

## **aferesi in neurologia: descrizione delle malattie, indicazioni e piani di trattamento**

Dr. Cottone Salvatore

U.O.S. Neuroimmunologia

A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello

Palermo

# MECCANISMI D'AZIONE DELL'AFERESI TERAPEUTICA (PE) NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

- PLASMAPHERESIS IS NON-SPECIFIC, REMOVING COMPLEMENT, IMMUNOGLOBULINS AND AGGREGATES, IMMUNE COMPLEXES, CYTOKINES AND INTERLEUKINS.
- ALL HAVE BEEN IMPLICATED IN THE MECHANISM OF ACTION.
- BY REMOVING IMMUNOGLOBULINS, PE LOWERS THE POPULATION OF AUTO-Ab –SELF-Ag LINKAGES, LESSENING THE ANTI-SELF ATTACK AND SECONDARY EFFECTS SUCH AS COMPLEMENT FIXATION.
- IN MG, A DROP IN ANTI-ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTIBODIES HAS BEEN MEASURED AND CORRELATES WITH IMPROVEMENT IN DISEASE SEVERITY ( DAU, ARCH NEUROL,1981 )
- CYTOKINES MEDIATE CELL-TO-CELL SIGNALING THAT ACTIVATES B- AND T- CELLS, SO THE REMOVAL OF CYTOKINES MIMICS THE EFFECT OF CYCLOSPORINE, AN IL-2 INHIBITOR. THIS IS AN EFFECTIVE MECHANISM OF IMMUNE SUPPRESSION BECAUSE IT ATTENUATES THE IMMUNE CASCADE BEFORE Ig PRODUCTION CAN BE STIMULATED.
- REDUCTION OF COMPLEMENT AND REMOVAL OF Ab-Ag AGGREGATES REDUCES OPSONIZATION AND LOWERS THE FORMATION OF MEMBRANE ATTACK COMPLEX (MAC).
- THE IMMUNOSUPPRESSANT EFFECT OF PE IS TEMPORARY AND REVERSED BY THE REFORMATION OF AUTO-ANTIBODIES

# **RISPOSTA UMORALE**

GUILLAIN BARRE' SYNDROME

MYASTHENIA GRAVIS

LAMBERT –EATON SYNDROME AND CHANNELOPATIES

PARANEOPLASTIC CEREBELLAR DEGENERATION

LIMBIC ENCEPHALITIS

AUTOIMMUNE AGRIPNIA

RASMUSSEN'S ENCEPHALITIS

STIFF MAN SYNDROME

CEREBRAL VASCULITIDES

VASCULITIC AND OTHER DISIMMUNE NEUROPATHIES

ACTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS

MULTIPLE SCLEROSIS

INFLAMMATORY MYOPATHIES

GVHD OF CNS AND PNS

# **RISPOSTA CELLULARE**

# EVIDENCE-BASED GUIDELINE UPDATE: PLASMAPHERESIS IN NEUROLOGIC DISORDERS: REPORT OF THE THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

Neurology 2011; 76: 294-300.

## SUMMARY OF EVIDENCE

DISEASE	CONCLUSION	QUALITY
ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY/GBS	ESTABLISHED EFFECTIVE	CLASS I
CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLINEUROPATHY, short -term treatment	ESTABLISHED EFFECTIVE	CLASS I
POLYNEUROPATHY WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE		
• IMMUNOGLOBULIN A/IMMUNOGLOBULIN G	PROBABLY EFFECTIVE	CLASS I
• IMMUNOGLOBULIN M	PROBABLY INEFFECTIVE	CLASS I
MYASTHENIA GRAVIS		
• PREOPERATIVE PREPARATION	INSUFFICIENT EVIDENCE	CLASS III
• CRISIS	INSUFFICIENT EVIDENCE	CLASS III
FULMINANT DEMYELINATING CNS DISEASE	POSSIBLY EFFECTIVE	CLASS II
CHRONIC OR SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS	ESTABLISHED INEFFECTIVE	CLASS I
RELAPSES IN MULTIPLE SCLEROSIS	PROBABLY EFFECTIVE	CLASS I
SYDENHAM CHOREA	INSUFFICIENT EVIDENCE	CLASS III
ACUTE OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND TICS IN PANDAS	INSUFFICIENT EVIDENCE	CLASS III

Nell'ambito delle polineuropatie infiammatorie demielinizzanti acute, la Sindrome di Guillain-Barrè (GBS) comprende un gruppo eterogeneo di patologie neurologiche caratterizzate da deficit motorio simmetrico degli arti inferiori ad insorgenza acuta, da una rapida evoluzione generalmente ascendente e da frequente interessamento dei muscoli respiratori.

Con frequenza variabile possono essere presenti disturbi della sensibilità e sintomi riconducibili ad una neuropatia autonoma, quali aritmie cardiache ed instabilità della pressione arteriosa.

La comparsa dei sintomi è di frequente preceduta da un evento scatenante spesso rappresentato da un'infezione.

**La SGB può, a volte, rappresentare un'urgenza aferetica non differibile.**

# DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE GUILLAIN BARRE' SYNDROME

- **FEATURES REQUIRED FOR DIAGNOSIS**

  - PROGRESSIVE WEAKNESS OF BOTH LEGS AND ARMS

  - AREFLEXIA

- **CLINICAL FEATURES SUPPORTIVE OF DIAGNOSIS**

  - PROGRESSION OVER DAYS TO 4 WKS

  - RELATIVE SYMMETRY OF SIGNS

  - MILD SENSORY SYMPTOMS OR SIGNS

  - CRANIAL NERVE INVOLVEMENT (BIFACIAL PALSIES)

  - RECOVERY BEGINNING 2-4 WKS AFTER PROGRESSION CEASES

  - AUTONOMIC DYSFUNCTION

  - ABSENCE OF FEVER AT ONSET

- **LABORATORY FEATURES SUPPORTIVE OF DIAGNOSIS**

  - ELEVATED CEREBROSPINAL FLUID PROTEIN WITH  $< 10$  CELLS/ $\mu$ l

  - ELECTRODIAGNOSTIC FEATURES OF NERVE CONDUCTION SLOWING OR BLOCK

# ANTECEDENT EVENTS OF GUILLAIN BARRE' SYNDROME

<b>ANTECEDENT EVENT</b>	<b>PERCENTAGE</b>
<b>RESPIRATORY ILLNESS</b>	<b>58%</b>
<b>GASTROINTESTINAL ILLNESS</b>	<b>22%</b>
<b>RESPIRATORY AND GASTROINTESTINAL ILLNESS</b>	<b>10%</b>
<b>SURGERY</b>	<b>5%</b>
<b>VACCINATION</b>	<b>3%</b>
<b>OTHER</b>	<b>2%</b>
<b>SEROLOGICAL EVIDENCE OF SPECIFIC INFECTIOUS AGENTS</b>	
<b>CAMPYLOBACTER JEJUNI</b>	<b>32%</b>
<b>CYTOMEGALOVIRUS</b>	<b>15%</b>
<b>HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS 1</b>	<b>?</b>
<b>EPSTEIN-BARR VIRUS</b>	<b>10%</b>
<b>MYCOPLASMA PNEUMONIAE</b>	<b>5%</b>

# CLASSIFICATION OF GBS (LEVIN 2004)

- **ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY (AIDP)**
  - Ab ANTI-GM2 – CTMV INFECTION
- **ATYPICAL PRESENTATIONS OF AIDP**
  - ASYMMETRIC
  - PURE MOTOR (DISTAL – CJ INFECTION – Ab ANTI-GM1)
  - WITH PROMINENT SENSORY LOSS (CTMV INFECTION- Ab ANTI-GM2)
  - WITH PRESERVATION OF MUSCLE STRETCH REFLEXES
- **REGIONAL PRESENTATIONS OF AIDP**
  - PHARYNGEAL-CERVICAL-BRACHIAL
  - PARAPARETIC
  - FACIAL DIPLEGIA WITH PARESTHESIA
- **PURE SENSORIAL NEUROPATHY**
- **PURE AUTONOMIC NEUROPATHY**
- **MILLER FISHER SYNDROME (MFS)**
- **AXONAL LOSS VARIANTS**
  - ACUTE MOTOR AXONAL NEUROPATHY (AMAN)
  - ACUTE MOTOR AND SENSORY AXONAL NEUROPATHY (AMSAN)

# VARIANTI GBS

- AIDP NON Ab ANTIGANGLIOSIDI
- SINDROME DI MILLER-FISHER (GQ1b)
- AMAN (GM1)
- AMSAN (FEASBY form) (GM1-GD1a)
- PURE SENSORY GBS SYNDROME (GD1b)
- VARIANTE FARINGO-CERVICO-BRACHIALE (GT1a)
- ATASSICA SENZA OFTALMOPLEGIA (GD1b)

## **SINDROME DI GUILLAIN BARRE': PROGNOSI**

- **CIRCA L'80% DEI PAZIENTI RECUPERA COMPLETAMENTE IN 4-6 MESI**
- **NEL 5% DEI CASI PERMANGONO ESITI INVALIDANTI GRAVI**
- **MORTALITA': 3-6% DEI CASI**
- **NEL 3-5% DEI CASI POSSIBILE RECIDIVA, A DISTANZA DI SETTIMANE, MESI O ANNI**
- **I CASI CON PROGNOSI INFAUSTA SONO QUELLI CON RAPIDO E GRAVE DEFICIT MOTORIO E/O CON INSUFFICIENZA RESPIRATORIA E/O CON SEGNI AUTONOMICI PREVALENTI O CHE NON MOSTRANO SEGNI DI MIGLIORAMENTO ENTRO 3 SETTIMANE DAL PERIODO DI STATO DELLA MALATTIA**

# FRENCH COOPERATIVE GROUP ON PLASMA EXCHANGE IN GUILLAIN-BARRE' STUDY GROUP.

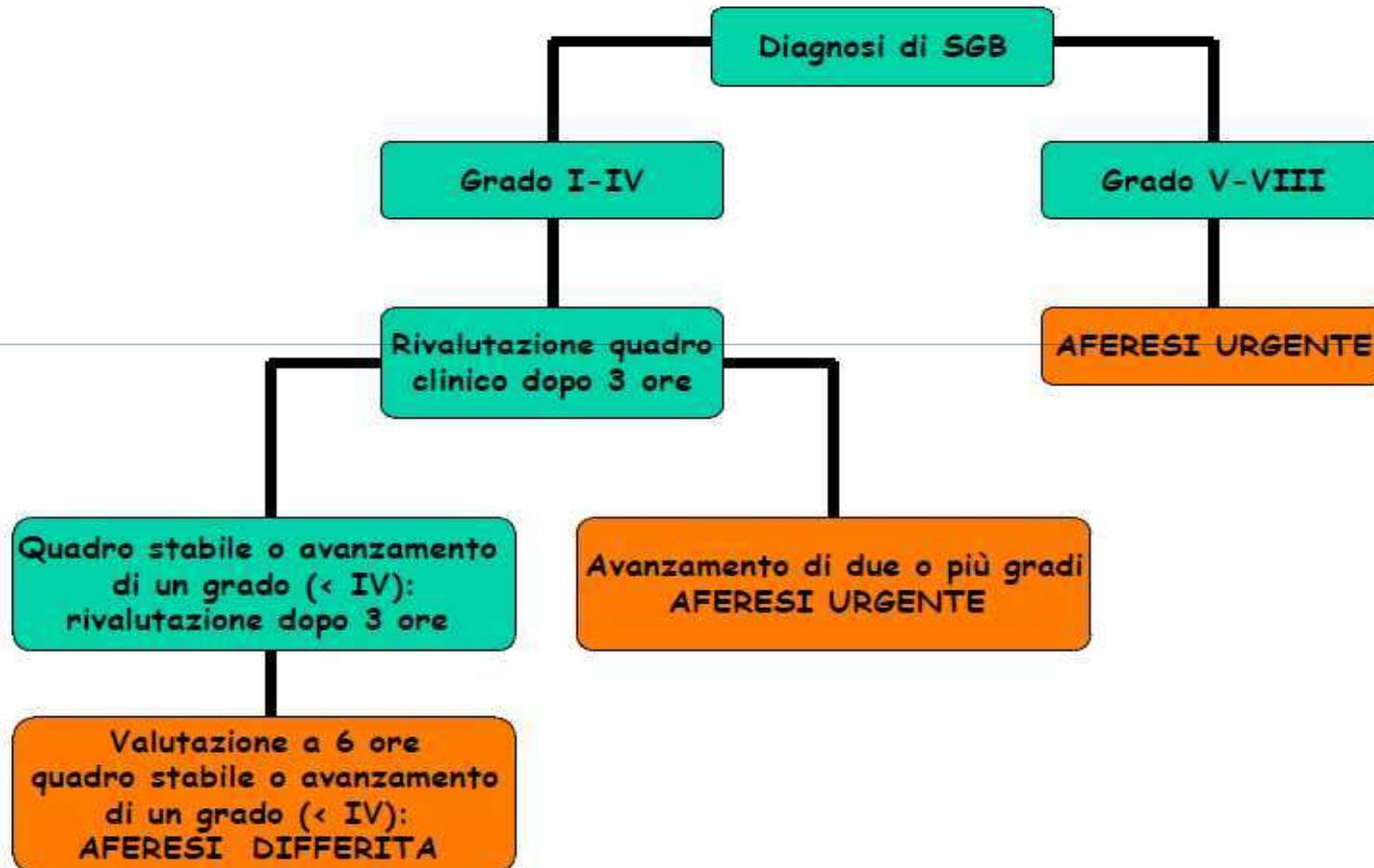
ANN NEUROL 1997; 41:298-306.

- 556 pt with GBS stratified according to severity of disease
  - Mild group (91) could stand unaided or walk 5 meters without assistance
  - Moderate group (304) was unable to stand unaided
  - Severe group (161) was mechanically ventilated
  
- The stratified groups were randomized as follows:
  - Observation vs 2 plasmapheresis (mild)
  - 2 vs 4 plasmapheresis (moderate)
  - 4 vs 6 plasmapheresis (severe)
  
- The primary outcome measure for mild disease was time to motor recovery; for moderate and severe disease, time to recover walking with assistance
  
- PLASMAPHERESIS IMPROVED THE OUTCOME OF ALL THESE GROUPS
  - For the mild group , 2 sessions were better than none (p=0.0002)
  - In the moderate group, 4 sessions were better than 2 (p=0.04)
  - In the severe group, there was no benefit of 6 sessions over 4 for any endpoints
  
- PLASMAPHERESIS IS ESTABLISHED AS EFFECTIVE FOR THE TREATMENT OF AIDP/GBS SEVERE ENOUGH TO REQUIRE MECHANICAL VENTILATION. FOR Milder AIDP/GBS, IN WHICH AMBULATION IS PRESERVED, PLASMAPHERESIS IS PROBABLY EFFECTIVE, BASED ON CLASS I STUDY

## **GRADING DEL QUADRO CLINICO ALL'ESORDIO PER DEFINIRE LA TEMPESTIVITA' DEL TRATTAMENTO AFERETICO IN URGENZA DELLA SGB**

- I. Solo sintomi sensitivi a 2 o 4 arti
- II. Sintomi motori agli arti inferiori (AII) (deficit di forza ascendente)
- III. Sintomi motori ai 4 arti
- IV. Sintomi motori agli AASS o agli AII con perdita dei riflessi osteotendinei (due o più livelli)
- V. Esordio di deficit motorio ascendente agli arti superiori (AASS)
- VI. Esordio a carico dei nervi cranici (ipostenia oculo-faringea, diplegia facciale)
- VII. Oftalmoplegia, ptosi, atassia, areflessia (S. di Miller Fisher)
- VIII. Sintomi disautonomica importanti resistenti a terapia sintomatica (ipotensione, tachicardia, anidrosi, sudorazione profusa)

# MANAGEMENT OF GBS



## **MANAGEMENT OF ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY/GBS**

- **Fornire adeguata assistenza generale e tutte le terapie di supporto con particolare riguardo alle complicanze tromboemboliche, all'instabilità cardiocircolatoria, alle funzioni respiratoria e orofaringea, allo svuotamento intestinale, al controllo del dolore, alla nutrizione e al supporto psicologico**
- **Iniziare la terapia con PEX o IVIg prima possibile ( massimo entro 2 settimane dall'esordio)**
- **Utilizzare PEX o IVIg a seconda della disponibilità, delle condizioni generali del paziente e/o delle complicanze, attenendosi per quanto riguarda il numero di sedute di PEX o i dosaggi di IVIg ai protocolli internazionali**
- **PEX e IVIg ugualmente efficaci ( eccetto che nelle forme di GBS con IgG anti-GM1)**
- **Non sufficiente evidenza per l'utilizzo degli steroidi nel trattamento della GBS**

**Rispetto alla SGB, le CIDP rappresentano raramente un'urgenza aferetica.**

**Sono un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie immunomediate che colpiscono i nervi periferici ad andamento cronico e caratterizzate da frequenti riacutizzazioni.**

**Sulla base di criteri etiopatogenetici, le CIDP possono essere classificate in forme primitive e secondarie.**

**Nell'ambito delle forme secondarie costituiscono un'entità clinica particolare le forme associate a paraproteinemia e quelle anti-MAG positive, dove i mediatori del danno neurologico sono evidenziabili e dosabili.**

# CIDP: THE CLASSICAL FEATURES

- > 8 WKS PROGRESSION
- RELAPSING AND REMITTING (13%) OR PROGRESSIVE COURSE (87%)
- SYMMETRIC **PROXIMAL** AND DISTAL WEAKNESS
- LARGE FIBERS SENSORY LOSS
- AREFLEXIA
- ALBUMINO-CYTOLOGIC DISSOCIATION (83%-95%)
- DEMYELINATING FEATURES AT NERVE CONDUCTIONS
- NERVE BIOPSY: DEMYELINATION AND INFLAMMATION

# CIDP: ELECTRODIAGNOSIS OF PRIMARY DEMYELINATION

- INCREASED DML
- REDUCED CV
- INCREASED F-WAVE LATENCY
- CB/EXCESSIVE TD
- **NON UNIFORM SLOWING INTERNERVES AND INTRANERVE SEGMENTS**
- COEXIST A VARIABLE AMOUNT OF SECONDARY AXONAL INVOLVEMENT INDICATED BY REDUCED CMAP AMPLITUDE, SPONTANEOUS ACTIVITY AT EMG

# **GBS, CIDP AND TIME-DEPENDENT VARIANTS**

- **GBS: NADIR WITHIN 4 WKS FOLLOWED BY STABILIZATION-IMPROVEMENT**
  - **RECURRENT GBS**
  - **GBS WITH TREATMENT RELATED FLUCTUATION (TRF) (RUTS ET AL 2005)**
  - **ACUTE CIDP (A-CIDP) (RUTS ET AL 2005)**
  - **SUBACUTE CIDP (SubA-CIDP) (HUGHES ET AL 1990)**
- **CIDP: PROGRESSION FOR AT LEAST 8 WKS FOLLOWED BY A CHRONIC PROGRESSIVE OR A RELAPSING COURSE**

# CIDP: CLINICAL FEATURES

- OF 146 PATIENTS ONLY 51% HAD SYMMETRICAL PROXIMAL AND DISTAL WEAKNESS (VIALA ET AL JPNS 2010)
- ASYMMETRICAL/MULTIFOCAL 8-15%
- PURE SENSORY 6-31%
- FACIAL WEAKNESS 8-15%
- OCULAR WEAKNESS 3-8%
- DYSPHAGIA 6-17%
- PREDOMINANT CRANIAL INVOLVEMENT 5%
- RESPIRATORY DIFFICULTIES 9-28%
- TREMOR 3-24%
- PAIN 17-42%

# ATYPICAL CIDP OR CIDP VARIANTS

- LEWIS-SUMNER SYNDROME (LSS), MULTIFOCAL ACQUIRED DEMYELINATING SENSORY AND MOTOR NEUROPATHY (MADSAM)
- DISTAL ACQUIRED DEMYELINATING SYMMETRIC NEUROPATHY (DADS)
- PURE MOTOR CIDP
- SENSORY CIDP, CHRONIC SENSORY DEMYELINATING NEUROPATHY
- CHRONIC IMMUNE SENSORY POLYRADICULOPATHY (CISP)
- MINIMAL FORMS
- AXONAL-LIKE CIDP

# CIDP WITH CONCURRENT ILLNESS

SAPERSTEIN ET AL 2011

- HIV INFECTION
- LYMPHOMA
- OSTEOSCLEROTIC MYELOMA, POEMS SYNDROME, CASTLEMAN'S DISEASE
- MGUS
- CHRONIC ACTIVE HEPATITIS; HEPATITIS C
- INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
- CONNECTIVE TISSUE DISEASE
- BONE MARROW AND ORGAN TRANSPLANT
- CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEMYELINATION
- NEPHROTIC SYNDROME
- DIABETES MELLITUS
- HEREDITARY NEUROPATHY
- THYROTOXICOSIS

# CHARACTERISTIC FINDINGS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

- |                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| • COMMON MONOCLONAL TYPE        | IgM,IgG,IgA |
| • COMMON LIGHT CHAIN            | K           |
| • QUANTITY                      | < 3 g/dL    |
| • URINE LIGHT CHAINS            | RARE        |
| • MARROW PLASMA CELLS           | < 5%        |
| • SKELETAL LESIONS              | ABSENT      |
| • COMPLETE BLOOD CELL COUNT     | NORMAL      |
| • ORGANOMEGALY, LYMPHADENOPATHY | ABSENT      |

# CIDP AND PLASMAEXCHANGE

- BASED ON 2 CLASS I STUDIES, PLASMAEXCHANGE IS ESTABLISHED AS EFFECTIVE IN THE SHORT-TERM TREATMENT OF CIDP
- HAS AN AMELIORATING EFFECT ON NEUROLOGICAL DYSFUNCTION AND ALSO NERVE CONDUCTION IN SOME CIDP PATIENTS, BUT IN OTHERS NO IMPROVEMENT HAS BEEN OBSERVED
- 80% OF PATIENTS OF BOTH CHRONIC PROGRESSIVE AND RELAPSING COURSE IMPROVED SUBSTANTIALLY WITH PEX
- 66% OF PLASMAEXCHANGE RESPONDERS RELAPSE WITHIN 7-14 DAYS AFTER STOPPING PEX
- STEROIDS, IVIg, AND IMMUNOSUPPRESSANTS HAVE ALSO BEEN USED IN THE TREATMENT OF CIDP
- **BASED ON ONE CLASS I STUDY PLASMAPHERESIS IS PROBABLY EFFECTIVE IN IgA- AND IgG-MGUS-ASSOCIATED POLYNEUROPATHY**
- ON THE BASIS OF ONE CLASS I AND ONE CLASS III STUDY, PLASMAPHERESIS IS PROBABLY NOT EFFECTIVE IN POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH IgM MGUS

# CIDP AND PLASMAPHERESIS

- **Terapia di induzione: 5 PF a giorni alterni (scambio di 1,5 x volume plasmatico)**
- **Terapia di mantenimento: 1 PF ogni 15 giorni per 4 sedute**
- **Il grado di disabilità del paziente deve essere valutato mediante Overall Disease Sum Score (ODSS) ogni mese per il primo anno, ogni tre mesi per il secondo anno e ogni sei mesi per gli anni successivi**
- **Se il paziente mostra un incremento di almeno due punti dell'ODSS a livello degli arti superiori o inferiori, riprende il trattamento (reinduzione) con il seguente schema:**
- **Terapia di induzione 1 PF a giorni alterni per 5 sedute complessive**
- **Terapia di mantenimento 1 PF ogni 15 giorni per due sedute complessive**

# OVERALL DISEASE SUM SCORE (ODSS)

Table 1 The overall disability sum score (ODSS)

Arm disability scale – function checklist	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Dressing upper part of body (excluding buttons/zips)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Washing and brushing hair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Turning a key in a lock	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Using knife and fork (I/spoon—applicable if the patient never uses knife and fork)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doing/undoing buttons and zips	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Arm grade</b>			
0 -	Normal		
1 -	Minor symptoms or signs in one or both arms but not affecting any of the functions listed		
2 -	Moderate symptoms or signs in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed		
3 -	Severe symptoms or signs in one or both arms preventing at least one but not all functions listed		
4 -	Severe symptoms or signs in both arms preventing all functions listed but some purposeful movements still possible		
5 -	Severe symptoms and signs in both arms preventing all purposeful movements		
Leg-disability scale – function-checklist	No	Yes	Not applicable
Do you have any problem with your walking?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Do you use a walking aid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
How do you usually get around for about 10 metres?			
Without aid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch and holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With a wheelchair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you use a wheelchair, can you stand and walk a few steps with help?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you are restricted to bed most of the time, are you able to make some purposeful movements?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Leg grade</b>			
0 -	Walking is not affected		
1 -	Walking is affected but does not look abnormal		
2 -	Walks independently but gait looks abnormal		
3 -	Usually uses unilateral support to walk 10 metres (25 feet) (stick, single crutch, one arm)		
4 -	Usually uses bilateral support to walk 10 metres (25 feet) (sticks, crutches, two arms)		
5 -	Usually uses wheelchair to travel 10 metres (25 feet)		
6 -	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk few steps with help but able to make some purposeful leg movements		
7 -	Restricted to wheelchair or bed most of the day, preventing all purposeful movements of the legs (eg, unable to reposition legs in bed)		

Overall disability sum score = arm disability scale (range 0–5) + leg disability scale (range 0–7); overall range: 0 (no signs of disability) to 12 (maximum disability).

For the arm disability scale: allocate one arm grade only by completing the function checklist. Indicate whether each function is "affected," "affected but not prevented," or "prevented."

For the leg disability scale: Allocate one leg grade only by completing the functional questions.

# MALATTIE DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

- MIASTENIA GRAVIS DA Ab ANTI-AChR
  - MIASTENIA GRAVIS SIERONEGATIVA
  - MIASTENIA GRAVIS DA Ab ANTI-MUSK
  - MIASTENIA GRAVIS DA Ab ANTI- LRP4
  - SINDROME DI EATON-LAMBERT (LEMS)
  - NEUROMIOTONIA (NMT) E CRAMP FASCICULATION SYNDROME (CFS)
- 
- MALATTIE DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE
  - ANTICORPI DIRETTI CONTRO ANTIGENI DELLA SUPERFICIE CELLULARE (RECETTORI E CANALI IONICI)
  - SIGNIFICATIVO BENEFICIO CLINICO DALLA TERAPIA CON PLASMAFERESI E/O IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA
  - POSSIBILITA' DI RIPRODURRE IN MODELLI SPERIMENTALI *IN VIVO* E/O *IN VITRO* I QUADRI CLINICI E NEUROFISIOLOGICI MEDIANTE TRANSFER DELLE IMMUNOGLOBULINE SIERICHE DEI PAZIENTI AFFETTI
  - LO STESSO TIPO DI RISPOSTA ANTICORPALE AVVIENE NELLE FORME "PRIMITIVE" AUTOIMMUNI E NELLE FORME "SECONDARIE" PARANEOPLASTICHE

**INDICAZIONE ALLA PLASMAFERESI STABILITA EVIDENZE DI CLASSE II/III,  
LEVEL B**

*(American Academy of Neurology, 2011)*

# MIASTENIA GRAVIS DA Ab ANTI AChR

- Deficit di forza ed esauribilità muscolare a decorso fluttuante
- L'esordio è solitamente a carico dei muscoli oculari estrinseci (miastenia oculare durante il successivo decorso della malattia nel 12 – 15 % dei casi )
- Nella maggioranza dei pazienti, entro il primo anno dall'esordio, generalizzazione della malattia alla muscolatura bulbare (muscoli mimici, fonazione, deglutizione), assiale, prossimale degli arti e respiratoria

# MIASTENIA GRAVIS DA Ab ANTI MuSK

- 5-15% DI TUTTE LE FORME SIERONEGATIVE DI MG
- FORME CON PREVALENTE COMPROMISSIONE DEI MUSCOLI FACCIALI E BULBARI – ATROFIA DELLA LINGUA
- FORME CON COMPROMISSIONE STABILE DEI MUSCOLI ASSIALI SENZA COMPROMISSIONE DELLA MOTILITA' OCULARE (CAPO CADENTE)
- FORME CON COMPROMISSIONE DEI MUSCOLI ASSIALI E RESPIRATORI
- FORME PREVALENTEMENTE OCULARI (RARE)
- ASSENZA DI ALTERAZIONI TIMICHE
- SCARSA RISPOSTA ALLA TERAPIA A BASE DI PIRIDOSTIGMINA (MAGGIORE INCIDENZA DI EVENTI AVVERSI)
- RISPOSTA AGLI STEROIDI E ALL'AZATIOPRINA VARIABILE
- PREDNISONE + CICLOSPORINA: ASSOCIAZIONE TERAPEUTICA PIU' EFFICACE
- PLASMAFERESI PIU' SPESSO EFFICACE RISPETTO ALLE IgG e.v.

# **MIASTENIA GRAVIS SIERONEGATIVA PER Ab ANTI AChR e ANTI MuSK**

- **5-10% DI PAZIENTI CON MIASTENIA ACCERTATA CLINICAMENTE E CON ESAME NEUROFISIOLOGICO**
- **LIPOPROTEIN RECEPTOR RELATED PROTEIN 4 (LRP4)**
- **RECETTORE PER L'AGRINA**
- **FORMA PREVALENTEMENTE GENERALIZZATA**

# **AFERESI TERAPEUTICA E MIASTENIA GRAVIS: INDICAZIONI**

- **Durante le fasi critiche della malattia (crisi miastenica), nelle forme bulbari o generalizzate gravi o prima della timectomia con conseguente riduzione della morbidity post-operatoria**
- **Nella fase iniziale del trattamento immunosoppressivo**
- **Nei pazienti che non hanno risposto ad altre forme di trattamento**
- **In associazione alle IVIg nel trattamento delle gravi crisi miasteniche**

# **AFERESI TERAPEUTICA E MIASTENIA GRAVIS**

- **Frequenza dei trattamenti aferetici, volume di plasma rimosso e trattamenti immunosoppressivi associati influenzano l'esordio, l'entità e la durata del miglioramento clinico**
- **Il miglioramento può iniziare sin dalla prima seduta terapeutica e nella maggior parte dei casi è evidente dopo 3-4 procedure**
- **L'effetto favorevole persiste nel lungo termine quando la plasmateresi viene seguita dalla timectomia o associata al trattamento con steroidi, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida**

# AFERESI TERAPEUTICA E MIASTENIA GRAVIS

- Non esistono parametri clinici predittivi dell'efficacia clinica della plasmaferesi nel singolo paziente
- Non esiste correlazione tra titolo anticorpale ed efficacia della plasmaferesi; la procedura è in grado di determinare un miglioramento anche nei pazienti sieronegativi
- Nella maggior parte dei casi la plasmaferesi va considerata come un trattamento "acuto" utile per risolvere temporaneamente il deficit neurologico; il mantenimento del miglioramento clinico va affidato al trattamento immunosoppressivo associato
- Pazienti non responsivi alla terapia immunosoppressiva o con particolari forme di malattia (da Ab anti-MUSK) possono trarre vantaggio da **trattamenti aferetici ripetuti ad intervalli regolari**; in tal caso è necessario valutare periodicamente i parametri ematologici di routine e la coagulazione
- Può stimolare la produzione anticorpale con effetto rebound e peggioramento dei sintomi
- Può ridurre i livelli plasmatici dei farmaci immunosoppressori

# SINDROME DI EATON-LAMBERT (LEMS)

- **DISTURBO PRE-SINAPTICO DELLA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE**
- **ANTICORPI DIRETTI CONTRO I CANALI DEL CALCIO VOLTAGGIO-DIPENDENTI (VGCC – 85% DEI PAZIENTI)**
- **RIDUZIONE E DISORGANIZZAZIONE DELLE “ACTIVE ZONES” DELLA MEMBRANA PRESINAPTICA**
- **DEFICIT DI FORZA DEI MM.PROSSIMALI DEGLI ARTI ASSOCIATO A IPOREFLESSIA ED ALTERAZIONI VEGETATIVE (ANIDROSI, SECCHENZA DELLE FAUCI, IMPOTENZA)**
- **RISPOSTA INCREMENTALE ALLA STIMOLAZIONE RIPETITIVA AD ALTA FREQUENZA**
- **FORMA PARANEOPLASTICA (50-60%)**
- **FORMA AUTOIMMUNE**
  - **PREVALENZA NEL SESSO FEMMINILE**
  - **ASSOCIAZIONE CON ALTRE PATOLOGIE AUTOIMMUNI**
  - **ASSOCIAZIONE CON HLA B8,DR3,DQ2**

# NP-LEMS AND P-LEMS: SCREENING PER NEOPLASIE

Eur J Neurol 2011 January; 18 (1)

- **Delta P- score: fattori predittivi per microcitoma polmonare**
  - **Dysatria/bulbar signs**
  - **Erectile Dysfunction**
  - **Loss of weight**
  - **Tobacco (smoking) at onset**
  - **Age (> 50 years)**
- **Tac torace alla diagnosi; se negativa FDG-PET. Gli esami vanno ripetuti ogni 6 mesi per 2 anni.**

# SINDROME DI EATON-LAMBERT (LEMS): TERAPIA

## TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA

- 3-4- DIAMINOPIRIDINA
- PLASMAFERESI
- IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA
- STEROIDI ED IMMUNOSOPPRESSORI

*RISPETTO ALLA MG LA RISPOSTA ALLA PLASMAFERESI E'  
CONSIDEREVOLMENTE PIU' RITARDATA  
E' STATA SEGNALATA L'EFFICACIA DELLE IVIg SOMMINISTRATE  
A CICLI RIPETUTI*

# **NEUROMIOTONIA ACQUISITA (NMT) - CRAMP- FASCICULATION SYNDROME (CFS)**

- **SINDROME DA IPERECCITABILITA' DELLA FIBRA MUSCOLARE DA AUTOANTICORPI ANTICANALI DEL POTASSIO PRESINAPTICI (VGKC)**
- **CRAMPI, FASCICOLAZIONI, MIOCHIMIA, IPERIDROSI, IPERTROFIA MUSCOLARE**
- **EMG: ATTIVITA' SPONTANEA SUBCONTINUA DI PUM (DOPPIETTE, TRIPLETTE, MULTIPLETTE) E SCARICHE PSEUDOMIOTONICHE (AFTER-DISCHARGES NELLA CFS) CHE NON CESSANO DURANTE IL SONNO**
- **ANTICORPI ANTI-VGKC NEL 50% DEI PAZIENTI CON NMT E NEL 30% DEI CASI DI CFS**

# NEUROMIOTONIA ACQUISITA (NMT) - CRAMP- FASCICULATION SYNDROME (CFS)

- FORME PARANEOPLASTICHE (TIMOMA)
- FORME AUTOIMMUNI (ASSOCIATE A MG)
- NEL 25% DEI CASI SEGNI DI INTERESSAMENTO DEL SNC (INSONNIA, ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO- S.DI MORVAN) O ENCEFALITE LIMBICA
- TERAPIA:
  - FENITOINA,CARBAMAZEPINA
  - PLASMAFERESI
  - IVIg
  - IMMUNOSOPPRESSORI

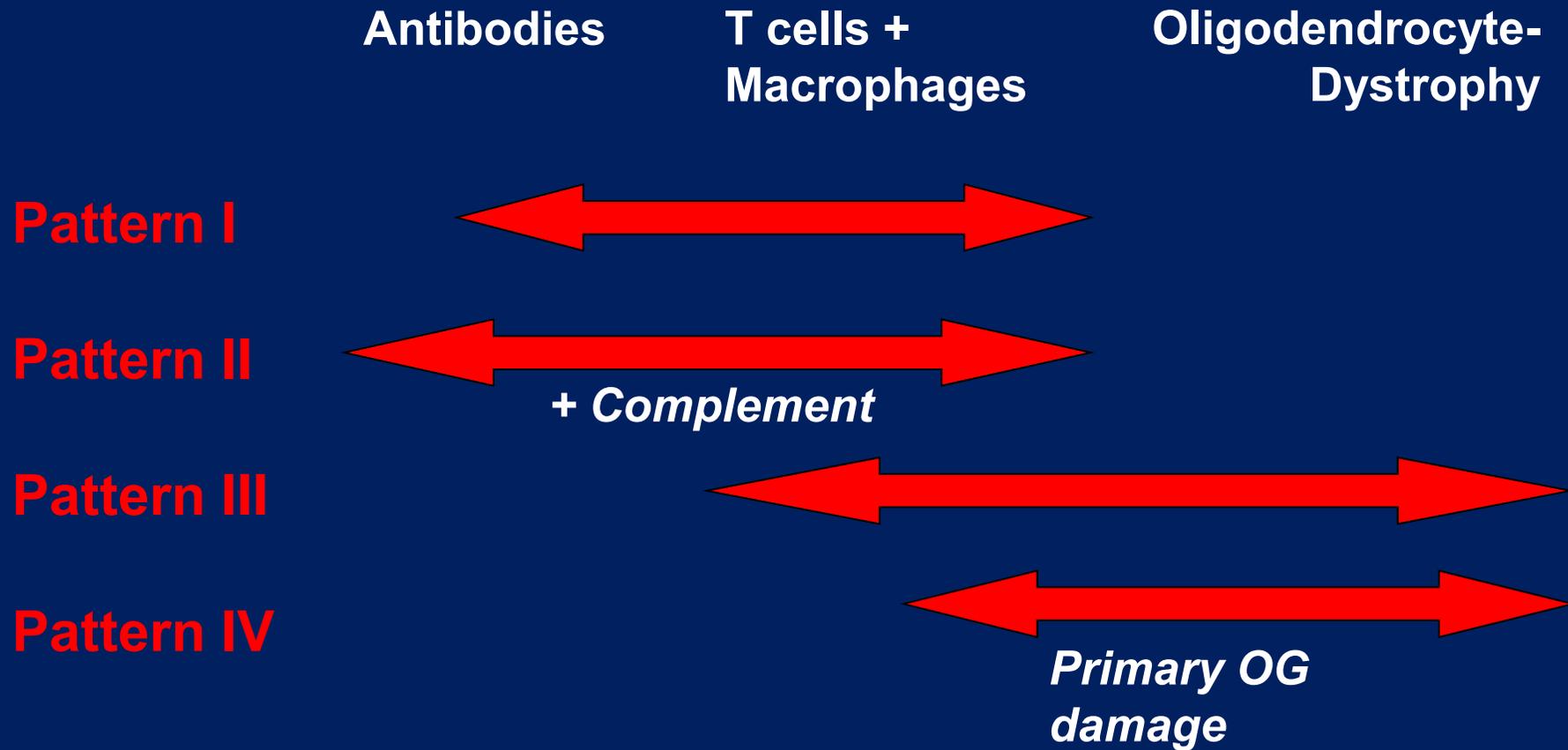
# **AFERESI TERAPEUTICA E MALATTIE AUTOIMMUNI DEL S.N.C.**

- **COMPLESSITA' PATOGENETICA**
- **DIVERSA CAPACITA' DI RECUPERO DEL DANNO NEURONALE RISPETTO ALLE FORME AUTOIMMUNI DA INTERESSAMENTO DEL S.N.P.**
- **MOLTI DEGLI AUTOANTICORPI CORRELATI NON HANNO UN RUOLO PATOGENETICO MA COSTITUISCONO UN MARKER DIAGNOSTICO**
- **MANCANO STUDI CONTROLLATI O SU CASISTICHE NUMEROSE**

# MALATTIE DEMIELINIZZANTI E SCLEROSI MULTIPLA

- [Ann Neurol. 1999 Dec;46\(6\):878-86.](#)
- **A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.**
- [Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. Department of Neurology, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN 55902, USA.](#)
- **Abstract**
- There are no established treatments for patients with acute, severe neurological deficits caused by multiple sclerosis or other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system who fail to recover after treatment with high-dose corticosteroids. We conducted a randomized, sham-controlled, double-masked study of plasma exchange without concomitant immunosuppressive treatment in patients with recently acquired, severe neurological deficits resulting from attacks of inflammatory demyelinating disease, who failed to recover after treatment with intravenous corticosteroids. Patients who did not achieve moderate or greater improvement after the first treatment phase crossed over to the opposite treatment. Moderate or greater improvement in neurological disability occurred during 8 of 19 (42.1%) courses of active treatment compared with 1 of 17 (5.9%) courses of sham treatment. The primary analysis was positive. Improvement occurred early in the course of treatment, and was sustained on follow-up. However, 4 of the patients who responded to the active treatment experienced new attacks of demyelinating disease during 6 months of follow-up. Moderate or greater improvement occurred during follow-up in only 2 of 13 patients who failed to improve during the treatment phase. Plasma exchange leads to functionally important neurological recovery in an important proportion of severely disabled patients with acute attacks of idiopathic inflammatory demyelinating disease

# Heterogeneity of MS Pathology



# **MALATTIE DEMIELINIZZANTI E SCLEROSI MULTIPLA**

- **PLASMAPHERESIS IS PROBABLY EFFECTIVE FOR MANAGEMENT OF EXACERBATIONS IN RELAPSING FORMS OF MS, BASED ON A SINGLE CLASS I STUDY**
- **BASED ON A SINGLE CLASS II STUDY, IS POSSIBLY EFFECTIVE FOR ACUTE FULMINANT CNS DEMYELINATING DISEASES (MS, ADEM, NMO, TM) THAT FAIL TO RESPOND TO HIGH-DOSE CORTICOSTEROID TREATMENT**
- **FOR PROGRESSIVE MS, PLASMAPHERESIS IS ESTABLISHED AS INEFFECTIVE BASED ON CONSISTENT CLASS I EVIDENCE**

# MALATTIE NEUROLOGICHE AUTOIMMUNI IMMUNOPATOGENETICAMENTE “ETEROGENEE”

- VASCULITI PRIMITIVE E SECONDARIE A CONNETTIVOPATIE
- STIFF-MAN SYNDROME E VARIANTI ENCEFALOMIELOPATICHE (Ab ANTI-GAD)
- CHRONIC RELAPSING IDIOPATHIC OPTIC NEURITIS (CRION)
- SINDROMI NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE DEL SNC E SNP
- ENCEFALOPATIE DISIMMUNI ASSOCIATE AD ANTICORPI ANTI-VGKC E ANTI-NMDA
- ENCEFALITE DI RASMUSSEN (Ab ANTI-GluR3 ED EPILESSIE FARMACO-RESISTENTI)
- PANDA (PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS)
  - *COLPISCONO IL SNC*
  - *ANTIGENE INTRACELLULARE CITOPLASMATICO (CDR, Yo, Tr, CRMP) O NUCLEARE (Hu, Ma, NOVA)*
  - *PARZIALE RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON PLASMAFERESI O IVIg*
  - *IL TRANSFER DELLE IgG SIERICHE DEI PAZIENTI IN MODELLI SPERIMENTALI NON RIPRODUCONO LA MALATTIA MA NE CONDIZIONANO L'EVOLUZIONE CLINICA*

**INDICAZIONE ALLA PLASMAFERESI NON STABILITA  
EVIDENZE DI CLASSE I, II, III  
(American Academy of Neurology, 2011)**

# CONCLUSIONS

- For all indications, the optimal plasma exchange protocol (number of exchanges and volumes exchanged) remains to be established through future research.
- The role of plasmapheresis in mild, moderate and, severe AIDP/GBS, who fail to respond or who relapse after an initial response remains to be defined.
- The role of plasmapheresis in the long-term management of CIDP remains to be clarified.
- Adequately powered studies that address the duration of benefit are needed to confirm the role of plasmapheresis in the treatment of neuropathies associated with IgA or IgG gammopathy, and to clarify its role in neuropathies associated with IgM gammopathy. Furthermore, differentiation between demyelinating and axonal neuropathies as well as between IgM neuropathies with and without anti-MAG will be needed in future studies.

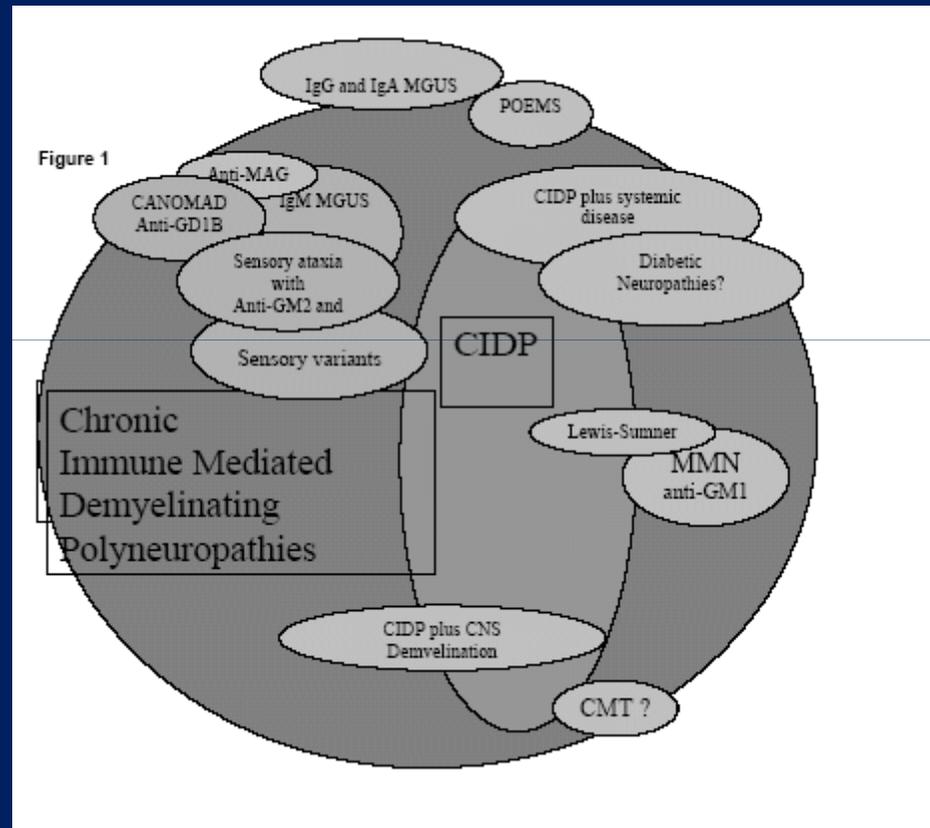
# CONCLUSIONS

- The use of plasmapheresis in myasthenic crisis and MG prethymectomy requires further research.
- The role of plasmapheresis in fulminant demyelinating CNS disease that has not responded to first-line treatment with corticosteroids will need to be confirmed. Individual demyelinating diseases (e.g., NMO, MS, TM) should be addressed separately in future studies to clarify the role of plasmapheresis in each.
- Initial data suggest a role of plasmapheresis in accelerating the clearance of natalizumab and restoring leukocyte function. Whether this translates into a clinical benefit in the setting of infectious complications of treatment with natalizumab remains to be determined.

## ANTICORPI ANTI-NERVO NELLE NEUROPATIE DISIMMUNI

ANTIGENE	ISOTIPO ANTICORPO	FORMA CLINICA ASSOCIATA	FREQUENZA DELL'ANTICORPO	TIPO DI COMPROMISSIONE E CLINICA	PATOLOGIA DEL NERVO
MAG/SGPG/P0	IgM	PN+IgM	50%	S>>M	DEMIELINIZZANTE
CONDROITIN SOLFATO C	IgM	PN+IgM	1%	SM	ASSONALE
SOLFATIDI	IgM	PN ASSONALE PN+IgM	? 5%	S,S>M,SM	ASSONALE DEMIELINIZZANTE
EPARINA TRISOLFATO DISACCARIDE	IgM	PN+IgM 8%	S>>M	ASSONALE	
BETA-TUBULINA	IgM	CIDP	57%	M>>S	DEMIELINIZZANTE
GM1	IgM IgG	MMN+-IgM GBS	20-80% 20-30%	M M>>S	DEM. FOCALE ASSONALE?
GM2	IgM IgG+IgM	PN+-IgM GBS	? 6%	M>S SM	DEMIELINIZZANTE DEMIELINIZZANTE
GD1a	IgM IgG	PN+IgM GBS	2% >5%	M M>>S	DEMIELINIZZANTE ASSONALE?
GD1b/GQ1b	IgM	PN+IgM	2%	S>>M	DEMIELINIZZANTE
GQ1b	IgG	MFS	>90%	MFS	NORMALE
Hu	IgG	SSN-PLE	?	S>>M	ASSONALE

# NEUROPATIE DEMIELINIZZANTI CRONICHE IMMUNOMEDIATE



# NEUROPATIE ASSOCIATE A GAMMOPATIE MONOCLONALI

- IL 10% DEI PAZIENTI CON NEUROPATIA IDIOPATICA HANNO UNA GAMMOPATIA MONOCLONALE
- LA RELAZIONE PATOLOGICA TRA GAMMOPATIA MONOCLONALE E NEUROPATIA E' INCERTA MA IN ALCUNI CASI VI E' UNA REATTIVITA' ANTICORPALE DIRETTA CONTRO COMPONENTI DELLA MIELINA E/O DELL'ASSOLEMMA
- IN UN TERZO DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE E NEUROPATIA SI RISCOVTRANO DIVERSE PATOLOGIE QUALI AMILOIDOSI, LINFOMA, CRIOGLOBULINEMIA, MIELOMA MULTIPLO O OSTEOSCLEROTICO, MACROGLOBULINEMIA, MALATTIA DI CASTELMANN
- IN DUE TERZI DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE NON SI RISCOVTRA ALCUNA PATOLOGIA PLASMACELLULARE DISCRASICA (MGUS)
- IL 25% DEI PAZIENTI CON MGUS SVILUPPANO NEL TEMPO UNA DISCRASIA PLASMACELLULARE MALIGNA (RISCHIO: 1% / ANNO)
- IL 5% DEI PAZIENTI CON MGUS (60% IgM, 30% IgG, 10% IgA) HANNO UNA NEUROPATIA ASSOCIATA

# NEUROPATIE ASSOCIATE A GAMMOPATIE MONOCLONALI DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS): CARATTERISTICHE CLINICHE

- ESORDIO TARDIVO (6° DECADE)
- DECORSO INSIDIOSO, LENTAMENTE PROGRESSIVO
- PATTERN NEUROPATICO DISTALE DI TIPO SENSITIVO-MOTORIO
- RIFLESSI OSTEOTENDINEI RIDOTTI O ASSENTI
- GLI ARTI INFERIORI RISULTANO MAGGIORMENTE COMPROMESSI RISPETTO AGLI ARTI SUPERIORI
- IL 50% DEI PAZIENTI PRESENTA UN QUADRO CIDP-LIKE
- IL 20% DEI PAZIENTI PRESENTA UN QUADRO NEUROPATICO DI TIPO PREVALENTEMENTE SENSITIVO
- NEI PAZIENTI CON MGUS-IgM PREDOMINANO I DISTURBI DELL'ANDATURA (ATASSIA) E IL TREMORE POSTURALE DEGLI ARTI SUPERIORI
- QUADRI ELETTROFISIOLOGICI ETEROGENEI (DEMIELINIZZAZIONE, IgM-MGUS; ASSONOPATIA, IgG-MGUS)
- IL 50% DEI PAZIENTI CON IgM-MGUS PRESENTA UNA REATTIVITA' ANTICORPALE CONTRO MAG
- NEL 6-8% DEI PAZIENTI CON IgM-MGUS VI E' REATTIVITA' ANTICORPALE CONTRO I SULFATIDI

# NEUROPATIE ASSOCIATE A GAMMOPATIE MONOCLONALI DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS): APPROCCIO TERAPEUTICO

- IL TRATTAMENTO OTTIMALE DELLE NEUROPATIE ASSOCIATE A MGUS NON E' ANCORA STATO STABILITO
- LA TERAPIA VA RISERVATA AI CASI CON NEUROPATIA SEVERA E DEVE TENERE CONTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE DEI TRATTAMENTI
- LE FORME CLINICHE CIDP-LIKE SEMBRANO PRESENTARE UNA MIGLIORE RISPOSTA AI TRATTAMENTI IMMUNOMODULANTI
- PLASMAFERESI, IVIg, PREDNISONE, RISULTANO EFFICACI IN CIRCA IL 50% DEI PAZIENTI
- LA PLASMAFERESI E' RISULTATA EFFICACE NELLE FORME DI NEUROPATIA ASSOCIATA A MGUS DI TIPO IgG O IgA (DICK 1991)
- IVIg SONO EFFICACI IN CIRCA IL 50% DEI PAZIENTI CON NEUROPATIA ASSOCIATA A MGUS DI TIPO IgM
- ALTRI TRATTAMENTI: CICLOFOSFAMIDE, INTERFERON- $\alpha$ , RITUXIMAB, ASSOCIAZIONE PEX E CICLOFOSFAMIDE, ASSOCIAZIONE PREDNISONE E CICLOFOSFAMIDE

# **SINDROMI NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE (PNS)**

- **PATOLOGIE CORRELATE A TUMORI SISTEMICI, MEDIATE IN DIVERSI CASI DA UNA REAZIONE IMMUNITARIA RIVOLTA CONTRO LE CELLULE TUMORALI CHE SUCCESSIVAMENTE COINVOLGE, ANCHE STRUTTURE DEL SISTEMA NERVOSO**
- **SONO STATI IDENTIFICATI DIVERSI AUTOANTICORPI CHE RICONOSCONO ANTIGENI TUMORALI E CROSS-REAGISCONO CON ANTIGENI NEURONALI**
- **VI E' UNA STRETTA RELAZIONE TRA PARTICOLARI SINDROMI CLINICHE NEUROLOGICHE, LE CARATTERISTICHE DI QUESTI AUTOANTICORPI E L'ISTOTIPO DI TUMORE**
- **L'IDENTIFICAZIONE DI AUTOANTICORPI ANTINEURONE, LA LORO PRESENZA NEL LIQUOR E LA POSITIVA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON PEX, IN DIVERSI CASI, SEMBRANO SOSTENERE L'IPOTESI CHE LE PNS SIANO IMMUNOMEDIATE**

# **SINDROMI NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE (PNS)**

- **ENCEFALOMIELONEURONITE PARANEOPLASTICA**  
**ENCEFALITE LIMBICA**  
**ENCEFALITE DEL TRONCO**  
**DEGENERAZIONE CEREBELLARE**
- **SINDROME OPSOCLONO-MIOCLONO DELL'ADULTO**
- **DEGENERAZIONE CEREBELLARE**  
**PARANEOPLASTICA PURA**
- **STIFF-MAN SYNDROME**
- **MALATTIA DEL MOTONEURONE**  
**PARANEOPLASTICA**
- **MIELOPATIA NECROTIZZANTE**

# **SINDROMI NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE (PNS)**

- **DIAGNOSI DIFFICILE**
- **IN PIU' DI UN TERZO DEI CASI ALLA COMPARSA DELLA SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA NON E' NOTA LA PRESENZA DI UNA NEOPLASIA**
- **ANTICORPI ANTINEURONE SIERICI E/O LIQUORALI SOLO NEL 50% DEI PAZIENTI AFFETTI DA PNS**
- **IN CASO DI POSITIVITA', TALI ANTICORPI CONSENTONO LA DIAGNOSI ED INDIRIZZANO ANCHE LA RICERCA DEL TUMORE RESPONSABILE**
- **LA SPECIFICITA' DIAGNOSTICA DI QUESTI AUTOANTICORPI VARIA IN BASE AL TIPO DI ANTICORPO E ALLA MALATTIA CONSIDERATA**
- **TAC E/O RMN NELLA NORMA ECCETTO CHE NELL'ENCEFALITE LIMBICA**
- **REPERTO LIQUORALE DI MODERATA PLEIOCITOSI (5-30 /ml) E LIEVE AUMENTO PROTEICO (< 1 g/l)**

# ANTICORPI ANTINEURONE

ANTICORPI	SINDROME NEUROLOGICA	PATOLOGIE ASSOCIATE	IMMUNO ISTOCHEMICA	WESTERN BLOT	ANTIGENE
ANTI-YO/ PCA1	DEGENERAZIONE CEREBELLARE	TUMORI GINECOLOGICI E DELLA MAMMELLA	Citoplasma delle c. di Purkinje e nuclei cerebellari profondi	34-38 kDa 58-62 kDa	Proteina regolatrice trascrizione DNA
ANTI-HU/ ANNA-1	ENCEFALOMIELITE NEUROPATIA SENSITIVA	MICROCITOMA POLMONARE	Nuclei neuronali del SNC e gangli dorsali	35-54 kDa	HuD:proteina RNA-binding
ANTI-RI/ ANNA-2	OPSOCLONO-MIOCLONO	TUMORE DELLA MAMMELLA	Nuclei neuronali del SNC	53-61 kDa 79-84 kDa	NOVA:proteina RNA-binding
ANTI-Tr	DEGENERAZIONE CEREBELLARE	LINFOMA DI HODGKIN	Citoplasma delle c. di Purkinje e puntiforme nello strato molecolare	Non individuata proteina reattiva	Non conosciuto
ANTI-CV2/ CRMP5	ATASSIA SUBACUTA, ENCEFALITE LIMBICA	MICROCITOMA POLMONARE	Citoplasma degli oligodendrociti	66 kDa	POP66:importante per sopravvivenza neuronale
ANTI-Ma1	ENCEFALITE LIMBICA O DEL TRONCO	DIVERSI TIPI DI TUMORE	Nucleo e citoplasma dei neuroni	37 e 40 kDa	MA:ruolo nella biogenesi dell'mRNA
ANTI-Ma2	ENCEFALITE LIMBICA O DEL TRONCO	TUMORE TESTICOLARE	Neuroni e cellule germinali testicolari	40 kDa	MA:ruolo nella biogenesi dell'mRNA
ANTI-AMFI FISINA	SMS	DIVERSI TIPI DI TUMORE	Sinapsi dei neuroni del SNC	128 kDa	Amfifisina:proteina sinaptica