

Neurofysiologi för icke neurofysiologer:

Hur differentiera inflammatoriska och hereditära neuropatier från idiopatisk neuropati?

Johan Widenfalk, neurofysiolog, Akademiska sjukhuset Uppsala

Översikt

- Neurografifynd vid axonala och demyeliniserande polyneuropatier (PNP)
- Inflammatoriska PNP
- Hereditära PNP
- Patientfall
- Framtidsperspektiv: Ultraljud vid PNP?

Vad bidrar neurografi med vid diagnostik av polyneuropati (PNP)?

- Neurografi kan bidra till följande diagnostiska mål vid PNP:
 - Fastställa PNP
 - Underlätta att bestämma etiologin (diabetes, toxiskt, paraneoplastiskt, genetiskt etc)
 - Urskilja behandlingsbara PNP

Neurografi-fynd vid polyneuropati

Axonal idiopatisk

- Sänkta svar
- Sänkta motoriska och sensoriska svarsamplituder
- Lätt sänkta ledningshastigheter
- Förlängda F-svarslatenser
- Dominans i nedre extremitet

Demyeliniserande inflammatorisk

- Sänkt ledningshastighet
- Uttalat sänkta ledningshastigheter
- Konduktionsblock
- Temporal dispersion
- Uttalat förlängda distala latenser
- Uttalat förlängda F-svarlatenser

Hereditär (CMT) axonal/demyeliniserande

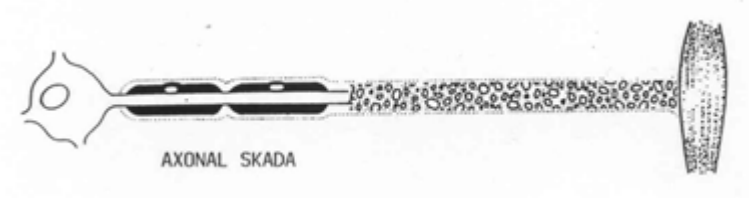
- Sänkt ledningshastighet eller sänkta svar
- Uttalat sänkta ledningshastigheter
- Uttalat förlängda distala latenser
- Uttalat förlängda F-svarslatenser
- Uttalat sänkta motoriska och sensoriska svarsamplituder

Elektrofysiologisk definition av PNP (vid Uppsalakliniken)

- Definition elektrofysiologiskt:
 - Fler än 2 drabbade nerver
 - Minst tre patologiska neurografivärden
 - Sammanhängande mönster
(ofta mest patologiskt i nedre extremitet)

Axonal PNP

- Axonal PNP vanligast, 85-90%
- Neurografi:
 - Sänkta sensoriska och motoriska svarsamplituder
 - Lätt sänkta ledningshastigheter ($>38\text{m/s}$)
 - Förlängda F-svar
- EMG kan visa denervationsaktivitet
- Etiologi: diabetes vanligast. Andra orsaker:
 - intoxikation (läkemedel, lösningsmedel), Malnutrition, CMT 2, HIV, Sjögrens mm



Patientfall, polyneuropati?

Grönt normalt

Rött patologiskt

- 65-årig kvinna med diabetes typ II.
- Domningar, stickningar, smärta i fötterna sedan ca 10 år.

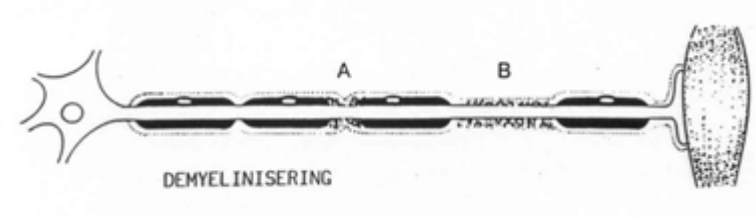
Ja! Måttlig sensorimotorisk axonal polyneuropati

MOTOR.NERVER:	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD
HÖ Medianus				
Wrist - APB	6.9	-0.6		
Ab Elb - Wrist	6.6		51.3	-1.9
HÖ Tibialis				
Ankle - AHB	3.3	-2.3		
Knee - Ankle	2.5		44.2	-0.5

SENS. NERVER :	Amp [uV]	SD	CV [m/s]	SD
HÖ Medianus				
Palm - Wrist	40	-1.2	60.8	0.2
Dig III - Wrist	2.6	-2.6	50.0	-0.9
Dig IV - Wrist	2.6	-2.6	48.3	-1.7
HÖ Suralis				
Foreleg - Ankle	---			

Demyeliniserande PNP

- Ovanligt, men kan vara behandlingsbart!
- Neurografi:
 - Uttalat sänkta ledningshastigheter (<38m/s)
 - Uttalat sänkta sensoriska och motoriska svarsamplituder
 - Konduktionsblock
 - Uttalat förlängda F-svar
- EMG visar denervationsaktivitet
- Etiologi: Guillan-Barré, CIDP (Chronic Immune Demyelinating Polyneuropathy), MGUS (Monoclonal Gammopathy of Uncertain Significance), anti-MAG (Myelin Associated Glycoprotein), Charcot-Marie-Tooth



Demyeliniserande PNP, neurografifynd

- Tecken på demyelinisering*:

- ledningshastighet -30%
- F-lat >130%
- Dist lat > 7 ms
- CMAP-duration >9 ms
- Temporal dispersion
- Konduktionsblock

**EFNS electrodiagnostic CIDP criteria 2010, EFNS/PNS guidelines*

Elektrofysiologiska stödkriterier för CIDP

- Inga testade prospektivt
- Åtminstone 16 olika publicerade kriterier finns!

Vilka ska man använda?

Table 2. CIDP criteria sensitivity and specificity.					
Criteria	Features	Minimum number demyelinating	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Dyck <i>et al.</i> ¹ (1975)	C	0	87.5% (75.9–94.8%)	61.8% (50.0–78.2%)	72.7% (64.5–79.5%)
Barohn <i>et al.</i> ³ (1989)- <i>definite</i>	C/E/L	2	1.7% (0.05–9.6%)	100.0% (95.3–100.0%)	58.3% (49.8–66.4%)
Barohn <i>et al.</i> ³ (1989)- <i>probable</i>	C/E/L	2	17.9% (8.9–30.4%)	100.0% (95.3–100.0%)	65.2% (56.7–72.9%)
Barohn <i>et al.</i> ³ (1989)- <i>possible</i>	C/E/L	2	33.9% (21.8–47.8%)	100.0% (95.3–100.0%)	72.0% (63.7–78.9%)
Albers and Kelly ² (1989)	C/E	4	32.1% (20.3–46.0%)	98.7% (92.9–100.0%)	70.5% (62.2–77.6%)
AAN ⁴ (1991)- <i>definite</i>	C/E/L	5	3.6% (0.4–12.3%)	100.0% (95.3–100.0%)	59.1% (50.5–67.1%)
AAN ⁴ (1991)- <i>probable</i>	C/E/L	5	12.5% (5.2–24.1%)	100.0% (95.3–100.0%)	62.9% (54.4–70.7%)
AAN ⁴ (1991)- <i>possible</i>	C/E	5	25% (14.4–38.4%)	100.0% (95.3–100.0%)	68.2% (59.8–75.5%)
Saperstein <i>et al.</i> ⁵ (2001)- <i>definite</i>	C/E/L	3	16.1% (7.6–28.3%)	100.0% (95.3–100.0%)	64.4% (55.9–72.1%)
Saperstein <i>et al.</i> ⁵ (2001)- <i>probable</i>	C/E/L	3	19.6% (10.2–32.4%)	100.0% (95.3–100.0%)	65.9% (57.5–73.4%)
Saperstein <i>et al.</i> ⁵ (2001)- <i>possible</i>	C/E/L	3	51.8% (38.0–65.3%)	100.0% (95.3–100.0%)	79.5% (71.9–85.5%)
Hughes/INCAT ⁶ (2001)	C/E	3	48.2% (34.7–62.0%)	97.4% (90.8–99.7%)	76.5% (68.6–82.9%)
Modified INCAT ⁷ (2002)	E	3	41.1% (28.1–55.0%)	98.7% (92.9–100.0%)	74.2% (66.1–80.9%)
Thaisethawattkul <i>et al.</i> ⁸ (2002)	E	1	51.2% (35.1–67.1%)	98.3% (90.9–100.0%)	79.0% (70.0–85.8%)
Magda/Neuropathy Association ^{9,10} (2003)	C/E	1	75% (61.6–85.6%)	82.9% (72.5–90.6%)	79.5% (71.9–85.5%)
van den Bergh and Pieret ¹¹ (2004)- <i>definite</i>	E	2	62.5% (48.5–75.1%)	86.8% (77.1–93.5%)	76.5% (68.6–82.9%)
van den Bergh and Pieret ¹¹ (2004)- <i>probable</i>	E	2	66.1% (52.2–78.2%)	78.9% (68.1–87.5%)	73.5% (65.3–80.3%)
Fisher <i>et al.</i> ¹² (2005)- <i>probable</i>	E	2	14.3% (6.4–26.2%)	100.0% (95.3–100.0%)	63.6% (55.1–71.4%)
Fisher <i>et al.</i> ¹² (2005)- <i>possible</i>	E	1	46.4% (33.0–60.3%)	89.5% (80.3–95.3%)	71.2% (63.0–78.2%)
EFNS/PNS ¹³ (2006)- <i>definite</i>	C/E/L/MRI	2	73.2% (59.7–84.2%)	90.8% (81.9–96.2%)	83.3% (76.0–88.7%)
EFNS/PNS ¹³ (2006)- <i>probable</i>	C/E/L/MRI	2	78.5% (65.6–88.4%)	86.8% (77.1–93.5%)	83.3% (76.0–88.7%)
EFNS/PNS ¹³ (2006)- <i>possible</i>	C/E	1	87.5% (75.9–94.8%)	68.4% (56.7–78.6%)	76.5% (68.6–82.9%)
Koski <i>et al.</i> ¹⁴ (2009)	C or E	—	50.0% (36.3–63.7%)	84.2% (74.0–91.6%)	69.7% (61.4–67.9%)
Laughlin/Mayo <i>et al.</i> ¹⁵ (2009)- <i>definite</i>	C/E	3	21.4% (11.6–34.4%)	100.0% (95.3–100.0%)	66.7% (58.2–74.1%)
Laughlin/Mayo <i>et al.</i> ¹⁵ (2009)- <i>probable</i>	C/E/L/Tx	1	42.9% (29.7–56.8%)	98.7% (92.9–100.0%)	75% (67.0–81.6%)
Laughlin/Mayo ¹⁵ (2009)- <i>possible</i>	C	—	48.2% (34.7–62.0%)	94.7% (87.1–98.5%)	75% (67.0–81.6%)
Revised EFNS ¹⁶ (2010)- <i>definite</i>	C/E/L/MRI	2	73.2% (59.7–84.2%)	88.2% (78.7–94.4%)	81.8% (74.4–87.5%)
Revised EFNS ¹⁶ (2010)- <i>probable</i>	C/E/L/MRI	2	76.8% (63.6–87.0%)	84.2% (74.0–91.6%)	81.1% (73.5–86.8%)
Revised EFNS ¹⁶ (2010)- <i>possible</i>	C/E/L/MRI	1	91.1% (80.4–97.0%)	65.8% (54.0–76.3%)	76.5% (68.6–82.9%)

C, clinical; E, electrophysiological; L, laboratory; Tx, treatment response; MRI, magnetic resonance imaging.

COMPARISON OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY AMONG 15 CRITERIA FOR CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

ARI BREINER, MD¹ and THOMAS H. BRANNAGAN III, MD²

¹Division of Neurology, University of Toronto, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada

²Columbia University, Neurological Institute, 710 West 168th Street, Box 163, New York, New York 10032, USA

Accepted 1 October 2013

ABSTRACT: *Introduction:* There have been 15 formal sets of criteria published for the diagnosis of CIDP. No study to date has compared the sensitivity and specificity of all published criteria in the same patient population. *Methods:* We conducted a retrospective chart review of patients with CIDP ($n=56$) and controls with diabetic polyneuropathy ($n=37$) or amyotrophic lateral sclerosis ($n=39$) who were followed in an academic

presentation, including predominantly sensory, or autonomic syndromes, were r
Since this original definition, there has b
eration of diagnostic criteria published in
literature, with 15 criteria at last count.^{1–}

CIDP-kriterier

- Breiner and Brannagan 2014:
 - Retrospektiv studie på CIDP, diabetes PN, ALS
 - Testade 15 olika CIDP-kriterier
 - EFNS 2010 (European Federation of Neurological Societies)
eller Neuropathy Association/Magda 2003
bäst sensitivitet och specificitet
- EFNS 2010!
 - sensitivitet 73% och specificitet 91%
 - Demyelinisering i 2 nerver > definitiv/trolig CIDP
 - Demyelinisering i 1 nerv > möjlig CIDP

CIDP-kriterier enbart för forskning?

- Abraham 2015-04:
 - Fler uppfyllda EFNS CIDP-kriterier > bättre behandlingssvar
 - CIDP med diabetes har något annorlunda mönster*
- RajaBally 2014: EFNS/PNS bästa, mest använda kriterierna

**Abraham 2015, Lotan 2015*

Ibland svårt avgöra om demyeliniserande PNP, svårt att tillämpa CIDP-kriterier

- Även axonal PNP har sänkta ledningshastigheter:
 - pga degeneration av snabba fibrer vilka ofta påverkas först (vibration t ex).
- Bortfall av svar > ingen uppmätbar ledningshastighet
- Inexcitabilitet vanligt vid CIDP
- Atypiska CIDP
 - uteslutande polyradikulopati > Neurografi: endast patologiska F-svar
 - sensorisk CIDP: inga demyeliniserande kriterier uppfylls

Patientfall, polyneuropati?

- Tidigare frisk 50-årig kvinna
- Akut insättande bubbelkänsla och svaghet i händer och ben sedan en vecka.
- Moster haft domningar och muskelsvaghet, nu rullstolsburen.

Ja! Demyeliniserande polyneuropati. Guillan Barré syndrom

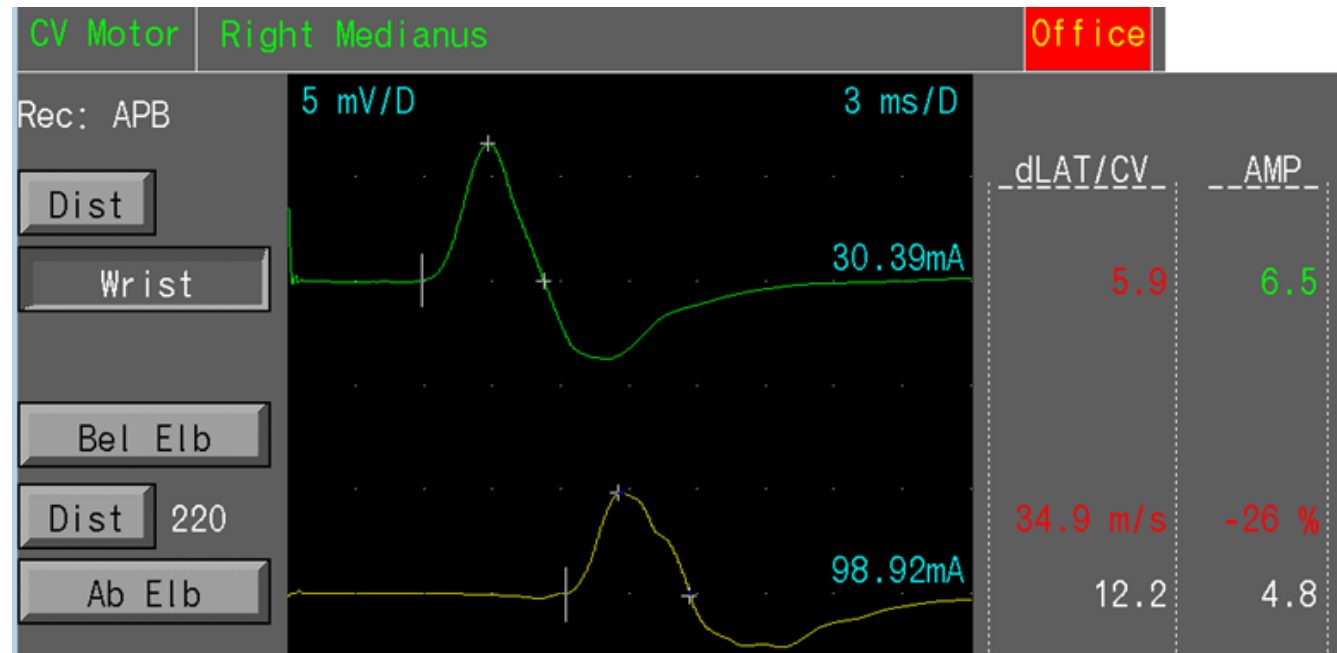
MOTOR NERVES:	Lat [ms]	SD	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD
Right Medianus						
Wrist - APB	5.9	6.8	6.5	-0.8		
Ab Elb - Wrist	12.2		4.8		34.9	-6.2
Right Tibialis						
Ankle - AHB	6.3	2.2	5.6	-0.8		
Knee - Ankle	20.3		2.1		26.1	-4.6

SENSORY NERVES:	Amp [uV]	SD	CV [m/s]	SD
Right Medianus				
Dig III - Wrist	4.9	-0.9	33.8	-3.4
Right Suralis				
Foreleg - Ankle	3.7	-1.0	52.4	0.4

Grönt normalt
Rött patologiskt

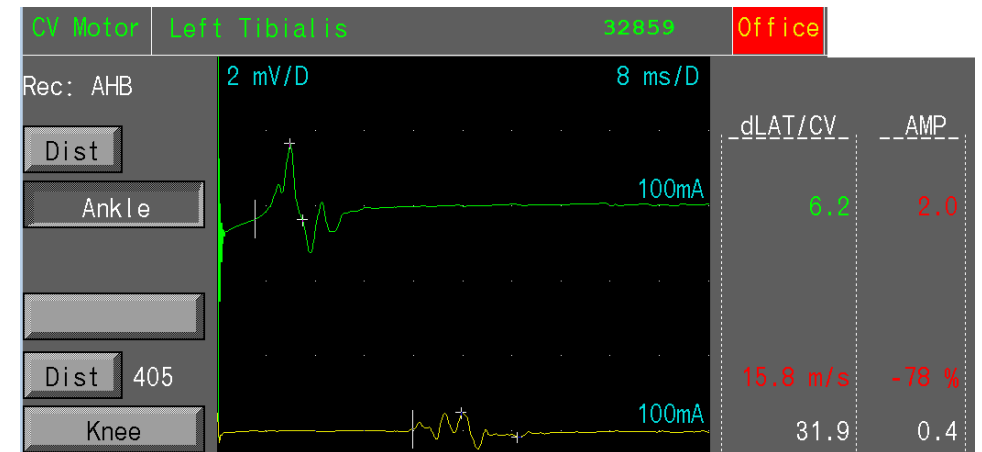
Inflammatorisk eller hereditär?

- Både hereditära (t ex CMT) och inflammatoriska (CIDP/GBS) neuropatier kan ha uttalat långsamma ledningshastigheter, <38 m/s (demyelinisering)



Inflammatorisk eller hereditär?

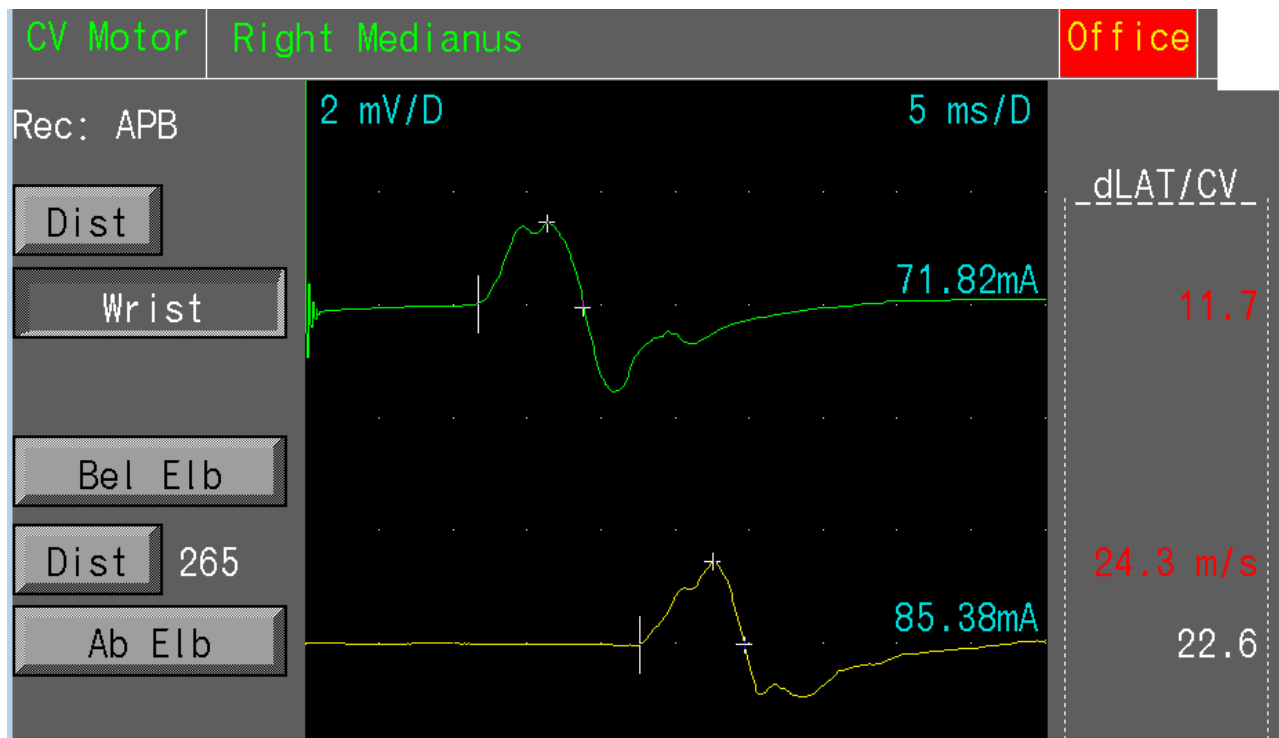
- Talar för CIDP/GBS:
 - Konduktionsblock > inflammatorisk genes
 - Temporal dispersion > inflammatorisk genes



- Uttalat långsamma ledningshastigheter i kombination
 - med snabb klinisk progress
 - Avsaknad av höga fotvalv, hammartår etc

Inflammatorisk eller hereditär?

- Talar för hereditär PNP:
 - Välkonfigurerade samlade M-svar (ej temporal dispersion) trots påtagligt långsamma ledningshastigheter
 - Konduktionsblock saknas
 - (Kroniska inaktiva neurogena EMG-fynd distalt, saknas om akut process)
- Uttalat långsamma ledningshastigheter i kombination med
 - obetydliga kliniska symtom
 - höga fotvalv, hammartår etc



Hereditära PNPs, CMT

- CMT1 A&B
 - Dominant
 - Demyeliniserande (15-35 m/s)
 - CMT1A, mutation i PMP 22
 - CMT 1B, mutation i MPZ
- CMT2
 - Dominant
 - Axonal (>45m/s)
 - MFN2
 - (Kan ha livliga reflexer, Neurology 2007)
- CMT1X
 - X-linked
 - Axonal/demyeliniserande (35-45 m/s)
 - connexin 32

Strategy for genetic testing in Charcot-Marie-Disease

L.J. MILLER¹, A.S.D. SAPORTA^{1*}, S.L. SOTTILE^{1*}, C.E. SISKIND¹, S.M.E. FEELY¹, M.E. SHY^{1,2}

¹ Department of Neurology, Wayne State University, Detroit, MI; ² Department of Molecular Medicine and Genetics,
Wayne State University, Detroit, MI

Background. Charcot Marie Tooth disease (CMT) affects one in 2500 people. Genetic testing is often pursued for family planning purposes, natural history studies and for entry into clinical trials. However, identifying the genetic cause of CMT can be expensive and confusing to patients and physicians due to locus heterogeneity.

Methods. We analyzed data from more than 1000 of our patients

autosomal recessive and X-linked (CMTX) forms of CMT exist. The large number of CMT causing genes is often challenging for clinicians and patients when trying to determine the underlying genetic diagnosis. There is little information available to guide which gene to test and testing a patient for mutations in all commercially

Ledningshastighet i armnerver underlättar diagnostik av CMT

Vägledning inför gentestning*

- Ledningshastighet i ulnarisnerven (eller medianus)
- Ärftlighet:
 - Dominant?
 - Finns nedärvning från far till son?
- Kunde patienten gå innan 15 mån ålder?

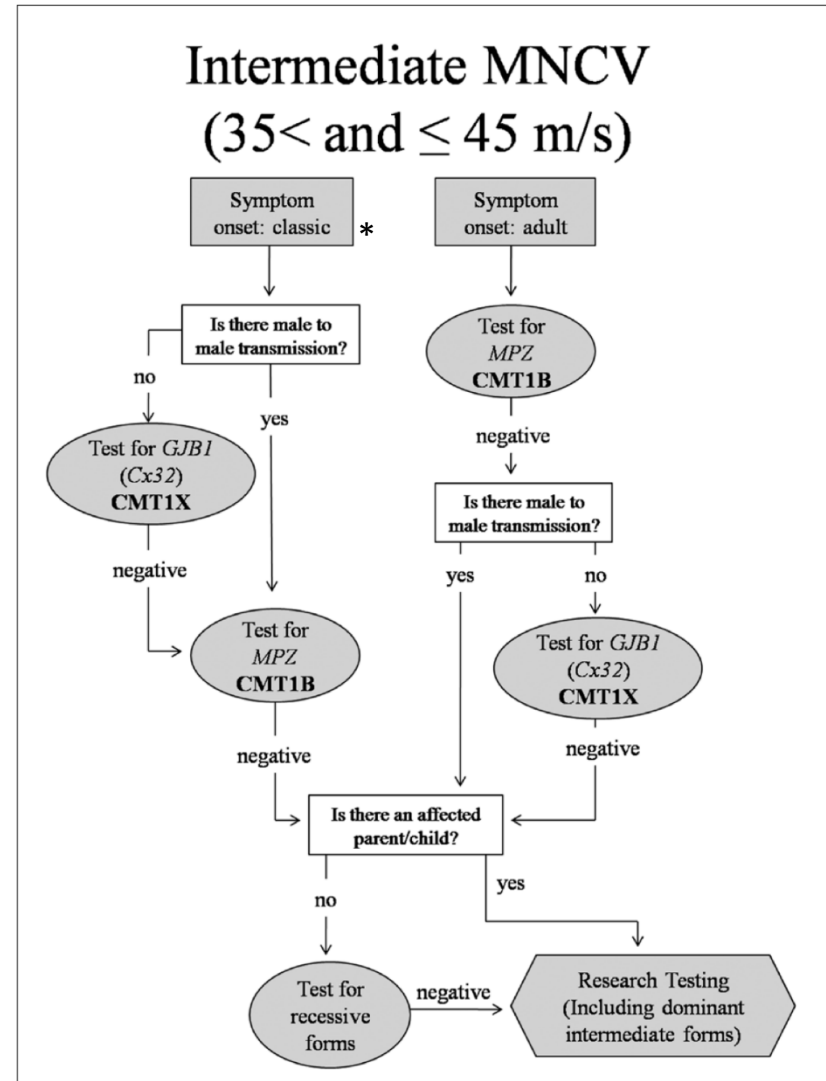
**Miller et al. 2011, Saporta et al. 2011 (drygt 1000 patienter!)*

Ledningshastighet indikerar typ av CMT

- Miller et al. 2011:

Ledningshastighet

- <15 m/s (CMT1A, -B)
- 15-35 m/s (CMT1A)
- 35-45 m/s (CMT1B, -1X)
- > 45 m/s (CMT2A, -1B, -1X)

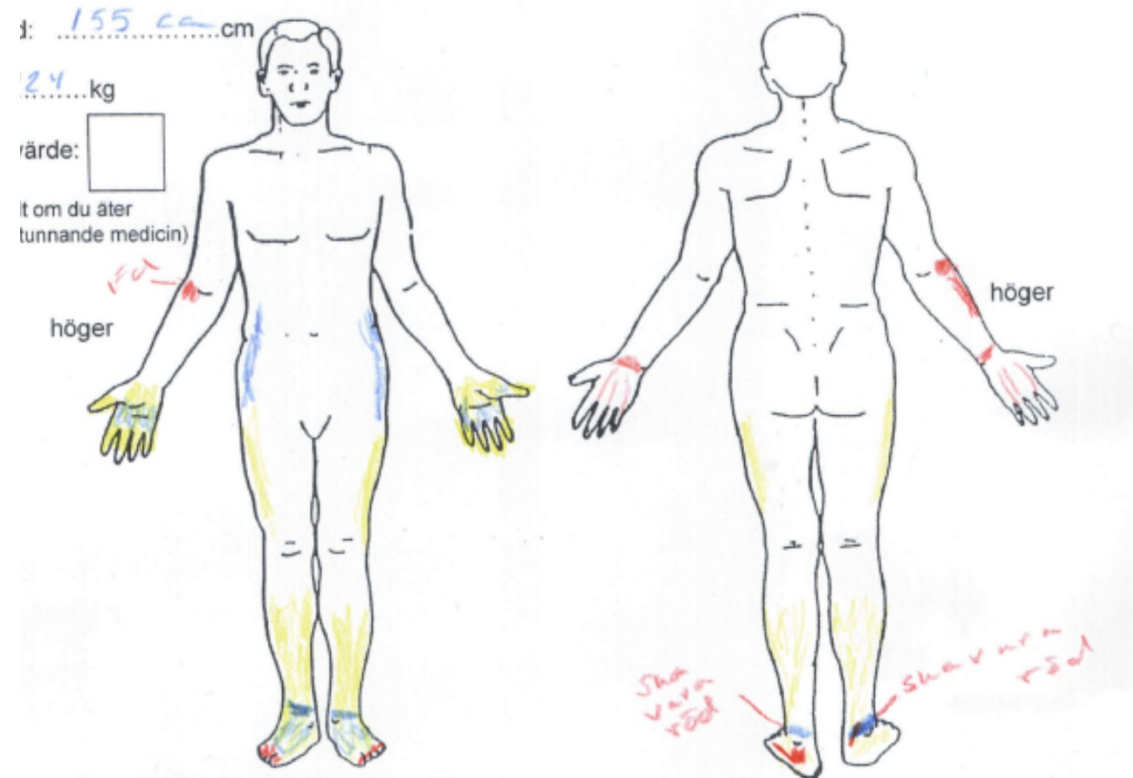


*Classic: kunde gå innan 15 mån, debut sensorimotor inom första 20 levnadsåren, gradvis försämring, behöver ej mer hjälpmedel än fotledsortoser

Hereditär PNP

- Remiss från Handkirurgen
- Fråga: Karpaltunnelsyndrom?
- Känd polyneuropati i händer och fötter, diabetes, fotmalformation, mor liknande symtom
- Se'n 1 mån domningar och försämrade finmotorik i höger hand

- Gult: domningar
- Blått: känselnedsättning
- Rött: smärta



ör att få en bättre uppfattning om var Dina
 esvär ligger och hurdana de är
 er vi Dig fylla i den bifogade symptomkartan.
 ärga med pennor i de områden besvären ligger.
 led de olika färgerna kan Du ange olika typer av besvär
 å följande sätt:

öd smärta

ul myrkrypningar (pirrande känsla av "sockerdricka"
 i huden, som motsvarar den man har när man sovit
 på handen)

lå nedsatt hudkänsl

ör milda besvär, skugga med en ljus färg.



höger
 Mycket sendrag.

- Ledningshastighet 20 m/s!
- Inga konduktionsblock
- Sannolikt CMT1A.

MOTOR.NERVER:	Lat [ms]	SD	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD
HÖ Medianus						
Wrist - APB	5.7	6.3	1.8	-2.4		
Ab Elb - Wrist	15.3		1.4		19.8	-10.2
HÖ Tibialis						
Ankle - AHB	---		---			

SENS. NERVER :	Amp [uV]	SD
HÖ Medianus		
Palm - Wrist	---	
Dig III - Wrist	---	
Dig IV - Wrist	---	
HÖ Suralis		
Foreleg - Ankle	---	

HNPP-Hereditär tryckkänslig polyneuropati

- Dominant ärftlighet
- Multipla entrapments (CTS, UNE)
- Sensorisk demyelinisering
- PMP22-mutation (samma gen som CMT1A)
- 70% har haft akut övergående nervpåverkan*
 - 40 % peroneus (dvs droppfot!)
 - 30 % ulnaris
 - 20 % plexus
 - Mindre vanligt radialis (10%), medianus (4 %)

* Mouton et al. 1999

Neurografifynd vid HNPP* (äldre än 15 år)

- 100 % sensorimotorisk medianuspåverkan på handledsnivå.
- 100 % patologisk peroneusnervfynd
- 80 % har ulnarispåverkan i armbågsnivå
- I senare skeden: generell PNP, sänkta sensoriska ledningshastigheter

* Mouton et al. 1999

Ultraljud och diagnostik av nervpatologi



- Ultraljudsundersökning av nerver kan göras i anslutning till neurografi och EMG-undersökningen.
- Lätt att mäta nervdiameter, förtjockning indikerar patologi
- Andra patologier kan upptäckas, t ex ganglion, intraneurala cystor etc

Ultraljud och diagnostik av PNP

- GBS¹ och CIDP²: UL visar multipla fokala förtjockningar
- CMT1A³: UL visar nervförtjockningar multifokalt
- HNPP³: UL visar förtjockning vid kompressionsställen
- MMN⁴ och MADSAM⁵: klumpformade förtjockningar längs nerver (onion bulbs), neurografi visar ofta konduktionsblock vid dessa förtjockningar

Ultraljud vid CIDP

- CIDP: UL visar mer nervförtjockning*
 - I segment med konduktionsblock/låg ledningshastighet
 - Vid längre sjukdomsduration
 - Hos patienter med högre INCAT score

*Di Pascale 2015,

Framtida ultraljud vid diagnostik av PNP?

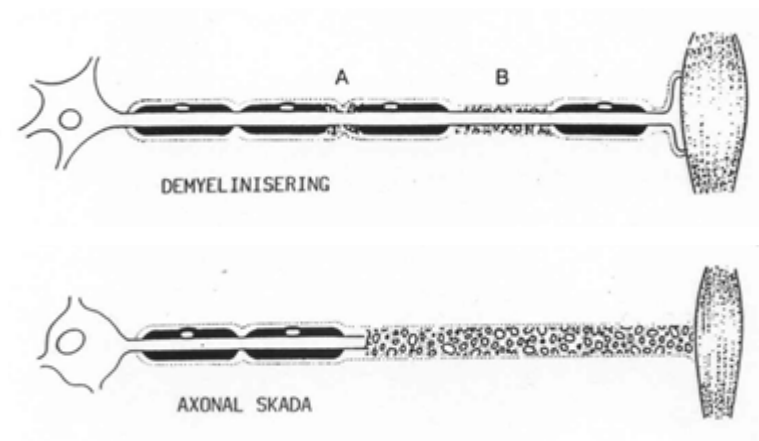
- Komplement till neurografi/EMG vid frågeställning
 - CIDP, MMN, MADSAM, eventuellt GBS
- Kanske behandlingsuppföljning
- Mer?

Patientfall, ALS?

- Patient med diagnos ALS se'n flera år med plötslig förbättring efter insättning av methotrexat pga oklart eksem
- Tidigare EMG indikerat ALS
- Ny neurografi: "demyeliniserande motorisk polyneuropati"
- Second opinion Huddinge Neurologi & neurofys:
 - Konduktionsblock vid motorisk neurografi
 - Ultraljud: förtjockade nerver (onion bulbs) i segment med konduktionsblock vilket stärker diagnostiken
 - > MMN

Patientfall, ALS?

- 30 % av MMN diagnosticerade som ALS



- Patienten nöjd med utvidgad undersökning och tillbaka med fullt förtroende för sin ursprungliga neurologkontakt.

Sammanfattning

- Hur differentiera inflammatoriska och hereditära neuropatier från idiopatisk neuropati?
 - Demyelinisering vid neurografi (CIDP-kriterier!) > CIDP/demyelin CMT
 - Konduktionsblock/temporal dispersion > CIDP
 - Uttalat patologisk neurografi, diskret klinik, långsam progress > axon CMT, HNPP
- Ibland svårt inflammatoriska/hereditära
> neurografi en pusselbit av många
- Ledningshastighet ulnaris > vägledning gentestning vid CMT
- Ultraljud kan i framtiden bidra till diagnostik av PNP

Tack!



Magnolia Sargentiana Robusta, Bromma 2015