



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

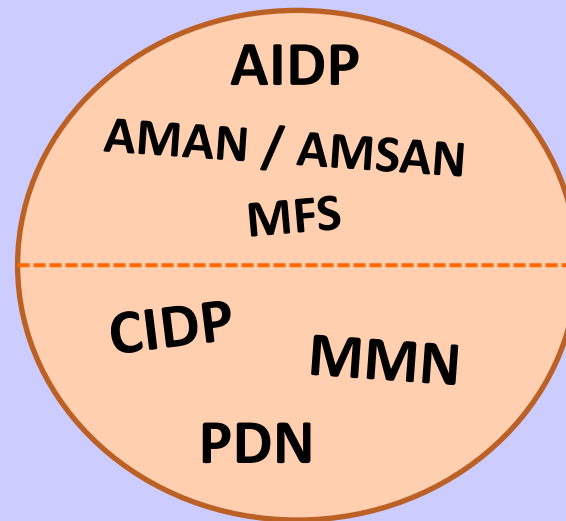
S N E M A
Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen
Swedish Neuromuscular Association

Ovanliga inflammatoriska neuropatier

Immunoglobulinbrist i Sverige - *Handlingsplan* -

*Rayomand Press
Tema Neuro
Karolinska Universitetssjukhuset*

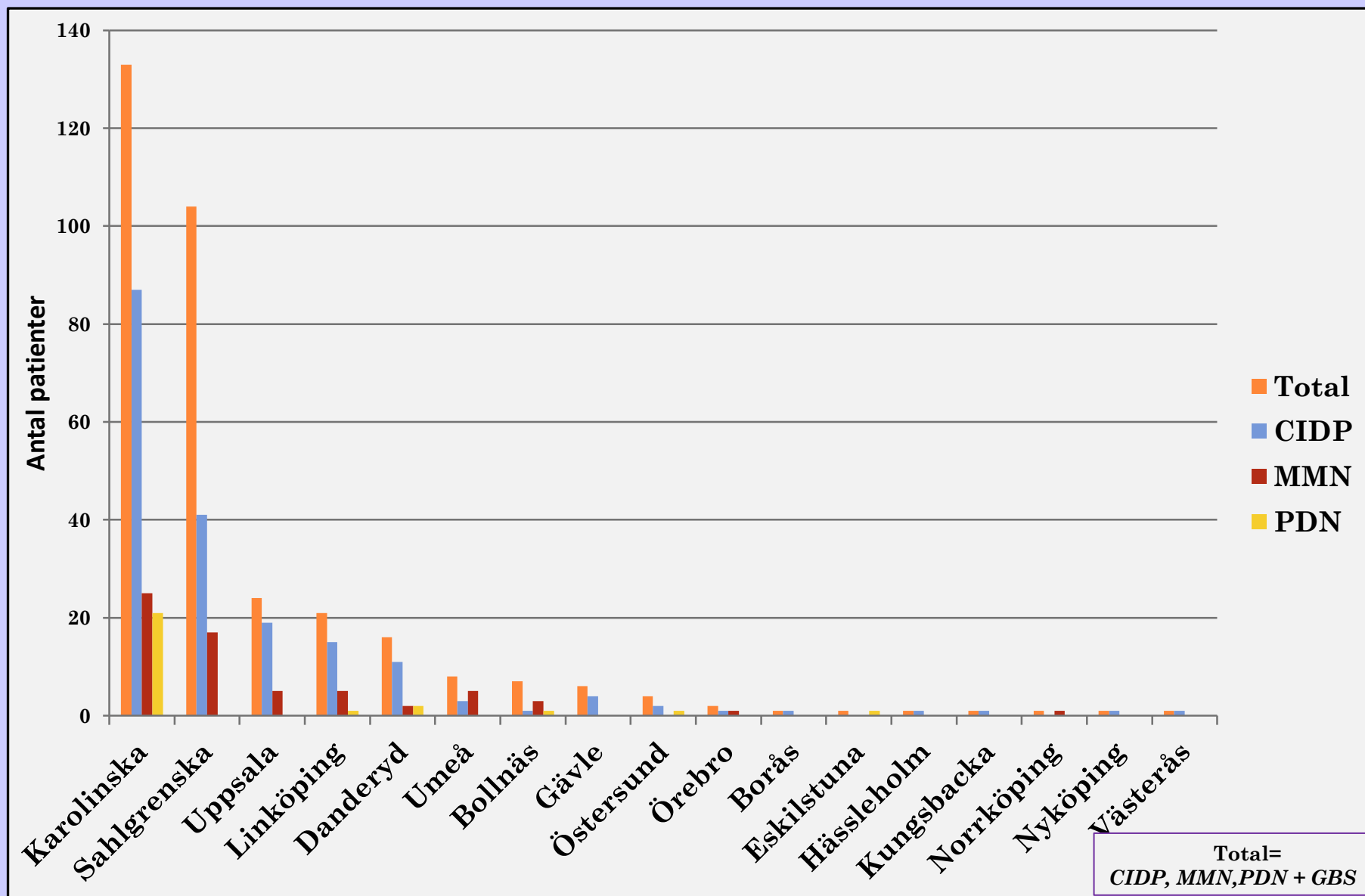
Välkända inflammatoriska neuropatier



AIDP =	Akut Inflammatorisk Demyeliniserande Polyneuropati
AMAN =	Akut Motorisk Axonal Neuropati
AMSAN =	Akut motorik och Sensorisk Axonal Neuropati
MFS =	Miller-Fisher Syndrom
CIDP =	Kronisk Inflammatorisk Demyeliniserande Polyneuropati
MMN =	Multifokal Motorisk Neuropati
PDN =	Paraproteinemisk Demyeliniserande Neuropati (IgM-paraprotein)

De mest kända inflam. neuropatier: GBS, CIDP, MMN och PDN

Inflammatorisk Polyneuropati registret- *datatuttag feb 2019*



Mindre kända inflammatoriska neuropatier

Sensorisk

CISP

- Autoimmun sensorisk ganglionopati
- FGFR3-ak neuropati

Sensorimotorisk

IgG4-CIDP

POEMS

AIDP

AMAN /AMSAN
MFS

CIDP **MMN**
PDN

Motorisk

MAMA

Ataktisk + kranialneurit

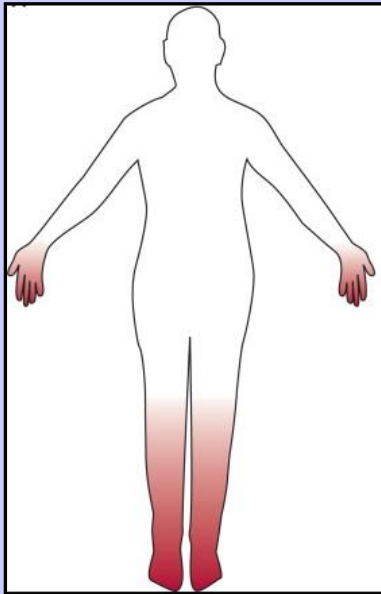
CANOMAD

"kronisk MFS"

CANOMAD: Chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia M-protein agglutination disialosyl antibodies
CISP: Chronic Inflammatory Sensory Polyneuropathy
POEMS: Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy M-komponent Skin changes
MAMA: Multifocal Acquired Motor Axonopathy

Chronic Inflammatory Sensory Polyneuropathy (CISP) tillhör gruppen atypisk CIDP

*Klassisk CIDP är
symmetrisk...*



*... och sensori-
motoriskt*

Atypisk CIDP

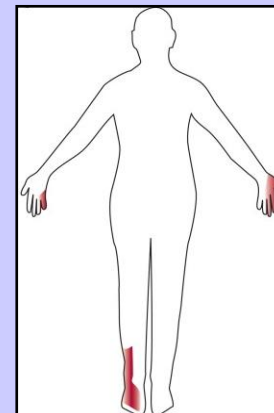
Symmetrisk

- Rent motorisk
- **Rent sensorisk (CISP)**
- Enbart distal
- PNS + CNS

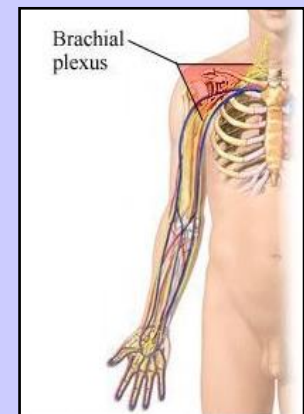
Asymmetrisk

- MADSAM
- Brakial plexus neurit

Multifocal Acquired
Demyelinating
Sensory and Motor
neuropathy
Lewis Sumner Syndrome



**Recidiverande
brakialplexus
neurit**



61-årig man med subakut sensorisk ataxi och areflexi

Nyss diagnostiserad med tyreotoxikos och insatt på tacapzol.

Söker jan 2016 med 2m anamnes parestesier i händer och fötter, med vandring till låren
1m anamnes på ostadighetskänsla, ramat x fler. Svårt med miktions/avföring.

Status: Sensorisk **ataxi**, generell **areflexi**, ingen oftalmoplegi. **Nedsatt vibration i fötter.**

MRT hjärna + rygg med kontrast: Ingen myelit, eller k-uppladdning av nervrötter.

LP: normalt antal celler. **Alb kvot 28**, inga OCB. NFL ua

Lab: Ingen M-komponent; GQ1b ak saknas

ENeG: Normal

SEP: Förlängda kortikala latenser från benen

Diagnos: Miller–Fisher Syndrom??

Beh jan 2016: IVIg med god effekt

Mars-April: Försämrade på nytt

Beh: IVMp med god effekt

Juni-Juli: Försämrade på nytt

Beh: IVMp + Prednisolon + azatioprin 100mg/d -> Stabil 2017-2018

Nov 2018: Försämrade på nytt

Beh: IVMp. Azatiopridosen höjs till 150mg/d

Chronic immune sensory polyradiculopathy

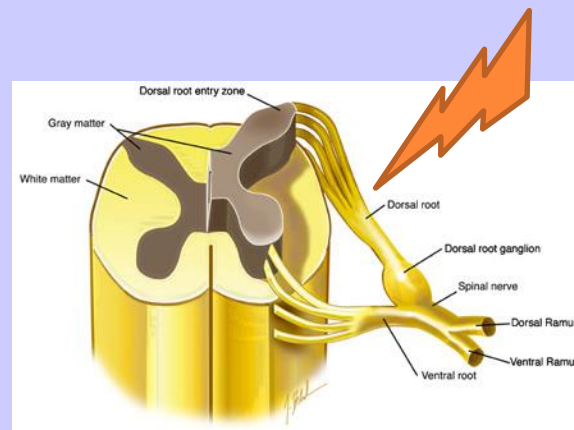
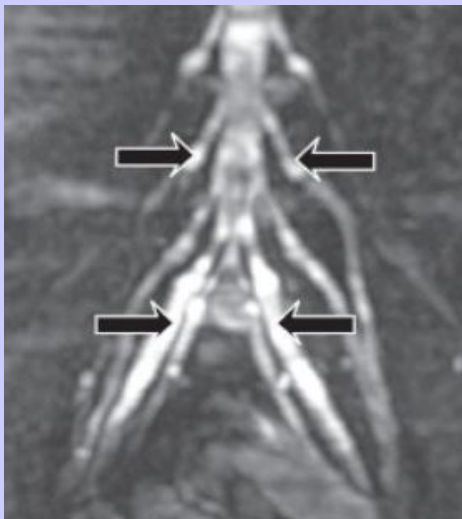
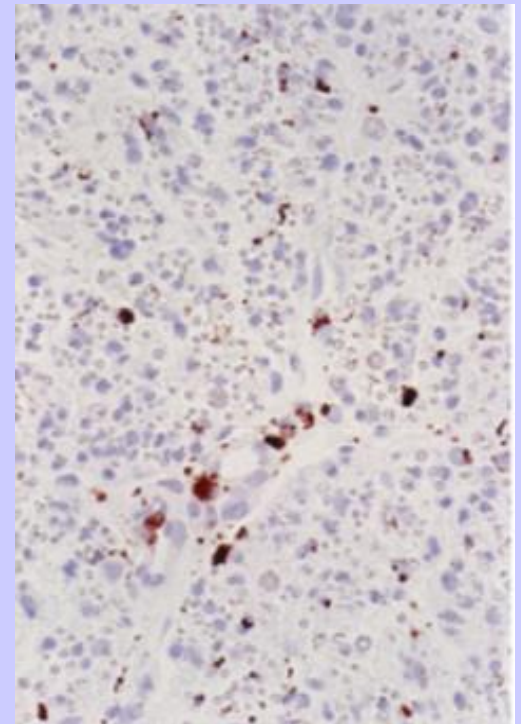
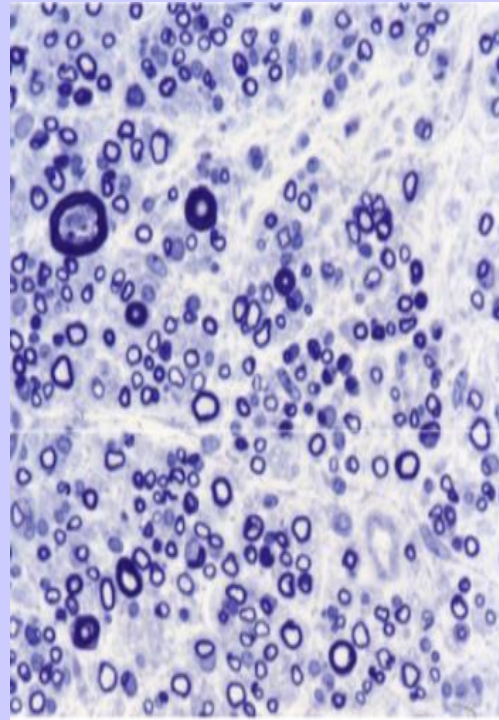
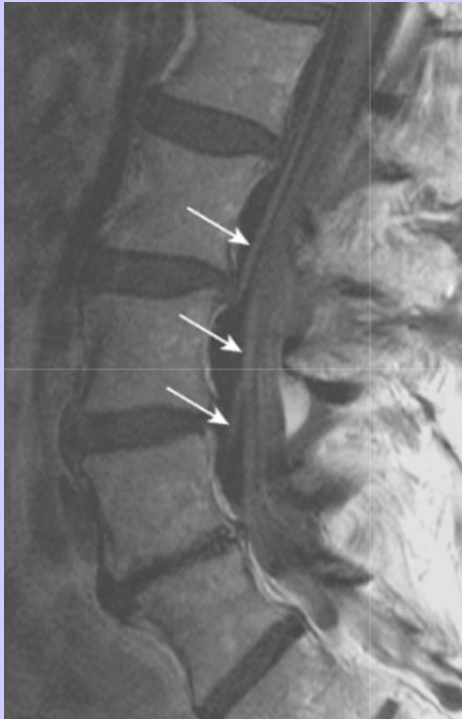
A possibly treatable sensory ataxia

[Neurology](#). 2004 Nov 9;63(9):1662-9

M. Sinnreich, MD, PhD; C.J. Klein, MD; J.R. Daube, MD; J. Engelstad, HT;
R.J. Spinner, MD; and P.J.B. Dyck, MD

- **Subakut debuterande, progressiv sensorisk ataxi**
- Parestesi debuterar asymmetriskt i benen, men blir symmetrisk med tid
- Vanlig med spridning av parestesier till lår, och ev händer/armar
- Bålataxi ibland
- Ingen oftalmoplegi
- **Areflexi i ben**
- **Proprioception/vibration** mer påverkade än smärta/temp i benen

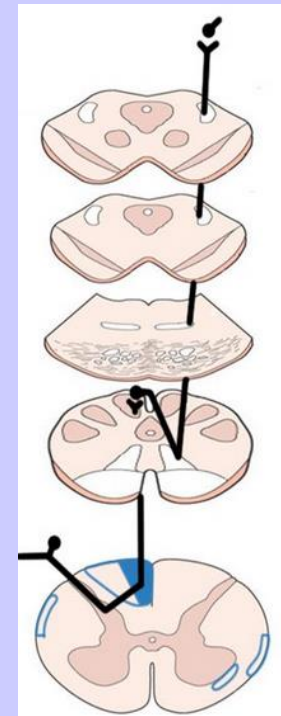
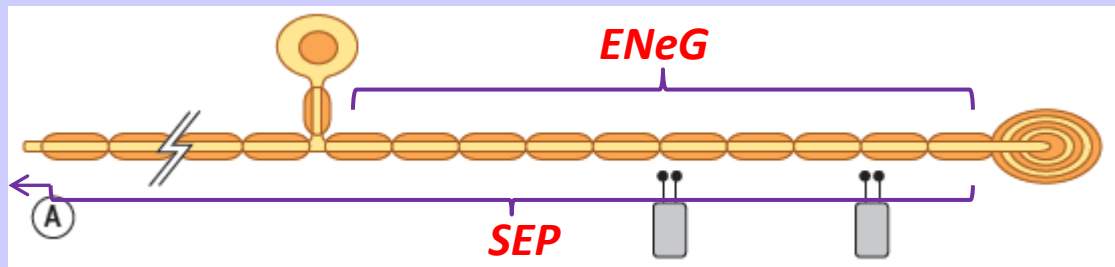
CISP



CISP

Kronisk Inflammatorisk Sensorisk Polyneuropati

- Debutålder: 30-80 åå
- CSF: Ökad proteinhalt
- MRT: Hypertrofi av sensoriska dorsalrötter (hos 30%)
- ENeG: ua!
- **Sensory Evoked Potentials (SEP): Förlängd latens**



Terapi

- Steroider, oral eller iv
- IVIg

Behandla som CIDP!

IgG4 associerad CIDP

Nodal CIDP

CIDP med contactin 1 eller Neurofascin 155 ak

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REPORT

Contactin I IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia

Yumako Miura,^{1,*} Jérôme J. Devaux,^{2,*} Yuki Fukami,¹ Constance Manso,² Maya Belghazi,² Anna Hiu Yi Wong¹ and Nobuhiro Yuki^{1,3} for the CNTNI-CIDP Study Group[†]

Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP
associate with disabling tremor and poor
response to IVIg



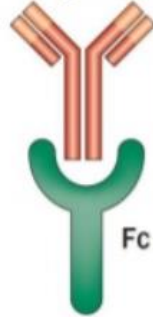
Luis Querol, MD, PhD

ABSTRACT

Neurology® 2014;82:879-886

Antigen-specifika IgG4-medierade neurol sjd

IgG4



Fc receptor

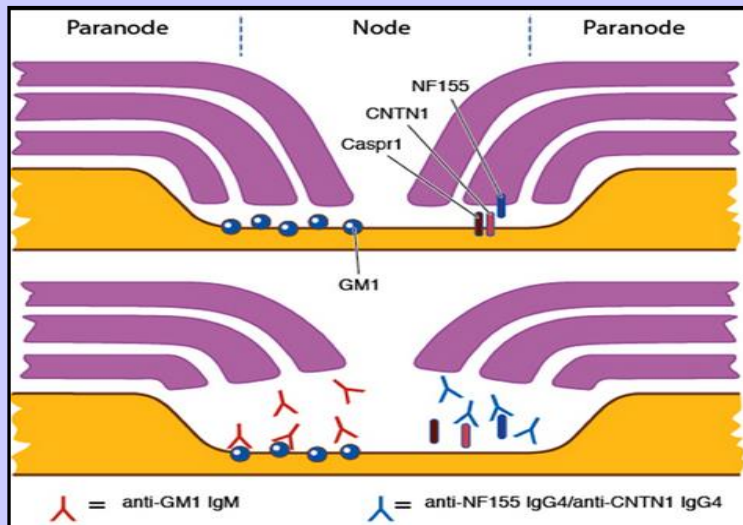
Fc of IgG4 can also interact with various Fc receptors and complement proteins, but has minimal capacity to activate them to induce signalling; thus, these antibodies might antagonize proinflammatory responses mediated by other antibody classes via competitive interaction

Limited ability to evoke downstream signalling and proinflammatory responses

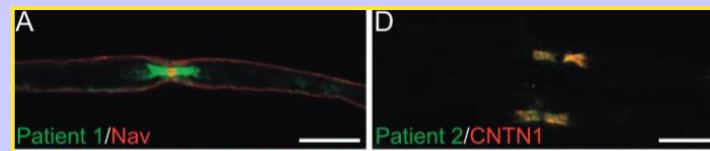
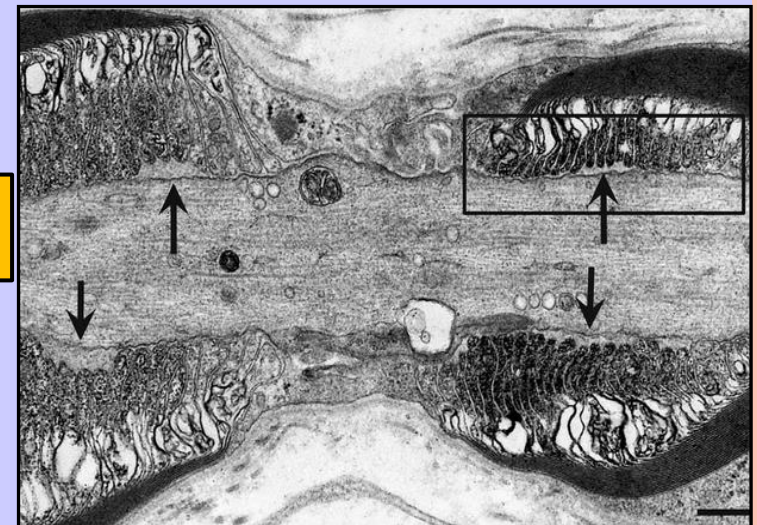
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Complement fixation	+++	+	+++	-
Activating FcγR binding	++	+	++	+
Inhibitory FcγR binding	++	+	++	++

IgG4 inducerar ej en inflammatorisk respons, utan en ihållande bindning till antigen, tex ett membranprotein, och därmed en permanent deaktivering av dess funktion

- *MuSK ak*
- *LGL1 ak*
- *Neurofascin-155 och contactin-1 ak*



Nodala IgG4 ak
vid CIDP

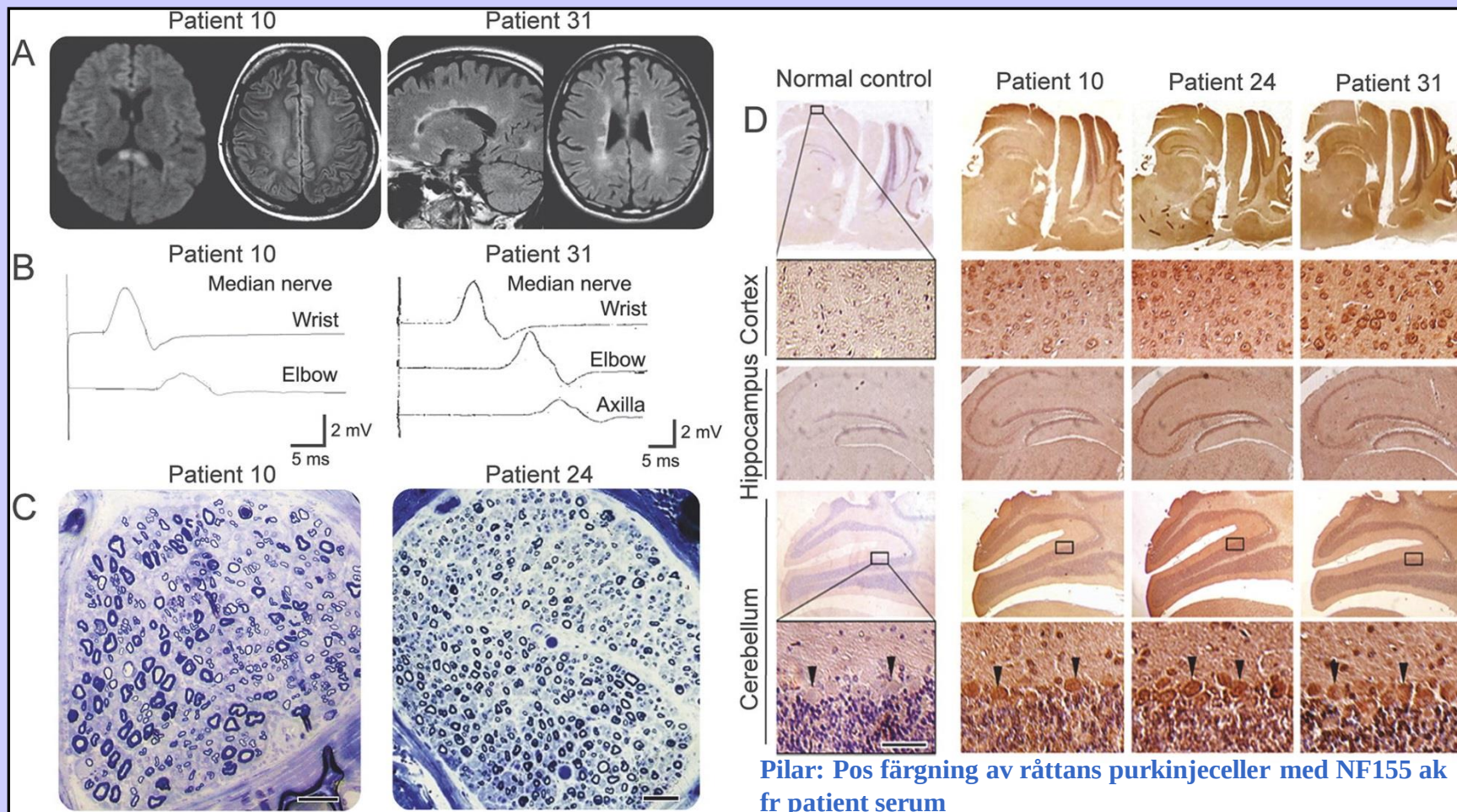


Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ...även CNS engagemang!

Jérôme J. Devaux, PhD*

ABSTRACT

Neurology® 2016;86:800-807



Klinisk bild vid CIDP med NF155 och CNTN1 ak

	NF155 IgG4 (n = 38)	CNTN1 IgG4 (n = 13)
Age at onset, y	31 (10-67)	60 (33-81)
Younger than 20 y, n (%)	8 (21)	0 (0)
Sex, male, n (%)	27 (71)	10 (77)
Subacute onset, n (%)	12 (32)	3 (23)
Sensory ataxia, n (%)	28 (74)	13 (100)
Tremor, n (%)	16 (42)	2 (15)
Cerebellar ataxia, n (%)	5 (13)	1 (8)
CNS demyelination, n (%)	3 (8)	0 (0)
Modified Rankin scale	2.0 (1-5)	4.0 (3-5)
Good response, n (%)		
IVIg	5/25 (20)	4/10 (40)
Corticosteroids	15/29 (52)	8/11 (73)

CLINICAL PRACTICE

Remarkable Rituximab Response on Tremor Related to Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in an Antineurofascin155 Immunoglobulin G4-Seropositive Patient

Chiara Demichelis, MD,^{1,*} Diego Franciotta, MD,² Andrea Cortese, MD, PhD,² Ilaria Callegari, MD,² Carlo Serrati, MD,³
Gian Luigi Mancardi, MD,¹ Angelo Schenone, MD,¹ Alessandro Leonardi, MD,⁴ Luana Benedetti, MD, PhD¹

Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins

OPEN 

Luis Querol, MD, PhD

ABSTRA Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2015, Vol.2(5),

46-årig man med NF155 associerad CIDP inkl. svår cerebellär tremor + ataxi

Age at onset (sex)	Symptoms	mRS score	CSF	Brain MRI	Treatments (responses)	Tremor frequency (amplitude)	NF155 titers
46 (M)	Rapidly progressive onset; severe weakness, predominantly distal; sensory disturbances; ataxia; severe intention tremor	4	1.5 g/L; 2 cells	Normal	IVIg (no); prednisone (no); PEx (yes)	3 Hz (9/10)	1:70,000



NF155 CIDP with cerebellar tremor- Querol. Neurology 2015.wmv

Specificitet av nodala IgG4 ak

- 2-15% av patienter med CIDP har IgG4 ak mot NF155 eller CNTN1
- Dessa ak ses även vid terapieresistent GBS, akut-CIDP, inkl med locked-in
- Ca 3% av CMT och 7% av idiopatisk PNP kan ha NF155 ak, men IgG1 typ
- 30-50% av MS + CIDP dubbeldiagnospatienter bär på NF155 Ig4 ak
- 5-10% av MS patienter bär på NF155 IgG4 ak (PPMS > RRMS)

Asymmetrisk neuropatier

Sensorimotoriska

Motoriska

Demyeliniserande

- MADSAM
- Hereditär Tryck-känslig Neuropati (HNPP)

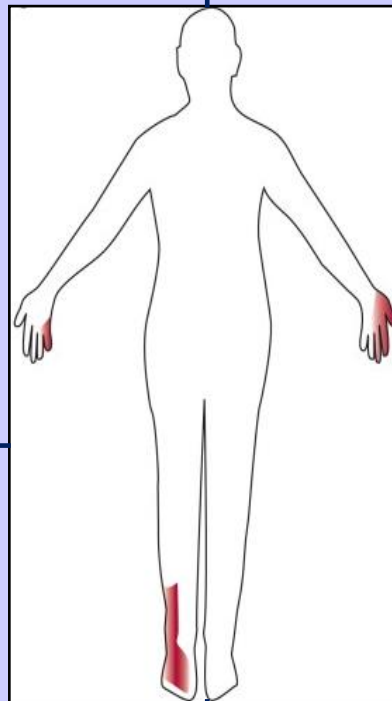
MMN

Axonal

Vaskulit-relaterad neuropati

MAMA

PSMA



MADSAM = Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy; MMN = Multifokal Motor Neuropati
MAMA = Multifocal Acquired Motor Axonopathy; PSMA = Progressiv Spinal Muskelatrofi

62-årig kvinna med en progressiv motorisk axonopati

Sept 2017: Allmänt trött. Orkar inte gå i trappor. Svag i händerna.

Feb 2018: Progressiv bensvaghet, började halta

Mars: Svag även i överarmar

April: Går med 2 kryckor. Nedsatt handstyrka bilat.

Status: Areflexi; svag proximalt + distalt i benen och armar; vä > hö
Inga fascikulationer eller atrofier
Sensoriskt ua

LP: Normalt antal celler, albumin, IgG index. NFL ua

ENeG: Låga CMAPs. Normala NCV, lätt förlängda F-svar. Inga konduktionsblock.

EMG: *Neurogena* förändringar i samtliga muskler
Denervation i hand och underbensmuskler

MR rygg: Hypertrofi av cauda equina, utan kontrastuppladdning

Diagnos: Progressiv Spinal Muskelatrofi (PSMA?)

- Förhöjda s-IgM ak mot GM1 och GD1a samt IgG ak mot GD1a
- **Diagnos:** MMN, trots avsaknad av demyelinisering på ENeG ?
- Svarade pos på behandling med IVIg

MAMA

Multifocal Acquired Motor Axonopathy

Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination

J.S. Katz, MD; R.J. Barohn, MD; S. Kojan, MD; G.I. Wolfe, MD; S.P. Nations, MD; D.S. Saperstein, MD;
and A.A. Amato, MD

NEUROLOGY 2002;58:615–620

J Neurol (2004) 251:1204–1207
DOI 10.1007/s00415-004-0507-z

ORIGINAL COMMUNICATION

Dirk Fischer
Christoph Grothe
Stephan Schmidt
Rolf Schröder

On the early diagnosis of IVIg-responsive chronic multifocal acquired motor axonopathy

MAMA

Multifokal Acquired Motor Axonopathy

Fischer et al, J Neurol 2004

Långsam progressiv muskelsvaghet och atrofi, ofta med asymmetrisk distal debut i övre extremiteter

- Hypo-/areflexi
- Fascikulationer
- Atrofi
- Sensorisk status ua

ENMG: Axonal motorisk neuropati inkl spontanaktivitet
Paraspinal EMG ua!

LP: 1 av 6 patienter hade barriärskada

Lab: 5 av 6 hade IgG antikroppar mot GD1a i serum
3 av 6 hade IgM antikroppar mot GM1 i serum

Terapi: Alla patienter svarade pos på IVIg, men ej på steroider

Variant av MMN, dock med mkt proximala blockeringar på rotnivå?

- [illegible]

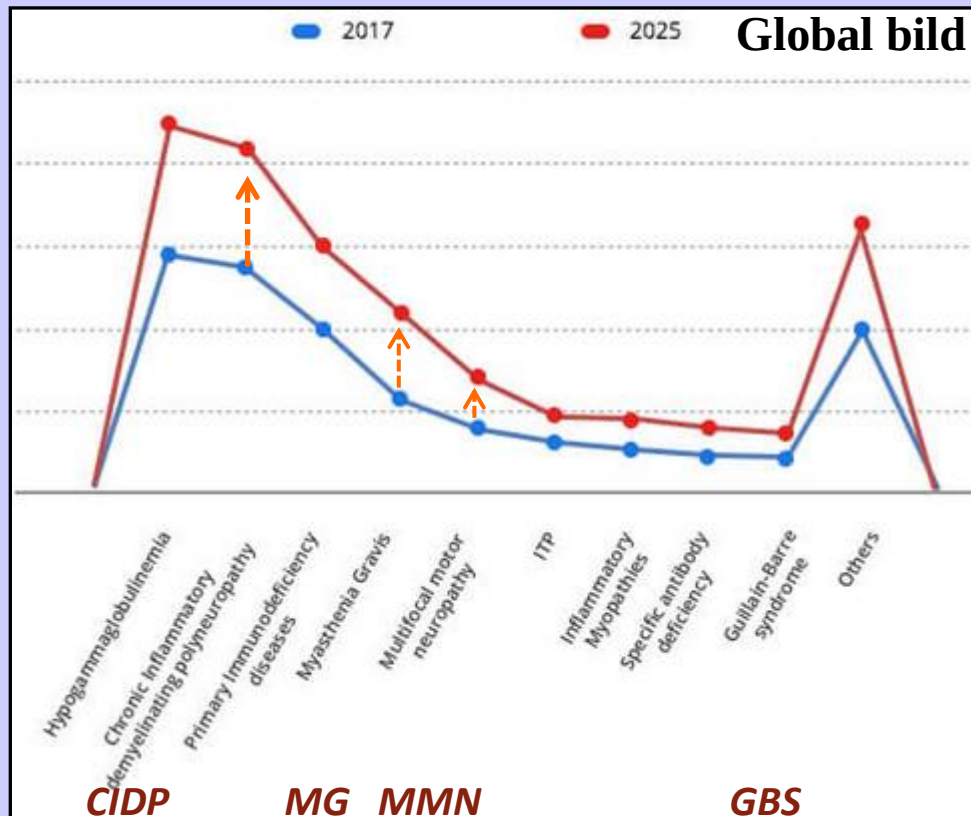
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra utan någon svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra utan någon svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra utan någon svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan inte utföra	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan inte utföra	▼
Kan utföra men med svårighet	▼
Kan inte utföra	▼
Kan inte utföra	▼
Kan inte utföra	▼
Kan inte utföra	▼



IVIg brist i Sverige

Nuläge, handlingsplan

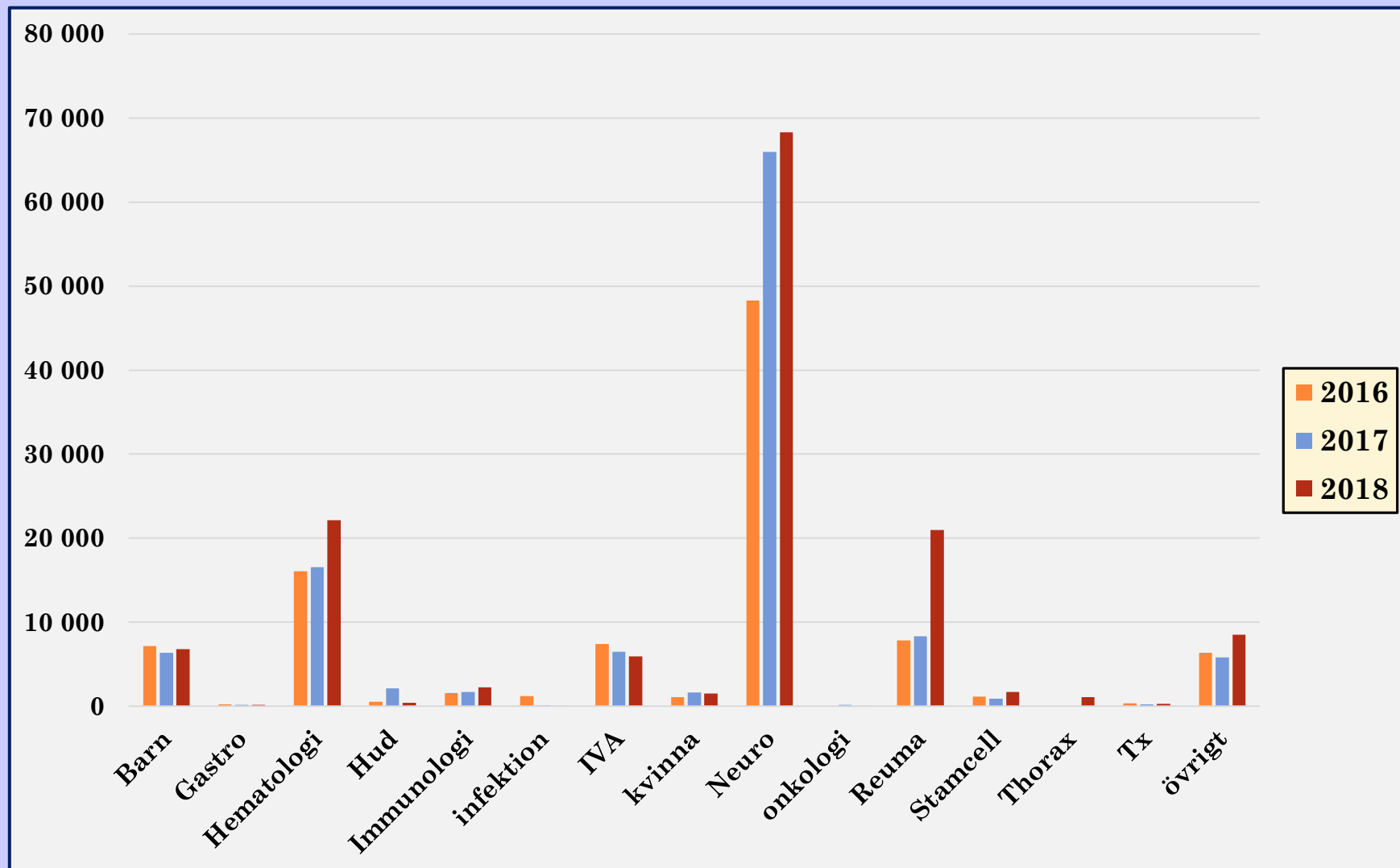
Global förbrukning av human immunoglobulin stiger med 6-8% per år



IVIg brist, med restnoteringar som följd har redan startat i landet under 2018

IVlg konsumtion (g) inom SLL- *per specialitet*

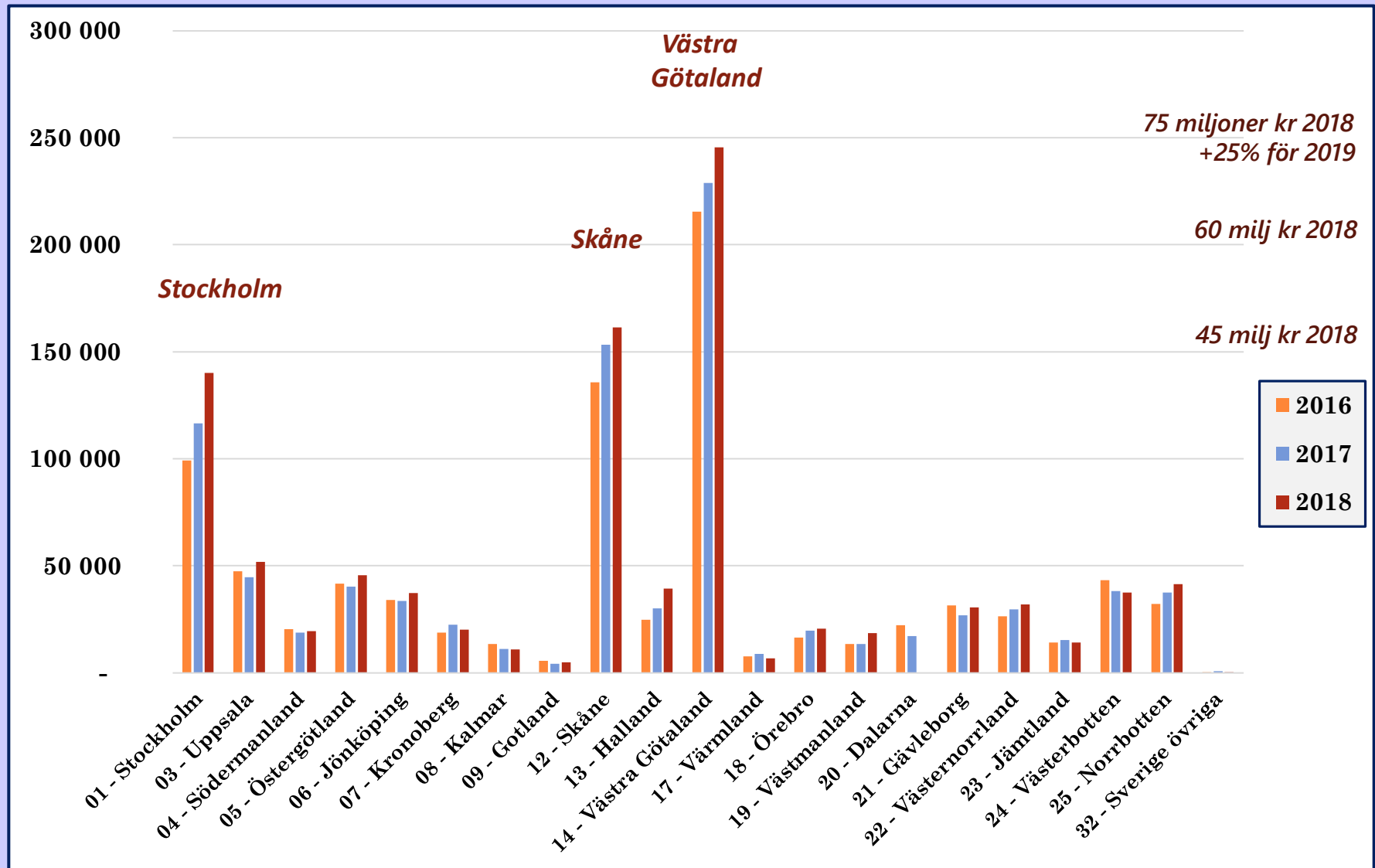
Grampris 300-600kr beroende på produkt



Datakälla: Läkemedelsenheten, Strategiska Vårgivarfrågor

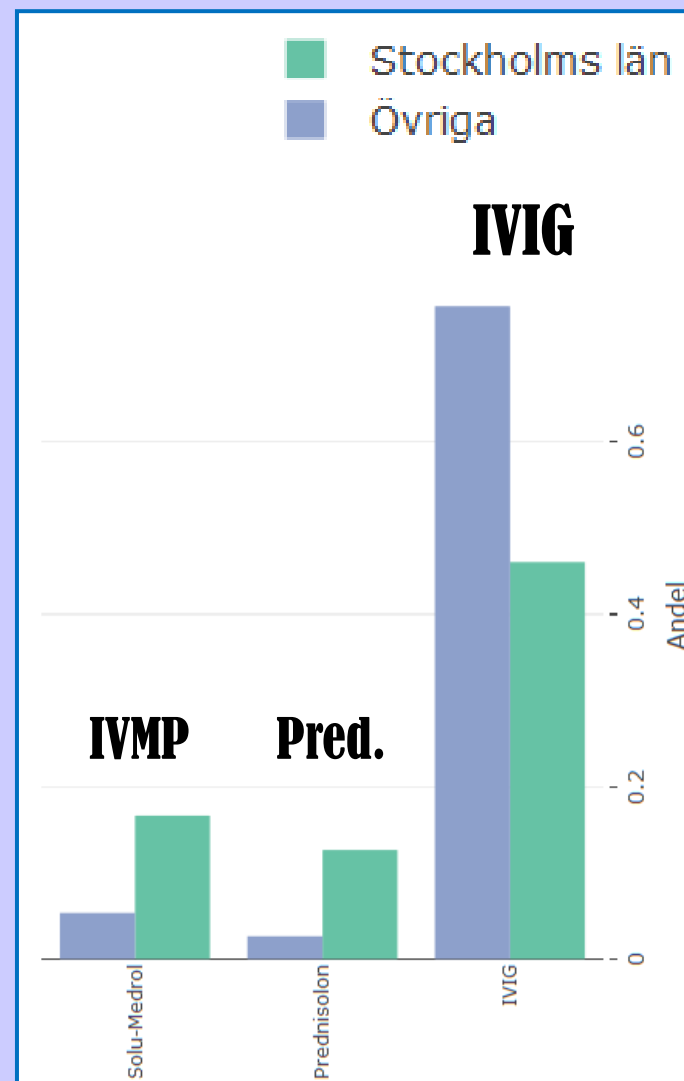
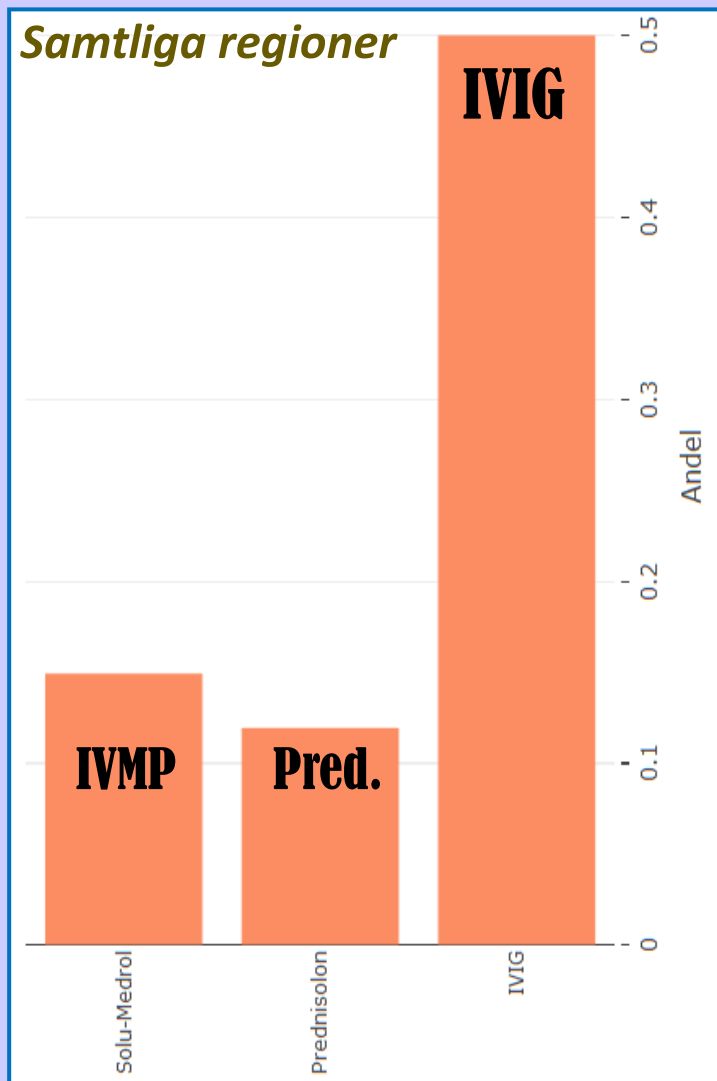
IVlg konsumtion (g) per region

samtliga specialiteter



IVIg vs. kortikosteroider vid CIDP

Andel pat med pågående beh med resp. preparat nationellt vs. Stockholm



Datakälla
IP Registret
Datauttag: 11/5

Preliminära rekommendationer för användning av human intravenös immunoglobulin (IVIg) vid neuroinflammatoriska sjukdomar med begränsad tillgång- Nationella Programområdet (NP0) Nervsystemets sjukdomar

Vid behandling av neuroinflammatoriska sjukdomar med immunoglobulin

- Notera godkända indikationer: **GBS, CIDP, MMN, MG**. (PDN, autoimm. encefalit)
- Gör regelbundna försök till att minska dos, eller förlänga dosintervall
- Beakta möjlighet att byta helt eller delvis till annan immunbehandling
- Använd validerade skalor och utfallsmått för att följa behandlingseffekten
- Registrera helst patienten i NeuroReg (IP reg, MG reg)

OBS! Principen torrsvikt (dosage weight) bör tillämpas för obesa patienter >90 kg

GBS/MG-kris: Om praktiskt möjligt med hänsyn till progresshastighet, allmäntillstånd, tillgång och kostnad - välj plasmaferes före IVIg

CIDP: Ökad användning av steroider, helst pulsativt, antingen som monoterapi eller i kombination med IVIg