Riunione Congiunta SIN-SNO Triregionale
Torino, 7-8 ottobre 2016

TERAPIA delle NEUROPATIE ACUTE

Dott. Bruno Ferrero
SCDU Neurologia 2 – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Dott.ssa A. Di Liberto
SCDU Neurologia AOU San Luigi Orbassano

Di cosa parliamo…

Ciò che la letteratura dice….e…

Ciò che in pratica si fa nella gestione delle polineuropatie acute!!!

Warning:

1. **polineuropatia acuta non è sinonimo di Sindrome di Guillain Barrè (anche se ricorre il centenario!!!)**
2. **Il limite temporale di <4 settimane per raggiungere il nadir del peggioramento richiesto per la diagnosi di polineuropatia acuta è una scelta epidemiologica**
3. **……..**

Eziologia delle polineuropatie acute

1.Forme disimmuni:

a) Spettro della Sindrome di Guillain-Barrè (>90% dei casi):

- AIDP
- AMAN
- AMSAN

} concetto di nodopatie / paranodopatie

- MFS
- GBS sensitiva-atassica
- neuropatia pandisautonomica acuta
- sindromi overlap (GBS/MFS)
- associate a malattie autoimmuni (LES, PAN: vasculiti)

b) a-CIDP: sono il 16% delle CIDP (e il 5% delle SGB!!!)

2. Forme associate a malattie sistemiche

-Porfiria acuta intermittente (dolori addominali e alterazioni psichiche, epilessia; ricorrente, specie da farmaci; neuropatia sensitivo-motoria ma anche con disfagia e dispnea, tachicardia; liquor nn)

-Difterite (disfagia/rinolalia, deficit accomodazione visiva e dopo 5-8 settimane polineuropatia SM con eventuale insufficienza respiratoria; >proteinorrachia; demielinizzazione radici spinali e gangli, non del nervo)

-Paraneoplastiche (tumore noto o no; più frequenti le forme subacute)

-Critical illness polyneuropathy (>subacuta; motoria assonale reversibile, senza deficit nervi cranici o disautonomie; liquor nn)

3. Forme tossiche:

-TOCP (triortocresifosfato: sempre con effetti colinergici),

-Tallio (dolore addominale, dolore acrale, interessa anche i nn cranici, perdita capelli; >proteinorrachia),

-Duodopa duodenale (più frequente forme subacute/croniche; assonale sensitiva da deficit B12)

ATTENZIONE: d.d. con mieliti, poliomielite, miastenia, paralisi periodiche….

SINDROME DI GUILLAIN-BARRE'

Epidemiologia:

-incidenza 0,6-4/100.000 (picco bimodale in adolescenza e >60 aa; M/F 1,5:1);

-mortalità 5%; morbilità 25% in NIMV o IMV; 20% rimangono disabili.

-nel 75% associato a infezioni (CMV ->IgMGM2-, EBV, Micoplasma Pneumoniae, Hemophilus Influenzae, Campylobacter jejuni) occorse 1-3 settimane prima.

-Ricorrenza <3%.

-Più gravi in acuto le AIDP, più invalidanti e con più lento recupero le AMAN/AMSAN, soprattutto se precedute da diarrea

Clinica e decorso: debolezza ascendente, areflessia e modesti segni sensitivi che raggiungono l'apice in < 4 settimane (in genere <2 settimane); diagnosi a volte non semplice: criteri di Asbury 1990 (clinica, anamnesi, decorso; EMG ; dissociazione albumino-citologica). NB: EMG è importante specie se alterazioni in aree non affette clinicamente; tecniche non routinarie in fasi acute: stimolazione radicolare elettrica.

Forme pediatriche: c'è più spesso dolore, l'intervallo tra inizio dei sintomi e nadir è più breve e c'è una maggior incidenza di sintomi bulbari; recupero migliore.

Anziano: più grave con maggior facilità di disabilità residua perché più lenta e incompleta è la rimielinizzazione; mortalità maggiore per le comorbilità (9% vs 2%)

Predittori di prognosi nella SGB (da vari studi):

a) per disabilità a 6 mesi:

-Hughes Functional Grading Scale: HFGS ≥3 all'ingresso o al nadir

(0:sano; 1:corre; 2: deambula da solo per almeno 5 m ma non corre; 3:deambulazione 5 m con aiuto; 4:confinato carrozzina/letto; 5: ventilato totale/parziale; 6:morte).

-Score MRC composto: c-MRC score <30

(somma di MRC 0-5 da 6 muscoli bilat: abduttore spalla, flessore gomito, estensore polso, flessore coscia, estensore ginocchio, flessione piede: range 0-60)

-Diarrea e/o C.Jejuni;

-Età >60 aa

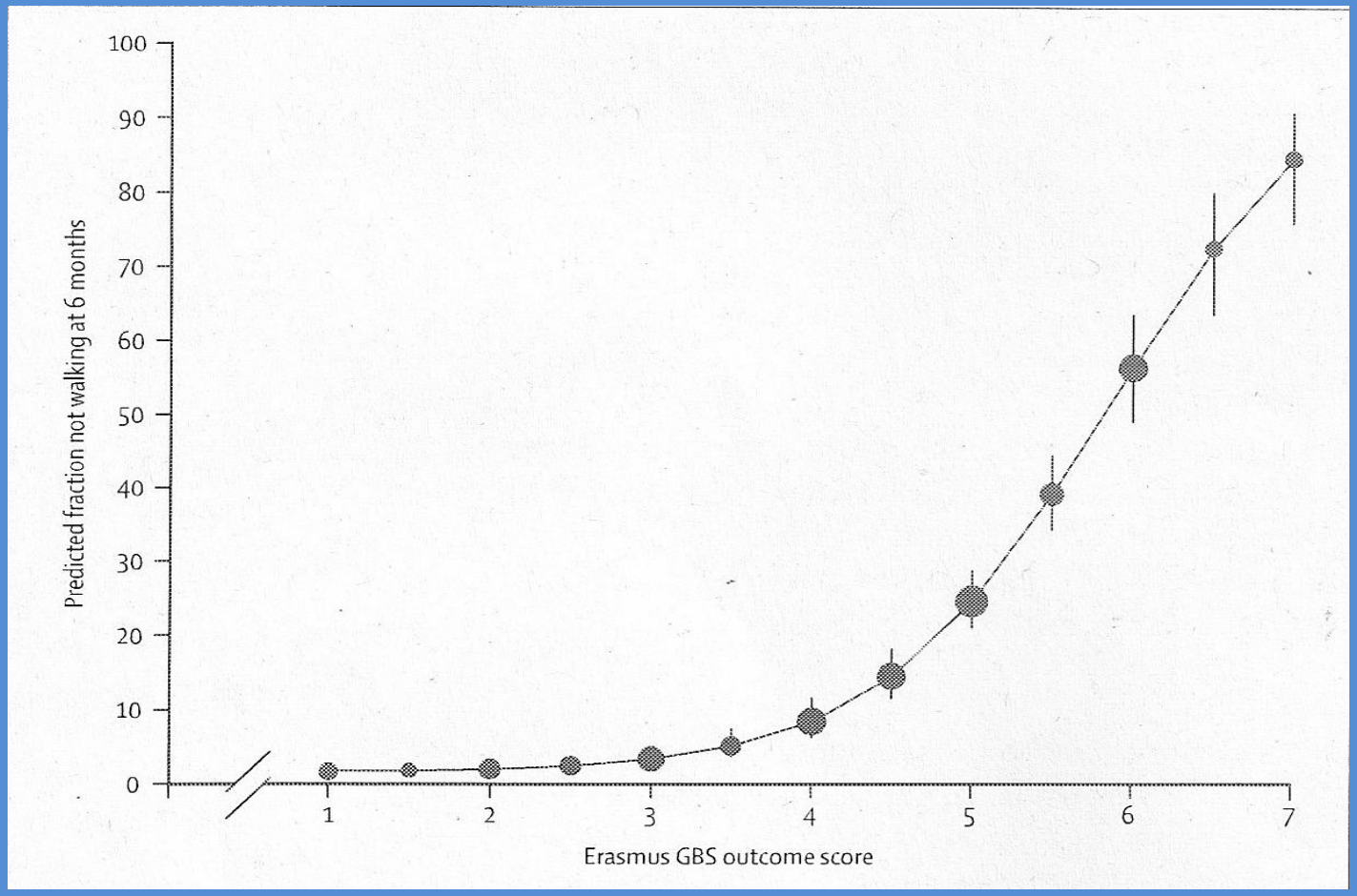
b) per ventilazione meccanica: breve intervallo (<7gg) tra inizio dei sintomi e il ricovero, rapido peggioramento, ptosi del capo, presenza di disfunzione facio/bulbare, basso c-MRC score al nadir, disautonomia (nei bambini); VC<60%; AIDP > di AMAN/AMSAN; p/d-CMAP dello SPE <50%.

SCORE PROGNOSTICO (EGOS: Erasmus GBS Outcome Score): valuta 3 fattori

- **età (0 se <40 aa; 0,5 se 41-60; 1 se >60),**
- **diarrea (0 o 1)**
- **HFGS a 2 settimane (o a 1 settimana utilizzando c-MRC score)**

Punteggio finale da 1 a 7: questo correla esponenzialmente con la % di disabilità (intesa come HFGS ≥3 a 6 mesi): utilizzo per approcci terapeutici più precoci e più aggressivi nei pazienti con EGOS >5 (*TIME IS NERVE!*)

EGOS



Utilizzabile ad es. per un inquadramento precoce di pazienti con malattia più severa da avviare eventualmente ad un secondo ciclo di IVIg

Quando sospettare che non si tratti di SGB

Sintomi/segni associati non tipici per SGB: esordio dopo faringite con crup (pseudomembrane) in persone non vaccinate per difterite; alterazioni cutanee; perdita di capelli; crisi di dolore addominale, crisi comiziali, urine che imbruniscono alla luce, alterazioni psichiche (attenzione a encefalite di Bickerstaff-overlap GQ1b); neoplasie note, …

Decorso non tipico per SGB: peggioramento lieve ma progressivo; nadir >4 settimane; >3 ricadute…

Esami non proprio tipici per SGB: ac. delta-aminolevulinico e porfobilinigeno su urine…

Elettromiografia: segni molto precoci di demielinizzazione (>latenza onde F, cronodispersione distale, parziale blocco di conduzione, Blink reflex alterato) con risparmio del SAP del surale: nella SGB in genere non sono precocissimi perchè la demielinizzazione è inizialmente molto prossimale a livello radicolare…

Liquor: presenza di mononucleati ma soprattutto polimorfonucleati

(NB: nella SGB la dissociazione non è precoce e si trova nei 2/3 dei pazienti)

…ma soprattutto ATTENZIONE alla diagnosi differenziale fra GBS e a-CIDP

pensare che si tratti di a-CIDP e non di SGB:

- Se ≥3 recidive
- progressione/deterioramento a >8 settimane dall'esordio
- progressione lenta e non molto grave (pz deambula)
- Poco interessamento nervi cranici
- Nessuna compromissione respiratoria
- Si documentano precoci alterazioni demielinizzanti all'EMG

Se si tratta di a-CIDP: corticosteroidi !!!

Terapia della Sindrome di Guillain- Barrè

La prima terapia è….la diagnosi

La seconda terapia è…..capire la patogenesi

Richiami patogenetici della SGB

E' una polineuropatia immuno-mediata: depositi di complemento, Ig, infiltrati di macrofagi sul nervo, e nel sangue in certa percentuale si trovano Ab antigangliosidi, citochine infiammatorie e linfociti T attivati disregolati: è quindi un immunità cellulo-anticorpo mediata ma il peso dei singoli fattori è diverso a seconda dei sottotipi di SGB (e questo è un gap di molti studi di terapia nella SGB) . Aumento di Th1 e Th17 nel sangue e di citochine dei T_{eff} (IFN-γ, IL-17, IL-22) nel CSF, e riduzione di T_{reg} ($CD4^+Foxp3^+$): >AIDP

Mimetismo molecolare fra epitopi virali o batterici (Campilobacter Jejuni), ma anche di *melanoma (*>nelle CIDP), con gangliosidi quali GM_1 (>assone nervo motore, meno presenti nelle radici dorsali) e GQ_{1b} (>mielina n. oculomotori): devono essere sufficientemente similari ma anche sufficientemente dissimili per scatenare una risposta immune.

Ab anti gangliosidi (80% nelle AMAN e AMSAN; 90% nella MFS ma IgG-GQ_{1b}: si legano a livello delle regioni paranodali dei nervi oculomotori): mediano un danno complemento-mediato (>AMAN e MFS).

Infiltrati infiammatori perivascolari e endoneurali nei nervi, radici e plessi, con **demielinizzazione** segmentaria in aree ove si evidenziano macrofagi e linfociti.

AMAN può essere correlata ad un'acuta e massiva **demielinizzazione a livello nodale**-mielina non compatta (come nell'EAN: animali immunizzati con alte dosi di antigeni mielinici) o ad un primitivo **danno assonale** mediato da macrofagi: nel primo caso avremo all'EMG un falso danno assonale dovuto solo ad un blocco di conduzione con possibile rapido miglioramento EMG senza cronodispersione; nel secondo caso avremo segni di denervazione all'EMG

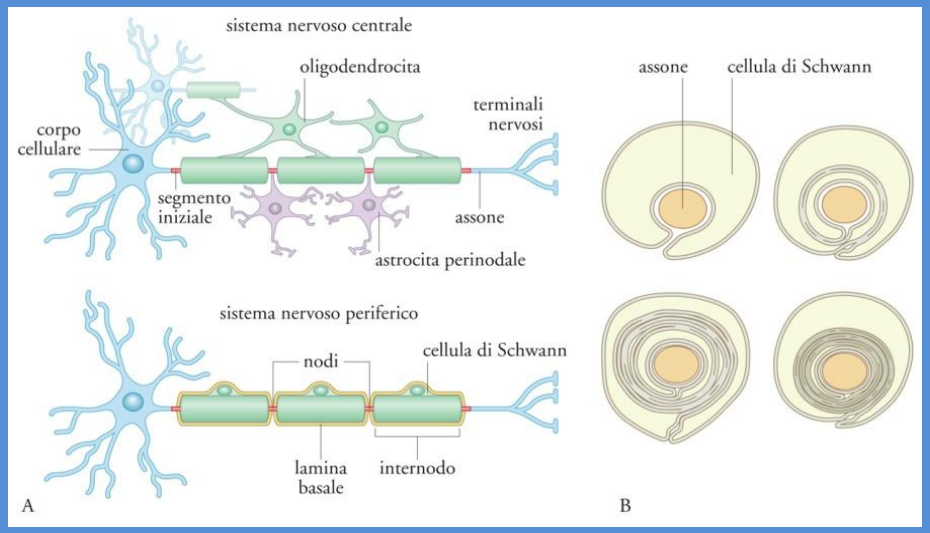
STUDI SU ANIMALE:

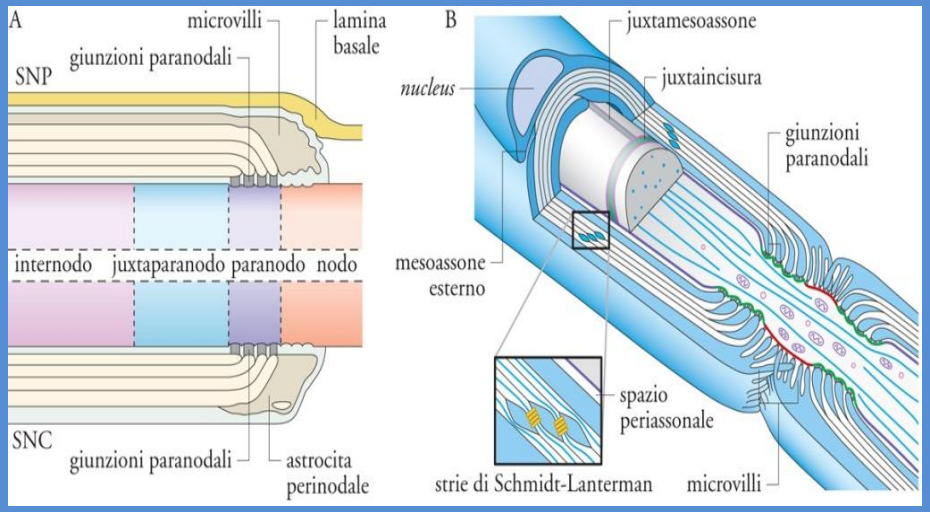
-**EAN** (neurite sperimentale autoimmune: cloni T autoreattivi verso PMP22, P0,P2): simile a AIDP

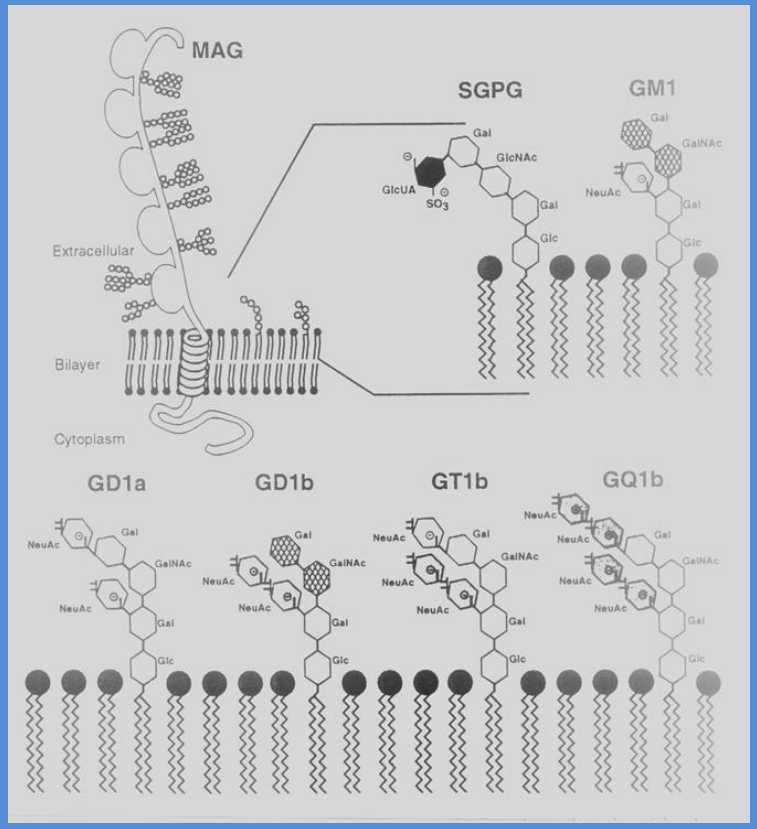
-**trasferimento passivo** di malattia con siero di pazienti (o anche solo di linfociti): anche forme tipo AMAN

-**iniezioni intraneurali** di siero di pazienti

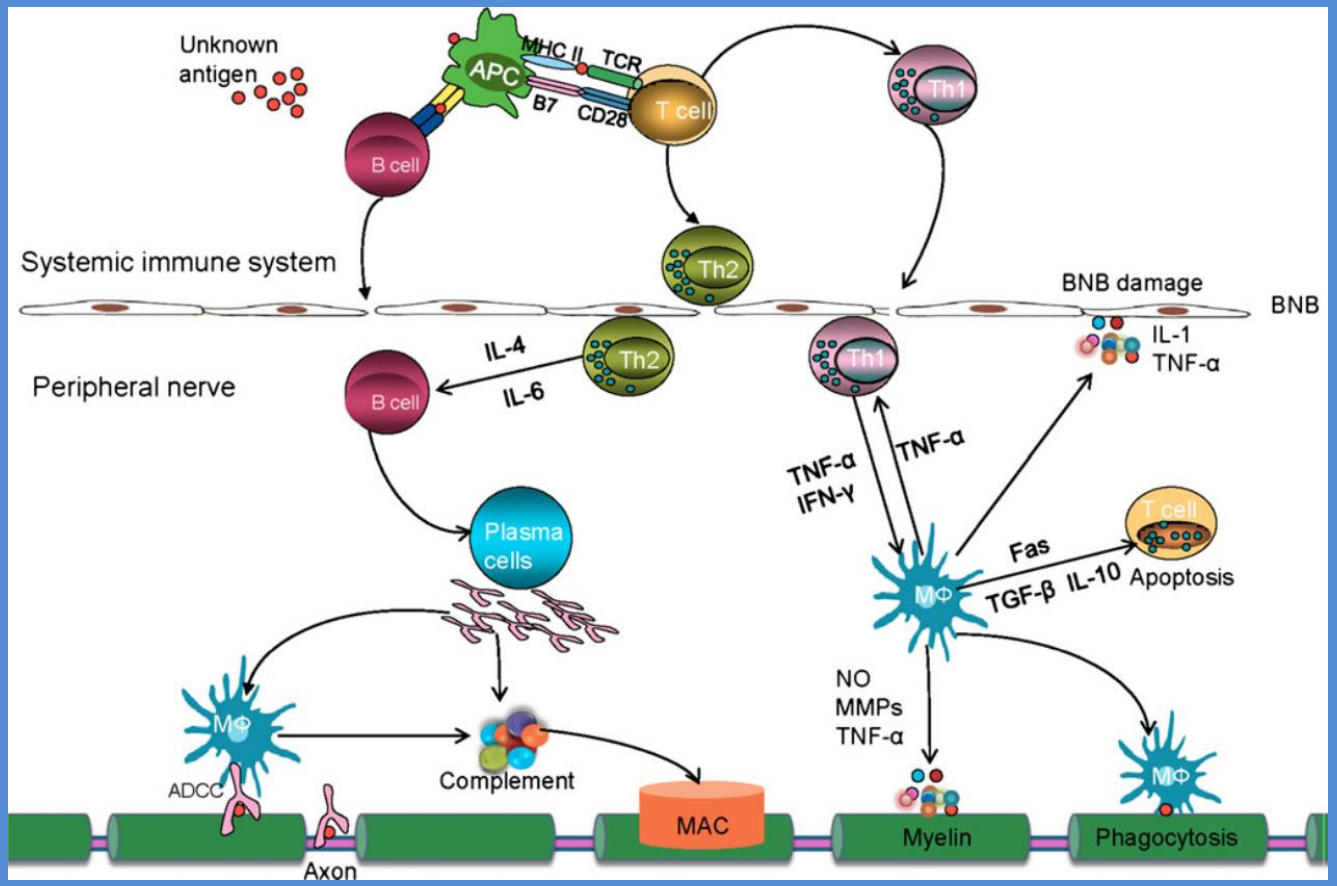
…quindi molteplici sono le strutture del nervo coinvolte nel processo patologico…







…come pure molteplici sono gli attori del sistema immunitario coinvolti…



…ne deriva che quindi ogni tappa dell'attivazione autoimmunitaria può risultare un potenziale bersaglio di una qualche terapia

APPROCCI TERAPEUTICI NELLA SGB

Fondamentali sono gli studi RC degli anni '80-'90 in Francia e Paesi Bassi: PEX, PEX vs IVIg (con o senza corticosteroidi).

Terapie di accertata efficacia per pz con GBS gravi (HFGS ≥3) da effettuarsi se possibile <2 settimane da inizio (max 1 mese)

- **PLASMAFERESI: 5 PEX in 2 settimane (solo 2 PEX nei pazienti HFGS ≤2)**
- **IVIg: 2 g/Kg peso refratte in 3-5 gg.**

CORTICOSTEROIDI: non servono, anzi possono far peggiorare (upregolano la pompa Na^+/K^+ ATPasi con iperplarizzazione e riduzione del fattore sicurezza; riducono lo scavenger autoanticorpale macrofago-mediato rallentando la rimielinizzazione) ….

e quindi NON VANNO DATI: questo vale per le AMAN/AMSAN, ma mancano dati conclusivi su alcune forme di AIDP (essendo la patogenesi diversa)

Altri approcci:

- **NIMV (o invasiva)**
- **nursing, FKT, profilassi per TVP; controllo del dolore (no oppiacei)**
- **monitoraggio (7 gg?) per disautonomia (fattori di rischio)**
- **correggere l'iponatriemia (non da IVIg) che aumenta mortalità**

Plasmaferesi

PLASMA EXCHANGE (PEX): studi RC gruppo cooperativo francese 1985-87 e poi due studi di confronto con IVIg (1992-1997): 5 PEX in 14 gg con scambio di 250 mL/Kg di peso corporeo totale.

Tecnica (separazione per centrifugazione della parte corpuscolata con aliquote di 100-300 cc sangue; estrazione finale di 2-2,5 L di plasma; reinfusione di albumina al 5% o plasma). Procedura ripetuta 2-6 volte con processazione totale di 10-20 L di plasma (200-300 mL/Kg di peso).

Da iniziare quanto prima (non più efficace dopo 30 gg); frequenza: a gg alterni se possibile per la cinetica di spiazzamento Ab da nervo

Meccanismo d'azione: rimuovono le Ig, citochine e complemento

Effetti avversi:: scompenso cardiaco (grandi anziani >75 aa), infezioni , allergie da plasma, ipotensione…

Warning: Attenzione alla PAO del paziente

Monitorizzare: Ca^{+}, fibrinogeno, ATIII, PT/PTT e dosaggio di Ig

Tecniche di aferesi diverse

Non validate da studi RC, ma diversi studi di medie dimensioni ne hanno dimostrato l'efficacia (pare non inferiore a PEX).

PLASMAFERESI A DOPPIA FILTRAZIONE: si usa un filtro etilen-vinilico con pori di 30 nm capace di trattenere macromolecole >10 KD (clearance albumina 20%, IgG 30%, IgM 80%): depaupera meno albumina, ma rimuove anche meno IgG della PEX

PLASMAFERESI CON IMMUNOASSORBIMENTO: soprattutto con colonne con triptofano; molto selettive per IgG (pregio?) per cui non serve albumina (costi equivalenti). ATTENZIONE: sospendere gli ACE inibitori

Da riservarsi a casi particolari (disturbi coagulativi)

Costi ammortizzati dal risparmio di albumina

IVIg

Studi RC olandese PEX vs IVIg 1992/1997: IgG policlonali (migliaia donatori: quindi ampio repertorio anti-idiotipico)

Dosaggio **2 g/kg di peso** (per trasposizione dei dosaggi usati nelle immunodeficienze congenite ove il nadir è a 3 gg dalle IVIg con emivita 18-32 gg) in totale **frazionate in 2-5 gg** (non superare dosaggio max giornaliero di 35-40 g)

Effetti avversi (30% in totale, seri 10%):
- allergie (cambiare preparato),
- IRA: >nelle formulazioni stabilizzate con zuccheri (dati contrastanti)
- picchi ipertensivi (>in anziani)
- meningite asettica,
- cefalea (rallentare e non fredde),
- trombosi venosa profonda (specie se usate >35-40 g/die)

MECCANISMI D'AZIONE:

- aumentano la clearance di IgG autoreattive
- riducono l'attivazione macrofagica (saturando i loro recettori per le Ig)
- contengono citochine antinfiammatorie (down-regolano la mielinotossicità)
- stimolano l'espansione dei cloni T_{reg} inibendo quella dei T_{eff} (soprattutto Th17), riducendo la produzione delle loro citochine (IL-17, IL-22; GM-CSF): queste azioni su T_{eff} e T_{reg} è IL-10 mediata. Meccanismo principale per AIDP
- inibiscono la differenziazione di CD4+CD45+ (naive) in Th1 e Th17
- modulano la maturazione, funzione e produzione di citochine da parte delle cellule dendritiche (APC) che agiscono promuovendo l'espansione dei T_{reg} via prostaglandinica PGE2
- inibiscono l'attivazione e proliferazione dei linfociti B (tramite induzione di anergia e apoptosi): questo meccanismo potrebbe essere maggiormente coinvolto nelle forme a tipo AMAN/AMSAN (più Ab-mediate)
- riducono la funzione dei neutrofili (effetto antinfiammatorio)
- Riducono l'attivazione del complemento
- meccanismo idiotipico/antidiotipico (riducendo l'attività degli auto-Ab o aumentando la loro clearance come macroaggregati)

Farmacocinetica delle IgG

Lunga emivita a concentrazioni fisiologiche, a più alte concentrazioni catabolismo accentuato, specie a livello endoteliale (recettore intracellulare che lega le Ig riducendone la distruzione lisosomiale: se tale recettore è saturato non può svolgere più questa funzione).

L'infusione con dose standard di IgG determina un incremento di 5 volte del livello IgG che declina al 50% entro le 72 ore successive (ridistribuzione), ritornando a livelli basali (cinetica di 1 ordine) a 3-4 settimane.

La cinetica può spiegare in parte perché il 10% dei pz con SGB non rispondano: potrebbero necessitare di una dose maggiore o perché eliminano più velocemente le IgG (forse anche riferibile all'entità del danno neuronale: danno maggiore, maggior consumo di IgG) o perché hanno un più alto livello basale di IgG e quindi un catabolismo maggiore.

-Δ-IgG a 2 settimane (IgG a 14 gg -IgG basale): da 2 studi RC IgG vs PEX e IgG con o senza cortisone: altavariabilità interindividuale, ma dividendo in quartili (<400; 400-750; 750-1000;>1000) quelli del 1° quartile rispetto al 4° quartile migliorano più lentamente e hanno un outcome peggiore a 6 mesi.

Sulla base di tali valutazioni sono stati effettuati studi che hanno dimostrato che un'altra infusione di IVgG nei pazienti affetti da SGB non-responder al primo ciclo (soprattutto se il paziente ha una prognosi sfavorevole, quale diarrea, AMAN, Ab-GM1, c-MRC basso) è in grado di migliorare l'outcome.

La seconda infusione (a dosaggio standard) andrebbe fatta il più precocemente possibile (< 30 gg dall'esordio)

Necessità di poter disporre di una griglia di valutazione della probabilità di prognosi sfavorevole (EGOS) e di poterla applicare il prima possibile (nelle MMN è stata dimostrata una correlazione della riposta clinica al livello serico di IgG 5 gg dalla fine dell'infusione)

Ci sono terapia nuove all'orizzonte?...

Da riservarsi ai non-responder alla PEX o IVIg, soprattuto se questi pazienti presentano più fattori prognostici negativi, tenendo conto anche della patogenesi della SGB, distinguendo AIDP da AMAN/AMSAN

Eculizumab (in uso per emoglobinuria parossistica; qualche segnalazione su CIDP, MG e MMN; potenziale uso nelle forme AMAN non responsive): è un inibitore di C5, con blocco del successivo clivaggio, generazione di molecole proinfiammatorie, e successiva riduzione della formazione di MAC

Altri monoclonali con razionale, più per le forme CIDP:

-Natalizumab (previene adesione e transmigrazione dei T linfociti legando l'integrina VLA4 sui linfociti),

-Fingolimod (anti migrazione dei linfociti dai linfonodi che rimangono sequestrati),

-Alentuzumab (anti-CD52: deplezione linfocitaria lunga durata),

-Rituximab o l'umanizzato Occrelizumab (anti-CD20);

-Tofacitinib (inibitore della differenziazione IL2 dipendente dei Th2 e Th17),

-Brodalumab e Inekizumab (Ab anti IL-17).

…e per le altre polineuropatie acute?…

La terapia fondamentale è NON DIMENTICARE CHE ESISTONO !

Ad es:Porfiria acuta intermittente: NIMV, beta-bloccanti, infusione di glucosio (<via biosintetica eme) + piridossina (100 mg x 2); ematina (4 mg/kg/die e.v. per 3-15 gg)

GBS-in vasculite (LES): boli di ciclofosfamide…