



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

**RACCOMANDAZIONI PER LE
POLINEUROPATIE DISIMMUNI CRONICHE**
(codice esenzione RF0180)

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE.....	3
Polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche	3
Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione	3
Neuropatie paraproteinemiche.....	4
Neuropatie paraneoplastiche.....	5
CENNI EPIDEMIOLOGICI.....	5
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE.....	6
CRITERI DI ACCESSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	6
Criteri di accesso.....	6
RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE SPECIFICHE.....	8
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELIZZANTE (CIDP) (CODICE ESENZIONE RF0180)	8
GRUPPO DELLE POLINEUROPATIE CRONICHE DISIMMUNI (OLTRE ALLA CIDP):.....	11
APPROCCIO RIABILITATIVO PER LE POLINEUROPATIE CRONICHE DISIMMUNI.....	13
L'intervento specialistico fisiatrico	13
Paziente in valutazione ambulatoriale neurologica	13
Paziente degente in Ospedale	13
RACCOMANDAZIONI	14
3. BIBLIOGRAFIA	14
4. REDAZIONE DEL DOCUMENTO	15
Coordinatori:	15
Partecipanti al gruppo tecnico:	15
6. AGGIORNAMENTI	16
7. ALLEGATI - SCALE DI VALUTAZIONE CLINICHE.....	17
1) MRC SUM SCORE.....	17
2) SCALA GLOBALE DI LIMITAZIONE NEUROPATICA (ONLS)	18
3) SCALA DI RANKIN MODIFICATA.....	20

1. INTRODUZIONE

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le polineuropatie disimmuni croniche sono un gruppo eterogeneo di patologie accomunate dall'eziologia di probabile origine autoimmune.

L'attuale classificazione le suddivide in:

- Polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione
- Neuropatie paraproteinemiche
- Neuropatie paraneoplastiche

Polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche

La polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP) è una neuropatia immuno-mediata, sensitivo-motoria, caratterizzata da un decorso recidivante o progressivo. Il nadir del peggioramento del paziente viene raggiunto almeno 2 mesi dopo l'esordio; è presente un deficit motorio prossimale e distale coesistente con un disturbo della sensibilità, anche se è ammessa la presenza di forme prevalentemente prossimali o distali (DADS); generalmente il quadro clinico-elettrofisiologico è simmetrico. La polineuropatia infiammatoria cronica può insorgere a qualunque età senza differenze di sesso, con un picco di incidenza nella quinta e sesta decade.

I caratteri neurofisiologici appaiono in gran parte sovrapponibili a quanto descritto nella sindrome di Guillain-Barré, con un quadro di demielinizzazione multifocale non uniforme (rallentamento della velocità di conduzione, presenza di blocchi di conduzione, prolungamento della latenza distale e della latenza della risposta F) a cui si sommano progressivamente elementi di degenerazione assonale. L'esame del liquor può dimostrare una iperproteinorachia con conta cellulare normale. Nella biopsia del nervo, utile per la conferma della diagnosi, si osserva la presenza di un edema sottoperineurale ed infiltrazione endoneurale di cellule mononucleate, soprattutto macrofagi e linfociti T. Il nervo appare spesso ipertrofico a causa di estesi processi di demielinizzazione e remielinizzazione con progressivo incremento della componente connettivale con formazione dei tipici onion-bulbs (bulbi di cipolla).

Il trattamento delle polineuropatie infiammatorie croniche prevede l'uso di cortisonici, con prednisone alla dose di 1,5 mg/kg/die per otto settimane; immunoglobuline alla dose di 2 gr/Kg ogni 60 giorni (oppure 1gr/Kg ogni 30 giorni); plasmferesi. Oltre due terzi dei pazienti rispondono positivamente ad uno di questi trattamenti o alla combinazione delle tre strategie terapeutiche. La mancata risposta al trattamento impone la diagnosi differenziale con una neuropatia ereditaria e con una neuropatia paraneoplastica.

Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione

La neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione (MMN) è stata descritta per la prima volta nel 1986. È una sindrome rara caratterizzata clinicamente da un quadro multineuropatico motorio cronico, con esordio distale, talora asimmetrico, prevalente agli arti superiori. I disturbi si generalizzano nell'arco di mesi od anni, con persistenza di un maggiore deficit agli arti superiori. Dal punto di vista elettrofisiologico nella MMN è tipica la presenza di blocchi della conduzione nervosa, solitamente più evidenti a livello degli avambracci; criterio diagnostico fondamentale è la presenza di segni di demielinizzazione (rallentamento della velocità di conduzione motoria, presenza di blocchi di conduzione, prolungamento della latenza distale del potenziale motorio e della latenza della risposta F) in un nervo misto, in assenza di compromissione delle fibre sensitive. È rilevabile nell'80% dei casi la presenza di anticorpi circolanti antiganglioside (anti-GM1). La malattia ha un decorso cronico con una buona risposta al trattamento cronico con immunoglobuline

endovenose ad alto dosaggio (2gr/kg ogni 60 giorni o 1gr/Kg ogni 30 giorni); discussa per la possibilità di gravi effetti collaterali è la terapia acuta o cronica con immunosoppressori.

Neuropatie paraproteinemiche

Col termine di paraproteinemia vengono indicate tutte le situazioni caratterizzate da un aumento anormale di immunoglobuline sieriche, di tipo policlonale o monoclonale. Sono comprese malattie immunoproliferative, quali il mieloma, la macroglobulinemia di Waldenström e i linfomi, o condizioni di altra natura, come le gammopatie monoclonali di significato non determinato, la crioglobulinemia e l'amiloidosi. Una percentuale superiore al 50% dei pazienti con una qualsiasi forma di paraproteinemia va incontro ad un quadro di polineuropatia e in tutti i pazienti con presenza di paraproteine può essere associata una polineuropatia da amiloide.

Particolare evidenza ha assunto negli ultimi anni l'associazione tra polineuropatie e le gammopatie monoclonali di significato non determinato, dette anche benigne o MGUS, presenti nel 2% della popolazione oltre i 50 anni e nel 3% oltre i 70 anni.

Nei confronti della patologia del nervo periferico è diverso il comportamento delle gammopatie IgM rispetto a quelle di tipo IgG o IgA, per via di caratteri clinici, patologici e patogenetici differenti.

- **IgM-MGUS:** le polineuropatie associate a IgM-MGUS sono sensitivo-motorie, demielinizzanti associate a gradi variabili di sofferenza assonale, con decorso cronico. In una percentuale variabile tra il 60-90%, secondo le varie casistiche, la componente monoclonale IgM evidenzia una reattività verso la glicoproteina mielina-associata (MAG); le neuropatie demielinizzanti con anticorpi anti MAG presentano un quadro clinico-elettrofisiologico omogeneo: sono neuropatie prevalentemente sensitive caratterizzate da atassia sensitiva e tremore posturale agli arti superiori, quando presente la debolezza è prevalentemente distale ed insorge tardivamente, il decorso clinico è lentamente progressivo. La risposta terapeutica ad un trattamento immunomodulante (immunoglobuline, plasmaferesi) o immunosoppressivo è spesso insoddisfacente: è stato dimostrato che l'evoluzione dei pazienti non trattati è simile a quelli trattati, con una più alta mortalità in questi ultimi dovuta agli effetti collaterali degli immunosoppressori. Recenti studi hanno dimostrato un miglioramento in circa il 50% di un gruppo di pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale anti CD-20 (Rituximab). I pazienti con IgM-MGUS senza anticorpi diretti contro la MAG, presentano invece caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e di risposta alla terapia del tutto simili ai pazienti affetti da CIDP. Nei casi di polineuropatia in pazienti con macroglobulinemia di Waldenström si riscontrano i medesimi aspetti clinici e patologici osservati nei pazienti con gammopatia monoclonale IgM.
- **IgG/IgA-MGUS:** le polineuropatie in corso di tali discrasie plasmocellulari hanno caratteristiche più eterogenee rispetto alla polineuropatia con anticorpi anti-MAG. In particolare, si presentano come neuropatie croniche primitivamente demielinizzanti con caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e di risposta alla terapia immunomodulante del tutto simili alla CIDP idiopatica.
- **Mieloma multiplo e mieloma osteosclerotico:** una polineuropatia complica circa il 14% dei casi di mieloma multiplo, mentre in oltre il 50% dei casi è presente nel mieloma osteosclerotico. Crowe nel 1956 descrisse l'associazione di mieloma osteosclerotico e polineuropatia con diffusa iperpigmentazione cutanea (Polyneuropathy; Organomegaly; Endocrinopathy; M-protein; Skin changes: sindrome POEMS). La polineuropatia associata a questa discrasia plasmacellulare si manifesta con le caratteristiche della CIDP, 99% di tipo sensitivo-motoria, la restante motoria pura, presentandosi come sintomo di esordio in oltre il 65% dei pazienti. La risposta al trattamento immunomodulante è insoddisfacente se confrontata con quella delle CIDP idiopatiche; tuttavia, è possibile un marcato miglioramento della polineuropatia se sono trattate con successo le lesioni mielomatose.

Neuropatie paraneoplastiche

Costituiscono una patologia del nervo periferico o del neurone sensitivo e motorio periferico (neuronopatie), correlato con l'esistenza di fenomeni immuno-mediati legati alla presenza della neoplasia; è esclusa la patologia dipendente da lesione diretta del tumore, da trattamenti radianti o chemioterapici, da deficit nutrizionali e alterazioni metaboliche indotti dalla neoplasia. Possono addirittura precedere di mesi o anni i sintomi diretti della neoplasia. Studi epidemiologici hanno dimostrato che le forme "pure" di neuropatia paraneoplastica si aggira intorno all'1% dei pazienti oncologici con manifestazioni neuropatiche.

In tutte le forme indistintamente, la terapia efficace consiste nella guarigione della neoplasia di base, anche se sono descritti casi con risposta positiva a plasmaferesi, immunoglobuline, immunosoppressori.

Possono essere distinte in:

- **Neuropatie sensitive.** Generalmente sono neuronopatie, in quanto vengono primitivamente colpiti i gangli delle radici dorsali, e da qui il processo evolve verso una degenerazione sia delle fibre cordonali del midollo sia del nervo periferico. I sintomi consistono in dolore, atassia sensitiva, parestesie, ipoestesia. Si possono associare in circa la metà dei casi alla presenza nel siero di anticorpi anti-Hu; è stata anche dimostrata la presenza di anticorpi anti-amfifisina I. Nella maggior parte dei pazienti la neoplasia associata è il microcitoma polmonare.
- **Neuropatie sensitivo-motorie.** Esistono forme acute, sovrapponibili alla Sindrome di Guillain-Barrè, che si associano con il linfoma di Hodgkin; sono anche descritte forme croniche con caratteristiche demielinizzanti, simili alla CIDP, che talora si associano talora a linfomi, malattia di Castleman, melanomi anche se non è chiaramente dimostrabile la prevalenza di un determinato tipo di neoplasia: va tuttavia sospettata l'esistenza di una neoplasia occulta in forme di neuropatia demielinizzante cronica non rispondenti alla terapia
- **Neuropatie disautonomiche.** Sono caratterizzate dalla presenza di ipotensione ortostatica, alterazioni del ritmo cardiaco, della sudorazione, delle funzioni sessuali, gastrointestinali e urinarie. La disautonomia può essere presente da sola o associarsi ad altre neuropatie paraneoplastiche. Si associano al microcitoma polmonare, al linfoma Hodgkin e non-Hodgkin, al carcinoma del pancreas e del testicolo.

In pazienti portatori di linfoma Hodgkin e non-Hodgkin è descritta una forma di neuropatia motoria subacuta, prevalente nei distretti inferiori; tale neuronopatia si differenzia dalla Sclerosi Laterale Amiotrofica per il decorso autolimitante e non fatale.

CENNI EPIDEMIOLOGICI

Secondo un nostro studio che ha avuto per oggetto la realtà piemontese-valdostana (Chio' et Al, 2007) la **prevalenza** della CIDP è di **3.6/100000**, mentre l'**incidenza** è di **0.36 /100000**. Non esistono dati inerenti alla MMN, che tuttavia è ancora più rara della CIDP.

I dati di segnalazione sono presenti sul sito della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (<http://www.malattierarepiemonte.it>).

A partire dal 2010 la maggior parte delle segnalazioni presenti nel registro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta sono state effettuate dai seguenti Centri:

- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- ASL Città di Torino
- AOU Ospedale Maggiore della Carità di Novara
- AO S. Croce e Carle - Cuneo

2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO TERAPEUTICHE

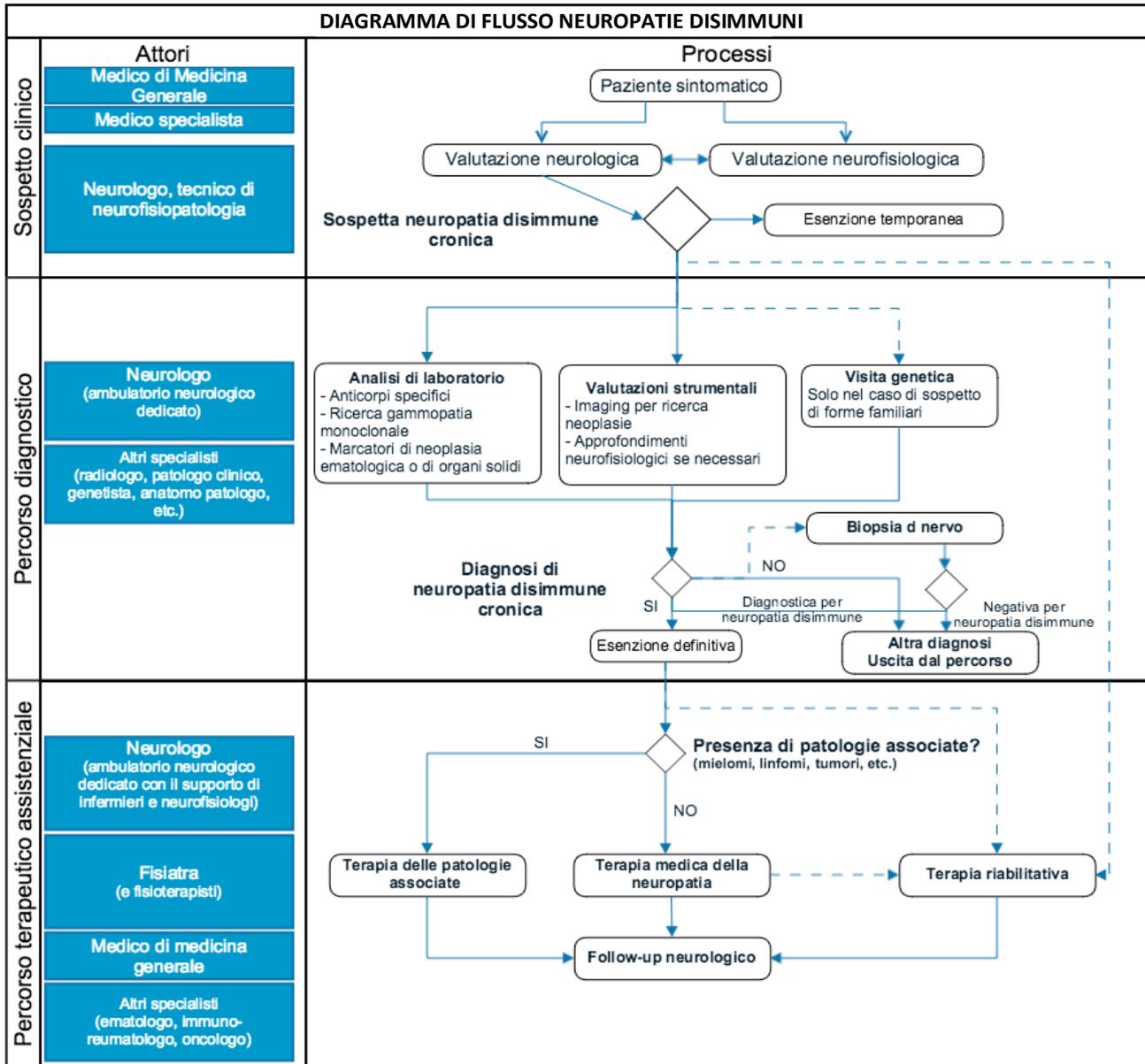
CRITERI DI ACCESSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Questo documento si occupa del paziente con sintomatologia motoria, sensitiva, autonoma o mista a carico del Sistema Nervoso Periferico, origine disimmune, che abbia raggiunto il massimo peggioramento della sintomatologia almeno due mesi dopo l'esordio.

Criteri di accesso

I pazienti in cui sospettare la presenza di una polineuropatia disimmune cronica sono caratterizzati da esordio progressivo di debolezza muscolare e/o deficit di sensibilità. La distribuzione del deficit può essere simmetrica (CIDP, polineuropatia da anticorpi anti-MAG) o asimmetrica (MADSAM). La neuropatia motoria multifocale deve presentare una sintomatologia esclusivamente motoria, prevalentemente asimmetrica con esordio agli arti superiori.

- I sintomi devono essersi sviluppati e progredire da almeno 2 mesi.
- Non deve essere presente familiarità all'anamnesi
- Esami di primo livello per confermare la diagnosi e distinguere le diverse forme indicate nella classificazione
 - ◆ Esame neurologico obiettivo con valutazione della forza muscolare (scala MRC) e valutazione della disabilità (indicata scala RANKIN o INCAT)
 - ◆ Esami strumentali
 - Studio elettrofisiologico, meglio se esteso agli arti inferiori e superiori
 - ◆ Esami di laboratorio
 - Test di screening (valutazione paraproteinemie, VRGF nel sospetto di Sindrome POEMS)
 - Ricerca di anticorpi anti-MAG solo nel caso di discrasia plasmocellulare IgM. Nel sospetto di Neuropatia motoria multifocale può essere utile (anche se non chiaramente diagnostici) la ricerca degli anticorpi anti-GM1. Nelle forme paraneoplastiche ricercare gli anticorpi verso antigeni onconeurali
 - ◆ Imaging del tronco nervoso (ecografia o Risonanza Magnetica), nei casi in cui l'elettrofisiologia non sia dirimente.
 - ◆ Esami di imaging per la ricerca di neoplasie associate alle forme neoplastiche
 - ◆ Eventuali consulenze necessarie:
 - Consulenza ematologica nelle forme paraproteinemiche
 - Consulenza oncologica nelle forme paraneoplastiche
 - Consulenza genetica nel caso si sospettino forme familiari ed anche, in assenza di familiarità nota, nei casi non responder alla terapia.



RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE SPECIFICHE

I percorsi della CIDP e delle altre neuropatie periferiche disimmuni sono distinti per i diversi approcci diagnostico-terapeutici.

POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELIZZANTE (CIDP) (CODICE ESENZIONE RF0180)

- **CIDP tipica.** Cronicamente progressiva; debolezza simmetrica prossimale e distale; disturbo di sensibilità di tutti gli arti; i nervi cranici possono essere affetti; riflessi osteo-tendinei ridotti o assenti in tutti gli arti. I sintomi devono essersi sviluppati e progredire da almeno 2 mesi.
- **CIDP atipica.** A differenza delle forme tipiche i riflessi osteotendinei possono essere normali negli arti non affetti. a) predominante debolezza distale; b) presentazione prevalentemente motoria o sensitiva; c) presentazione asimmetrica tipo la multineuropatia sensitivo-motoria demielinizzante acquisita (MADSAM) o Sindrome di Lewis-Sumner; d) esordio focale tipo plessopatia, mononeuropatia o multi neuropatia in uno degli arti superiori.

CRITERI DIAGNOSTICI

CRITERI DI ESCLUSIONE:

Difterite, esposizione a farmaci o tossine che possano causare neuropatia; neuropatie demielinizzanti ereditarie accertate o sospette per anamnesi familiare; neuropatia multifocale con blocchi di conduzione; neuropatia da anticorpi anti-MAG, neuropatia amiloidotica.

CRITERI DI INCLUSIONE

ELEMENTI CLINICI

- Polineuropatia cronica progressiva o recidivante sensitivo motoria, motoria o puramente sensitiva
- Polineuropatia sensitivo motoria con deficit anche prossimale
- Multineuropatia motoria o sensitivo motoria (almeno 2 nervi colpiti)
- Polineuropatia prevalentemente sensitiva spesso associata ad atassia e tremore agli arti

Per la diagnosi di CIDP deve essere presente almeno una delle neuropatie sopraindicate.

DATI LABORATORISTICI

- Dissociazione albumino citologica nel liquor, essenziale come criterio di supporto qualora la diagnosi elettromiografica non sia sufficiente
- Presenza di gammopatia monoclonale IgM, IgG o IgA nei casi con neuropatia demielinizzante alla elettromiografia (variante associata a gammopatia monoclonale).
- Negatività dei test genetici.

DATI ELETTROFISIOLOGICI

Il cardine della diagnosi strumentale si basa sulla presenza, ad un esame elettroencefalografico (ENG) effettuato almeno sui nervi mediano, ulnare, peroneo profondo e surale bilateralmente, di alterazioni coerenti con i criteri di diagnosi elettrofisiologica di demielinizzazione presenti in letteratura. L'effettuare l'esame elettrofisiologico su un numero maggiore di nervi aumenta la sensibilità del test.

ULTERIORI ELEMENTI (supportivi qualora i test elettrofisiologici e l'esame del liquor, non fossero conclusivi per la diagnosi).

- Biopsia di nervo surale indicativa di neuropatia demielinizzante
- Risposta ad un precedente trattamento con immunoglobuline, steroidi o plasmaferesi
- Ingrossamento e disomogeneità dei fascicoli all'ecografia di nervo
- Ingrossamento e presa di contrasto alla RMN delle radici lombosacrali.

ESEMPI DI TERAPIA E DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA

TERAPIE	DOSAGGI	CRITERI DI INIZIO TERAPIA	CRITERI DI FINE TERAPIA
1^a LINEA			
Immunoglobuline per via endovenosa (IVIg)	2g/kg, poi mantenimento in base alla risposta (solitamente 0,5-1g/kg in 1-2 giorni ogni 2-8 settimane)	- Alterata deambulazione o limitazione nelle funzioni delle mani. - Rankin >1	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).
Immunoglobuline per via sottocutanea (SCIg)	Stesso dosaggio della terapia di mantenimento EV. Somministrate 2-6 volte ogni settimana in base al peso del paziente ed alla concentrazione del prodotto.	- Buona risposta alla terapia EV con ricadute a fine ciclo; - se il paziente richiede maggiore autonomia	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).
Steroidi	- Prednisone 1mg/kg oppure - Metilprednisolone 0,5-1g/die ev per 4 giorni al mese Lo steroide va proseguito a dosaggio pieno per almeno 2 mesi e successivamente ridotto progressivamente in base alla risposta clinica.	- Alterata deambulazione o limitazione nelle funzioni delle mani. - Rankin >1 - Non indicata nella variante motoria multifocale.	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).
Plasmaferesi	3-5 sedute in 1-2 settimane con eventuale mantenimento in base alla risposta (solitamente 1 ogni 2-4 settimane)	Paziente in rapido peggioramento non responsivo a Immunoglobuline o steroidi	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (peggioreamento anche dopo soli 15 giorni dal termine del ciclo).
2^a LINEA			
Azatioprina	2-3 mg/kg per almeno 12 mesi poi mantenimento in base	- Non risposta alle terapie precedenti - Necessità di alte dosi di	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza ;

	alla risposta	steroidi o frequenti cicli di plasmateresi o immunoglobuline per mantenere il miglioramento	- manifesta inefficacia (dopo almeno sei mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).
Ciclofosfamide	2-3 mg/kg per 12 mesi oppure 700-1000 mg/m ² al mese per 6 mesi poi mantenimento per os in base alla risposta (max 80 g nella vita)	Non risposta alle terapie precedenti	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente). - Gravidanza - Rischio di neoplasia
Micofenolato Mofetile	1g x 2/die per almeno 3 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).
Rituximab	375 mg/m ² /settimana per 4 settimane poi mantenimento in base alla risposta (solitamente 1 g ogni 6-12 mesi)	- Non risposta alle terapie precedenti. - Presenza di anticorpi anti-MAG ad alto titolo	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - Intolleranza; - manifesta inefficacia; - rischio di neoplasia; - infezione HBV cronica non in profilassi.
Ciclosporina	3-5 mg/kg/die per 3 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia; - comparsa di Insufficienza renale
Metotrexato	10-20 mg una volta alla settimana (seguito il giorno dopo da acido folico 5-10 mg) per 6 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	- Non risposta alle terapie precedenti - necessità di ridurre le dosi di steroidi o immunoglobuline	- Recupero funzionale stabile nel tempo; - intolleranza; - manifesta inefficacia (dopo almeno tre mesi di terapia se il paziente rimane stabile, anche dopo 15 giorni se il paziente peggiora ulteriormente).

GRUPPO DELLE POLINEUROPATIE CRONICHE DISIMMUNI (OLTRE ALLA CIDP):

In base al DPCM LEA del 18 marzo 2017 non tutte le patologie sottoriportate godono dell'esenzione per malattia rara.

Polineuropatia in corso di paraproteinemia, compresa la polineuropatia da anticorpi anti-MAG.**Criteri di ingresso**

Rientrano in questa categoria tutti i pazienti che presentino segni clinici e strumentali di neuropatia demielinizzante in corso di: 1) gammopatie monoclonali maligne (mieloma multiplo, plasmocitoma, malattia di Waldenstrom, linfoma maligno, leucemia linfatica cronica; 2) malattia delle catene pesanti; 3) amiloidosi AL (con o senza mieloma); 4) gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS).

La precisa definizione di una polineuropatia da anticorpi anti-MAG, deve anche necessariamente comprendere la presenza di anticorpi anti-MAG ad alto titolo ($\geq 1/16400$ secondo le metodiche in uso, soprattutto Western blot, ELISA)

Terapia medica

- a) **se concomita discrasia plasmocellulare maligna o se presenza di anticorpi anti-MAG** ad alto titolo: terapia specialistica della malattia di base e terapia immunosoppressiva (es. Rituximab) se la neuropatia è significativamente invalidante o progressiva o se necessaria per altre manifestazioni cliniche.
- b) **se non discrasia plasmocellulare maligna o presenza di anticorpi anti-Mag** il paziente può essere trattato come una CIDP idiopatica (cfr. paragrafo relativo).

Neuropatia motoria multifocale .**Criteri di ingresso****Criteri clinici:**

- A. **principali** (devono essere tutti presenti):
- debolezza lentamente progressiva da più di un mese agli arti, oppure nel territorio di distribuzione di almeno due nervi;
 - assenza di oggettiva alterazione della sensibilità, escluso minime alterazioni della sensibilità vibratoria agli arti inferiori.
- B. **supportivi:**
- predominante interessamento degli arti superiori;
 - riflessi osteotendinei ridotti o assenti negli arti interessati;
 - nervi cranici indenni;
 - presenza di crampi e fascicolazioni negli arti affetti.
- C. **criteri di esclusione:**
- segni di interessamento del I neurone piramidale;
 - marcato interessamento bulbare;
 - alterazioni sensitive oltre quelle ammesse;
 - debolezza simmetrica durante le settimane di esordio;
 - aumento delle proteine liquorali oltre 1 g/l.

Criteri elettrofisiologici:

- Presenza di blocco di conduzione definito o probabile in almeno 2 nervi

- Normali valori di conduzione sensitiva nei segmenti degli arti superiori (nervi misti) con blocco di conduzione motorio e normali valori di ampiezza del potenziale sensitivo.

Terapia medica:

1. Immunoglobuline ad alto dosaggio (2 gr/kg ogni 60 giorni, oppure 1 gr/kg ogni 30 giorni); sono ammessi variazioni del dosaggio e della frequenza dei cicli, in base alla risposta individuale del paziente. In caso di buona risposta alle Immunoglobuline per via endovenosa è possibile il passaggio alla somministrazione (pari dosaggio) sottocutanea al domicilio del paziente.
2. In caso di non risposta sono ammesse terapie con farmaci (immunosoppressori, immunomodulanti) dei quali esistano in letteratura prove anche aneddotiche di efficacia. (Vedi farmaci di II linea nella terapia della CIDP).

Neuropatia da anticorpi anti-sulfatide

Criteri di ingresso

- Polineuropatia sensori-motoria ad impronta assonale, talora con caratteristiche demielinizzanti (questa forma generalmente legata alla presenza di anticorpi anti-sulfatide IgM.)
- Riscontro nel siero di anticorpi anti-sulfatide (IgA, IgM).

Terapia medica

Non esistono degli studi clinici su ampie casistiche in grado di suggerire una terapia ottimale per queste forme. Esistono solo dei dati aneddotici di efficacia con farmaci immunomodulanti / immunosoppressori. La terapia dovrà quindi essere personalizzata e documentata nell'efficacia, intesa anche come arresto del peggioramento.

Neuropatia da anticorpi anti-Hu

Criteri di ingresso

- Polineuropatia sensori-motoria (talora esclusivamente sensitiva). Talora associata a interessamento del SNC.
- Riscontro nel siero di anticorpi diretti contro l'antigene neuronale nucleare HU (anti-HU).

Tale neuropatia è frequentemente associata alla presenza di neoplasie, che vanno quindi accuratamente ricercate ed eventualmente trattate.

Terapia medica

Non esistono degli studi clinici su ampie casistiche in grado di suggerire una terapia ottimale per queste forme. Esistono solo dei dati aneddotici di efficacia con farmaci immunomodulanti / immunosoppressori. La terapia dovrà quindi essere personalizzata e documentata nell'efficacia, intesa anche come arresto del peggioramento.

N.B. Si rammenta che l'uso di un farmaco al di fuori delle indicazioni di A.I.C. è in tutti i casi un uso off-label la cui prescrizione e dispensazione deve avvenire nel rispetto della vigente normativa.

APPROCCIO RIABILITATIVO PER LE POLINEUROPATIE CRONICHE DISIMMUNI

Secondo la letteratura internazionale sulle neuropatie disimmuni la fisiochinesiterapia, pur non avendo un effetto terapeutico diretto sulla patologia, è in grado di aumentare la forza muscolare del paziente, ridurre il livello di disabilità, minimizzare la retrazione muscolo - tendinea ed il danno articolare secondario (White et al, 2004). Il trattamento fisiochinesiterapico, la terapia occupazionale ed il confezionamento di ortesi in funzione delle necessità del paziente sono definiti come "Good practice points" nelle Linee Guida EFNS 2006 (Hughes et al., 2006).

A fronte del multiforme quadro clinico i criteri di presa in carico riabilitativa vanno commisurati al grado di disabilità del paziente valutato secondo la scala di Rankin modificata (Rankin 1957; Van Swieten, 1988) - vedi allegato - per identificare, alla visita ambulatoriale od in ambiente degenziale neurologico, i pazienti da avviare alla visita dello specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa, che procederà poi alle proprie specifiche valutazioni.

L'intervento specialistico fisiatrico

La Delibera della Giunta Regionale del Piemonte 2 Aprile 2007, n. 10 - 5605, Bollettino Ufficiale n. 17 del 26.04.07, identifica lo specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa della Struttura Complessa di Recupero e Riabilitazione Funzionale della A.S.L. di appartenenza del paziente come il "garante del percorso riabilitativo, in termini di individuazione dei bisogni specifici del paziente oggetto di valutazione, e responsabile del governo delle necessarie risposte in quanto responsabile del progetto di continuità delle cure". Lo strumento utilizzato dallo specialista per avviare il paziente alla riabilitazione e per individuare il tipo di intervento e di relativo setting è la "Proposta di Percorso Riabilitativo Individuale", che segue il paziente in tutto il suo iter riabilitativo.

Paziente in valutazione ambulatoriale neurologica

In questa sede il paziente è normalmente visto dal solo Neurologo / Neurofisiologo. Si propone che la richiesta di successiva visita fisiatrica e la conseguente presa in carico riabilitativa sia articolata secondo i gradi della Scala di Rankin e così modulata:

- Grado 0, 1: nessuna richiesta di visita fisiatrica;
- Grado 2, 3, 4, 5: richiesta di visita fisiatrica.

Paziente degente in Ospedale

Per quanto attiene ai pazienti in regime di ricovero, premesso che generalmente il loro livello di disabilità è elevato, la presa in carico riabilitativa intra - ospedaliera sarà concertata tra le figure professionali dello specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa e del Neurologo curante. Nell'ambito della continuità della presa in carico riabilitativa, al momento della dimissione lo specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa individuerà il setting adeguato attraverso la scheda regionale di "Proposta di Percorso Riabilitativo Individuale".

RACCOMANDAZIONI

- A. È consigliato, sia nella visita di presa in carico che in quelle di follow-up il monitoraggio della forza e della disabilità del paziente attraverso scale cliniche. Consigliamo l'impiego della scala MRC per la valutazione della forza muscolare e della Rankin scale score o della ONLUS per la valutazione della disabilità (Vedere APPENDICE1).
- B. Il paziente che inizi "de novo" un percorso terapeutico (sia con farmaci di prima che di seconda linea) deve essere monitorato quindicinalmente per i primi tre mesi di terapia per documentare l'efficacia o inefficacia della terapia intrapresa (vedere pag 8 e seguenti).
- C. Specie nel caso di terapie ad alto costo (Immunoglobuline, farmaci biologici ecc) dopo i primi tre mesi di terapia ed a ogni ciclo successivo il medico che segue la terapia del paziente deve dichiarare per iscritto l'efficacia o meno della terapia.
- D. Per l'alta complessità e costo delle terapie attualmente disponibile è indispensabile coinvolgere tutto il personale medico e di comparto (infermieri, fisioterapisti, tecnici di neurofisiopatologia, etc).

3. BIBLIOGRAFIA

- Chiò A, Cocito D, Bottacchi E et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1349-53.
- Cocito D, Ciaramitaro P, Isoardo G, et al. Intravenous immunoglobulin as first treatment in diabetics with concomitant distal symmetric axonal polyneuropathy and CIDP. *J Neurol* 2002;249(6):719-22.
- Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, Fazio R, Jann S, Matà S, Mazzeo A, Sabatelli M and Nobile-Orazio E. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*, 2010, 255-273
- Dario Cocito, Aristide Merola, Erdita Peci et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. *J Neurol* (2014) 261:2159–2164
- Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings* 1975; 50: 621– 651.
- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Annals of Neurology* 1982; 11: 136– 141.
- Eftimov F, van Schaik IN. Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2008 ;8(5):643-55.
- Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48(2):321-8.
- Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13(4):326-32.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008 ;7(2):136-44.
- Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Update). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No: CD003280. DOI: 10.1002/14651858.CD003280.pub2.

- Jann S, Bramerio MA, Facchetti D, Sterzi R. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 70-73.
- Mehendiratta MM and Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002062. DOI: 10.1002/14651858.CD002062.
- Mehendiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003906. DOI: 10.1002/14651858.CD003906.pub2.
- Nobile-Orazio E. Evidence for long-term IVIg treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4:352-353.
- Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493-502.
- Pollard JD. A critical review of therapies in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 1987; 10(3):214-21.
- Rankin J. Cerebral vascular events in patients over the age of 60, II:prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-215.
- Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 2002; 59: 751-757.
- Van Doorn PA and Merkies SJ. How to assess new drugs for neuropathies: advances in trial design and methodology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 519-526.
- Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001797. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.
- White CM, Pritchard J, Turner – Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003904. DOI: 10.1002/14651858.CD003904 pub2.

4. REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è stato redatto a cura del "GRUPPO TECNICO INTER REGIONALE (Piemonte-Valle d'Aosta) NEUROPATIE DISIMMUNI CRONICHE"

Coordinatori:

Dott. Dario Cocito, Dott. Edo Bottacchi, Dott. Roberto Cavallo.

Partecipanti al gruppo tecnico:

Massimo Barra, Maria Roberta Bongiovanni, Simona Bortolotto, Elisabetta Bucciantini, Daniela Cassano, Adriano Chiò, Cristoforo Comi, Federico Maria Cossa, Luca De Luca, Bruno Ferrero, Attilio Galliano, Maurizio Gionco, Gianluca Isoardo, Cristina Moglia, Fabio Poglio, Maria Pia Schieron, Danilo Seliak, Luisa Sosso, Francesco Zurlo.

Inoltre, hanno dato la loro formale adesione a tutti i documenti prodotti nel tempo dal gruppo tecnico:

Prof. Lorenzo Pinessi, Prof. Leonardo Lopiano, Prof. Roberto Cantello, Dr. Graziano Gusmaroli, Dr. Claudio Geda, Dr. Diego Papurello, Dr. Carlo Doriguzzi, Dr. Emilio Luda di Cortemilia, Dr. Marco De Mattei, Dr. Marco Aguggia, Dr. Giovanni Asteggiano, Dr. Dario Giobbe, Dr. Ambrogio, Dr.ssa Sassone, Dr.ssa Daniela Leotta.

6. AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta – <http://www.malattierapiemonte.it>

7. ALLEGATI - SCALE DI VALUTAZIONE CLINICHE

1) MRC SUM SCORE

Punteggio globale di forza secondo la scala MRC

Punteggi della scala MRC

- 0 = nessun movimento
- 1 = accenno a movimento (lieve contrazione o tremolio)
- 2 = movimento possibile in assenza gravità
- 3 = movimento possibile contro gravità
- 4 = movimento possibile contro gravità e contro resistenza ma non con forza ridotta
- 5 = forza normale contro resistenza

DEFINIZIONE DI POSSIBILI AMBIGUITÀ DELLA SCALA MRC

1. Abduzione del braccio
 - a. tra 0 e 90 gradi = grado 2
 - b. abduzione fino a 90 gradi = grado 3
2. Flessione dell'avambraccio con il braccio tenuto in posizione orizzontale
 - a. tra 0 e 90 gradi = grado 2
 - b. 90 gradi di flessione = grado 3
3. Estensione dei polsi con l'avambraccio tenuto in posizione orizzontale
 - a. completa piena estensione del polso (almeno 45° dal piano orizzontale) = grado 3
 - b. posizione intermedia tra il poso cadente e la completa estensione = grado 2
4. Flessione della coscia con paziente supino e gambe distese
 - a. coscia flessa di almeno 45 gradi = grado 3
 - b. anca flessa < 45 gradi = grado 2
5. Estensione della gamba con paziente supino e con la coscia flessa a 45 gradi
 - a. completa estensione della gamba = grado 3
 - b. estensione incompleta della gamba = grado 2
6. Dorsiflessione del piede
 - a. raggiungimento dei 90 gradi all'articolazione della caviglia = grado 3
 - b. < 90 gradi all'articolazione della caviglia = grado 2

2) SCALA GLOBALE DI LIMITAZIONE NEUROPATICA (ONLS)

Istruzioni: L'esaminatore deve domandare e osservare il paziente per verificare la risposta alle domande. Va segnalata qualsiasi condizione patologica oltre alla neuropatia che possa interferire con le funzioni descritte.

SCALA DI LIMITAZIONE AGLI ARTI SUPERIORI			
<i>Il paziente ha qualche sintomo agli arti superiori quale parestesie, mancanza di sensibilità o debolezza</i>	SI	NO	
<i>Il paziente è affetto nella sua capacità di:</i>	Non affetto	Affetto ma non incapace	Incapace
Lavare e pettinare i capelli			
Girare la chiave nella serratura			
Usare insieme coltello e forchetta (o il cucchiaino se non usa coltello e forchetta)			
Allacciare o slacciare bottoni o cerniera			
Vestire la parte alta del corpo esclusi cerniere e bottoni			
<i>Se nessuna di queste funzioni è possibile, il paziente riesce a compiere qualche movimento finalizzato con le braccia o le mani?</i>	Si*	No	Non applicabile
* Se sì, si prega di descrivere:			

PUNTEGGIO ARTI SUPERIORI: _____

0 = Normale

1= Sintomi minori in uno o entrambi gli arti che non interferiscono con nessuna delle funzioni elencate

2= Interessamento di uno o entrambi gli arti che interferisce ma non impedisce una delle funzioni elencate

3= Interessamento di uno o entrambi gli arti che impedisce almeno una ma non tutte le funzioni elencate

4= Interessamento di entrambi gli arti superiori che impedisce tutte le funzioni elencate anche se sono possibili movimenti finalizzati

5= Interessamento di entrambi gli arti che impedisce qualsiasi movimento finalizzato

SCALA DI LIMITAZIONE AGLI ARTI INFERIORI			
<i>Il paziente ha qualche sintomo agli arti inferiori quale parestesie, mancanza di sensibilità o debolezza</i>	SI	NO	NON APPLICABILE
<i>Il paziente ha difficoltà a correre o a salire le scale?</i>			
<i>Il paziente ha difficoltà a camminare?</i>			
<i>Il modo di camminare sembra alterato?</i>			
<i>Come si sposta il paziente per fare 10 metri ?</i>			
Senza aiuto			
Con un bastone stampella o appoggiandosi al braccio di qualcuno			
Con due bastoni o stampelle o con un bastone o una stampella appoggiandosi al braccio di qualcuno o a un deambulatore			
Con una carrozzina			
<i>Se usa la carrozzina può stare in piedi e camminare per 1 metro con l'aiuto di una persona?</i>			
<i>Se non riesce a camminare come sopra riesce a compiere qualche movimento finalizzato con le gambe tipo spostarle nel letto?</i>			
<i>Il paziente usa protesi o supporti per la caviglia ?</i>			
Se si segnare destra / sinistra	Destra	Sinistra	

PUNTEGGIO ARTI INFERIORI: _____

0= Il camminare e salire le scale non sono interessati

1= Il camminare /salire le scale o correre sono interessati ma la deambulazione non sembra alterata

2= Cammina autonomamente ma la deambulazione non è normale

3= Necessita di appoggio unilaterale per percorrere 10 metri (bastone, stampella singoli, o si appoggia a un braccio)

4= Necessita di appoggio bilaterale per percorrere 10 metri (bastoni, stampelle, stampelle e appoggio a un braccio o deambulatore)

5= Necessita di carrozzina per percorrere 10 metri ma riesce a stare in piedi e a fare 1 metro con l'aiuto di una persona

6= Confinato alla carrozzina, non riesce a stare in piedi e a fare 1 metro con l'aiuto di una persona ma riesce a compiere qualche movimento finalizzato con gli arti inferiori

7= Confinato alla carrozzina o a letto per la maggior parte del tempo e non riesce a compiere alcun movimento finalizzato con gli arti inferiori

PUNTEGGIO TOTALE= _____

Punteggio globale = punteggio degli arti superiori (range 0-5) + punteggio degli arti inferiori scale (range 0-7);

[range: da 0 (nessuna limitazione) a 12 (massima limitazione)]

Vi sono altre malattie oltre alla neuropatia periferica che alterano le funzioni descritte Si No

3) SCALA DI RANKIN MODIFICATA

La Scala di Rankin è uno strumento di valutazione in 5 punti che categorizza i pazienti in base alla loro capacità di effettuare attività precedentemente svolte e la loro richiesta eventuale di assistenza. La sua forma modificata usa una scala a 6 punti (0 - 5), contemplando anche i pazienti con assenza di sintomi.

GRADO	DESCRIZIONE
0	NESSUN SINTOMO
1	NESSUNA DISABILITA' Sintomi di grado lieve, è in grado di eseguire tutte le attività abituali
2	DISABILITA' DI GRADO LIEVE Incapace di eseguire tutte le attività, ma in grado di seguire i propri affari senza assistenza
3	DISABILITA' DI GRADO MODERATO Richiede un certo aiuto, ma è in grado di camminare senza assistenza
4	DISABILITA' DI GRADO DISCRETO Incapace di camminare e di attendere alla cura di sé senza assistenza
5	DISABILITA' DI GRADO GRAVE Confinato a letto, incontinente, richiede costante assistenza