



NEUROLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN Motol



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Neuromuscular
Diseases (ERN EURO-NMD)

Member
Motol University
Hospital – Czechia

**Poruchy periferního nervového systému
anebo už neplatí přijďte za 3 týdny...**

Diabetická neuropatie

Onemocnění motoneuronu

Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie

Guillain Barré Syndrom

AAN Continuum October 2023 Peripheral nerve and motor neuron disorders

Radim Mazanec
Neuromuskulární centrum
2.LFUK a FN Motol

Liberec
24.4.2024

Setkání primářů Liberec 24.4.2024

Struktura NM prezentací

Diabetická neuropatie (MUDr.V.Potočková, Ph.D.)

Nemoci motorického neuronu (MUDr.D.Baumgartner)

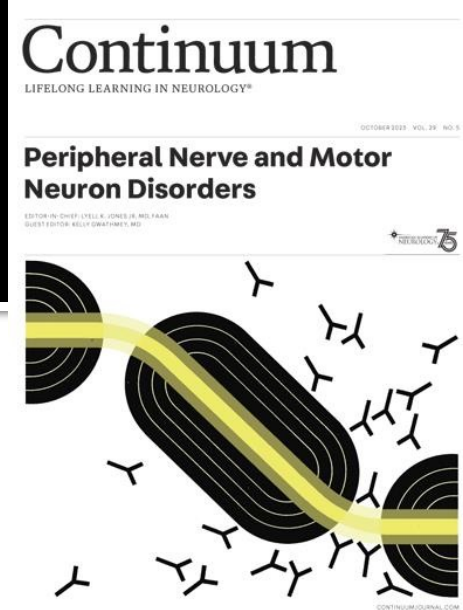
Zánětlivé dysimunitní neuropatie (MUDr.R.Mazanec, Ph.D.)

Akutní

- Guillain Barré Syndrom

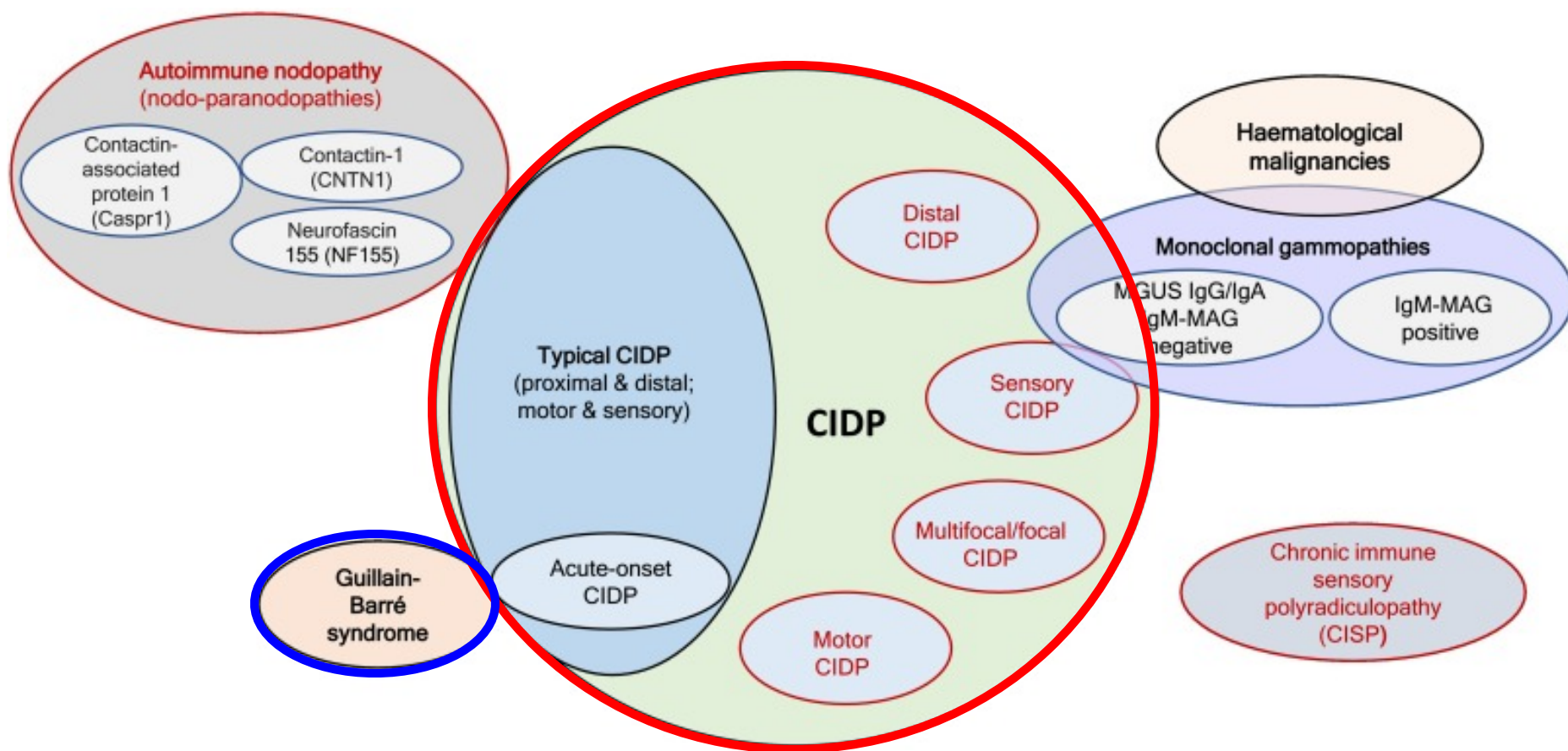
Chronické

- CIDP



Zánětlivé dysimunitní neuropatie

Zánětlivé dysimunitní neuropatie



Reálná data z klinické praxe

- **21%** případů idiopatických neuropatií není včas diagnostikováno jako CIDP (Dyck PJ *et al. Ann Neurol.* 1981;10(3):222– 226., Dimachkie MM, Barohn RJ. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(3):350–366)
- **47%** případů CIDP mělo jinou dg. (Allen JA and Lewis RA. *Neurology.* 2015;85(6):498–504.)
- **38 měsíců** je doba mezi 1.příznakem a diagnózou (ICE study Hughes RA *et al. Lancet Neurol.* 2008; 7(2):136–144)
- **11 měsíců** je doba mezi 1.příznakem a diagnózou (Allen JA and Lewis RA. *Neurology.* 2015;85(6):498–504.)
- **6.8 měsíců** je doba mezi 1.příznakem a diagnózou (Špalek P , Kurča E, Cibulčík F *et al. CeskSlov Neurol N* 2018)

Důsledky „under“ nebo „over“ diagnostiky CIDP

Under (negativní nebo pozdní diagnóza)

- Ireverzibilní axonální ztráta (time is axon)
- Kumulovaná disabilita
- Ztráta schopnosti pracovat
- Trvalé a výrazné zhoršení kvality života

Over (falešně pozitivní diagnóza) – častější u variant CIDP

- Dlouhodobá imunoterapie špatně určené dg.
- Riziko advers events
- Finanční náklady
- Možnost jiné léčby

CIDP

- Prevalence 2.0-8.9 /100 tis - dospělí
< 0.5 /100 tis - děti
- Muži postižení častěji 1.5 – 4 : 1
- Nejčastěji postižená skupina 40-60 let
- Imunitně mediovaná –humorální/buněčná komponenta
- Chybí specifický biomarker – obtížná dg./mimics/
- Relaps remitentní
- Chronicko progresivní
- Léčitelná neuropatie – efekt léčby, pokud je včas

Received: 16 May 2021

Revised: 27 May 2021




















Accepted: 28 May 2021

DOI: 10.1111/jns.12455

RESEARCH REPORT

WILEY

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision

Peter Y. K. Van den Bergh¹  | Pieter A. van Doorn²  | Robert D. M. Hadden³  | Bert Avau⁴  | Patrik Vankrunkelsven⁵  | Jeffrey A. Allen⁶  | Shahram Attarian⁷  | Patricia H. Blomkwist-Markens⁸ | David R. Cornblath⁹  | Filip Eftimov¹⁰  | H. Stephan Goedee¹¹  | Thomas Harbo¹²  | Satoshi Kuwabara¹³  | Richard A. Lewis¹⁴  | Michael P. Lunn¹⁵  | Eduardo Nobile-Orazio¹⁶  | Luis Querol¹⁷  | Yusuf A. Rajabally¹⁸  | Claudia Sommer¹⁹  | Haluk A. Topaloglu²⁰ 

Senzitivita kritérií pro CIDP 81% a možné CIDP 88%
Specificita 97% 86%

Validační studie Rajabally 2022, Doneddu 2022

Diagnostický algoritmus CIDP EAN 2021

- Klinické příznaky
- +
- Elektrodiagnostické testy (EMG)
- +
- Laboratorní metody (podpůrné)

Aktualizace CIDP guideline 2021

Formy CIDP

- Typická CIDP 50-60%
- CIDP varianty

Úroveň diagnostické jistoty

- CIDP
- Možné CIDP

Diagnostická kritéria pro CIDP (EAN 2021)

Typická CIDP

- progresivní (2/3) nebo relaps remitentní průběh
- rozvoj neuropatických symptomů >8 týdnů
- symetrická, proximální a distální slabost končetin
- senzitivní porucha $A\beta > A\delta$ – senzitivní ataxie
- hypo nebo areflexie
- kraniální neuropatie 10-20%

- akutní nástup až 16%

CIDP varianty (EAN 2021)

- **Distální** – distální porucha čítí a slabost DK – DADS- cave IgM anti MAG paraprotein
- **Fokální** - porucha čítí a slabost na 1 končetině -plexopatie
- **Multifokální** - porucha čítí a slabost na >1 končetině – MADSAM Lewis Sumner sy / 6-15% /
- **Motorická** – motorické symptomy bez poruchy čítí – cave MMN – to je asymetrické /4-10%/
- **Senzitivní** – senzitivní symptomy bez poruchy motoriky – cave přechod do typické CIDP až v 70% /4-35%/

EDX kritéria CIDP (EAN 2021)

TABLE 2 Motor nerve conduction criteria

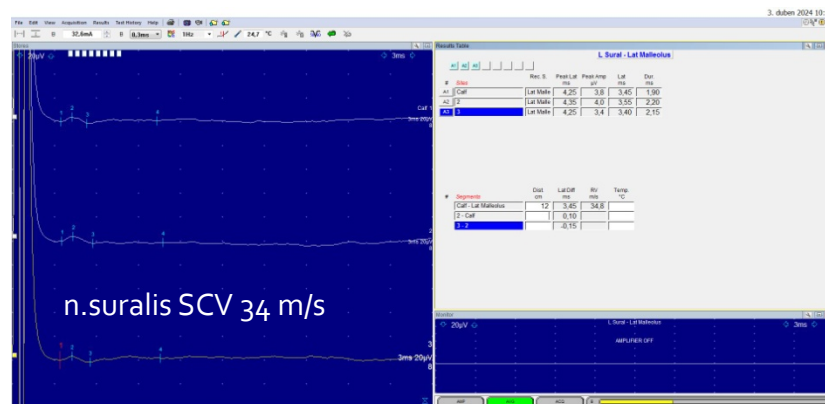
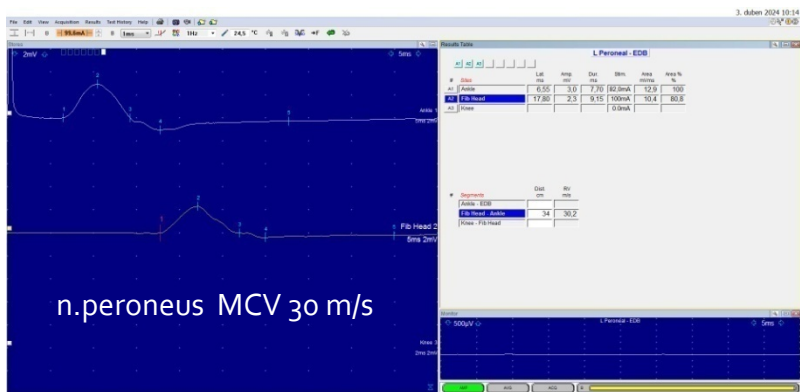
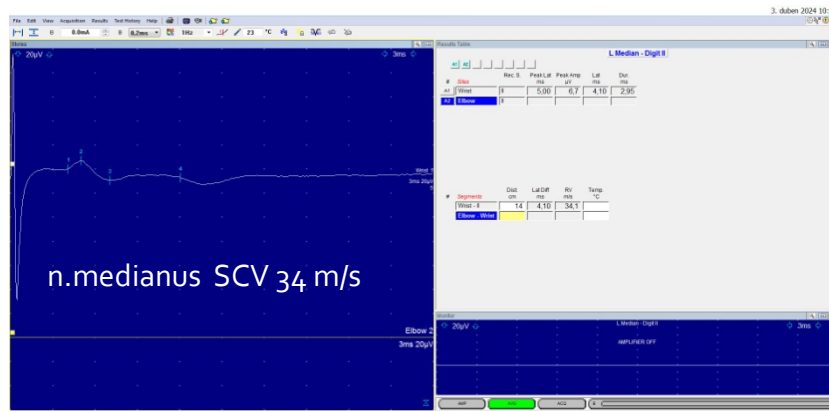
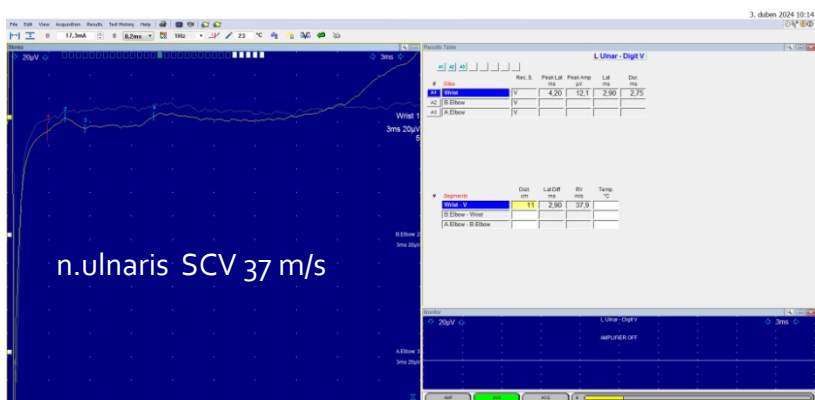
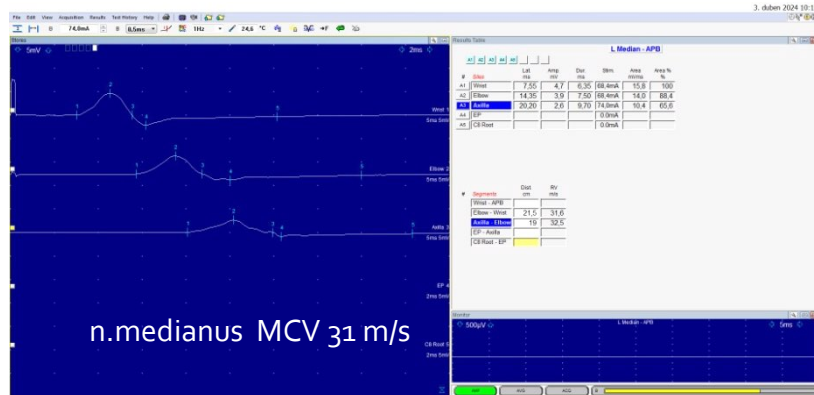
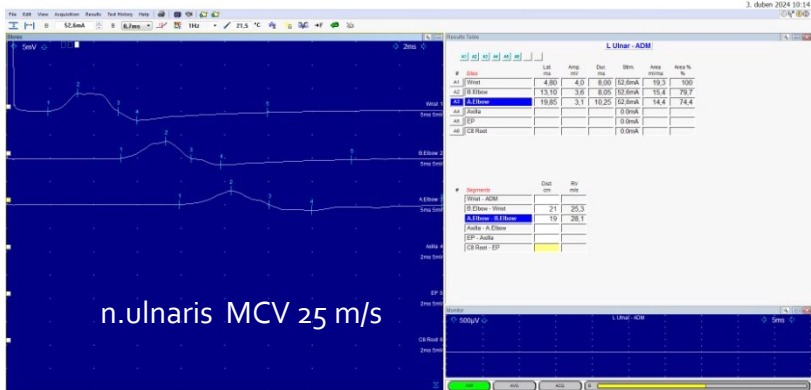
(1) Strongly supportive of demyelination:

At least one of the following:

- (a) Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
- (b) Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or
- (c) Prolongation of F-wave latency $\geq 20\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN), or
- (d) Absence of F-waves in two nerves (if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN) + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or
- (e) Motor conduction block: $\geq 30\%$ reduction of the proximal relative to distal negative peak CMAP amplitude, excluding the tibial nerve, and distal negative peak CMAP amplitude $\geq 20\%$ of LLN in two nerves; or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a except absence of F-waves in ≥ 1 other nerve, or
- (f) Abnormal temporal dispersion: $> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP (at least 100% in the tibial nerve) in ≥ 2 nerves, or
- (g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) prolongation in ≥ 1 nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve
 - (LFF 2 Hz) median > 8.4 ms, ulnar > 9.6 ms, peroneal > 8.8 ms, tibial > 9.2 ms
 - (LFF 5 Hz) median > 8.0 ms, ulnar > 8.6 ms, peroneal > 8.5 ms, tibial > 8.3 ms
 - (LFF 10 Hz) median > 7.8 ms, ulnar > 8.5 ms, peroneal > 8.3 ms, tibial > 8.2 ms
 - (LFF 20 Hz) median > 7.4 ms, ulnar > 7.8 ms, peroneal > 8.1 ms, tibial > 8.0 ms

(2) Weakly supportive of demyelination

As in (1) but in only one nerve.



Podpůrná kritéria CIDP (EAN 2021)

- Likvor – elevace proteinu 42-77%, vyločit CIDP mimics- infekce, atyp.celulizace (>0.6g/l nad 50 let)
- MRI-možná CIDP-enhancement/enlargement při sekvencích T2W, Dixon/STIR – vyloučit jiné dg
- Sonografie – možná CIDP- CSA medianus,plexus
- Nervová biopsie-rezistence na léčbu, kromě kliniky chybí další pozitivní nález např.EDX, labor, MRI
- Odpověď na léčbu hodnocení klinimetry I-RODS, INCAT, MRC, vigorimetr, NIS

Dif.dg.CIDP EAN 2021

RED FLAGS THAT SUGGEST ANOTHER DIAGNOSIS					
	TYPICAL CIDP	DISTAL CIDP	MULTIFOCAL/FOCAL CIDP	MOTOR CIDP	SENSORY CIDP
CLINICAL		Family history ↓ CMT, ATTRv? ↓ Autonomic features, pain ↓ ATTRv neuropathy, diabetic neuropathy? ↓ Subacute, low frequency tremor, marked ataxia, distal predominance ↓ autoimmune nodopathy phenotype?	Pain ↓ diabetic radiculo-plexopathy, neuralgic amyotrophy? ↓ Normal sensation ↓ multifocal motor neuropathy? ↓ Focal: only 1 nerve in 1 limb ↓ nerve entrapment/tumour? ↓ Family history ↓ HNPP?	Dyspnea, dysarthria, dysphagia ↓ motor neuron disease, myasthenia? ↓ Family history ↓ hereditary motor neuropathies (fALS, dHMN, SMA)? ↓ Prominent asymmetry at onset ↓ multifocal motor neuropathy?	idiopathic sensory axonal neuropathy? ↓ Family history ↓ hereditary sensory neuropathy?
LABORATORY	Fasting blood glucose or HbA1c elevated ↓ diabetic neuropathy? ↓ IgM monoclonal gammopathy ↓ anti-MAG neuropathy? ↓ IgA or IgG monoclonal gammopathy ↓ multiple myeloma, AL amyloidosis, POEMS syndrome?		ANA/ANCA + ↓ vasculitis neuropathy?	Elevated serum CK level ↓ inflammatory myopathy?	Fasting blood glucose or HbA1c elevated ↓ diabetic neuropathy? ↓ Low vitamin B12 level, chemotherapy ↓ sensory neuronopathy? ↓ IgM monoclonal gammopathy ↓ anti-MAG neuropathy? ↓ Normal motor and sensory conduction ↓ chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP)?

FLOWCHART 2 Red flags that suggest another diagnosis than CIDP and CIDP variants (Table 4). ATTRv, amyloid TTR variant; dHMN, distal hereditary motor neuropathies; SMA, spinal muscular atrophy

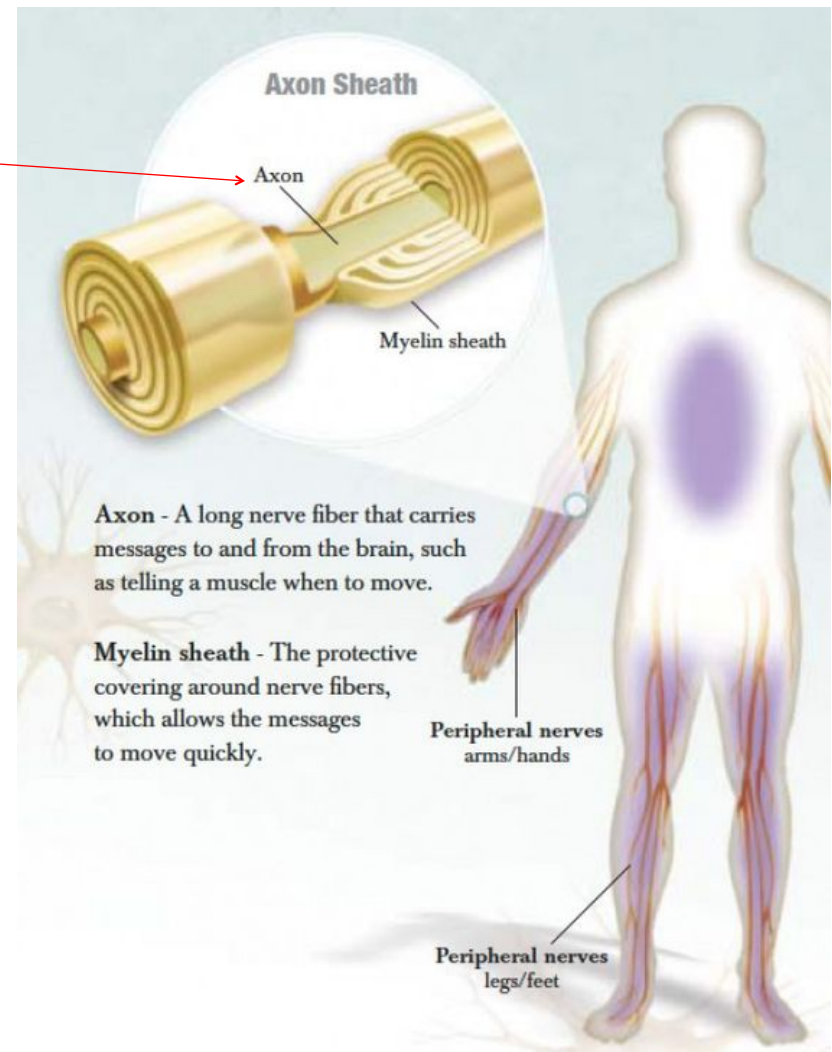
Léčba CIDP



Setkání primářů Liberec 24.4.2024

Cíle časné léčby CIDP „Time is axon“

- Zabránit axonální ztrátě a neurodegeneraci
- U progresivní formy prevence ireverzibilní léze nervu a invalidity
- U remitující formy zabránit relapsům a modifikovat přirozený průběh nemoci



Léčba CIDP

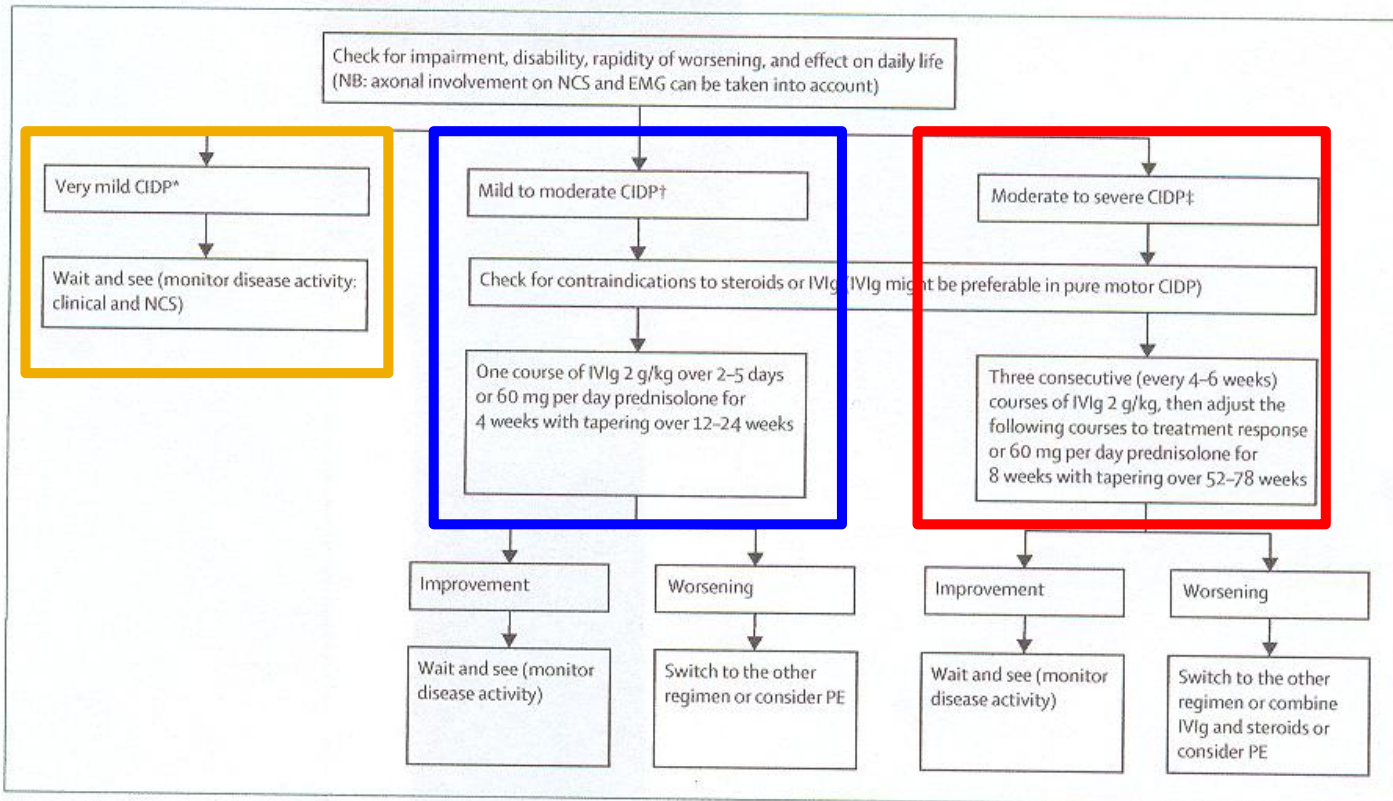


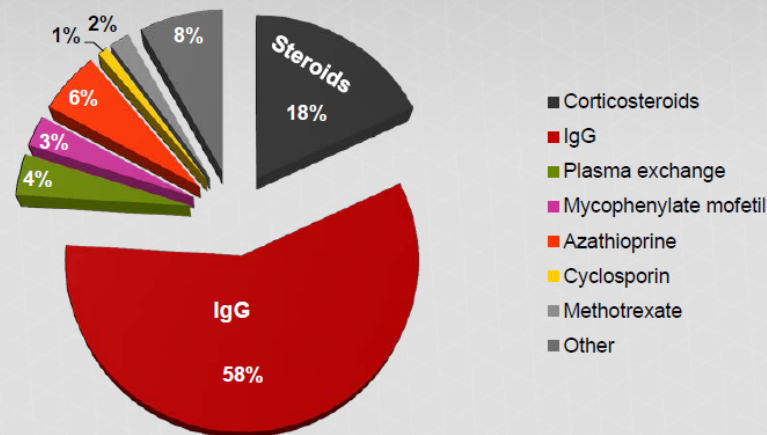
Figure 4: Proposed algorithm for CIDP treatment

At any step, if treatment fails, consider the following diagnoses: POEMS syndrome, lymphoma, amyloidosis, or sarcoidosis. If the patient still worsens under treatment or needs constant treatment maintenance, consider adding an immunosuppressant. CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. EMG=electromyography. IVIg=intravenous immunoglobulin. NCS=nerve conduction studies. PE=plasma exchange. POEMS=polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes. *Almost no impairment and disability, and no effect on daily life, no axon loss. †Mild to moderate impairment and disability, no serious effect on daily life (the patient can work or has near normal social life). ‡Moderate to severe impairment or disability, clear effect on daily life, active axon loss.

Cochrane a léčba CIDP

Treatment options for CIDP

- In 2010, immunoglobulin (IgG) therapy was the most common treatment used for treatment of CIDP in the United States¹



- Immunoglobulins are a common treatment for CIDP:
 - Easy to use
 - Effectiveness shown in clinical trials

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, IgG: immunoglobulin G

1. Koski CL, *et al.* 2010. 2010 survey of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the USA: Poster presented at AAN 2011



The Cochrane Library

Evidence for healthcare decision-making

CORTICOSTEROIDS FOR CIDP

Mehndiratta MM & Hughes RAC

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012

PLASMAEXCHANGE FOR CIDP

Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012

IVIg FOR CIDP

Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M., de Haan R, van Schaik IN

Cochrane Database of Systematic Reviews 2009

Kortikosteroidy – individ.přístup

- Efektivní u 60-70%
- Závažné vedlejší účinky
- Četné kontraindikace
- Mohou zhoršit motorické formy CIDP
- Pomalý nástup – indukce SM nebo DXM
- Pomalý taper (roky)

Nízká cena

CORTICOSTEROIDS Side Effects



Kortikosteroidy a CIDP EAN 2021

- **Prednison** 60 mg /den na 4 týdny, pak postupné snížení dávky v průběhu 6 měsíců
- **Medrol** (methylprednisolon) 48 mg/den na 4 týdny, pak postupné snížení dávky v průběhu 6 měsíců
- Oba postupy mají stejný outcome pro disability a QoL

- Indikace steroidů je individuální /v našem centru pro mladší pacienty, bez komorbidit/

IVIIG léčba u CIDP

Benefity

- Dlouhodobý efekt
- Prevence relapsů
- Prevence axonopatie
- Dobrý bezpečnostní profil
- Dobrá tolerance
- Nejde o centrovou léčbu

Limity

- Aplikace v centru-délka několik hod.
- Logistická zátěž - dojíždění
- Žilní vstupy – u některých pac.
- Náklady na chronickou léčbu

Nežádoucí účinky

- Bolest hlavy
- Alergická reakce kožní

Vzácně

- Aseptická meningitida
- Trombóza
- Imunodeficit IgA s Ab
- Hyperprolinémie
- Přenos infekčních agens včetně CJD

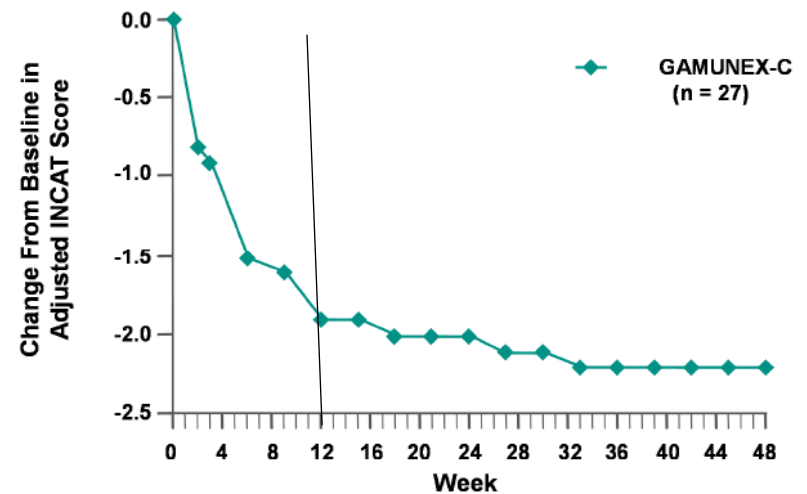
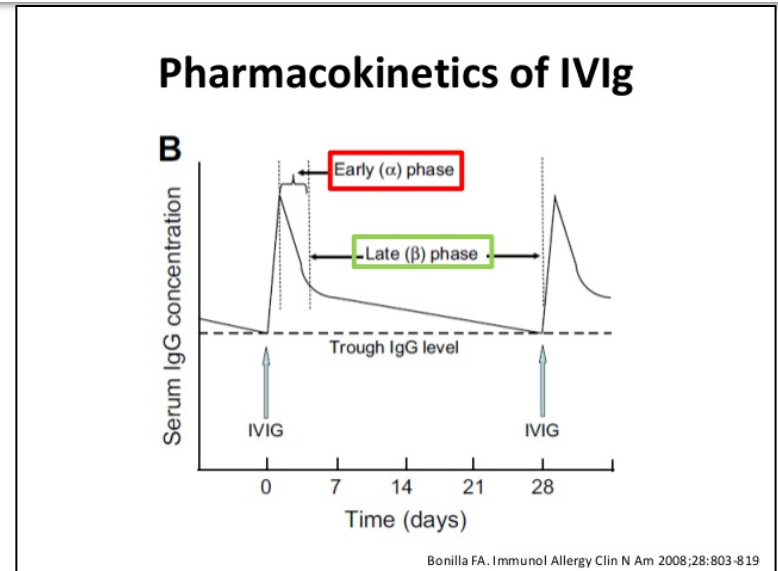
IVIg léčba u CIDP dle EAN 2021

Indukční dávka
2.0 g/kg během 2-5 dnů

Udržovací dávka
1.0 g/kg každé 3 -4 týdny
2-5x dosažení max. efektu

Po dosažení možno snížit
dávku např. 0.5 g/kg,
pokud není relaps / wear off

Nutná klinimetrie
INCAT, I-RODS, Hand grip,
MRC, 10MWT



IVIg terapie – evidence RCT III.fáze

ICE a PRIMA studie

Intravenous Immune Globulin CIDP Efficacy (ICE) trial1

- –n = 117
- –Primary endpoint met
- •54%* IVIG treated patients improved >1 point on the INCAT scale
- –Secondary endpoints met
- •MRC sum score = +4.7
- •Grip strength (dominant hand) = +16.1

Privigen Impact on Mobility and Autonomy (PRIMA) trial2

- –n = 28
- –Primary endpoint met
- •60.7% patients showed an improvement in INCAT score
- –Secondary endpoints met
- •MRC sum score = +6.9
- •Grip strength (dominant hand) = +14.1

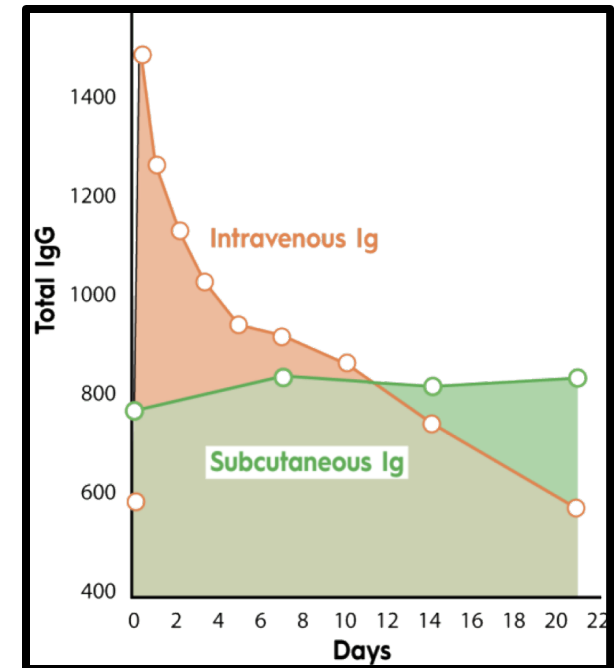
■ 1.Hughes RA, et al. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144

■ 2.Léger J-M, et al. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130-140

■ CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, INCAT: inflammatory neuropathy cause and treatment, IVIG: intravenous immunoglobulin, MRC: Medical Research Council *This value for Gamunex decreases to 47.5% if 4 patients with stable, adjusted INCAT score at Week 6 are excluded from the analysis. 3

Perspektivy léčby imunoglobuliny

- Individualizace léčby – léčba „šitá na míru“ pacientovi
- Součástí této individualizace může být i přechod na léčbu subkutánními imunoglobuliny (SCIG)



Farmakokinetika SCIG

(úprava dávkování při převodu IVIG na SCIG)

- Biodostupnost IG při s.c. podání je asi 65-70 % ve srovnání s i.v. podáním (měřeno hladinou v séru), a to při dávkování 1 x za týden
- Řada studií u MMN a CIDP ukázala nutnost navýšení dávky SCIG o 8-21 %
- Ve studii PATH (Schaik et al., Lancet Neurology 2018) zkoumající efekt udržovací léčby SCIG u CIDP byla testovaná dávka 0,2 g/kg/týden a 0,4/kg/týden , což odpovídá udržovací dávce 0,8-1,6 g/kg/měsíc IVIG
- Ve studii ADVANCE (Hyqvia - facilitovaný SCIG s hyaluronidázou) byla použita ekvivalentní dávka jako dávka IVIG

Proč a pro koho SCIG?

- Výhodná farmakokinetika + I.V. přístup není potřeba
- Méně nežádoucích účinků než IVIG (lokální > celkové)
- Logistika – domácí aplikace, nemusí do centra, cestování uvolní kapacitu personální a prostorovou v centrech

Pro koho :

jsou určeny k léčbě v podobných indikacích jako IVIG:

- Primární a sekundární imunodeficity
- Autoimunitní onemocnění (imunomodulace)

Jde o pacienty, kteří reagovali na léčbu IVIG a jsou na této udržovací léčbě stabilní!!! Nejsou doporučeny k iniciaci léčby.

Polyneuropathy and Treatment with Hizentra

PATH studie (2018) – RCT 24 týdnů

- Celkem 172 pac. Aplikace 20% IgG + 250 ml L prolin SCIG 1 x týdně
- Randomizace 33% placebo vs 33% 0.2g/kg vs 34% 0.4g/kg
- Obě dávky se ukázaly dobře tolerované a vedly k signifikantní redukci relapsů (0,4 g: 33 %; 0,2 g: 39 %) ve srovnání s **placebem (63 %)** během 24 týdnů léčby
- AE placebo 27% 0.2 g/kg 30% 0.4 g/kg 33% SAE 11x
- výsledky byly publikovány v Lancet Neurology 2018 a indikace léčby preparátem Hizentra byla schválena FDA. V SPC má Hizentra indikaci CIDP i u SÚKL

- **PATH OLE (66 pac./48w) – long term effect**
- Relaps 0.4g/l 10% 0.2g/kg 48%
- Adherence pacientů k SCIG 82%, IVIG 12%
- Van Schaik I a kol., Neurology, 2019

Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Ivo N van Schaik, Vera Bril, Nan van Geloven, Hans-Peter Hartung, Richard A Lewis, Gen Sobue, John-Philip Lawo, Michaela Praus, Orell Mielke, Billie L Dunn, David R Comblath, Ingemar SJ Merkies, on behalf of the PATH study group*

Efekt facilitované SCIG u CIDP

HYQVIA – dvoukompozitní přípravek 10%IgG + rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20)

- V r. 2021 byly publikovány výsledky studie ADVANCE-1. U **132 pacientů s CIDP stabilizovaných** na léčbě IVIG bylo léčeno fSCIG (Hyqvia) v ekvivalentní dávce a intervalu (obvykle 1 x měsíčně) **došlo k redukci relapsů v porovnání s placebem (9.7% vs 31.4%, p-value = 0.0045).**
- Léčba byla dobře tolerována a většina nežádoucích účinků byla hodnocena jako mírné či středně závažné NÚ
- (lokální > celkové)

Subkutánní IG u CIDP v praxi

HIZENTRA (BSC Behring) 20% IgG s.c. – [indikace v SPC úhrada od 1.5.2024](#)

- aplikace individuálně, obvykle 1x týdně
- celková dávka obvykle vyšší o 10-15% než byla dávka IVIG

HYQVIA (Takeda) : IgG + hyaluronidáza - [indikace v SPC úhrada od 1.3.2024](#)

Aplikace individuálně, obvykle 1x za 2 týdny, ale lze i po 4 týdnech dle aplik.objemu

Trénink samoaplikací v centru a následně i doma za účasti školené sestry

Kontroly v centru 1x za 6 měsíců

Není to ZULP, ale výdej na recept tj.náklady jdou za RČ



¹Markvardsen, EJM 2013; ²Cocito, JPNS 2015; ³Markvardsen, EJM 2014

Inovativní léčba CIDP

CD 20+ deplektory

- rituximab i.v. – zatím pouze malé soubory pacientů a kazuistiky – pouze u rezistentních forem
- fingolimod anti CD20+ (studie *FORCIDP* ve fázi III přerušena po interim analýze)
- Nodopatie – protilátky NF-155, CASPR1 a CNTN1 – účinný rituximab

Inhibitory C1 složky komplementu

An open-label, non-randomized Phase 2 study evaluating the efficacy, safety and tolerability of SAR445088 in 90 subjects with CIDP is currently ongoing, since 2021.

Blokátor neonatálních Fc receptorů

- efgartigimod - studie *ADHERE* – redukce relapsů o 68% - podána žádost o registraci k SUKL
- Rozalonixizumab, nipocalimab, batoclimab

Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors A Phase II single-arm open-label trial with zanubrutinib in combination with rituximab is currently ongoing for anti-MAG related polyneuropathy (MAGNAZ) in the Netherlands (NCT05939037).

CIDP – souhrn léčby

- CIDP je léčitelná neuropatie
- Lehké formy nevyžadují imunosupresi
- Steroidy a IVIG jsou stejně účinné, ale někteří pacienti reagují jen na některou formu IS
- Neléčené CIDP vede k ireverzibilním změnám a invaliditě, prudký pokles QoL
- Převážně motorické formy by se měly léčit IVIG
- **Budte trpělivý při ukončování léčby (>2 roky)**

Guillain-Barré-Strohl Syndrom

akutní zánětlivá autoimunitní neuropatie



SUR UN SYNDROME DE RADICULO-NÉVRITE AVEC HYPERALBUMINOSE DU LIQUIDE
CÉPHALO-RACHIDIEN SANS RÉACTION CELLULAIRE. REMARQUES SUR LES
CARACTÈRES CLINIQUES ET GRAPHIQUES DES RÉFLEXES TENDINEUX,

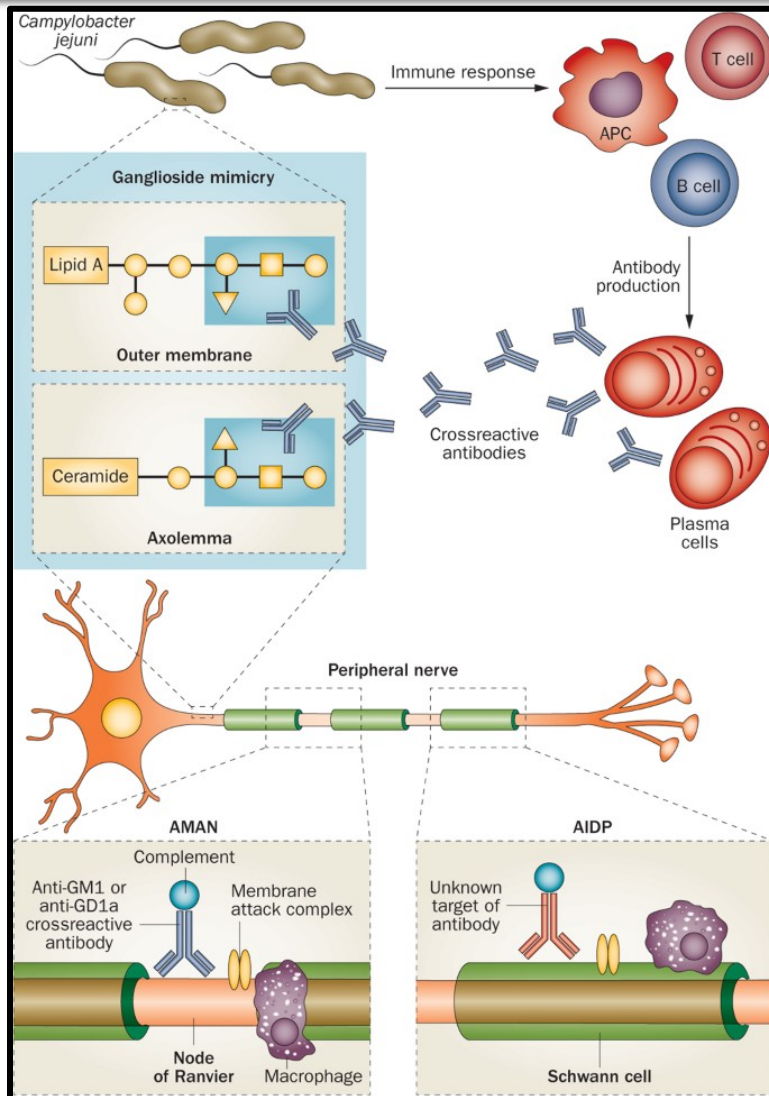
par MM. GEORGES GUILLAIN, J.-A. BARRÉ et A. STROHL.

Bulletin de Societe des Medicines Hopitals de Paris, 1916;40:1462.

GBS – monofázické, self limited onemocnění

- Nejčastější příčina akutní nebo subakutní generalizované chabé kvadruparézy
- Incidence 1-2/100 000 /rok
- **Postinfekční** : dýchací nebo GIT infekce u 60-70%
 - *Campylobacter jejuni* (30%) – globální faktor
 - CMV, EBV, *mycoplasma pneumoniae* – hlavně AIDP
 - Geograficky : virus zika /2015/ -Fr.Polynésie, Karibik, Latinská Amerika
dengue, chikungunya : Indie a jihovýchodní Asie
- Předchází
 - operace
 - vakcinace
 - léčba check point inhibitory

Patogeneze GBS – všechny složky imunity

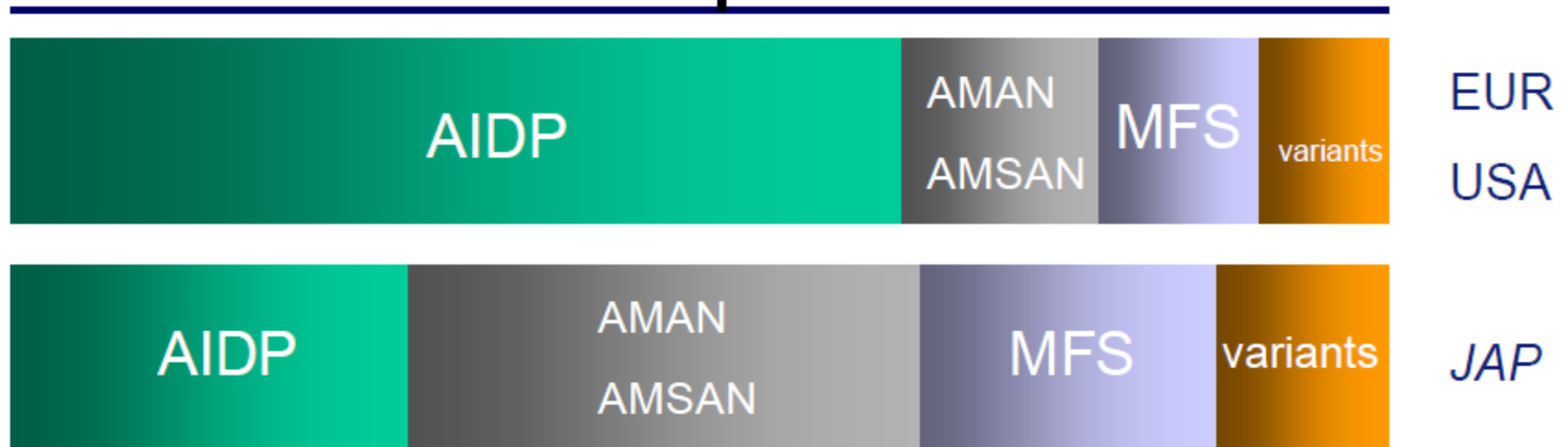


+ aktivace komplementu C₃
+ proinflam. cytokiny
+ROS – volné radikály
+proteázy z makrofágů

Bianca van den Bergh et al, Nat Rev Neurol, 2014

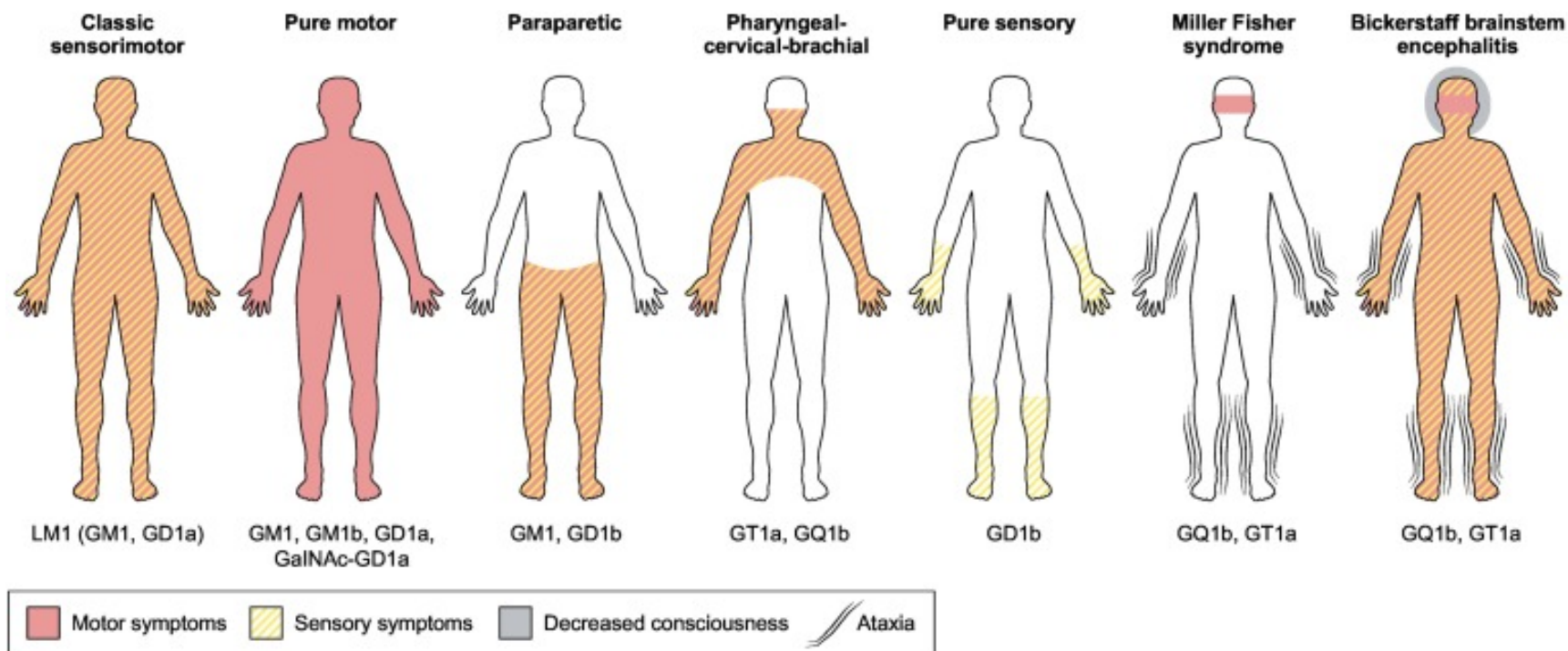
Spectrum

GBS



- Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)
- Acute motor (and sensory) axonal neuropathy (AMAN or AMSAN)
- Miller Fisher syndrome
- Cervico-brachial variant

Varianty GBS



Trends in Immunology

Laman J et al, Trends in Immunology Vol.43 No 4, 2022



GBS diagnostika ve 3 krocích

- Klinika – chabá paréza > než 1 končetiny + generalizovaná areflexie
- EMG – senzitivní a motorické neurografie – rozliší demyelinizační a axonální formy GBS
- Likvor – proteinocytologická disociace (časná stádia a axonální formy- normální nález)
(7.den po vzniku potíží až 1/3 pac. má norm.likvor)

GBS AIDP 70%

Symetrické neuropatické symptomy

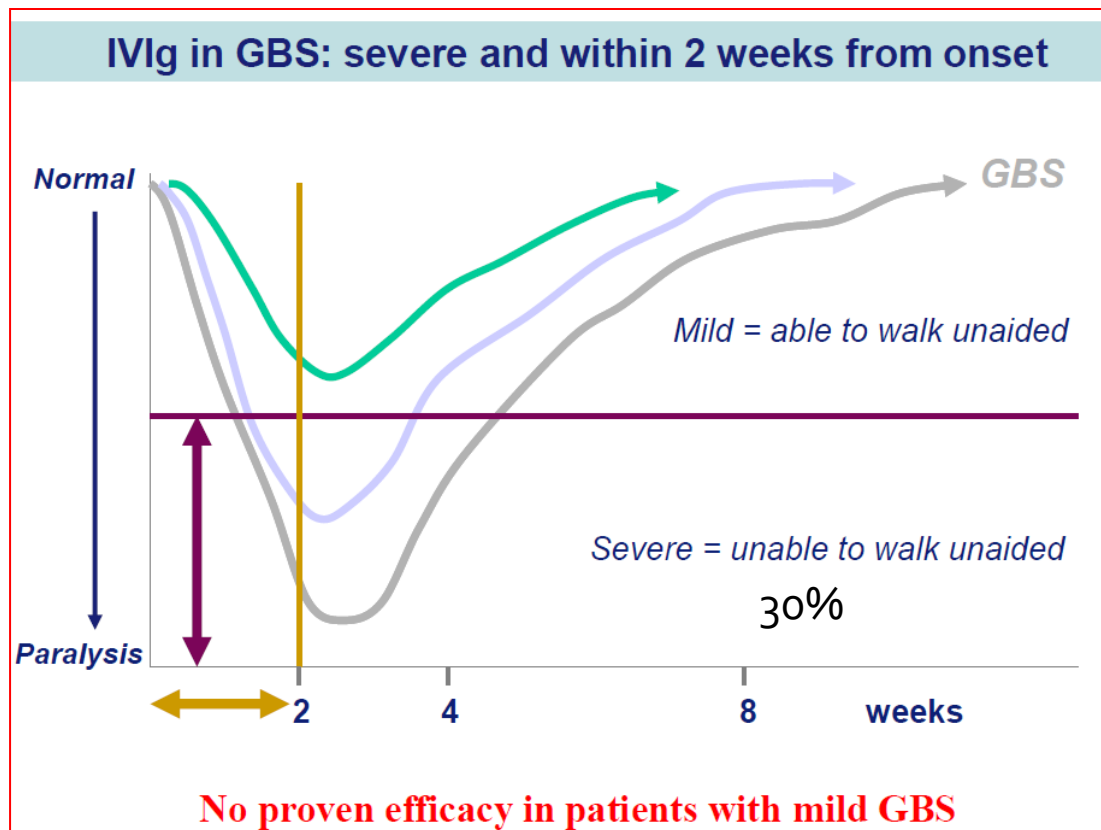
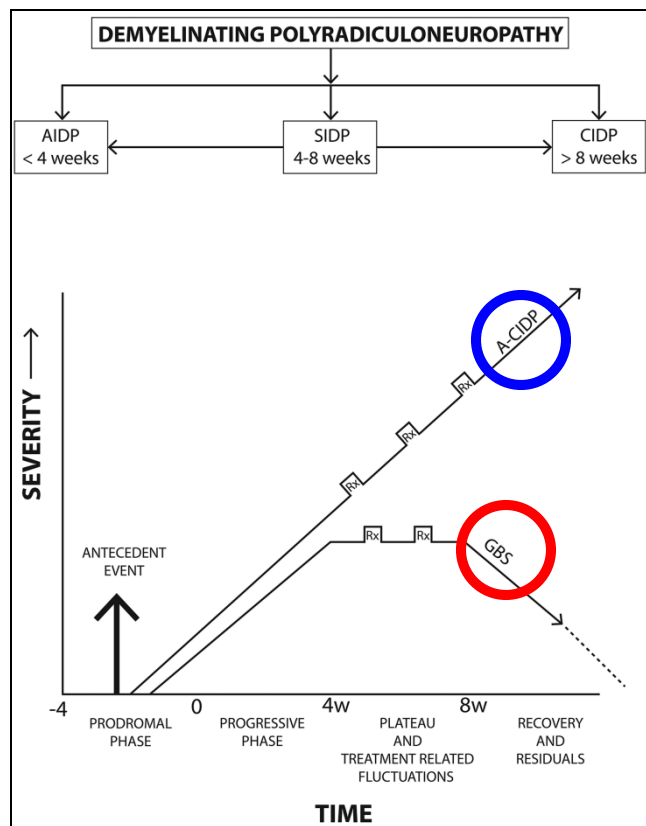
■ **Senzitivní**

- Parestézie a znecitlivění distálně – 1.symptom HK či DK
- Redukce propriocepce a vibrace – senzitivní ataxie

■ **Motorické**

- **Svalová slabost – často ascendentní progrese**
 - symetrická kvadraparéza během dne až týdne
 - obvykle DK před HK, proximálně + distálně
 - +/- trup, interkostálně, šíje,
 - generalizovaná areflexie
 - Kraniální neuropatie - diparéza facialis – 50%, orofaryngeál 40%
diplopie + ptóza 5%
- **Progrese do totální paralýzy a respirační poruchy v 20-30% případů** (Fokke, Brain, 2014)

Klinický průběh GBS



Klinické symptomy jiných forem GBS

AMAN

- CJ infekce (mimikry) , EMG axonální motorické abnormality
- Lehká varianta – RCF –(reversible conduction failure) - rychlý nástup, ale krátké trvání
- Těžká varianta – rychle nastupující axonální degenerace – pomalá regrese- často trvalé následky a disabilita
- Léčba – IVIG

AMSAN

- Rychlé a těžké průběhy – JIP, DIOP
- Často dysautonomie a kraniální neuropatie
- Jen částečně reverzibilní – trvalé následky

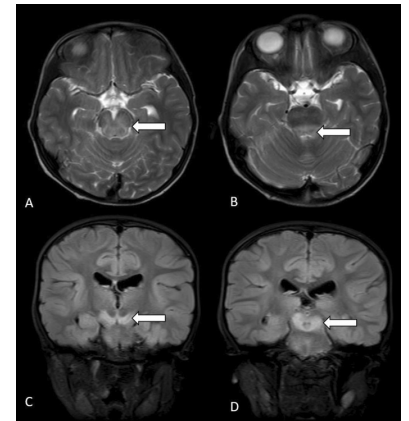
Klinické symptomy jiných forem GBS

Miller Fisher Sy

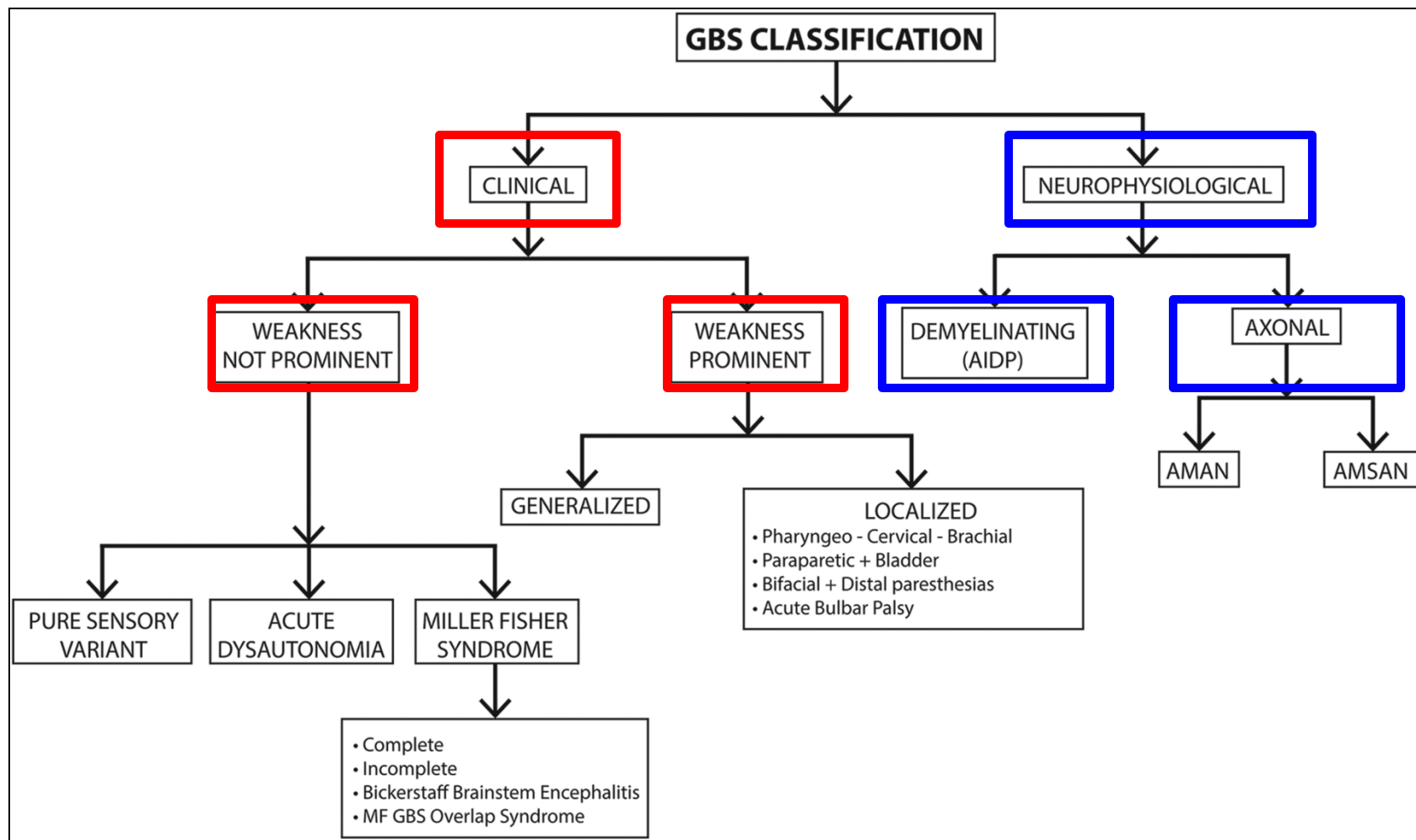
- 80-95% pacientů má antiGQ1b IgG protilátky v séru
- Kompletní - oftalmoplegie + cerebelární/senzitivní ataxie + areflexie
- Inkompletní – jen některý symptom
- Léčba IVIG u těžších průběhů – MFS + GBS overlap

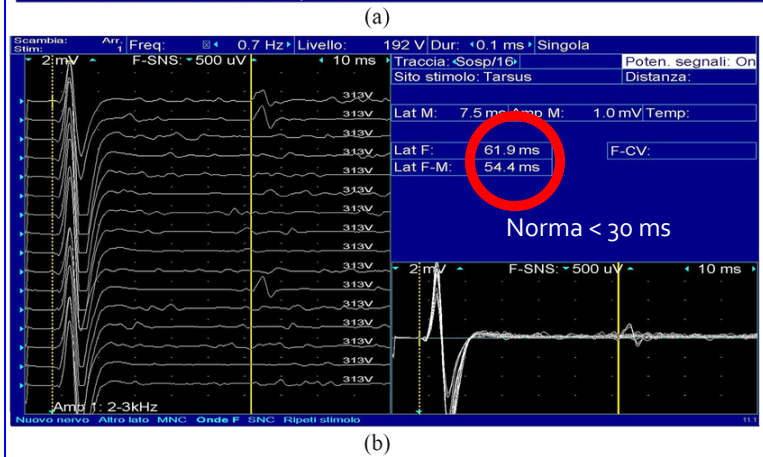
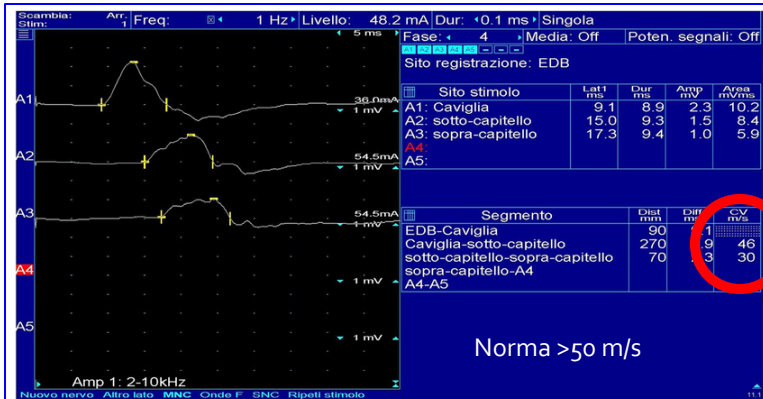
Bickerstaff brainstem encephalitis

- Postižení kmene – RF + pyramidové dráhy
- Poucha vědomí+ hyperreflexie + oftalmoparéza + ataxie
- MR mozku – abnormalita pouze u 30%
- CSF – proteinocytologická asociace
- Anti GQ1b v séru pozitivní



GBS – diagnostický algoritmus variant



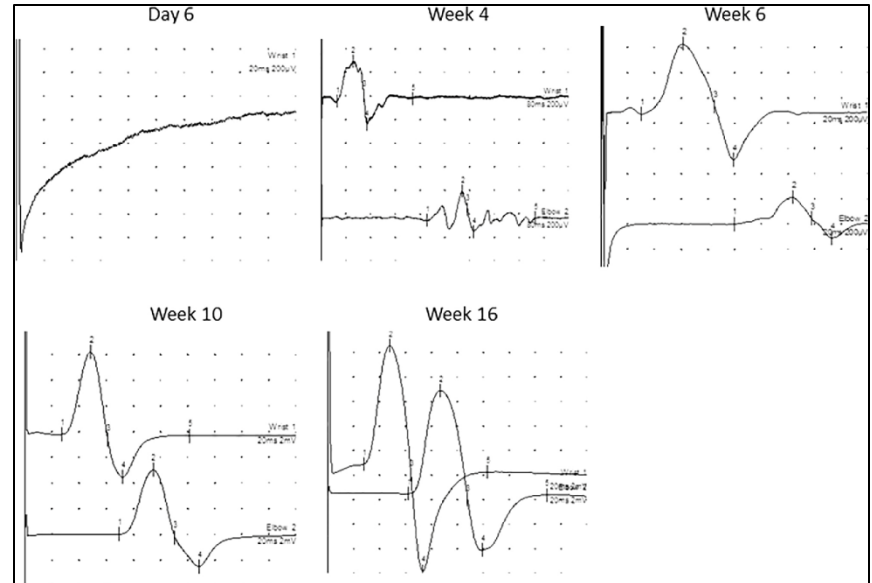


Elekromyografie – kondukční studie u AIDP

Časná fáze – prodloužené DML, zpomalené MCV
chybění H reflexu a prodloužené latence vlny F

Di Stefano V et al, 2020

Postupná úprava kondukčních parametrů



Fong CY et al., 1974

Laboratorní nálezy

■ Likvor – proteinocytologická disociace

■ Normální tlak

■ Protein

- **časně (1+ 2.den):** obvykle normální (>85%)
- později: vysoká CB (66% v 1.a 82% ve 2.týd.)
- Hodnota CB nekoreluje s klinickým průběhem ani s prognózou

■ Cytologie

- 10% : 10-50 lymfocytů, pokles během 2-3 dnů
- Oligoklonální proužky (10-30%)

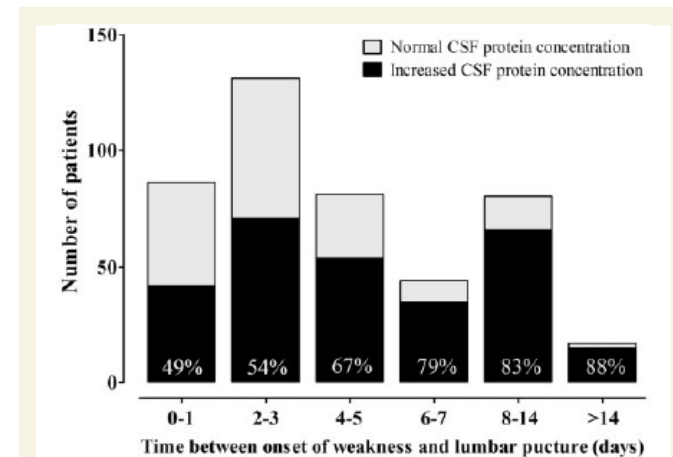


Figure 3 Number of patients and percentages with elevated protein concentration in CSF in relation to the timing of the lumbar puncture after onset of weakness.

GBS a gangliosidy

Ganglioside Targets in Guillain-Barré Syndrome

Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) LM1, Gal-C

Acute motor axonal neuropathy (AMAN) GM1, GM2, GD1b, GT1b, GM3, GD1a, GalNac-GD1a

Acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN) GM1, GM1b, GD1a

Bickerstaff brainstem encephalitis GQ1b

Miller Fisher syndrome GQ1b, GM1b, GT1a, GD3, GD1c

Pharyngeal-cervical-brachial variant GT1a, GQ1b, GD1b

Sensory ataxic variant GD1b

GBS - terapie

- Lehké formy – chodící pacienty neléčíme -
dopor.observace 48 hod.
- Indikace k léčbě :
- Rychlá progresse a dysfágie
- Imobilita – těžká kvadruparéza
- Respirační insuficience
- Agresivní průběhy s dysautonomií a respirační
insuficiencí - mEGRIS skóre
 - (rapid disease progression, bulbar palsy and weaker (lower MRC scores of) neck flexion and bilateral hip flexion.

IV IMMUNOGLOBULIN

- Although intravenous immunoglobulin has not been tested against supportive treatment alone, a Cochrane analysis of three trials indicated that such treatment was equivalent to plasma exchange.

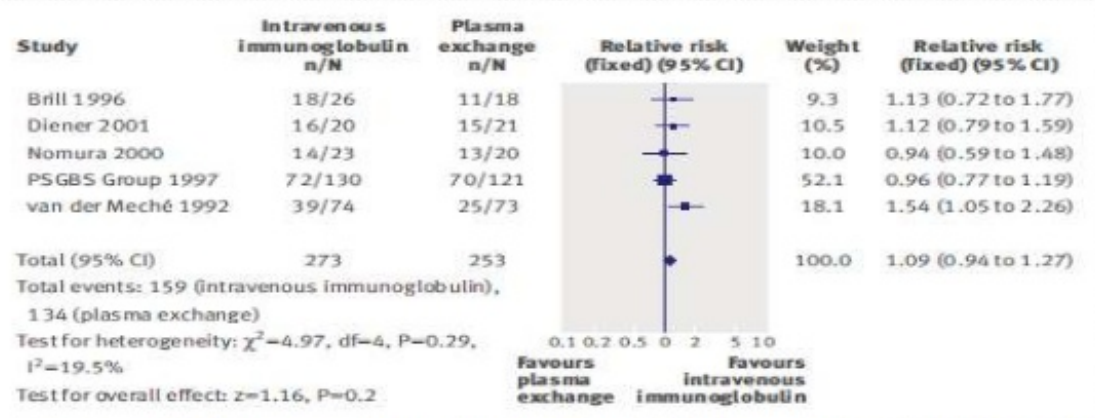


Fig4 | Forest plot of intravenous immunoglobulin compared with plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Change in disability grade at 4 weeks. Adapted, with permission, from a Cochrane review²⁵

IVIG

Standard pro léčbu pacientů
s autoimunitními nervosvalovými
onemocněními intravenózním lidským
imunoglobulinem a plazmaferézou

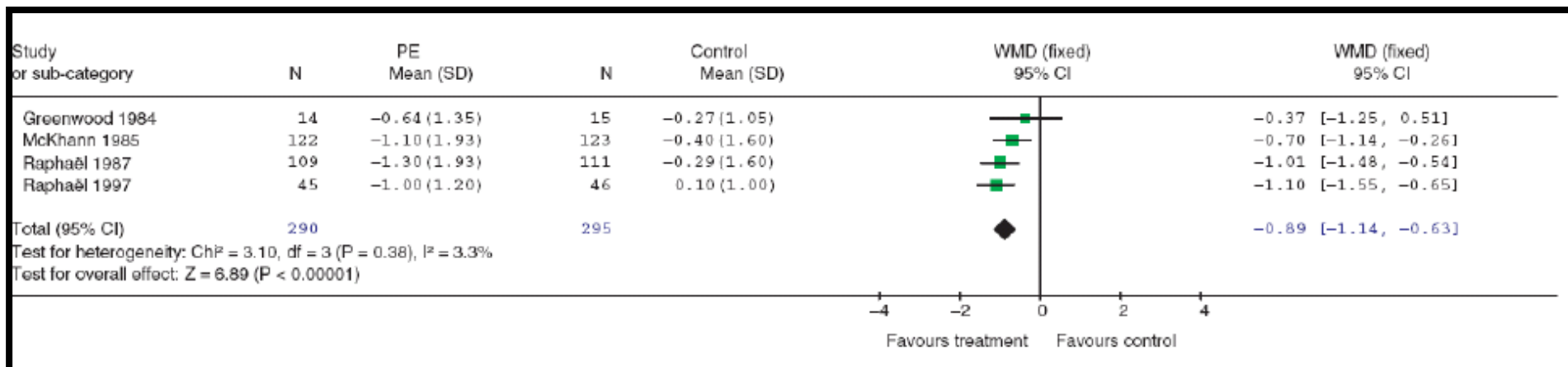
Ivlg v celkové dávce 2.0 g/kg/během 2-5 dnů

Rizika Ivlg <10% :

akutní tubulární nekróza, asept. meningitida, ekzémy ve dlaních
Zvýšení viskozity = zvýšení rizika trombózy (trombofil mutace)

Časná fluktuace příznaků GBS postihne cca 10% pacientů bez
ohledu na léčbu Ivlg nebo PF

Plazmaferéza



Plazmaferéza

Obvykle 5 cyklů (200 ml plazmy/1 kg hmotnosti během 5 cyklů během 7-10 dnů)

- Neschopen rychlé chůze – 2.cykly PF
- Neschopen chůze bez opory – 4.cykly PF
- Neschopen chůze 6.cyklů není lepší než 4 cykly
(French Cooperative Group on Plasma Exchange in GBS)

Riziko vedlejších účinků :

- změny objemů tekutin – hypotenze
- invaze- CŽK – trombóza, zánět – možno i do perif.žíly (FN Ostrava)
- desekvilibrum vizkozity a homeostázy(hypokalcémie)

Kl: poruchy hemostázy, gravidita, aktivní infekce, KV instabilita

GBS a kortikoidy

**Samostatně se kortikoidy u GBS nepodávají !!
pro horší outcome a prolongovaný průběh**

Cochrane review – 587 pacientů v 6 trialech- nebyl rozdíl mezi léčeným i a neléčenými

120 pacientů ve 4 trialech s **prednisonem** – pomalejší úprava deficitu než bez léčby
Methylprednisolon i.v.– rovněž bez efektu

GBS - terapie

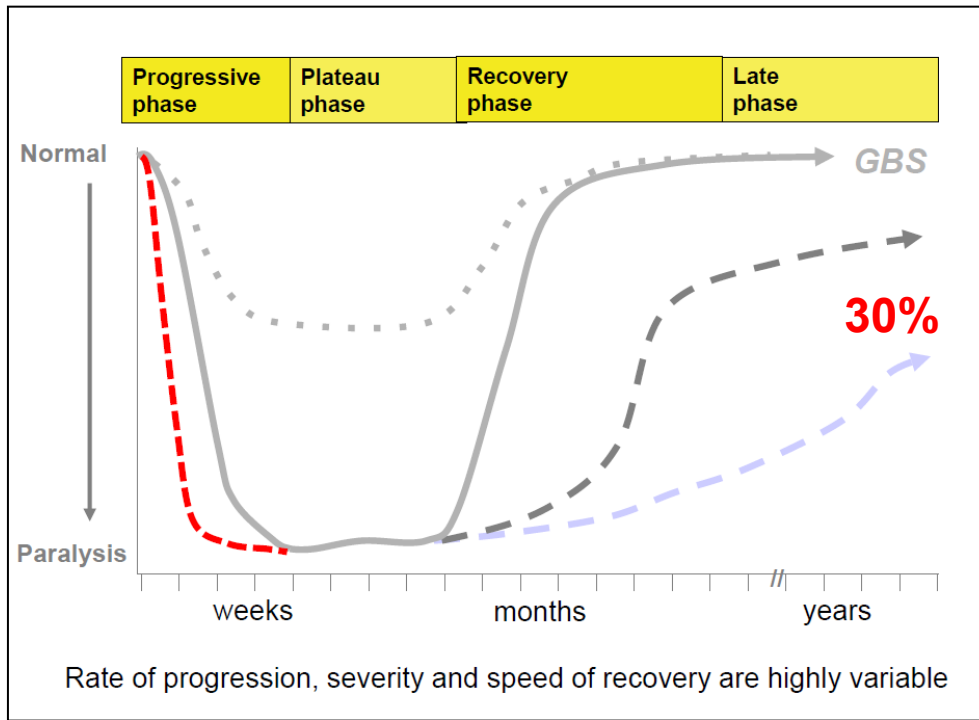
- 1.volba : IVIG + PF do 4 týdnů po vzniku – rovnocenné (Level B, Class I)
- PF je účinná do 4 týdnů po vzniku (Level B, Class II)
- IVIG je účinný do 4 týdnů od vzniku a u pacientů neschopných samostatné chůze (Level B, Class I)
- Kombinace PF a následně IVIG není účinnější než samotná PF (Class I)- nedoporučeno
- Druhá dávka IVIG není účinnější naopak vyšší % tromboembolických příhod) (Class I)- nedoporučeno
- Imunoadsorbce v kombinaci s IVIG není účinnější (Class IV)
- Imunoadsorbce v léčbě GBS – nedostatečná evidence – není doporučena
- Léčba kortikosteroidy není doporučena



GBS – léčba

Pacient s těžkým průběhem patří na JIP :

1. **Autonomní neuropatie**-tachykardie, bradykardie až bradyarytmie, kolísání TK, profúzní pocení se ztrátou tekutin
2. **Riziko tromboembolických příhod** – vždy podat Fraxiparin (IVIIG + imobilita)
3. **Respirační selhání** – včas UPV (FVC pod 15 ml/kg) – monitorovat dechové objemy předem
4. **Kontinuální léčba bolesti - lineáry**
5. **Výživa** – CŽK , NGS – kalorie + proreiny



Prognóza – EGOS kritéria

Erasmus GBS Outcome Score - EGOS

C. Prognosis

The Erasmus GBS Outcome Score (EGOS)²² (van Koning) helps predict the likelihood of recovery at 6 months*. It is based on three clinical characteristics, age, diarrhea preceding the GBS, and strength at 2 weeks into the disorder. It offers a guide to counsel patients about their prognosis.

Erasmus GBS Prognosis Score			
Prognostic Factor	Patient Characteristic	Score Points	The patient's points
1. Age (years)	< 40 y/a	0	—
	> 40 y/a	1	
2. Diarrhea within 4 weeks before GBS symptoms	No diarrhea prior to GBS	0	—
	Diarrhea preceded GBS	1	
3. Degree of disability at 2 weeks into illness	1. minor symptoms; able to run	1	—
	2. can walk unassisted but cannot run	2	
	3. needs cane or walker to walk	3	
	4. bed or chair bound	4	
	5. on ventilator, even briefly	5	
		circle score	
Meaning of Total Score			
1-3: very good chance of walking at 6 months		Total Score (1-7) =	—
7: poorer recovery			

* Independent validation of this score system has not been published.

Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome

C. Walgaard, MD
H.F. Linggma, PhD
L. Ruts, MD
P.A. van Doorn, MD
E.W. Steyerberg, PhD
B.C. Jacobs, MD

ABSTRACT
Background: Guillain-Barré syndrome (GBS) has a highly diverse clinical course and outcome, yet patients are treated with a standard therapy. Patients with poor prognosis may benefit from additional treatment, provided they can be identified early, when nerve degeneration is potentially reversible and treatment is most effective. We developed a clinical prognostic model for early prediction of outcome in GBS, applicable for clinical practice and future therapeutic trials.
Methods: Data collected prospectively from a derivation cohort of 397 patients with GBS were used to identify risk factors of being unable to walk at 4 weeks, 3 months, and 6 months. Potential predictors of poor outcome (unable to walk unaided) were considered in univariable and multivariable logistic regression models. The clinical model was based on the multivariable logistic regression coefficients of selected predictors and externally validated in an independent cohort of 158 patients with GBS.
Results: High age, preceding diarrhea, and low Medical Research Council sumscore at hospital admission and at 1 week were independently associated with being unable to walk at 4 weeks, 3 months, and 6 months (all $p < 0.05$ - 0.001). The model can be used at hospital admission and at day 7 of admission, the latter having a better predictive ability for the 3 endpoints; the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) is 0.84-0.97 and at admission the AUC is 0.73-0.77. The model proved to be valid in the validation cohort.
Conclusions: A clinical prediction model applicable early in the course of disease accurately predicts the first 6 months outcome in GBS. *Neurology* 2011;76:968-975

Address correspondence and reprint requests to Dr. Ben C. Jacobs, Department of Neurology, Room Ee 2287, Erasmus MC, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, the Netherlands. b.jacobs@erasmusmc.nl

Prognóza – EGOS kritéria

- Relaps : 2-5% pacientů
- Mortalita
 - 3-7% (van den Berg, Neurology, 2013; AINSO registr ČR, 2016)
 - kardiální, ARDS, PTX, HemoTX, komplikace PE
- Trvalé následky: 10%
 - Klinické markery horší prognózy :
 - Vyšší věk
 - Rychlá progresse; časná a prolongovaná UPV
 - Rezistence na léčbu IVIG neb PE
 - Laboratorní markery horší prognózy : **EGOS kritéria**
 - EMG: nízké CMAP na motorických nervech a četné denervační potenciály – fibs, PSW
 - Rychlá progresse
 - Věk >40 let

GBS /CIDP a vakcinace

- Influenza – 10 studií – není riziková pro GBS a CIDP pacienty
- H1N1 – riziko GBS je 0.74 / 1 mil.vakcinací
- Hepatitis, tetanus, meningokoky – publikovány kazuistiky – incidence GBS není vyšší než běžné epidemické pozadí
- Vakcinace mRNA proti covid19 není spojená s vyšší incidencí GBS
- Vakcinace živými vakcinami – konfliktní data

GBS/CIDP foundation – doporučení

- neočkovat alergiky na vaječné bílkoviny
- pokud vzniklo GBS po očkování během 4-6 měsíců
- neočkovat po GBS v krátkém odstupu (NMC FNM do 1 roku)
- pohovor s GBS pacientem – rizika a benefity



Národní registry NMD 2011

Hereditární nemoci – REaDY

- Spinální muskulární atrofie SMA
- Dystrofinopatie Duchenne + Becker
- Myotonie dystrofické + nedystrofické
- Fascioskapulohumerální sval.dystrofie FSHD₁
- Pletencové dystrofie limb girdle LGMD

Myasthenia gravis - MyReg

Získané autoimunitní neuropatie – RESTAND

- Guillain Barré syndrom
- Chronická zánětlivá demyelinizační CIDP
- Multifokální motorická neuropatie MMN



Otázky ?

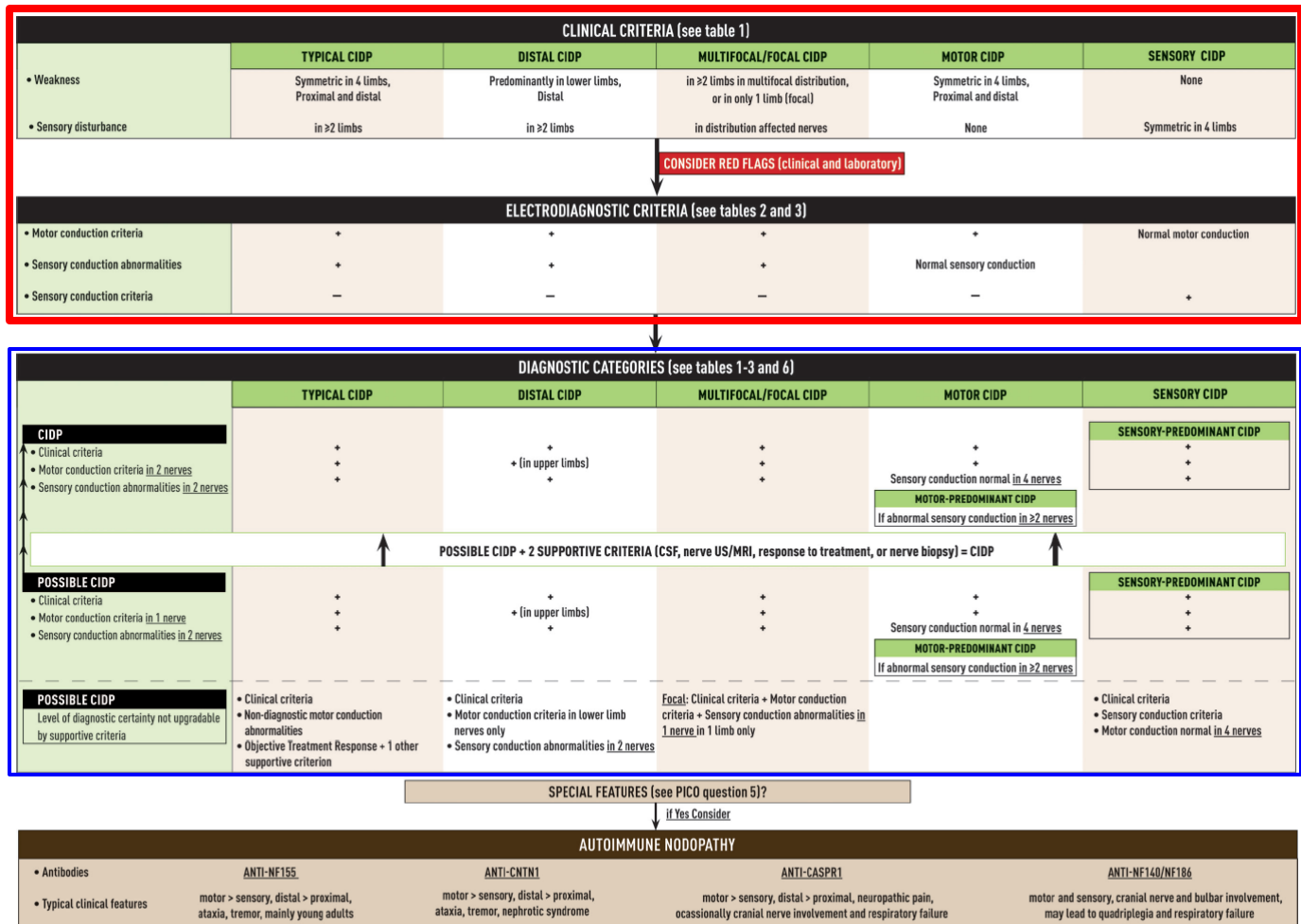
Dan Mazanec 2021

Farmakokinetika SCIG

(úprava dávkování při převodu IVIG na SCIG)

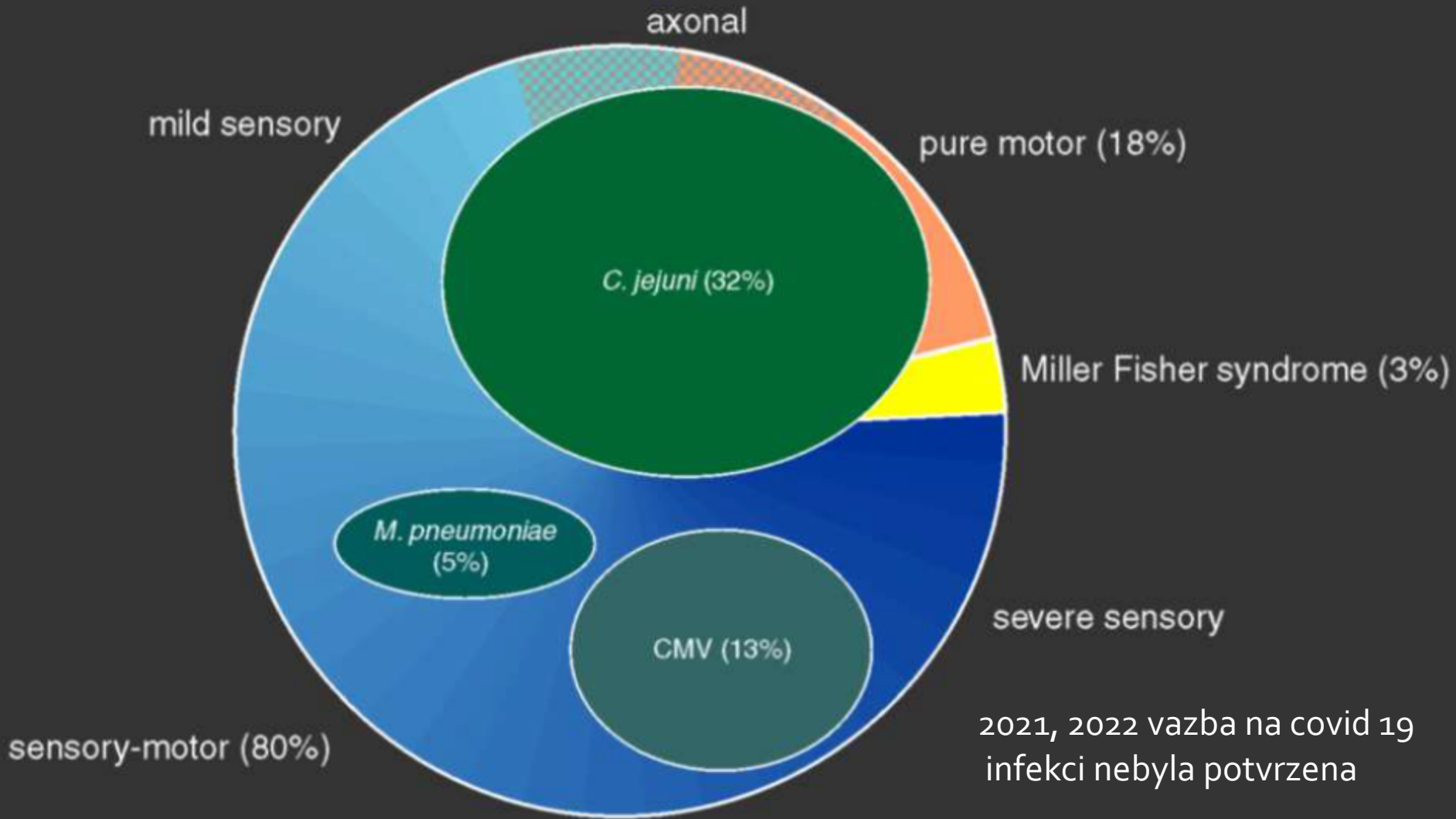
- Biodostupnost IG při s.c. podání je asi 65-70 % ve srovnání s i.v. podáním (měřeno hladinou v séru), a to při dávkování 1 x za týden
- Při přepočtu dávky SCIG tak je vhodné dávku navýšit o cca 35%
- Řada studií u MMN a CIDP ukázala nutnost navýšení dávky SCIG o 8-21 %
- Ve studii PATH (Schaik et al., Lancet Neurology 2018) zkoumající efekt udržovací léčby SCIG u CIDP byla testovaná dávka 0,2 g/kg/týden a 0,4/kg/týden , což odpovídá udržovací dávce 0,8-1,6 g/kg/měsíc IVIG
- Ve studii ADVANCE (Hyqvia, CIDP) byla dávka použita ekvivalentní dávka jako pre-randomizační dávka IVIG (Hyqvia – facilitovaný SCIG s hyaluronidázou)

Klinická kritéria EAN 2021 - flowchart

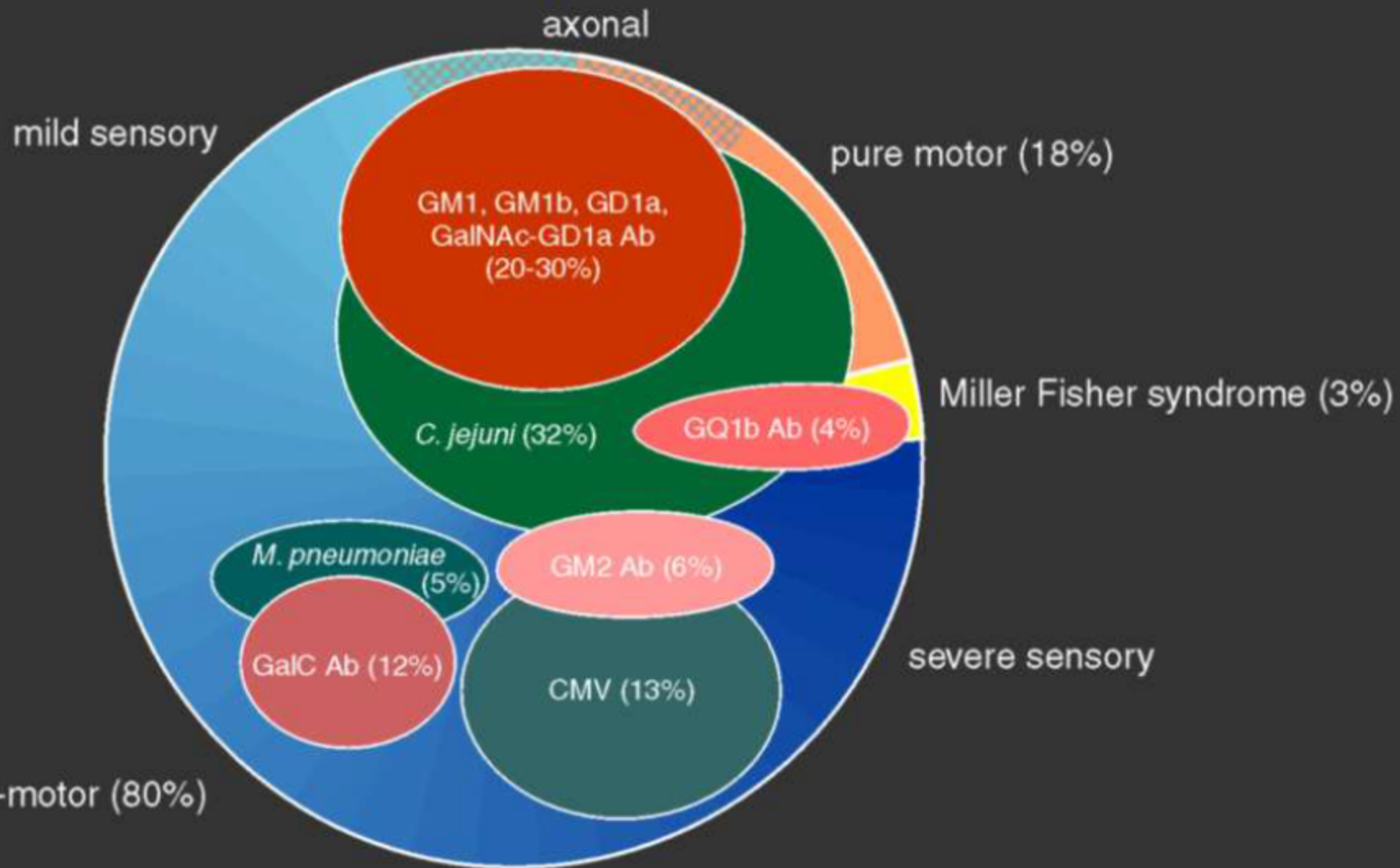


FLOWCHART 1 Diagnostic criteria and categories of CIDP and CIDP variants (PICO 1-4, 6). First assess the pattern of weakness and sensory disturbance to classify the patient into one of the columns for typical CIDP or CIDP variants. Consider any red flags that may suggest an alternative diagnosis. Then, perform electrodiagnostic testing. The third section brings these together to define the diagnostic categories. The upper part defines typical CIDP and each variant. The middle part defines a "possible" level of certainty for each variant, which may potentially be upgraded by two supportive criteria to a definitive diagnosis. Below the broken line are some categories considered so uncertain that they cannot be more than a "possible" diagnosis. At the bottom, the presence of certain features should prompt testing for antibodies which if present would define the diagnosis of autoimmune nodopathy, considered a separate disease from CIDP.

Clinical defined Guillain-Barré syndrome relations between clinical patterns, infections and antibodies



Clinical defined Guillain-Barré syndrome relations between clinical patterns, infections and antibodies



Rare „ orphan“ diseases

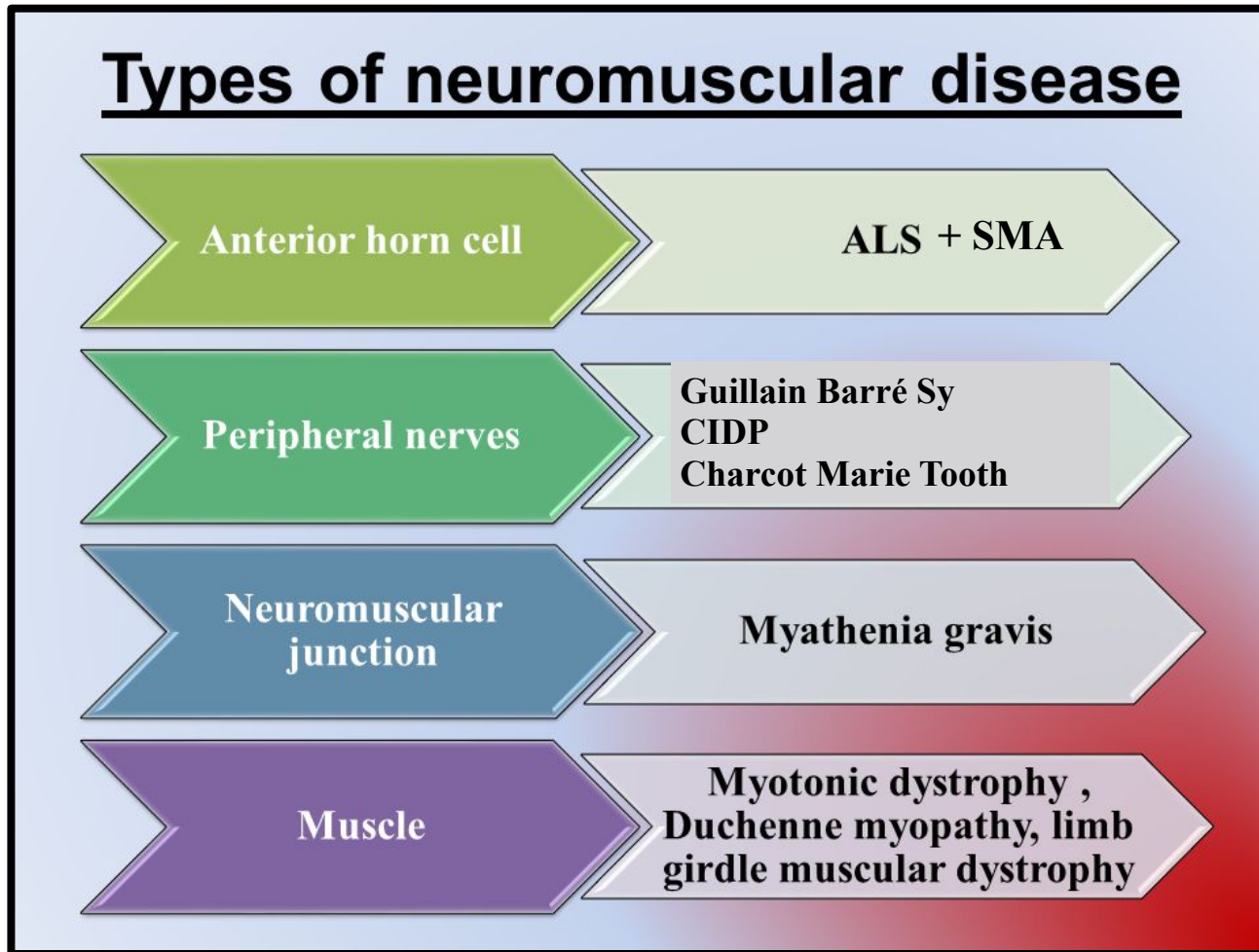
Vzácná nemoc – EU 5 lidí z 10 000

475 milionů tj. 6% světové populace

World Economic Forum. Global Data Access for Solving Rare Disease A Health Economics Value Framework. 2020;(February). Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Global_Data_Access_for_Solving_Rare_Disease_Report_2020.pdf

Výjimkou je diabetická neuropatie

Široké spektrum NM chorob





■ 10.5 mil. populace

www.treat-nmd.eu

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neurorehabilitation 24 (2014) 537–545

Workshop report

20th ENMC International Workshop “European Reference Networks: Recommendations and Criteria in the Neuromuscular field”, 18–20 October 2013, Naarden, the Netherlands

Teresinha Evangelista^{a,*}, Baziel van Engelen^b, Kate Bushby^a

^a *Section of Genetic Medicine, Newcastle University, UK*
^b *Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands*

Received 7 February 2014; received in revised form 29 February 2014



9 neuromuskulár.center

2 EURO-NMD centra
- Motol University Hospital
- University Hospital Brno

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

🌐 **Network**
Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD)

● **Member**
Motol University Hospital – Czechia

Úskalí diagnostiky CIDP

- 1/**akutní nástup CIDP** – záměna s GBS – recidiva po ukončení léčby
- 2/**paranodopatie** – tremor, senzitivní ataxie, rezistence na IVIG a malá odpověď na steroidy, léčba rituximabem
- 3/**jiné chronické získané neuropatie motorické i senzitivní** (diabetická, MMN, MAG neuropatie, paraproteinemické, POEMS, CANOMAD, CANVAS)
- 4/**hereditární neuropatie** – CMT, TTR FAP
- 5/**MND** – u motorické varianty CIDP
- 6/ **paraneoplastické** – senzitivní neuronopatie



Zkušenosti s léčbou CIDP ve FNM

n=42

1/ 1.linie - vybíráme mezi steroidy nebo IVIG –
základní délka léčby je 6 měsíců – ukončení dle kliniky

2/steroidy - indukce léčby – IVMP a pak prednison p.o.
v iniciační dávce 1.0mg/kg/den po dobu 6 týdnů nebo
do max.zlepšení, pak taper pomalu

3/IVIG (rizika pro steroidy nebo steroidy s n.ú.nebo
rezistence) základ 2.0g/kg, opakujeme po 4 týdnech a
pak udržovací dávka 0.4-1.0g/kg dle kliniky á 4 týdny

Zkušenosti s léčbou CIDP ve FNM

n=42

4/pokud cytostatika, pak azathioprin v dávce dle TPMT (enzym thiopurin methyltransferáza) aktivity

5/ pokud rezistence na steroidy nebo IVIG, pak vyšetřit IgG4 syndrom (CASPR1 Ab) a podat RTX

6/pokud rezistence na léčbu 1.linie u paraprotein IgM + antiMAG Ab pozitivních pac., pak RTX

Hodnocení vždy v týdnu před každou 3.aplikací

1/INCAT skóre

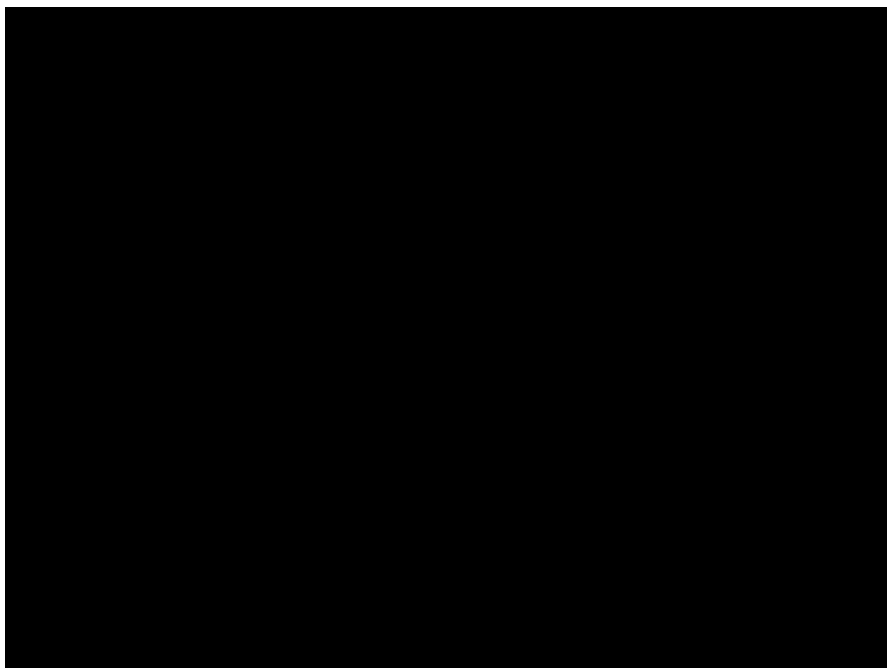
3/ RODS

2/MRC sum skóre

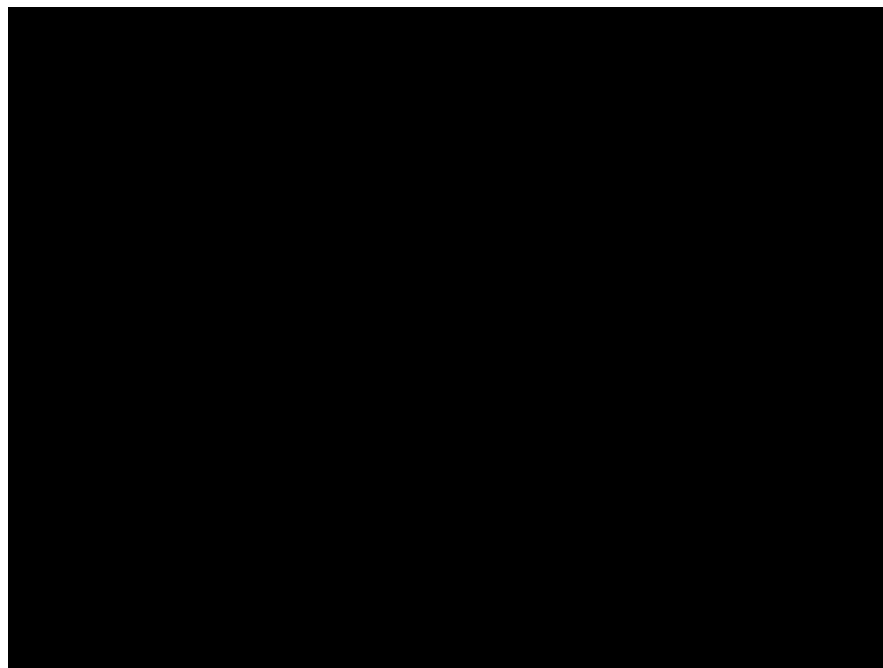
4/ hand grip + chůze 10m

„Wear off“ efekt – subj a obj.hodnocení, závislost na IVIG

CIDP – nodopatie Caspr₁/CNTN₁ – léčba rituximabem

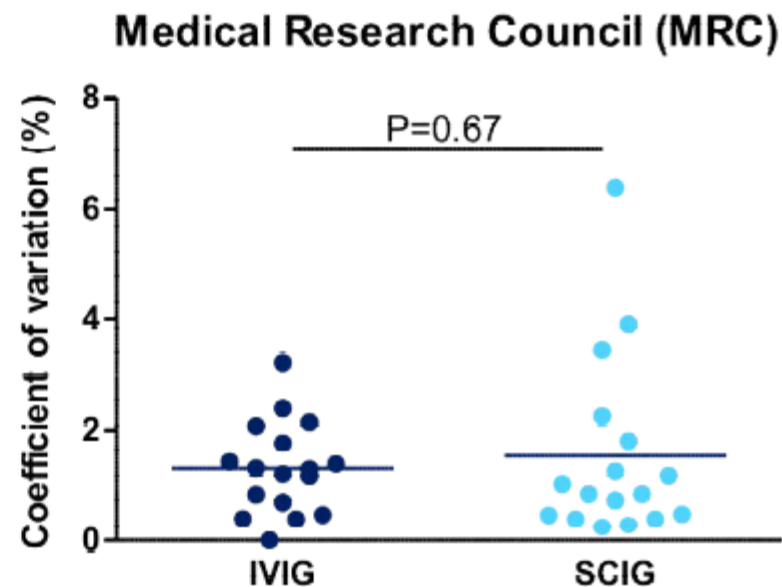
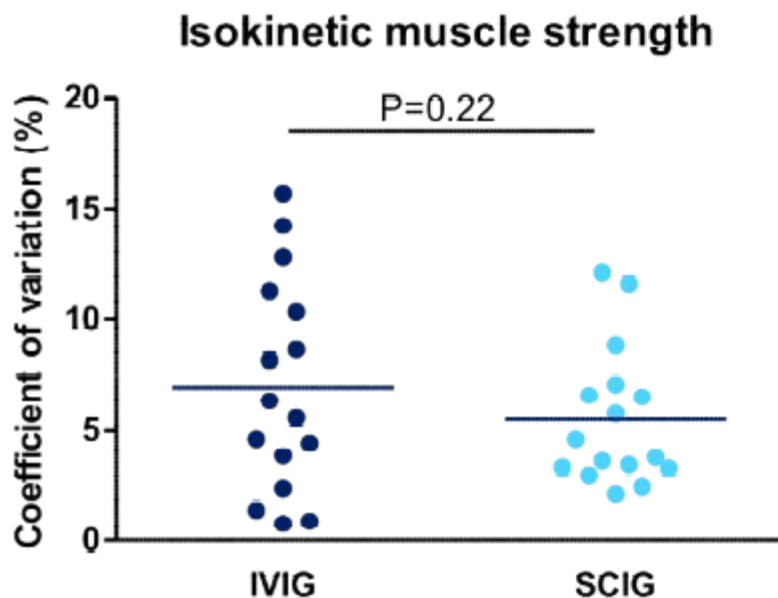


Před léčbou



24 měsíců po léčbě

Variation in muscle strength (IVIG=>SCIG)



- Average isokinetic muscle strength was unchanged ($P=0.72$)
- Average MRC was increased ($P=0.02$)

Christiansen et al. 2016

Monitorace léčby CIDP

■ INCAT skóre

Score	Arm Disability	Score	Leg Disability
0	No upper limb problems	0	Walking not affected
1	Symptoms, in 1 arm or both arms, not affecting ability to perform any of the following functions: doing all zippers and buttons, washing or brushing hair, using knife and fork together, handling small coins	1	Walking affected, but walks independently outdoors
2	Symptoms, in 1 arm or both arms, affecting but not preventing any of functions listed above	2	Usually uses unilateral support (stick, single crutch, 1 arm) to walk outdoors
3	Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 1 or 2 of functions listed above	3	Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, 2 arms) to walk outdoors
4	Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 3 or all of functions listed above, but some purposeful movements still possible	4	Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk few steps
5	Inability to use either arm for any purposeful movement	5	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

INCAT, inflammatory neuropathy cause and treatment.
Hughes R, et al. *Ann Neurol.* 2001;50(2):195-201.

Mezi CIDP nepatří (EAN 2021)

- IgM paraproteinémie s anti MAG Ab
- Chronická dysimunitní senzitivní polyradikulitis (CISP)
- Nodo/paranodopatie

Nodo/paranodopatie a CIDP

- 10% CIDP
- specifická skupina imunitně mediovaných NP
- klinické, EDX –nález splní CIDP kritéria EAN 2021

ale

- distinktivní fenotyp
- nefunguje first line IMT
- pozitivita specifických protilátek – hlavně IgG4

EDX kritéria CIDP (EAN 2021)

TABLE 3 Sensory nerve conduction criteria

(1) CIDP

- Sensory conduction abnormalities (prolonged distal latency, or reduced SNAP amplitude, or slowed conduction velocity outside of normal limits) in two nerves

(2) Possible CIDP

- As in (1)
- Sensory CIDP with normal motor nerve conduction studies needs to fulfil a. or b.:
 - a. sensory nerve conduction velocity <80% of LLN (for SNAP amplitude >80% of LLN) or <70% of LLN (for SNAP amplitude <80% of LLN)⁸⁵ in at least two nerves (median, ulnar, radial, sural nerve), or
 - b. sural sparing pattern (abnormal median or radial sensory nerve action potential [SNAP] amplitude with normal sural nerve SNAP amplitude) (excluding carpal tunnel syndrome).⁸⁸⁻⁹⁰

Diagnostický work up EAN 2021

TABLE 5 Investigations to be considered

Investigations strongly advised in typical CIDP and in CIDP variants:

- Electrodiagnosis including motor and sensory nerve conduction studies
- Serum and urine monoclonal protein detection by immunofixation
- Fasting blood glucose
- Complete blood count
- Renal function
- Liver function

Investigations to be performed if indicated, in typical CIDP and in CIDP variants:

- Ultrasound of the brachial plexus and cervical nerve roots in adult patients
- MRI of cervical and lumbosacral nerve roots in adult patients
- Cerebrospinal fluid examination including cells and protein
- Nerve biopsy
- Glycosylated haemoglobin (HbA1c)
- Borrelia burgdorferi serology
- C reactive protein
- Antinuclear antibody antibodies (ANA)
- HIV serology
- Serum vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Anti-MAG antibodies (when IgM monoclonal gammopathy present)
- Nodal-paranodal protein antibodies
- Skeletal survey
- Chest X-ray
- Genetic testing for hereditary neuropathy

Additional investigations if indicated in CIDP variants:

Distal CIDP

- Anti-MAG antibodies when IgM monoclonal gammopathy present

Multifocal and focal CIDP

- Erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- Antinuclear antibodies (ANA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)
- Anti-GM1 IgM antibodies

Motor CIDP

- Creatine kinase level
- Muscle biopsy
- Neuromuscular junction evaluation (repetitive stimulation, antibodies against acetylcholine receptors, MuSK, or presynaptic voltage-gated calcium channels)

Sensory CIDP

- IgM paraproteinaemic neuropathy with anti-MAG antibodies (anti-MAG neuropathy)
- Antiganglioside antibodies
- Vitamin B12 and B6
- Paraneoplastic antibody screen
- Somatosensory evoked potentials when nerve conduction studies are normal

Abbreviation: CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

