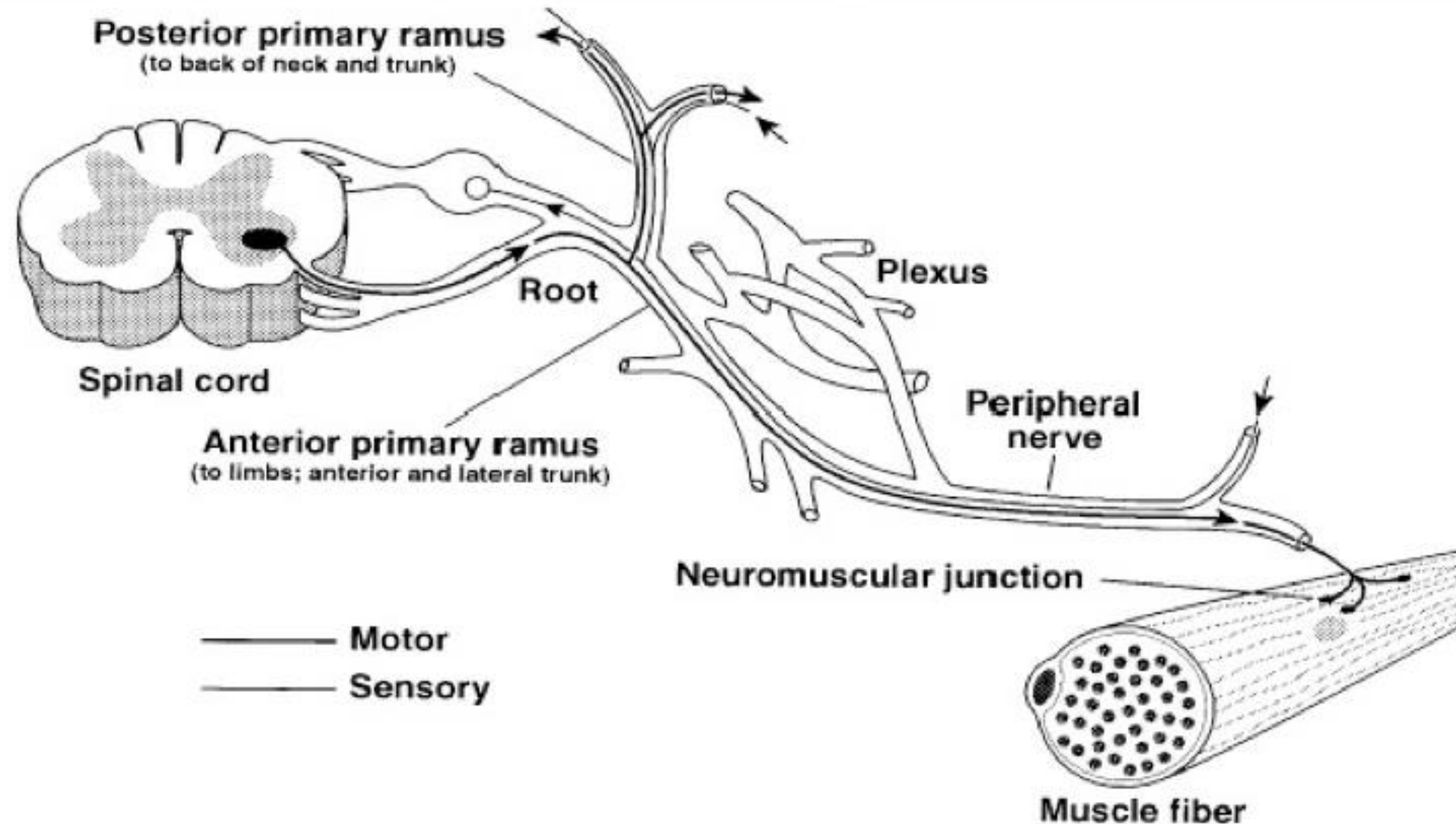




Marco Luigetti, A. Romano, F. Barbato, G. Bisogni, A. Di Paolantonio,
P. M. Rossini, S. Servidei, G. Granata, M. Sabatelli.

**Sensory involvement in Motor
Multifocal Neuropathy explored with
sudoscan: a single-centre experience.**

**Francesco
Barbato**

Introduzione



La Neuropatia motoria multifocale (MMN), nota anche come neuropatia motoria multifocale con blocco di conduzione, è una neuropatia rara caratterizzata da debolezza asimmetrica progressiva e atrofia muscolare senza anomalie sensoriali, una presentazione per certi versi simile a quella di una malattia del motoneurone.

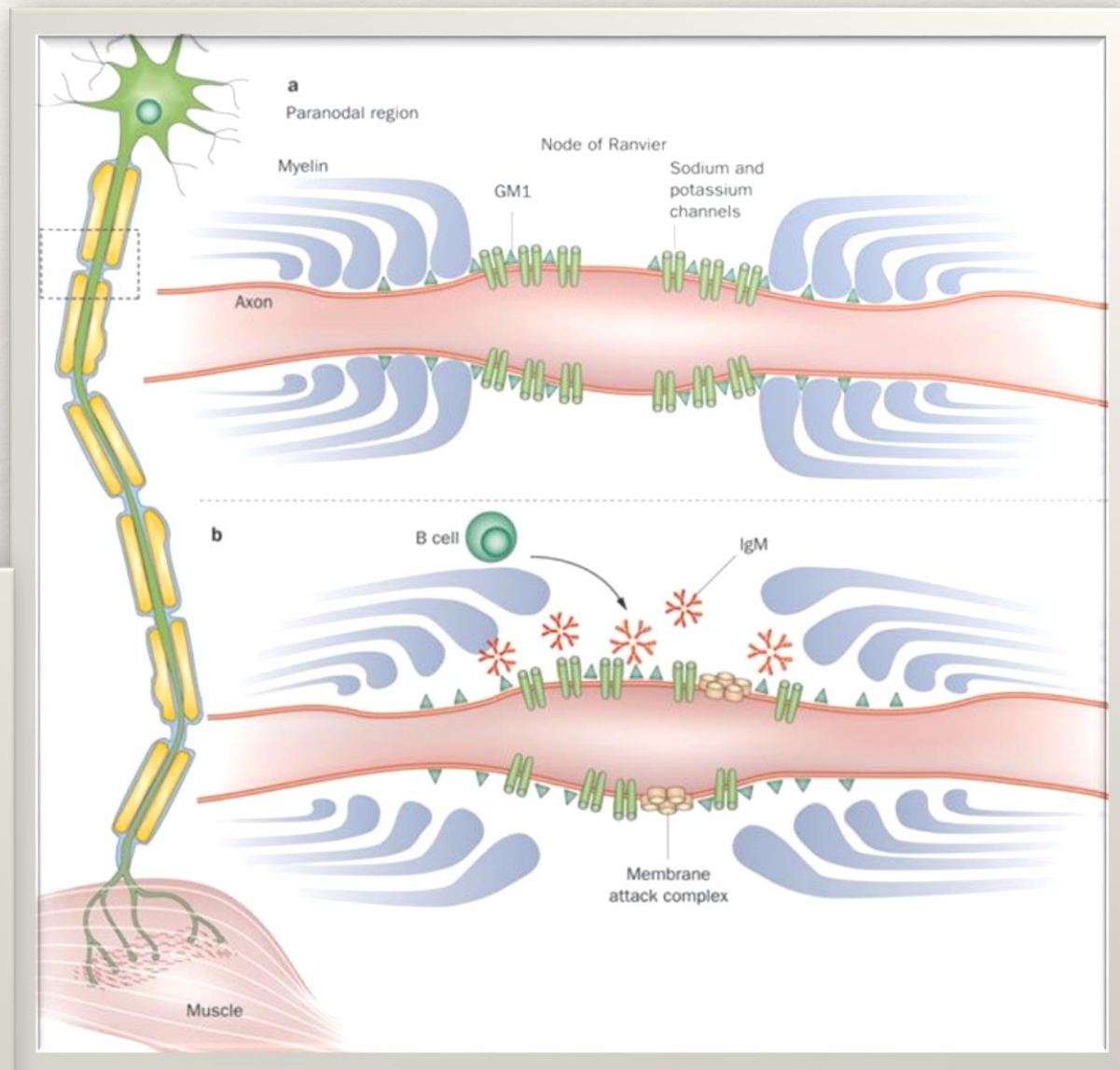
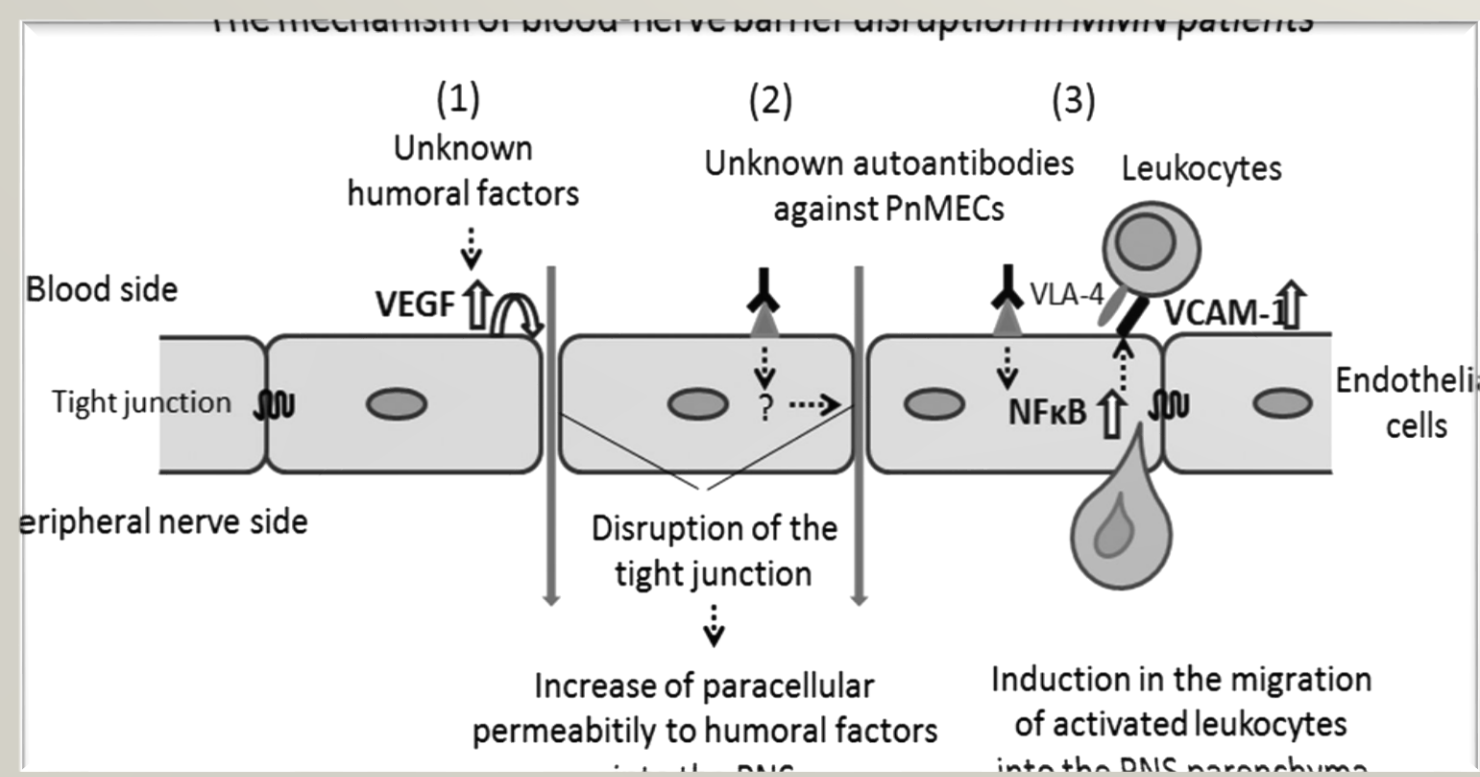
Patogenesi



E' considerata una malattia immuno-mediata [1-3] visto:

- Il miglioramento clinico con la terapia di immunoglobuline per via endovenosa
- La presenza di anticorpi anti-GM1 in molti, ma non tutti i pazienti
- Un'infiltrazione linfocitaria perivascolare osservata alla biopsia del nervo

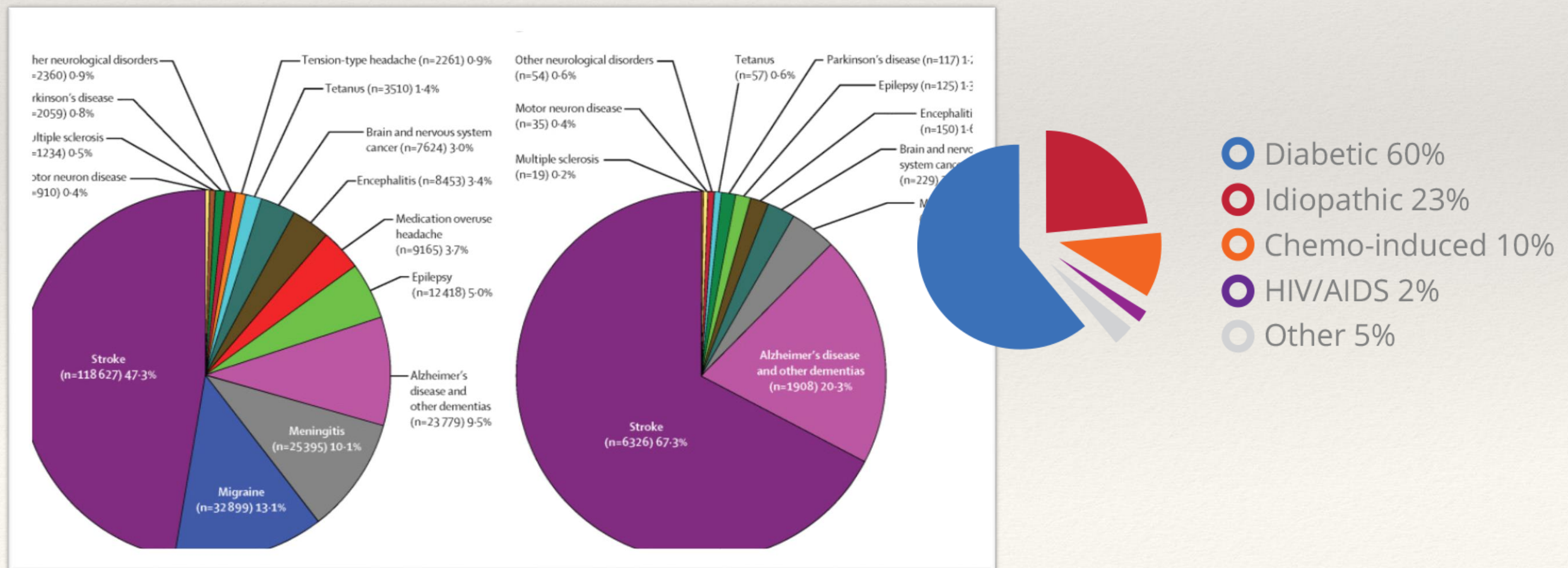
Non è chiaro se gli anticorpi anti-GM1 sono coinvolti nella patogenesi della MMN o sono solo un epifenomeno della malattia [4]. Sebbene sia associata ad un blocco di conduzione negli studi elettrodiagnostici, la demielinizzazione segmentale del nervo non è una caratteristica costante della MMN, e un certo grado di perdita assonale è spesso presente [3]. Un'ipotesi è che il blocco di conduzione può essere causato da anticorpi contro i canali del sodio e contro altre componenti dei nodi di Ranvier [5,6].



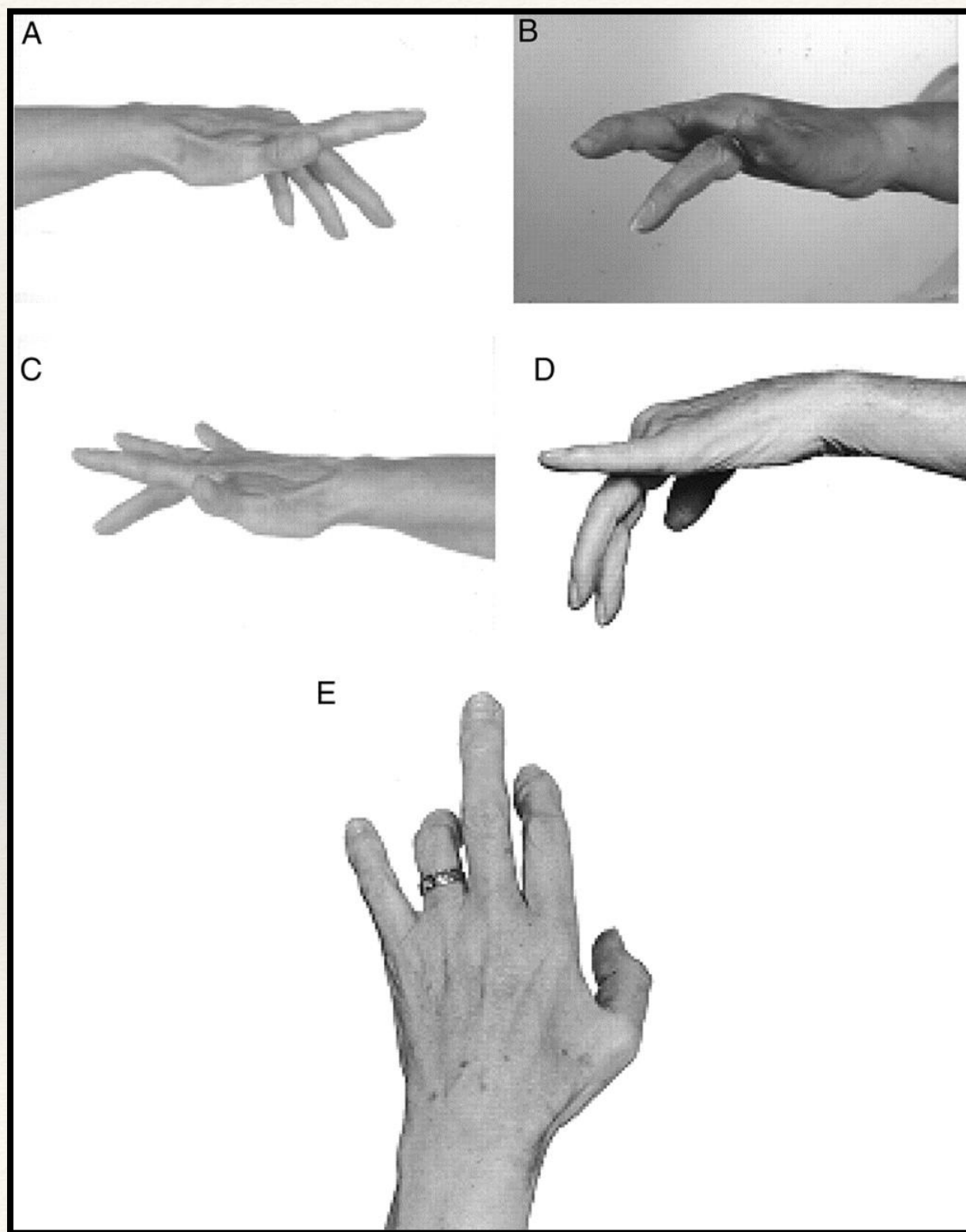
Epidemiologia



È una condizione rara. La prevalenza stimata è 0,6-2 per 100.000 abitanti [4,7]. Gli uomini sono colpiti più frequentemente rispetto alle donne, con un rapporto di 2,7: 1 [7]. L'esordio della malattia avviene di solito tra le età di 20 e 50 anni, con un esordio medio che va da 30 anni a 40 anni [4].



Caratteristiche Cliniche



- ❖ Insorgenza subacuta con ipostenia asimmetrica [1], di frequente come una mononeuropatia focale agli AS [10] senza perdita sensoriale associata [8,9]. In una serie di 88 pazienti, l'insorgenza di ipostenia distale del braccio o della gamba ha coinvolto rispettivamente il 61% e 34% [7].
- ❖ Una progressione con diffusione della debolezza al braccio controlaterale, e in seguito alle gambe [1] con distribuzione a macchia di leopardo.
- ❖ Talora fascicolazioni o crampi.
- ❖ I riflessi tendinei profondi sono spesso ipoevocabili [7].
- ❖ I nervi cranici, i muscoli bulbari, ed i muscoli respiratori sono spesso risparmiati nella MMN.
- ❖ Evidenza di un blocco di conduzione della componente motoria del nervo, con una conduzione sensitiva attraverso lo stesso segmento del nervo normale.
- ❖ Titoli elevati di anticorpi anti-GM1 vengono ritrovati tra il 30 a 80 per cento dei pazienti [2,8,11,12].
- ❖ Il titolo di proteine del liquido cerebrospinale è normale.

Criteri diagnostici



I criteri diagnostici per MMN sono stati proposti dalla **European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society (EFNS / PNS)** [17].

I due **criteri principali** per diagnosi di MMN (entrambi devono essere presenti) sono [17]:

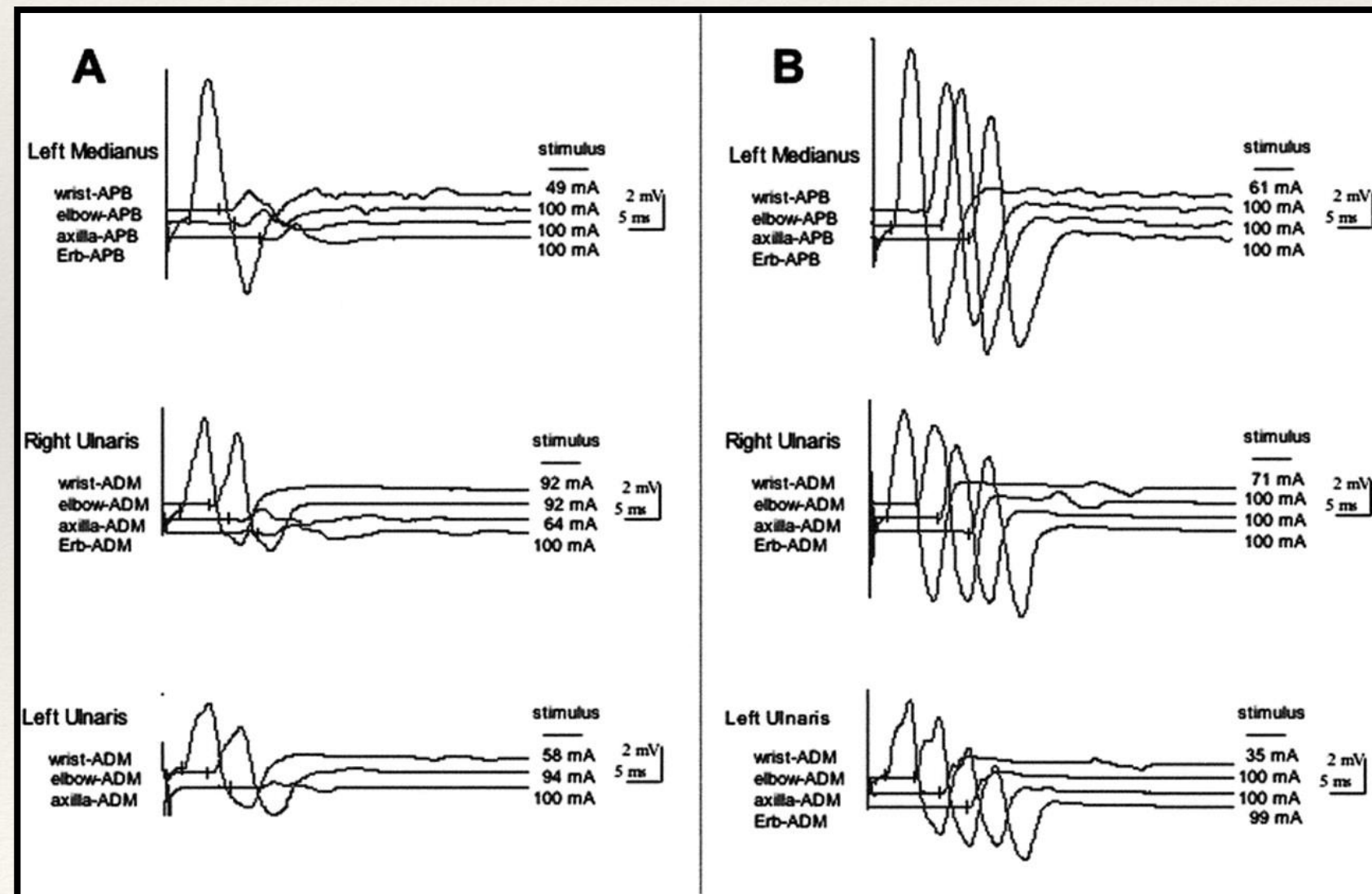
- lentamente progressiva, focale, asimmetrica debolezza degli arti, con coinvolgimento motorio distribuito in almeno due nervi, per più di un mese.
- Nessuna anomalia sensoriali oggettiva ad eccezione di lievi anomalie nella sensibilità profonda agli arti inferiori.

I criteri clinici di **supporto** sono i seguenti [17]:

- predominante coinvolgimento degli arti superiori
- riflessi tendinei ridotti o assenti nell' arto interessato
- assenza di coinvolgimento dei nervi cranici
- Crampi e fascicolazioni nell' arto interessato
- Risposta al trattamento immunomodulante

I **criteri di esclusione** sono i seguenti [17]:

- segni di motoneurone
- coinvolgimento bulbare
- compromissione sensoriale più marcata
- Diffusa debolezza simmetrica all'esordio



Diagnosi Differenziale



La diagnosi differenziale è con quelle condizioni che causano una progressiva debolezza degli arti e atrofia senza perdita sensoriale e senza segni di primo motoneurone o manifestazioni bulbari [17].

La patologia principale nella diagnosi differenziale è la Sclerosi Laterale Amiotrofica, e comprendiamo quindi :

- atrofia muscolare progressiva
- Flail arm syndrome
- Flail leg syndrome

Altre [17]:

- polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP)
- neuropatia sensoriale e motoria multifocale demielinizzante acquisita (sindr. di Lewis-Sumner)
- neuropatia ereditaria con paralisi da pressione

Trattamento



- E' sconsigliato intraprendere il trattamento con glucocorticoidi e/o plasmaferesi poiché, a differenza dei pazienti affetti da CIDP, queste terapie sono state associate ad un peggioramento clinico [1,23,24].
- IVIG, 2 g / kg, da due a cinque giorni, per il trattamento iniziale dei pazienti con MMN che richiedono un trattamento a causa di progressione della malattia o disabilità. Il regime preferito è 0,4 g / kg al giorno per cinque giorni consecutivi. Questa raccomandazione è coerente con le attuali linee guida della European Federation of Neurological Societies / Società nervo periferico e l'American Academy of Neurology [17,21].
- Anche se i dati sono meno convincenti, la terapia con immunoglobuline per via sottocutanea (SCIG) può essere utile come riportato in una meta-analisi che ha incluso principalmente piccoli studi osservazionali [27].
- Regolari somministrazioni di IVIG ogni due-sei settimane.
- Per i pazienti con malattia grave o progressiva, refrattaria o diventa resistente alla terapia con le IVIG, le opzioni sono limitate [28]. Diversi rapporti indicano che la ciclofosfamide è parzialmente efficace per il trattamento [8,23,29]

Premessa dello studio



Il coinvolgimento sensoriale è in genere assente o può essere sub-clinico dopo anni di malattia [3,13-15].

Le biopsie di nervo surale eseguite su questi pazienti hanno mostrato cambiamenti minimi, forse suggestivi di demielinizzazione, in alcuni casi [16].

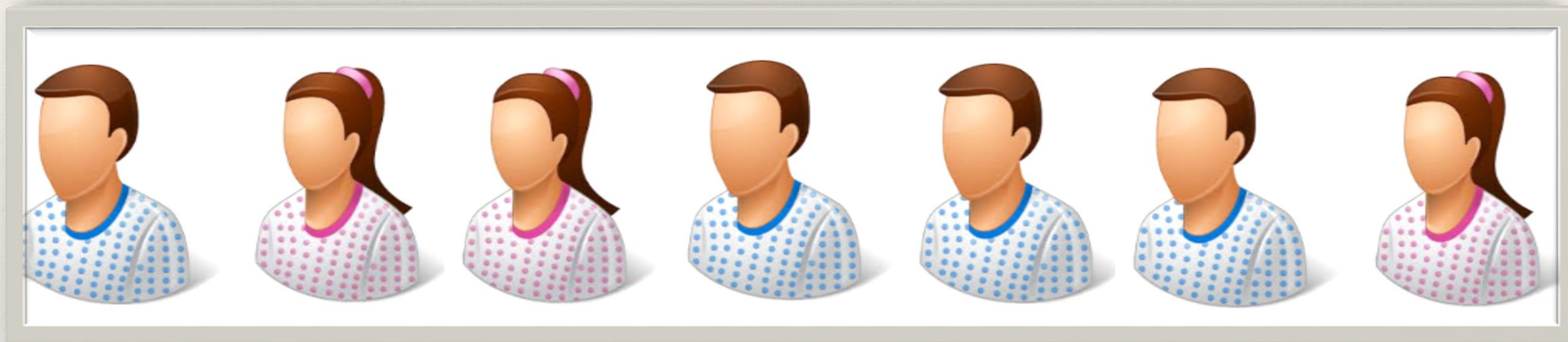
Tuttavia il dolore viene riportato dai pazienti [17], ma il coinvolgimento delle piccole fibre non è mai stato specificamente studiato.

In questo studio abbiamo valutato prospetticamente una coorte di pazienti affetti da MMN per indagare la presenza di disfunzione delle piccole fibre (sudomotorie) con SUDOSCAN.

Pazienti e metodi



Abbiamo arruolato 7 pazienti adulti regolarmente seguiti nel nostro centro di Neurologia.



- ✓ Tutti i pazienti hanno soddisfatto i criteri diagnostici clinici e neurofisiologici per MMN al primo esame [18]. I pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico completo e ad un esteso screening di laboratorio per escludere altre possibili cause di neuropatia.
- ✓ Tutti i pazienti sono regolarmente trattati con cicli mensili di alte dosi IVIg.
- ✓ I sintomi autonomici e il dolore sono stati indagati con domande (questionari) mirate.

Risultati



- Rapporto maschi-femmine 2,5 (5/2).
- L'esame neurologico ha rivelato una debolezza muscolare degli arti superiori in tutti i pazienti.
- Nessuno dei pazienti ha riportato dolore o sintomi indicativi di coinvolgimento autonomico.
- L'età media di insorgenza è di 31,7 anni (mediana 35; deviazione standard 11.2).
- L'età media all'esame è 37 anni (mediana 36; deviazione standard 10.9).
- Follow up medio è 63,14 mesi (mediana 48; deviazione standard 34.75).
- Esami di laboratorio nella norma.
- I sintomi sensoriali sono stati riportati da 3/7 dei pazienti (43%).
- I riflessi tendinei sono risultati sempre presenti in tutti i pazienti.
- Gli anticorpi anti-GM1 sono stati positivi in 3/7 pazienti (43%).

All'ultimo follow-up, l'elettroencefalografia ha mostrato una riduzione di ampiezza del CMAP in 5/7 pazienti (71%). Una riduzione di ampiezza del potenziale di azione dei nervi sensoriali (SNAP) è stata osservata in 3/7 pazienti (48%), borderline in 2/7 (26%), mentre nei restanti 2/7 (26%) l'ampiezza è risultata sicuramente nel range di normalità.

Il Sudoscan ha mostrato valori di conduttanza cutanea al cloro normale in 4/7 pazienti (57%) e ha mostrato un valore borderline di ESC in 3/7 pazienti (43%): Asimmetria tra arti superiori o inferiori (considerata se > 10%) non è mai stata osservata.

Table 1. Main demographic, clinical and neurophysiological of MMN patients.

Patient and gender	Age at onset	Age at examination	Median CMAP (ABP strength)	Median SNAP	Ulnar CMAP (ADM strength)	Ulnar SNAP	Sensory symptoms	Sudoscan upper limbs (R/L)	Sudoscan lower limbs (R/L)
#1, M	30	34	4.7 (4)	22.1	8.3 (5)	4.7	no	91/92	87/83
#2, M	20	29	6.8 (5)	31.4	2.3 (2)	13.3	no	88/88	89/87
#3, M	45	54	3.4 (3)	24.0	9.6 (5)	11.3	yes	76/75	87/89
#4, F	14	20	3.4 (3)	46.7	2.9 (2)	1.3	yes	64/69	85/79
#5, M	39	43	7.3 (4)	7.5	6.8 (5)	10.6	no	68/69	73/75
#6, F	39	43	9.2 (5)	30.6	5.4 (4)	7.0	yes	74/73	76/72
#7, M	35	36	0.6 (1)	13.2	0.5 (1)	2.9	no	61/62	73/75

Legend of the table: M, male; F, female; CMAP, compound muscle action potential; ABP, abductor brevis pollicis; SNAP, sensory nerve action potential; ADM, abductor digiti minimi; R, right; L, left. CMAP amplitude is expressed in mV; SNAP amplitude is expressed in μ V; strength is expressed with MRC scale. Abnormal values are in *italics*.

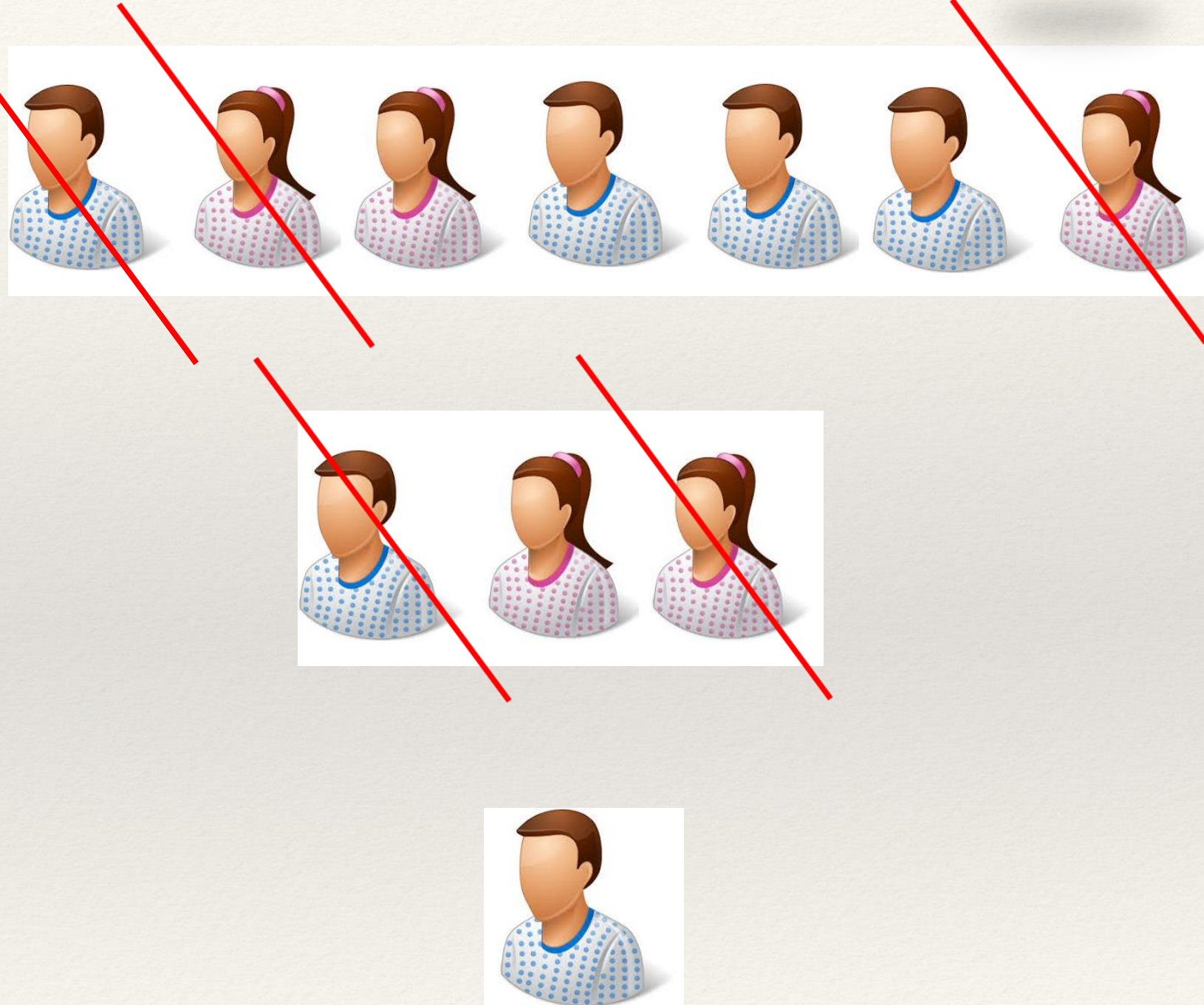
Discussione



Mentre i sintomi sensoriali e / o NCS classici sono stati ampiamente studiati, una alterazione delle “piccole” fibre non è mai stata adeguatamente studiata in questa condizione.

I nostri dati confermano, anche nella nostra coorte, un lieve coinvolgimento delle fibre sensitive. Infatti, dopo un lungo follow-up, circa metà dei pazienti (3/7) ha riportato sintomi sensoriali: in 2/3 anche una compromissione delle grandi fibre sensitive (esplorate con NCS). Tra questi pazienti è stato rilevato (1/3) un valore basso-borderline di ESC da arti superiori. Considerando solo i dati neurofisiologici, in tutti i pazienti con un basso limite ESC abbiamo sempre osservato un deterioramento delle grandi fibre sensoriali, ma, al contrario, abbiamo documentato un coinvolgimento isolato delle grandi fibre in 2/7 pazienti. Il coinvolgimento di grandi e piccole fibre non sembra essere indipendente dal momento che in tutti i pazienti con insufficienza delle piccole fibre abbiamo riscontrato sempre una disfunzione delle grandi fibre; al contrario, in altri pazienti il coinvolgimento di grandi fibre è stato isolato. Probabilmente perché le piccole fibre sono generalmente estremamente resistenti a diverse lesioni [29].

Infine, i nostri risultati confermano che il coinvolgimento sensoriale può essere trovato e che questo evento non esclude la diagnosi, soprattutto dopo un lungo follow-up [13-15]. Il coinvolgimento sensoriale in questo contesto non si limita solo alle grandi fibre, ma può coinvolgere anche le piccole fibre.



Referenze



1. So YT. Immune-mediated neuropathies. Continuum (Minneapolis, Minn) 2012; 18:85.
2. Lange DJ, Trojaborg W. Do GM1 antibodies induce demyelination? Muscle Nerve 1994; 17:105.
3. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy. J Clin Neurosci 2012; 19:1201.
4. Nowacek DG, Teener JW. Multifocal motor neuropathy. Semin Neurol 2012; 32:500.
5. Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63:129.
6. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:1186.
7. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; 75:818.
8. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988; 24:73.
9. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. Neurology 2007; 69:1680.
10. Meuth SG, Kleinschmitt C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. Eur Neurol 2010; 63:193.
11. Kornberg AJ, Pestronk A. The clinical and diagnostic role of anti-GM1 antibody testing. Muscle Nerve 1994; 17:100.
12. Pestronk A. Invited review: motor neuropathies, motor neuron disorders, and antiglycolipid antibodies. Muscle Nerve 1991; 14:927.
13. Pakiam AS, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. Muscle Nerve 1998; 21:243.
14. Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. Neurology 2002; 58:615.
15. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? Neurology 2006; 67:592.
16. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:761.
17. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; 15:295.
18. Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain 2001; 124:145.
19. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:248.
20. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000; 55:1256.
21. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012; 78:1009.
22. Nobile-Orazio E, Gallia F. Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. Drugs 2013; 73:397.
23. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. Ann Neurol 1991; 30:397.
24. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. Neurology 1998; 50:1480.
25. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD004429.
26. Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1994; 44:429.
27. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. Muscle Nerve 2017; 55:802.
28. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD003217.
29. Brannagan TH 3rd, Alaedini A, Gladstone DE. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 2006; 34:246.
30. Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. Neurology 2004; 63:2178.
31. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. Neuromuscul Disord 2009; 19:473.
32. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2010; 15:196.
33. Lange DJ, Weimer LH, Trojaborg W, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: slow but not benign. Arch Neurol 2006; 63:1778.

Grazie