipoestesia: lieve in genere ipopallestesia distale
 - Dolore: 85%
 - Interscapolare o lombare irradiato agli AAI
 - Disestesie urenti o a puntura 50%
 - Mialgie con rigidità articolare meno frequente
- Ipostenia
 - Simmetrica, ascendente a partenza dagli AAI nell'arco di ore o giorni con progressivo coinvolgimento degli AASS, dei muscoli facciali e orofaringei, e, nei casi più gravi, dei muscoli respiratori
 - Meno frequenti
 - Esordio con interessamento dei muscoli prossimali o innervati dai nervi cranici o limitato
 - Interessamento esclusivo facio-faringo-cervico-brachiale con risparmio arti inferiori
 - Interessamento isolato AAI (dd con lesione cauda)
- Disfunzione autonoma: 65%
 - Ipotensione ortostatica, anidrosi
 - Ritenzione urinaria, atonia intestinale, iridoplegia
 - Ipertensione, tachiaritmia, diaforesi, vasocostrizione distale
 - Bradicardia, disturbi della conduzione, asistolia
 - Alterazioni ECG

Quadro clinico

- Interessamento nervi cranici: 45-75%
 - Paresi faciale, di solito bilaterale 50%
 - Muscoli extraoculari
 - IX-XII
- Rara complicazione: pseudotumor cerebri con papilledema
- Insufficienza respiratoria
 - 12% serie epidemiologiche
 - 23% serie ospedaliere

Quadro clinico

- Varianti della SGB
 - Sindrome di Miller Fisher: 5%
 - Atassia, areflessia, oftalmoplegia (completa o esterna con o senza ptosi)
 - Forma frusta: paresi multiple dei nervi cranici (più spesso faciale bilaterale)
 - Pandisautonomia acuta
 - Insufficienza combinata simpatica e parasimpatica in assenza di coinvolgimento sensitivo-motorio somatico
 - Areflessia
 - Forma fulminante (AMSAN)
 - Decorso iperacuto in meno di 7 gg con tetraparesi e insufficienza respiratoria prolungata
 - Forma motoria pura (AMAN)
 - Epidemie estive in età infantile e giovanile in Cina (McKhann, 1993)
 - Infezione antecedente da C. Jejuni nel 76% dei casi

Patologia

- Possibile interessamento di tutti i livelli dalla radice ai terminali (più marcato radici ventrali nervi spinali prossimali e nervi cranici inferiori)
 - Infiltrati di mononucleati perivascolari endoneurali (macrofagi, monociti, linfociti T)
 - Demielinizzazione multifocale
 - Danno assonale
 - secondario all'inflammazione (tossicità bystander)
 - degenerazione primaria similwalleriana nella AMSAN
 - Aumentata espressione MHC-II nelle cellule di Schwann

patogenesi

infezione

attivazione dei linfociti B

autoanticorpi anti mielina

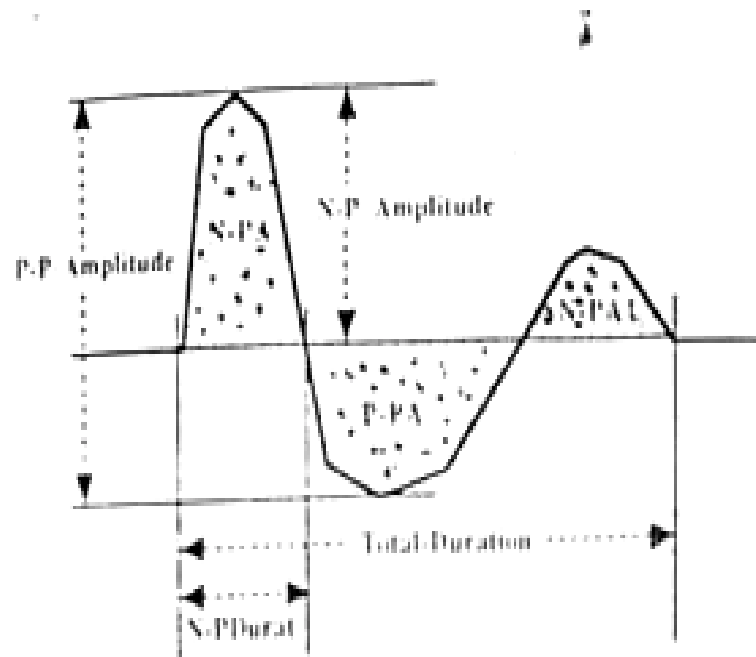
attivazione del complemento

demyelinizzazione anticorpo mediata

Reperti di laboratorio

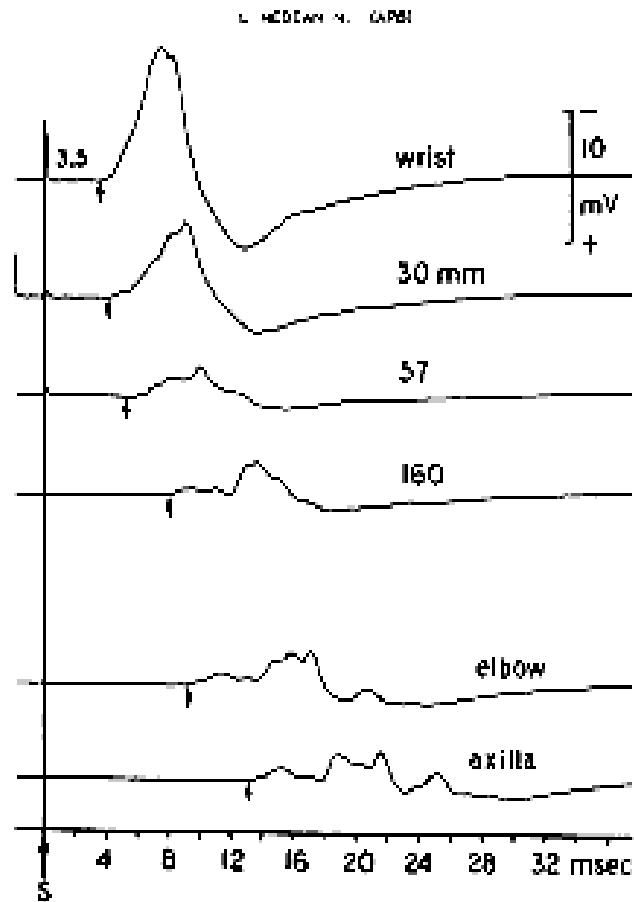
- Liquor
 - Proteine
 - Normali nella prima settimana
 - Iperproteinorrachia nelle successive settimane (90%)
 - Bande oligoclonali transitorie
 - Aumento della MBP in alcuni
 - Cellule normali (moderata pleiocitosi nell'HIV)

Reperti neurofisiologici



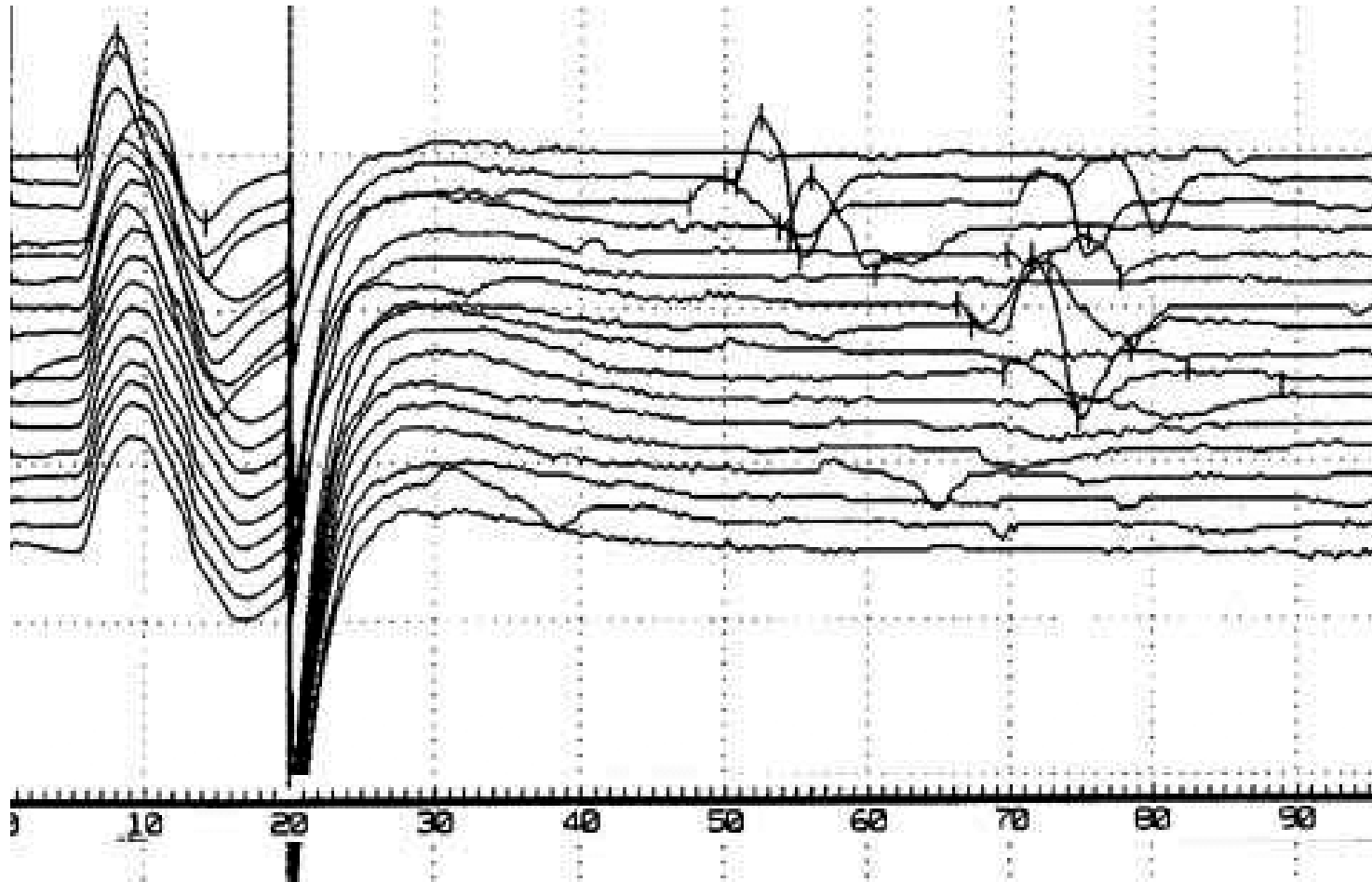
- **Latenza distale**
- **NCV**
- **CMAP- ampiezza**
- **CMAP durata**
- **Risposte F**
- **Studi nervi sensitivi**
- **Riflesso-H**
- **EMG ad ago**

Blocco di conduzione



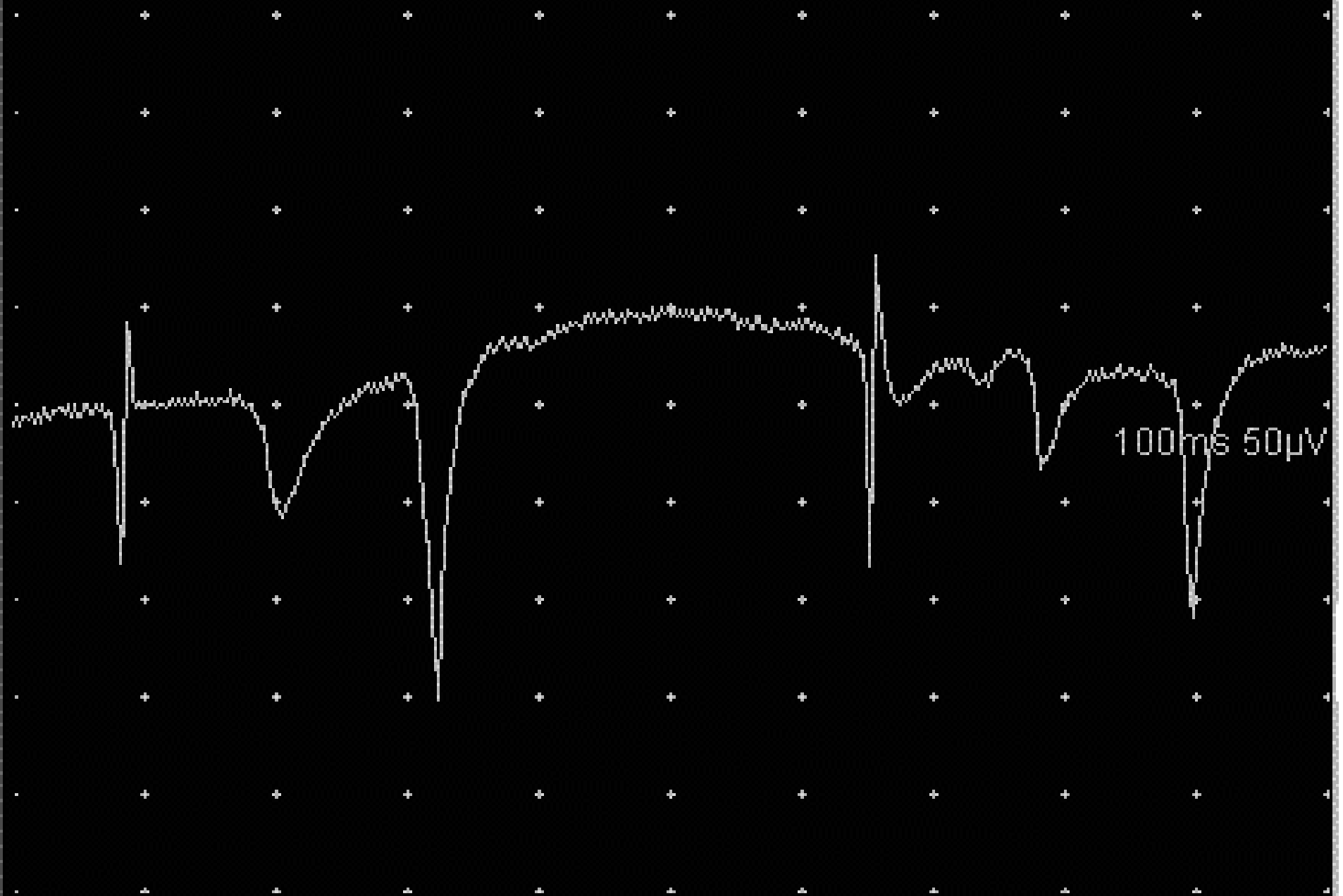
- **Differenze nell'ampiezza del CMAP da stimolazione ditale (maggiore) a quella prossimale**

Abnormal F-wave



Tib Anterior

28



Criteria EMG per demyelination primary

- **MCV <90% LLN (85% if amp. <50% LLN)**
- **DML >110% ULN (120% if amp. < 20%LLN)**
- **C.Block 50% fall proximally if CMAP >20% LLN**
- **F-latency >120% ULN**

continua

- **Assonale primaria [AMAN/AMSAN]**
 - Non elementi suggestivi di demielinizzazione
 - CMAP distale amp <80% LLN in at least 2 nerves

Altri reperti

- RM
 - Impregnazione Gd radici lombari
- Test sierologici
 - Micoplasma, CMV, C. Jejuni (associata a varianti assonali con peggior prognosi ed alti titoli di anticorpi Anti GM1, GD1b e GD1a della classe IgG)
 - Anticorpi anti GQ1b (Miller Fisher)
 - Anticorpi per la mielina del nervo periferico fissanti il complemento
- Altre possibili alterazioni di laboratorio
 - Lieve incremento degli enzimi epatici
 - Iponatremia (SIADH)
 - Ematuria e proteinuria (rara glomerulonefrite da immunocomplessi)

Decorso e prognosi

- Progressione: 1-4 settimane
 - 4-10 settimane: poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante subacuta
 - Progressione cronica o con recidive: poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP)
- Insufficienza respiratoria: 10-20%
- Morte: 2-5% ARDS, sepsi, embolia polmonare, arresto cardiaco.
- Recupero completo
 - 12 mesi: 70%
 - 24 mesi: 82%
- Recidiva dopo il recupero: 3%
- Fattori prognostici sfavorevoli (deambulazione non autonoma a 6 mesi)
 - Età >60 anni
 - Necessità di ventilazione assistita
 - Progressione rapida <7gg
 - Ridotta ampiezza CMAP distale ($\leq 20\%$)

Terapia

Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome
Ann Neurol 1987 Dec;22(6):753-61

- 17 giorni dall'inizio della malattia
 - Riduzione nella proporzione dei pazienti che richiedevano ventilazione assistita
 - Minore tempo di svezzamento dal ventilatore
 - Minore tempo all'inizio del recupero motorio

A randomized trial comparing IVIG and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group
N Engl J Med 1992 Apr 23;326(17):1123-9

- GBS da meno di 2 settimane e incapaci di camminare
- Miglioramento di 1 grado 34% PE, 53% di quelli trattati con IVIG
- Con tempo medio di 41 g PE, 27 giorni IVIG
- Non significative complicazioni

**Randomised trial of plasma exchange,
IVIG and combined treatments in
Guillain-Barre syndrome**
Lancet 1997 Jan 25;349(9047):225

- Malattia severa entro 14 giorni
- Ciascuna terapia è efficace, non utile l'associazione

Considerazione aggiionale

- Il monitraggio della pressione arteriora, del bilancio elettrolitico e del cuore è essenziale

Poliradicolopatia infiammatoria demielinizzante cronica

- Stime di prevalenza non disponibili: rappresenta il 20% delle neuropatie inizialmente non diagnosticate in centri specialistici
- Piccola incidenza: 40-50 anni
- Due pattern di evoluzione temporale
 - Progressione continua o a gradini nell'arco di mesi-anni: >60%
 - Età media di esordio 51 anni
 - Recidivante remittente con recupero parziale o completo: 30%
 - Età media di esordio 29 anni
- Infezioni precedenti < 10%
- Gravidanza (III trimestre o puerperio) associata ad alto numero di ricadute

Quadro clinico

- Interessamento simmetrico sensitivo-motorio da almeno 2 mesi
 - Ipo-areflessia
 - Ipotrofia muscolare raramente marcata
 - Parestesie a calzino o a guanto
 - Raro dolore
- Interessamento sia prossimale che distale
- Arti inferiori > Arti superiori
- Meno frequente: tremore posturale delle braccia, ipertrofia nervi periferici, papilledema, paresi faciale e bulbare
- Possibili associazioni: SM, HIV, LES, MGUS, discrasie plasmacellulari

Studi di Laboratorio

- Dati elettrofisiologici, liquorali
- RM
 - Impregnazione Gd radici lombari
- Anticorpi anti-tubulina 60%
- Altri esami di laboratorio per escludere disordini sistemici associati
- Biopsia nervo surale
 - Reperti tipici: moderata diminuzione delle fibre mieliniche, edema dell'endo-subperinevrio, demielinizzazione e rimielinizzazione segmentale, formazioni a bulbo di cipolla in base alla cronicità del processo; infiltrati di mononucleati nell'endo-epinevrio
 - Demielinizzazione prevalente 48%
 - Danno assonale prevalente 21%
 - Demielinizzazione e danno assonale 13%
 - Normale 18%

Prognosi

- Miglioramento iniziale con immunosoppressori nel 95%, ma alto tasso di recidiva con accumulo di disabilità
- Remissione parziale o completa in assenza di terapia: 40%

Neuropatia multifocale motoria con blocchi di conduzione

- Età giovanile-adulta (2/3 < 45 anni)
- Sesso maschile > sesso femminile
- Ipostenia distale progressiva asimmetrica degli arti
- Arti superiori > inferiori
- Atrofia muscolare
- Crampi muscolari e fascicolazioni
- Raro coinvolgimento dei nervi cranici
- Ipo-areflessia osteotendinea
- Assenza di segni di primo motoneurone
- Parestesie transitorie in assenza di deficit sensitivi obiettabili
- Decorso lentamente progressivo o a gradini nell'arco di mesi-anni

Esami di laboratorio

- EMG: blocchi di conduzione in più di un nervo esplorato (riduzione di ampiezza $>50\%$ tra sito prossimale e distale di stimolazione con aumento $<50\%$ nella durata della risposta, non nelle sedi di entrapment)
- Anticorpi anti GM1 nel 50-80% dei casi

Neuropatie associate a gammopatie

- Il 10% dei pazienti con neuropatia periferica idiopatica ha una gammopatia monoclonale
 - MGUS
 - Macroglobulinemia di Waldenstrom
 - Mieloma multiplo
 - Mieloma osteosclerotico e sindrome POEMS
 - Crioglobulinemia
 - Amiloidosi primaria sistemica

MGUS

- Il 5% dei pazienti con MGUS ha una polineuropatia
 - 60% IgM
 - 30% IgG
 - 10% IgA
- Età media: 50 anni
- Esordio subdolo, progressione lenta mesi-anni
- Sesso maschile > femminile
- Polineuropatia sensitivo-motoria distale simmetrica con risparmio dei nervi cranici e delle funzioni autonome
 - Atassia della marcia e tremore posturale arti superiori prominente nelle forme IgM
- Interessamento precoce e prevalente degli arti inferiori
- Iperproteïnorrachia frequente (anche > 100 mg/dl)
- IgM AntiMAG nel 50%
- Biopsia surale: perdita assonale, demielinizzazione segmentaria

Macroglobulinemia di Waldenstrom

- In 1/3 dei pazienti con MW si ha una polineuropatia periferica cronica, simmetrica, prevalentemente sensitiva
 - Varianti puramente sensitive o motorie
 - Mononeuropatie multiple associate con crioglobuline
 - Neuropatia amiloidea tipica
- Anticorpi AntiMAG: 50%
- Biopsia surale: identica alla MGUS

Mieloma multiplo

- Neuropatia nel 5% (anormalità EMG in 1/3 dei pazienti)
- Quadro clinico varibile
 - Polineuropatia sensitivo-motoria distale lieve più frequente
 - Polineuropatia sensitiva pura meno frequente
 - Amiloidosi complica il 30-40% dei casi
 - Radicolopatia/mielopatia da compressione a causa delle lesioni litiche vertebrali
- Biopsia surale
 - Degenerazione assonale con perdita di fibre mieliniche

Mieloma osteosclerotico

- L'85% dei pazienti con mieloma osteosclerotico ha una polineuropatia
 - Età d'esordio precoce
 - Sesso maschile
 - Demielinizzante
 - Prevalentemente motoria, con risparmio dei nervi cranici (possibile papilledema)
 - Iperproteinorachia > 100 mg/dl
 - Proteina M: 90% (catene leggere lamda associate con catene pesanti IgG e IgA)
 - Analogie cliniche ed elettrofisiologiche con CIDP
- Frequente associazione con sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, alterazioni endocrine, M-proteina e discrasia plasmacellulare, lesioni cutanee)

Crioglobulinemia

- Il 10-57% dei pazienti ha una neuropatia:
 - Mononeuropatia multipla
 - Polineuropatia sensitivo-motoria dolorosa
- Biopsia del nervo surale
 - Perdita fibre mieliniche, degenerazione assonale e vasculite necrotizzante dei vasi epinevriali
 - Occlusione dei vasa nervorum con danno ischemico per precipitati di crioglobuline

Amiloidosi

- Il 15-35% dei pazienti presenta neuropatia (manifestazione d'esordio nel 10%)
- Decorso cronico progressivo
- Inizio con disestesie dolorose arti inferiori, successiva ipo-anestesia termodolorifica , pallestesica e tattile
- Ipostenia simmetrica distale più tardiva
- Frequente disautonomia
- Sindrome del tunnel carpale: 25%
- Pseudoipertrofia muscolare per deposizione di amiloide
- Riscontro di proteina monoclonale o catene leggere ($\lambda:\kappa=3:1$) nel siero o nelle urine
- Biopsia surale e muscolare combinata: sensibilità diagnostica per amiloidosi > 90%
 - Deposizione di amiloide perivascolare e nell'endonevrio