

Neuroimmunologia - Key Literature

Review:

- **Goodfellow J.A. and Willison H.J., 2018:** Gangliosides and Autoimmune Peripheral Nerve Diseases. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.12.010>

"... La Review descrive gli aspetti immunologici, di patologia e clinici rispetto alle malattie del nervo periferico legati alla conoscenza sempre più ampia della biologia dei ganglioside del Sistema Nervoso periferico."

- **Delmont E. and Willison H., 2015:** Diagnostic Utility of Auto Antibodies in Inflammatory Nerve Disorders. *J. of Neuromuscular Diseases*, **2**: 107-112

"... L'identificazione degli autoanticorpi che fanno capo a un fenotipo clinico non solo permette di migliorare la classificazione, ma fornisce anche una migliore comprensione della fisiopatologia delle neuropatie infiammatorie e del potenziale degli interventi terapeutici."

- **Bourque P. R. et al., 2015:** Autoimmune peripheral neuropathies. *Clinica Chimica Acta*, **449**: 37-42

"... i test per gli autoanticorpi aiutano a confermare una diagnosi, forniscono un inquadramento prognostico e possono guidare una terapia specifica."

- **Dalakas M. C., 2015:** Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochim Biophys Acta*, **1852(4)**: 658-666

"... nelle neuropatie periferiche autoimmuni l'autoimmunità è mediata da autoanticorpi che sono diretti contro antigeni mielinici ..."

- **Willison H. J. and Yuki N., 2002:** Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*; **125**: 2591-2625

"... Questa review illustra il progresso del ruolo degli anticorpi anti-glicolipidi nelle neuropatie dalla loro identificazione storica e attraverso le più recenti scoperte che tracciano il loro rapporto con i sottotipi della sindrome di Guillain-Barré."

Linee Guida:

- **Joint Task Force of the EFNS and the PNS; 2010:** European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of **paraproteinemic demyelinating neuropathies**. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst*, **15(3)**: 185-195

"... Lo screening per gli anticorpi anti-MAG è raccomandato per tutti i pazienti con un neuropatia paraproteinemica demielinizzante."

- **Joint Task Force of the EFNS and the PNS; 2010:** European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of **multifocal motor neuropathy**. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. J Peripher Nerv Syst **15(4)**: 295-301

"... il test per anti-ganglioside **GM1** è raccomandato (livello A di raccomandazione) e rappresenta una buona prassi nei pazienti con MMN."

Neuropatie Acute

1. GBS

Sindrome di Guillain-Barré

Out-line: la sindrome di Guillain-Barré (GBS) è la più comune e severa neuropatia acuta paralizzante. Sotto il termine generico di GBS ci sono diverse varianti riconoscibili con distinte Caratteristiche cliniche e patologiche . La scelta ottimale per il trattamento sono le immunoglobuline endovena (IVIg) o lo scambio di plasma. La presenza di anticorpi anti-gangliosidi può definire sottoinsiemi all'interno di un grande gruppo di neuropatie idiopatiche. La presenza di livelli aumentati di anticorpi anti-gangliosidi rappresenta quindi una misura diagnostica aggiuntiva.

- **Willison H. J. and Goodfellow J. A., 2016:** GBS100: Celebrating a century of progress in Guillain-Barré Syndrome (1916-2016). <http://eprints.gla.ac.uk/136380/1/136380.pdf>
- **Willison H. J., Jacobs B.C. and van Doorn P. A., 2016:** Guillain-Barré Syndrome. Lancet; **29**: 1-11
- **Ishii J. et al., 2016:** Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. J Neurol Sci, **364**: 59-64
- **Van den Berg B. et al., 2014:** Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature Rev Neurol, **10**: 469-479
- **Kuwabara S. and Yuki N., 2013:** Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol, **12**: 1180-1188
- **Winer J. B., 2014:** An Update in Guillain-Barré Syndrome, Autoimmune Dis., **2014**: Article ID 793024
- **van Doorn P. A., 2013:** Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). Presse Med, **42**: e191-e201
- **Jacobs B. C. et al., 1997:** Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry **62(6)**: 641-643

Neuropatie Croniche

2. MMN

Multifocal Motor Neuroathy

Outline: la MMN (neuropatia motoria multifocale) è una neuropatia immuno-mediata ed è spesso associata ad anticorpi IgM anti-**GM1**. Altri anticorpi quali **GD1b** e / o **GM2** possono cross-reagire con GM1 (Cats E et al., 2010). Elevati livelli di anticorpi anti-GM1 rappresentano una raccomandazione di livello A come criterio di supporto diagnostico per MMN (linee guida EFNS / PNS sulla gestione di MMN, 2006) ”.

- **Martinez-Thompson J.M. et al., 2018:** Composite Ganglioside Autoantibodies and Immune Treatment Response in MMN and MADSAM; DOI [10.1002/mus.26051](https://doi.org/10.1002/mus.26051)
- **Leger J.-M. et al., 2015:** The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and up-date on current management options. Ther Adv Neurol Disord; **8**(3); 109-122

“... I meccanismi alla base della MMN sembrano essere molto specifici, soprattutto a causa della presenza di Anticorpi IgM anti-GM1 e della marcata risposta alle immunoglobuline endovena.”

- **Lawson V. H. and Arnold W. D., 2014:** Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Neuropsychiatric Dis Treat, **10**; 567-576

“... Evidenze sierologiche degli anticorpi anti-GM1 e dei risultati elettro-diagnostici del blocco di della conduzione sono indizi utili per la diagnosi di MMN.”

- **Nobile-Orazio E. and Gallia F., 2013:** Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. Drugs, **73**(5):397-406

“La neuropatia motoria multifocale (MMN) è essenzialmente una mononeuropatia multipla motoria caratterizzata da presenza di blocco di conduzione motoria, ma non sui nervi sensoriali, con presenza di alti livelli di anticorpi Anti-GM1.”

- **Cats E. et al., 2010:** Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 with clinical features. Neurology **30**; 75(22): 1961-1967

“... gli anticorpi anti-gangliosidi IgM sono associati alla gravità e alle caratteristiche cliniche.”

3. CANOMAD:

Chronic Ataxic Neuroathy Ophthalmoplegia Monoclonal M-protein cold Agglutinins Disialosyl-Antibodies

Out-line: Willison H J et al. (2001) descrivono evidenze, sintomi e risultati di laboratorio di 18 persone con sindrome CANOMAD. Questa è la più grande serie di casi riportati finora. Il fenotipo CANOMAD è associato con anticorpi anti-disialosilici (**GQ1b** e **GD1b**) IgM.

- **Krenn M et al., 2014:** CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). BMJ Case Rep doi:101136
- **Leger J. M. et al., 2009:** Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. Bull Acad Natl Med 193(5): 1110-1111
- **Willison H. J. et al., 2001:** The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with disialosyl IgM antibodies. Brain, **124**, 1968-1977

4. Neuropatie Paraproteinemiche e Neuropatie con anticorpi anti-MAG

Out-line: in un'elevata percentuale di pazienti (> 70%; Kuijf M et al., 2009) con anticorpi IgM-PNP contro MAG si può rilevare utilizzando il test ELISA anti-MAG BÜHLMANN considerato il gold Standard (Pihan M et al., 2012). Inoltre, la quantificazione degli autoanticorpi anti-MAG rappresenta uno importante strumento per la gestione dei pazienti in terapia con Rituximab® (Renaud S et al., 2003) e per la discriminazione di pazienti con Neuropatie MAG da altre neuropatie CIDP-simili (Magy L et al., 2015).

- **Dalakas C. M., 2018:** Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody –mediated neuropathies . Ther Adv Neurol Disord, **11**: 1-2
- **Paludo J and Ansell S M, 2017:** Advances in the understanding of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. **6** (F1000Faculty Rev):2142 (doi: 10.12688/f1000research.12880.1)
- **Pruppers M.H.J., 2017** et al.: 230th ENMC International Workshop. Neuromuscular Disorders, doi: 10.1016/j.nmd.2017.08.001 **renn M et al., 2014:** CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). BMJ Case Rep doi:101136
- **Lunn M. P. T. and Nobile-Orazio E. 2016:** Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies (Review): Cochrane Database of Systematic Reviews; 10: Art. No.: CD002827
- **Vallat J. M. et al., 2016:** Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. Expert Rev Neurother, **16(9)**: 1111-1119
- **Magy L. et al., 2015:** Heterogeneity of Polyneuropathy Associated with anti-MAG Antibodies. J Immunol Res, 2015: 450391
- **Stork A. C. et al., 2014:** Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. J Neuroimmunol, **268(1-2)**: 89-94

"Anticorpi anti-gangliosidi sono stati trovati in 19 (35%) pazienti con polineuropatia e Gammopatia monoclonale IgM (IgM-PNP) in assenza di anticorpi anti-MAG ."

- **Nobile-Orazio E., 2013:** Neuropathy and Monoclonal Gammopathy. Handb. Clin. Neurol. **115**; 443-459

"Una gammopatia monoclonale è presente nel 1-3% della popolazione superiore a 50 anni ... e almeno l'8% dei pazienti è associato ad una neuropatia sintomatica ... "

- **Nobile-Orazio E., et al., 2010:** Up-date on neuropathies associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance (2008-2010). J Peripher Nerv Syst. **15(4)**; 302-306

"Anticorpi anti-MAG erano ridotti nella maggior parte dei pazienti trattati ..."