

# MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE



Società dei Neurologi,  
Neurochirurghi e  
Neuroradiologi Ospedalieri

**Sin**  
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

## DALLA EPIDEMIOLOGIA AI PERCORSI INTERDISCIPLINARI



**6-8 aprile 2017**  
**GROSSETO**

**HOTEL CONFERENCE CENTRE**  
**FATTORIA LA PRINCIPINA**  
S.P. 158 delle Collacchie, 465  
58100 Principina Terra (GR)



**6-8 aprile 2017  
GROSSETO**

# Livia Pasquali

## Meccanismi patogenetici e diagnosi delle neuropatie periferiche autoimmuni

**UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale AOUP  
Università di Pisa**



# Neuropatie disimmuni

- Polineuropatia infiammatoria acuta (Sindrome di Guillan Barrè –SGB)
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione
- Neuropatie associate a paraproteinemie
- Neuropatia associata ad amilidosi
- Neuropatie paraneoplastiche



## Meccanismi di attacco autoimmune del SNP

- Barriera emato-neurale: maggior permeabilità a livello prossimale (radici spinali) e distale (giunzioni neuromuscolari)
- Mimetismo molecolare e processazione degli antigeni in periferia
- Attivazione di LT autoreattivi che superano la barriera e determinano un'azione citotossica sia diretta che indiretta
- Produzione di anticorpi autoreattivi che attraversano la barriera emato-neurale



# Autoimmunità e NPA

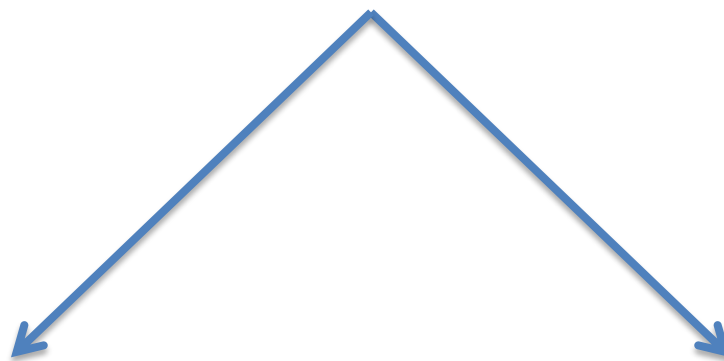
L'esatto meccanismo immunopatologico nella maggior parte delle NPA non è chiaro, tuttavia il ruolo dell'autoimmunità è sostenuto dalla presenza di:

- autoanticorpi
- cellule T sensibilizzate
- infiltrati nei nervi periferici
- risposta all'immunoterapia
- coesistenza con altre patologie autoimmuni o infezioni virali



# Patogenesi delle NPA

Fattori umorali e cellulari che agiscono  
indipendentemente o in associazione



anticorpi diretti  
contro gli assoni o  
antigeni della  
mielina

cellule T autoreattive e  
macrofagi che invadono la  
guaina mielinica, le  
membrane assonali o i nodi  
di Ranvier



# Patogenesi delle NPA

Le neuropatie periferiche autoimmuni (NPA) si sviluppano quando viene a mancare la tolleranza immunologica verso specifici siti antigenici:

- sulla mielina
- sugli assoni
- sui nodi di Ranvier
- sui neuroni dei gangli



# Neuropatie disimmuni e target

## TARGET DEGLI ASSONI

- Gangliosidi
- Canali ionici
  - sodio: nodi di Ranvier
  - potassio: regioni paranodali

## TARGET DELLA MIELINA

Glicoproteina associata alla mielina (MAG), presente nelle regioni paranodali e nelle incisive di Schmidt-Lanterman





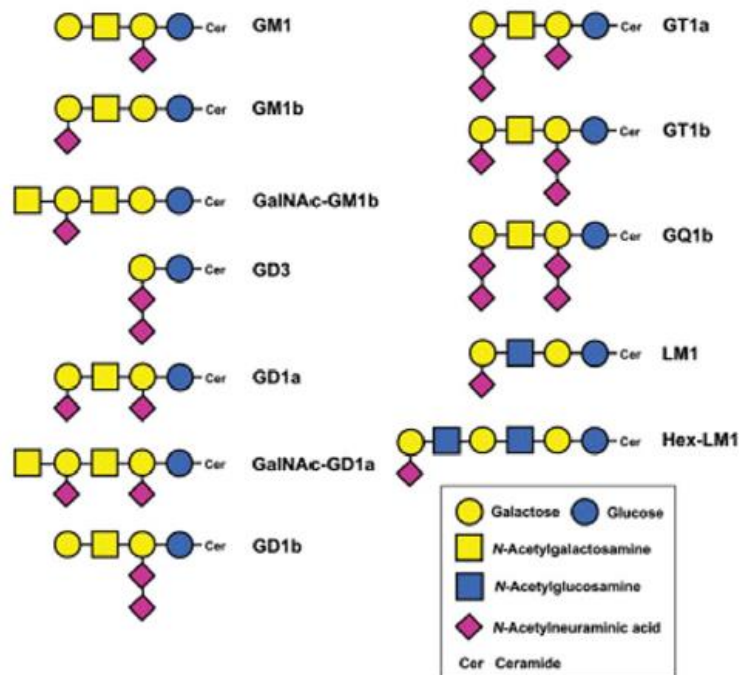
# SGB: patogenesi

- Infezioni da microorganismi (*Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma Pneumoniae*) sono i “trigger” principali.
- Presenza nei microorganismi di lipooligosaccaridi simili ai gangliosidi umani
- Il *mimetismo molecolare* tra i lipooligosaccaridi sulla superficie degli agenti infettanti e gli antigeni dei gangliosidi sulle cellule nervose indurrebbe una risposta cross-reattiva umorale e cellulare



# Gangliosidi

Glicosfingolipidi abbondanti nelle membrane plasmatiche dei nervi periferici, ancorati allo strato lipidico attraverso la ceramide. Contengono un oligosaccaride (glucosio attaccato a galattosio e N-acetilgalattosamina) con attaccati uno o più acidi sialici che sono esposti sulla superficie extracellulare.



I gangliosidi GM1, GD1a, GD1b, GT1a e GQ1b differiscono in base al numero e alla posizione degli acidi sialici



# SGB: patogenesi

- I pazienti con SGB sviluppano anticorpi contro i gangliosidi, con conseguente attacco autoimmune dei nervi periferici, e danno neuronale.
- L'eterogeneità dell'espressione dei gangliosidi nel SNP potrebbe essere alla base delle diverse manifestazioni cliniche nelle varianti di SGB.
- Il siero di alcuni pazienti con SGB reagisce con complessi di gangliosidi quali GD1a e GD1b, o GM1 e GD1a.



# SGB e immunità anticorpo-mediata

## Pazienti con SGB

- Evidenza clinica: risposta alla plasmateresi che rimuove gli anticorpi e altri mediatori dell'infiammazione rilevanti ai fini della demielinizzazione e dei blocchi di conduzione.
- Evidenze di laboratorio:
  - autoanticorpi nel siero dei p.
  - il siero dei p. in fase acuta provoca demielinizzazione e blocchi di conduzione complemento-dipendenti nel ratto



# SGB e immunità cellulo-mediata

## Pazienti con SGB

- Reperti autoptici
  - Infiltrati perivascolari ed endoneurali di macrofagi.
  - Demielinizzazione segmentale mediata dai macrofagi
  - Infiltrati di linfociti
  - Presenza di citochine, chemochine
- Livelli aumentati di IL-2 e dei RS di IL-2 nel siero in fase acuta
- I LT hanno effetto mielinotossico negli assoni in coltura



## Varianti di SGB

- ❑ Polineuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (AIDP): 90% dei casi nei Paesi Occidentali; anticorpi ant-GM1 + in <50% dei casi
- ❑ Neuropatia motoria assonale acuta (AMAN), variante più frequente in Europa e negli USA
- ❑ Neuropatia sensitivo-motoria assonale acuta (AMSAN): adulti, rara, recupero lento, spesso incompleto, associata talora con anticorpi anti-GD1a, variante più frequente in Cina e in Giappone
- ❑ Sindrome di Miller Fisher (MFS); anticorpi anti-GQ1b



# Neuropatie disimmuni e biomarcatori

**Biomarcatori anticorpali più frequentemente associati alle neuropatie disimmuni**

- anti-GQ1b e sindrome di Miller-Fisher
- anti-GM1 e neuropatia motoria multifocale (AMAN)
- anti-MAG e neuropatia distale asimmetrica (variante di CIDP)



# Anticorpi anti-gangliosidi e neuropatie disimmuni

IgG anti-GM1 o -GD1a

AMAN E AMSAN

IgG anti-GQ1b

sindrome di Miller Fisher,  
oftalmoparesi (senza atassia), GBS  
atassica, encefalite del tronco  
encefalico di Bickerstaff, variante  
faringo-cervico-brachiale

IgG anti-GQ1b o IgG anti- GD1b

Neuropatia acuta sensitivo-atassica

IgG anti-GM1 o -GD1, insieme  
a IgG anti-GQ1b

Sovrapposizione di GBS con sindrome  
di Miller Fisher





# Neuropatia motoria assonale acuta (AMAN)

- ✓ 5-10% delle varianti di SGB nei Paesi occidentali, più frequente in Asia bambini e giovani adulti; anticorpi anti-GM1 (64%), GM1b (66%) GD1a (45%), GalNac-GD1a (33%)
- ✓ Interessamento dello spazio tra gli assoni e le cellule di Schwann (NODO-PARANODOPATIA)
- ✓ *Campylobacter jejuni*: oligosaccaridi di CJ identici a gangliosidi GM1

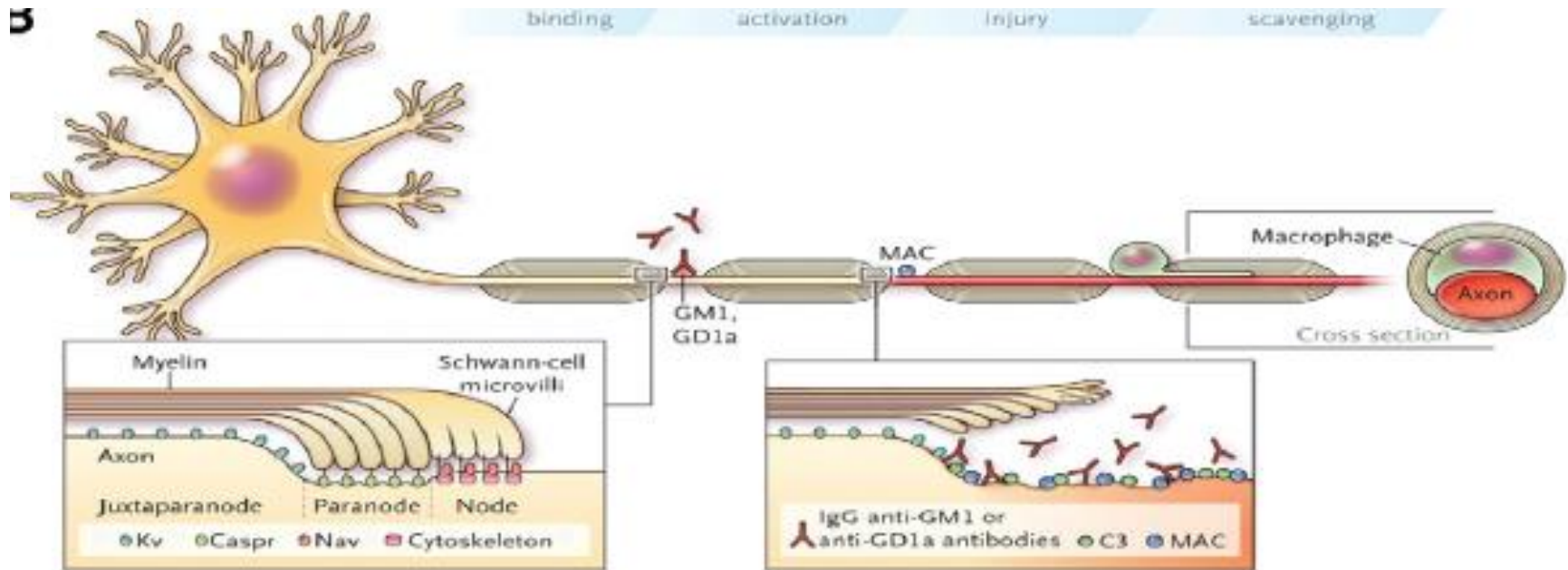


# Neuropatia motoria assonale acuta (AMAN)

- Nei conigli la sensibilizzazione con lipooligosaccaride simil-GM1 determina paralisi flaccida monofasica e reperti patologici simili alla AMAN, produzione di anticorpi anti-GM1.
- Studi di neuropatologia nel nervo del coniglio: distruzione dei canali del sodio a livello dei nodi e distacco della mielina paranodale, in maniera analoga alla demielinizzazione paranodale
- Pazienti con enterite da *C. jejuni* non complicata con AMAN non producono gli anticorpi specifici anti-gangliosidi



# Meccanismi patogenetici nella neuropatia motoria acuta assonale (AMAN)

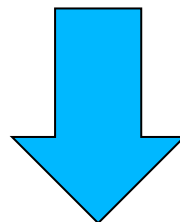


- Gli anticorpi anti anti-GD1a o anti-GM1 si legano all'assolemma nodale:
- interessamento dei canali NAV
  - distruzione della mielina paranodale
  - i macrofagi invadono lo spazio periaxonale



# Nodo-paranodopatie

- Originariamente si riteneva che le NPA assonali avessero una prognosi peggiore rispetto alle NPA demielinizzanti
- Alcune neuropatie assonali hanno una prognosi eccellente



- Reversibilità del deficit di conduzione nervosa, mediato da anticorpi diretti nelle regioni nodali-paranodali
- Tali **nodo-paranodopatie** sono strettamente associate alla presenza di anticorpi antigangliosidi nel siero



## Sindrome di Miller-Fisher

- ❑ La sindrome di Miller-Fisher è la seconda variante di SGB per frequenza (5% dei casi di SGB nei Paesi occidentali, 25% in Asia)
- ❑ Triade: oftalmoplegia, areflessia, atassia
- ❑ **Fino al 90%% dei casi anticorpi IgG anti-GQ1b** nel siero, meno frequentemente anti-GT1a, (notevole cross-reattività), anticorpi anti-GQ1b nel liquor
- ❑ Nervi oculomotori: abbondanza di ganglioside GQ1b



# SGB criteri diagnostici clinici

- Debolezza progressiva (fino a 6 settimane) ai 4 arti
- Ipo o areflessia (talora normoreflessia)
- Relativa simmetria
- Sintomi/segni sensitivi di grado lieve
- Disfunzione autonoma
- Complicanze: compromissione respiratoria (ventilazione meccanica) polmonite ab ingestis, sepsi, aritmia, iper/ipotensione, ritenzione urinaria.



# SGB criteri diagnostici: elettrofisiologia

Reperti elettrofisiologici assenti o modesti negli stadi precoci (prima settimana)

Velocità di conduzione nelle forme demielinizzanti (AIDP):

- prolungamento della latenze distali
- rallentamento delle velocità di conduzione
- presenza di blocchi di conduzione
- dispersione temporale del potenziale d'azione

Velocità di conduzione nelle forme assonali (AMAN):

- riduzione in ampiezza del potenziale d'azione senza rallentamento della conduzione o prolungamento delle latenze distali



# SGB e reversible conduction failure

- Nella AMAN può esserci inizialmente un'alterazione della conduzione immuno-mediata (anticorpi anti-gangliosidi) a livello dei nodi di Ranvier, senza dispersione temporale dei potenziali d'azione, che fa porre erroneamente diagnosi di AIDP.
- Sono pertanto necessari studi elettrofisiologici “seriali” per individuare la presenza della “reversible conduction failure (RCF) e identificare correttamente i casi di AMAN che mimano le varianti demielinizzanti di SGB.





## SGB criteri diagnostici

### LIQUOR

- Esame fondamentale; liquor normale per esordio <48 ore
- Incremento delle proteine (possono essere normali nella prima settimana)
- Assenza di pleiocitosi (fino a 50 cellule/ml) (dissociazione albumino-citologica)

### SANGUE

Anticorpi anti gangliosidi in circa il 50% dei pazienti

### RMN

Captazione di Gd nelle radici e nella cauda



# CIDP e immunità cellulo-mediata

- ✓ Sebbene definita “polineuropatia infiammatoria” le biopsie di nervo surale di p. con CIDP mostrano solo minimi segni di infiltrati di cellule linfoidi, con predominanza di macrofagi, che attivati dalle citochine rilasciate dai LT autoreattivi, determinano distruzione focale della mielina.
- ✓ Incremento dei livelli plasmatici e liquorali di IL-17, molecole di adesione, chemochine, citochine e metalloproteasi, che facilitano il passaggio dei LT attraverso la barriera sangue-nervo.
- ✓ Studi di microarray confermano l’espressione di geni dell’infiammazione sia nel nervo surale che nelle fibre nervose cutanee: potenzialità delle biopsie cutanee.



## Polineuropatia distale simmetrica demielinizzante acquisita (DADS)

- Perdita di sensibilità prevalentemente distale, lieve debolezza distale, instabilità nella deambulazione.
- Associata a gammopatia monoclonale IgM
- 50% dei pazienti ha anticorpi anti MAG**
- 80% dei p. anti-MAG+ ha MGUS o macroglobulinemia di Waldenstrom; sono stati descritti anche casi di amiloidosi
- Risposta marginale e transitoria alle immunoterapie convenzionali
- Disabilità severa per atassia sensitiva in alcuni pazienti



# CIDP: diagnosi

EMG e VDC: criteri diagnostici di demielinizzazione

- blocchi di conduzione motoria parziali
- dispersione temporale
- riduzione della velocità di conduzione motoria
- prolungamento delle latenze distali motorie e delle latenze dell'onda F

Esame del liquor: livelli elevati di proteine con conta cellulare normale



# CIDP: diagnosi

- Biopsia di nervo affetto: demielinizzazione e rimielinizzazione, formazioni a bulbo di cipolla, edema e presenza di cellule T e macrofagi nell'endonevrio
- L'esame del liquor e la biopsia di nervo non sono eseguiti routinariamente nel sospetto di CIDP e non sono necessari per la diagnosi, ma sono raccomandati nei pazienti con sospetta CIDP che non hanno i criteri elettrodiagnostici per demielinizzazione.



# Neuropatia motoria multifocale (NMM) con blocchi di conduzione

- Debolezza motoria che evolve lentamente in anni nel territorio di distribuzione di singoli tronchi nervosi periferici (arti superiori più frequentemente coinvolti degli inferiori)
- Vdc: blocchi di conduzione nervi motori colpiti
- 75% dei pazienti sono di sesso maschile
- IgM anti-ganglioside GM1 nel 30-50% dei pazienti, non specifici per MMN



# Diagnosi di MMN

## - Clinica

1. Debolezza muscolare asimmetrica degli arti, lentamente progressiva con coinvolgimento di almeno 2 nervi motori da più di un mese
2. Assenza di alterazioni oggettive della sensibilità eccetto per minor sensibilità propriocettiva agli arti inferiori

-Elettrofisiologia: presenza di blocchi di conduzione nei tronchi nervosi interessati (nella CIDP anche interessamento sensitivo)

-Siero: IgM anti-ganglioside GM1 nel 30-50% dei pazienti, non specifici per MMN



# Neuropatie disimmuni associate a paraproteinemie

- Mieloma multiplo: 5% dei pazienti presenta neuropatia assonale sensitivo-motoria di grado lieve, non reversibile con la guarigione del mieloma.
- Macroglobulinemia di Waldenstrom, amiloidosi primaria sistemica, crioglobulinemia (mista essenziale, epatite C)
- Sindrome di POEMS: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, alterazioni cutanee. Incremento della secrezione di VEGF è un criterio diagnostico e un marcatore della progressione di malattia.
- Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS): clinicamente spesso indistinguibile dalla CIDP





## Neuropatie associate a MGUS IgM o a Malattia di Waldenstrom

-Polineuropatia prevalentemente sensitiva, cronica, distale, simmetrica e lentamente progressiva. Decorso generalmente benigno, vi sono però casi con rapido deterioramento e marcata disabilità.

### Diagnosi:

- presenza di **anticorpi anti-MAG nel 60-90% dei pazienti**
- elettrofisiologia: marcata riduzione delle velocità di conduzione sensitiva (e motoria), blocchi di conduzioni assenti o rari.
- Liquor: incremento delle proteine nella maggioranza dei casi, con cellularità normale.



# Neuropatia associata ad amiloidosi

- Neuropatia sensitivo-motoria assonale, dolore neuropatico, interessamento del sistema nervoso autonomo, perdita di peso, cardiomiopatia.
- Paraproteinemia associata: mieloma multiplo nel 10% dei casi, MGUS nell' 80% dei casi.
- Biopsia di nervo periferico o del grasso periombelicale rileva la presenza di amiloide.



## Neuropatia associata a crioglobulinemia

- Generalmente crioglobulinemia mista
- Spesso associata ad epatite C cronica
- Polineuropatia prevalentemente sensitiva
- In alcuni casi sono principalmente interessate le fibre di piccolo calibro con neuropatia a piccole fibre e dolore neuropatico
- Quando possibile, la terapia eradicante del virus C è anche estremamente utile per la neuropatia periferica; nei casi gravi la plasmaferesi può essere efficace, anche se per breve termine.



# Neuropatia paraneoplastica associata agli anticorpi anti-Hu

- Neuropatia sensitiva
- Esordio asimmetrico con disestesia e ipoestesia agli arti, che progrediscono fino ad interessare tutto l'arto, il tronco e il volto; atassia sensitiva
- Antigeni bersaglio: proteine Hu che legano l'RNA, espresse in condizioni normali dai neuroni.
- Associata in primo luogo a carcinoma polmonare (microcitoma o carcinoma a piccole cellule), nel quale vengono prodotte proteine Hu che scatenano una risposta immunitaria caratterizzata da anticorpi e cellule T citotossiche che cross reagiscono con le proteine Hu dei neuroni dei gangli delle radici dorsali con conseguente distruzione neuronale immuno-mediata



# Conclusioni

- ❑ Negli ultimi 20 anni ci sono stati notevoli progressi nella ricerca dei meccanismi patogenetici ed elettrofisiologici delle neuropatie disimmuni acute e croniche, con l'identificazione di target antigenici e anticorpi.
- ❑ Il significato degli autoanticorpi è stato ad oggi stabilito solo per un numero limitato di neuropatie disimmuni nelle quali forniscono un supporto per la diagnosi e la prognosi e indicazioni per la terapia.
- ❑ L'identificazione di marcatori sierologici specifici riveste un ruolo di sempre maggior importanza per l'utilizzo di trattamenti mirati su target del sistema immunitario quali gli anticorpi monoclonali contro le cellule B o contro elementi della cascata del complemento.



# Conclusioni

- ❑ Studi elettrofisiologici e patologici indicano che la disfunzione e la disruption della regione nodale rappresentano meccanismi comuni alle neuropatie disimmuni acute (e possibilmente croniche) associate agli anticorpi anti GM1, GD1a e GD1b.
- ❑ Tali meccanismi aiutano a comprendere la diversa gravità delle varie forme di neuropatia, con uno spettro che va dalla presenza della “reversible conduction failure”, con rapido recupero, alla degenerazione assonale con prognosi negativa e permettono di “superare” la classica classificazione tra neuropatie assonali e demielinizzanti



## **SGB: diagnosi differenziale**

- Vasculite (poliarterite nodosa, LES, sindrome di Churg-Strauss): VES
- Tossine (organofosfati, piombo)
- Botulismo: perdita della reattività pupillare
- Difterite: disturbi orofaringei precoci
- Porfiria: dolori addominali, crisi epilettiche, psicosi
- Sindrome midollare: dolore alla schiena, disturbi sfinterici



# SGB criteri diagnostici: elettrofisiologia

## AIDP :

- prolungamento della latenze distali
- rallentamento delle velocità di conduzione sensitiva e motoria
- presenza di blocchi di conduzione
- dispersione temporale del potenziale d'azione

## AMAN:

- potenziali d'azione sensitivi nella norma
- diminuzione progressiva dell'ampiezza del potenziale d'azione motorio
- relativa conservazione della velocità di conduzione e delle latenze distali
- ritorno a valori normali dell'ampiezza del potenziale d'azione motorio con il miglioramento clinico





# SGB e immunità cellulo-mediata

## Neurite allergica sperimentale

L'immunizzazione con proteine della mielina (Po, P2, galattocerebroside) determina la comparsa di:

- demielinizzazione segmentale
- infiltrati di macrofagi
- infiltrati di LT attivati in grado di provocare la malattia in animali sani



# Diagnosi di MMN: criteri clinici

## NECESSARI

1. Debolezza muscolare asimmetrica degli arti, lentamente progressiva con coinvolgimento di almeno 2 nervi motori da più di un mese
2. Assenza di alterazioni oggettive della sensibilità eccetto per minor sensibilità propriocettiva agli arti inferiori

## DI SUPPORTO

3. Coinvolgimento prevalente degli AASS
4. Riflessi osteo-tendinei diminuiti o assenti negli arti affetti
5. Assenza di interessamento dei nervi cranici
6. Crampi e fascicolazioni negli arti affetti.
7. Risposta in termini di disabilità e forza all'immunoterapia

## CRITERI DI ESCLUSIONE

8. Segni di primo motoneurone
9. interessamento bulbare marcato
10. Compromissione sensitiva più marcata della diminuita propriocezione agli AAI
11. Debolezza simmetrica diffusa nelle settimane iniziali