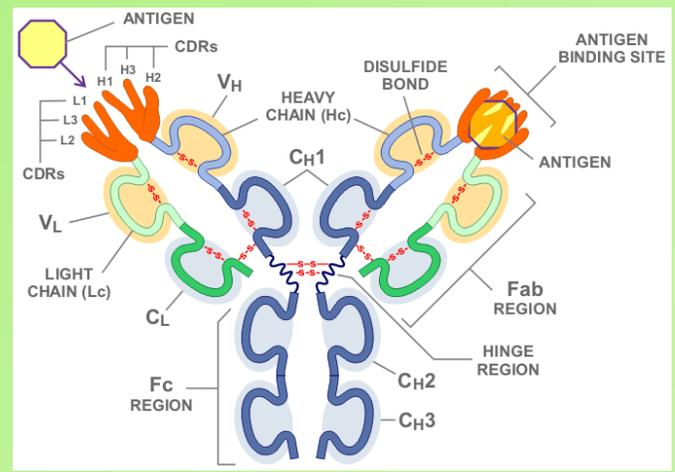
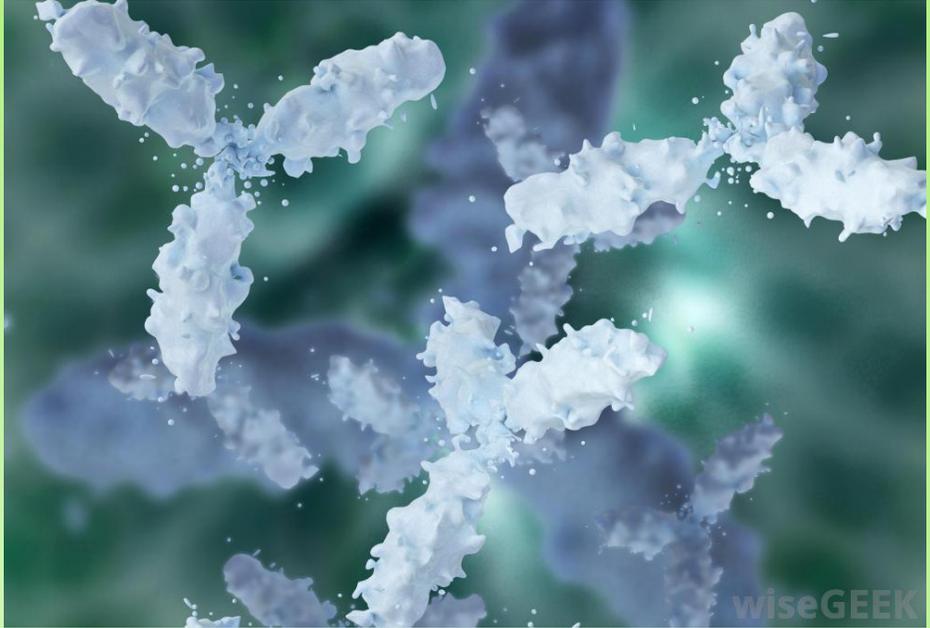




# Neuropatie Paraproteinemiche



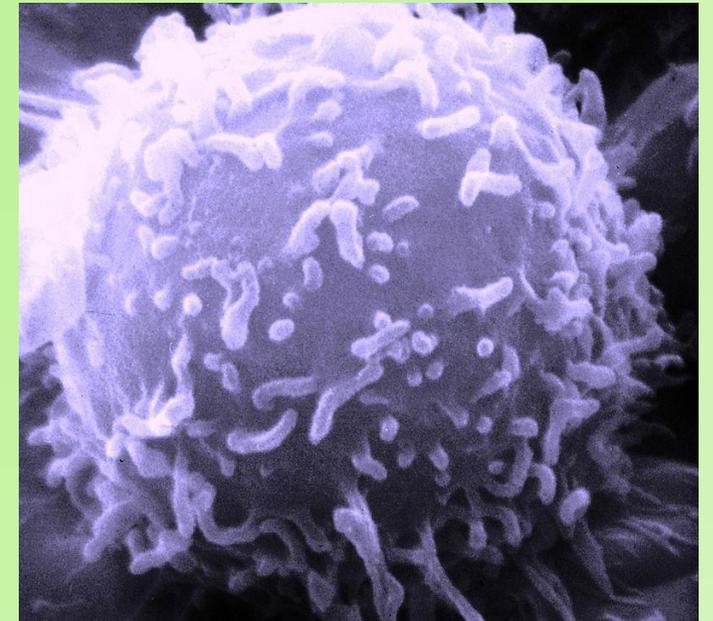
Nico Golfrè Andreasi  
Specializzando in Neurologia  
a.a.2014/2015

# Cos'è una para-proteina?

E' una proteina costituita da una catena pesante (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) e/o una catena leggera (lambda o kappa).

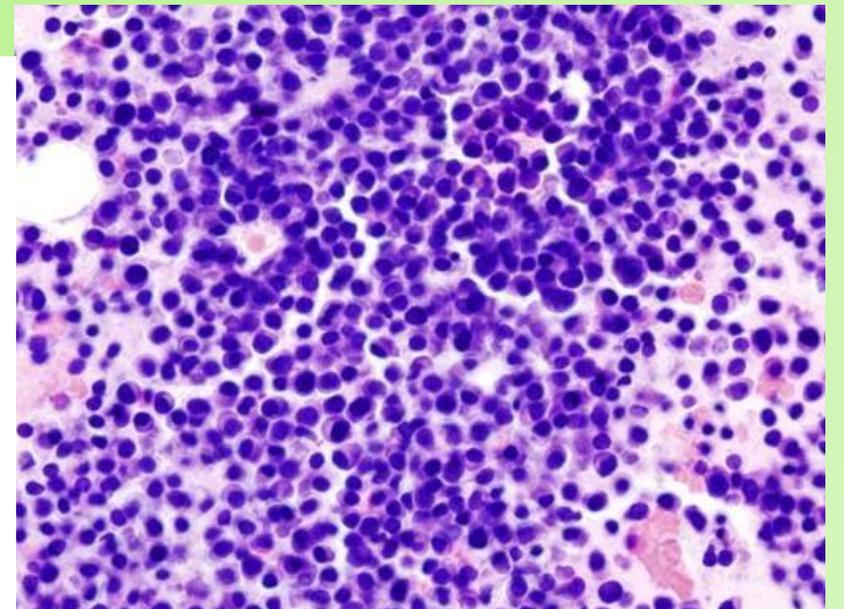
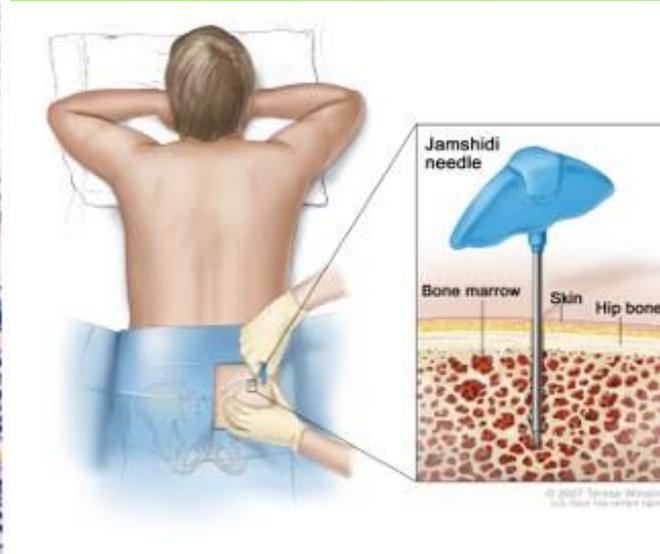
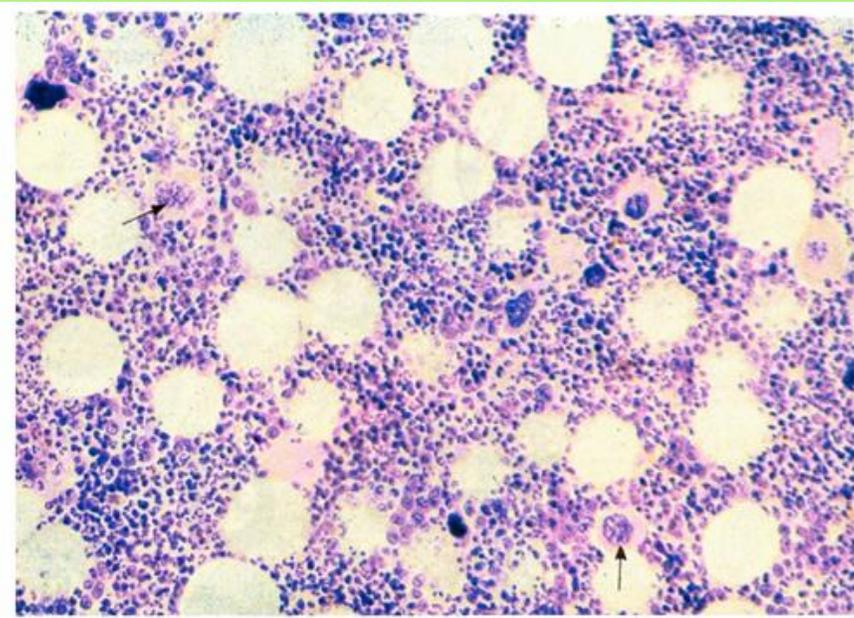
Sono prodotte da linfociti B clonalmente espansi .

Al termine «paraproteina» si preferisce spesso il termine «componente M», dove M indica Monoclonale, Macroglobulina o Mieloma.



# Quali patologie?

Un evento proliferativo caratterizzato da un'espansione clonale di un linfocita B può rientrare in forme a “basso grado” (gammopatia monoclonale di significato indeterminato, MGUS), oppure in processi proliferativi maligni (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström).



### WORKSTATION MEDICI (lettera) (Aggiornamento automatico ogni 60 secondo)

Moduli Parametrizzazione di base

- Ambiente di lavoro**
- 571 - GESTIONE REPARTO
  - ACCETTAZIONI REPARTO
  - DIMISSIONI REPARTO
  - LISTA DI ATTESA - REPARTO
  - LISTA DI ATTESA - DH
  - LISTA DI PROPOSTA - DH
  - ACCESSI DH
  - LAB-RICHIESTE APERTE
  - LAB- RICHIESTE DEL GIORNO
  - LAB - REFERTI
  - BOZZE
  - RICHIESTE APERTE RADIOLOGIA
  - RICHIESTE RADIOLOGIA
  - RICHIESTE\_APT
  - BOZZE\_APT
  - PROSSIME ACCETTAZIONI REPARTO
  - CONSULENZE RICEVUTE
  - CONSULENZE REF.
  - DAY HOSPITAL
  - GESTIONE DH
- Funzioni**
- IS-H\*MED: richiamo patient organizer
  - STAMPE
  - Gestione pazienti
  - Gestione dati base
  - Albero report
  - Agg. dati propri dell'utente

Entrate Lista Episodi Patient Organizer Richiesta Prest Risultati Lab Storico ref. APT Planner Attività Lettera Dimissione Gestione ricette DEMA

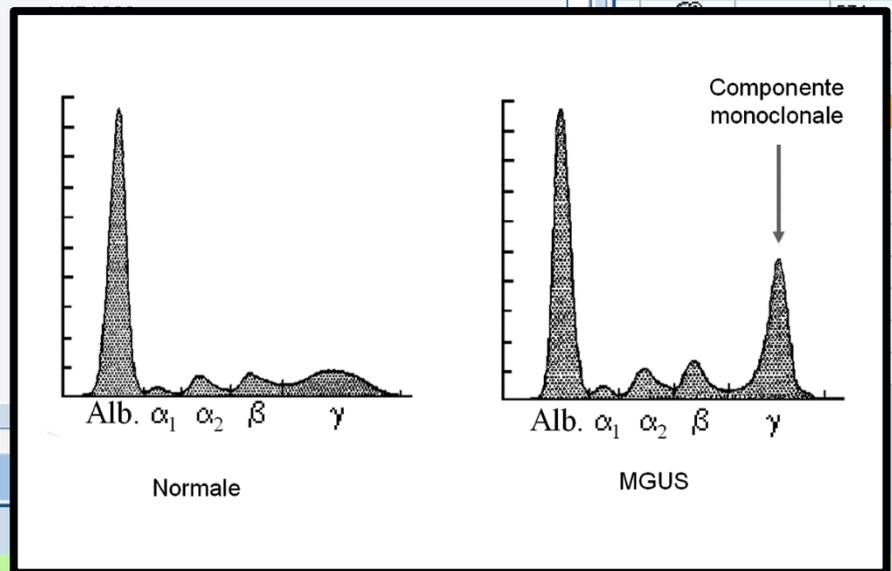
### 571 - GESTIONE REPARTO da 17.05.2016 19:12 con 14 Occupazioni

Creare ordine: Selezione prestazioni

LAB APT RAD.OSP. RAD UNIV. NEURORAD MED NUCL. RAD INT. SENOLOGIA CONSULENZE

Incarichi possibili	Unità org.	Prest.
<input type="checkbox"/> LAB - ROUTINE	LAB	
<input type="checkbox"/> LAB-ROUTINE (571 - 241)	LAB	
<input type="checkbox"/> PREFERITI	LAB	LPREFER01
<input type="checkbox"/> ALLERGIA - AUTOIMMUNITA'	LAB	LALLERAU...
<input type="checkbox"/> CHIMICA SIERO - URINE	LAB	LSIEROUR...
<input type="checkbox"/> DIAGNOSTICA MOLECOLARE	LAB	LDIAGNMO...
<input type="checkbox"/> EMATOLOGIA - COAGULAZIONE	LAB	LCOAGULAZ
<input type="checkbox"/> FARMACI - DROGHE	LAB	LDRGHE
<input type="checkbox"/> FORESI - PROTEINE SPECIFICHE	LAB	LPROTSP...
<input type="checkbox"/> C.Monoclonale	LAB	LCM01
<input type="checkbox"/> Emoglobina A2 e Hb patologiche	LAB	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Elettroforesi delle proteine</b>	LAB	
<input type="checkbox"/> Elettroforesi Urinaria	LAB	
<input type="checkbox"/> IgA	LAB	
<input type="checkbox"/> IgG	LAB	
<input type="checkbox"/> IgM	LAB	
<input type="checkbox"/> Transferrina	LAB	
<input type="checkbox"/> Alfa 1 Glicprot.Acido	LAB	
<input type="checkbox"/> C3	LAB	
<input type="checkbox"/> C4	LAB	
<input type="checkbox"/> Aptoglobina	LAB	
<input type="checkbox"/> Alfa 1 Antitripsina	LAB	
<input type="checkbox"/> Albumina Siero	LAB	

S	OrdApa	RefAPA	Rep. Accet
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			571
			472



*British Journal of Haematology, 2003, 121, 749–757*

# Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group

THE INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP\*

*Received 2 September 2002; accepted for publication 27 November 2002*

## MGUS

Table I. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) or monoclonal gammopathy, unattributed/unassociated (MG[u]).

---

M-protein in serum < 30 g/l  
Bone marrow clonal plasma cells < 10% and low level of plasma cell infiltration in a trephine biopsy (if done)  
No evidence of other B-cell proliferative disorders  
\*No related organ or tissue impairment (no end organ damage, including bone lesions)

---

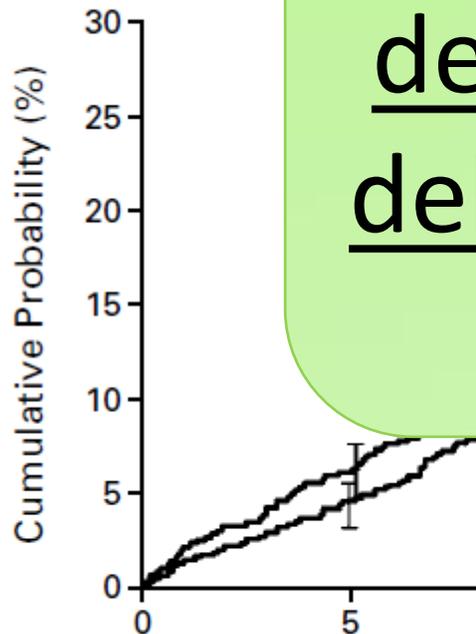
A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

Ro

S.,

Monitorare la stabilità nel tempo della concentrazione siero/urine della componente monoclonale!!

y 21, 2002



Chronic lymphocytic leukemia	3§	3.5	0.9 (0.2-3)
Plasmacytoma	1	0.1	8.5 (0.2-47)
Total	115	15.8	7.3 (6-9)

\*CI denotes confidence interval.

Y.

dei

US si

%

stabilità di

ne

Un'associazione causale fra MGUS e neuropatia periferica è suggerita dall'alta prevalenza di associazione.

Infatti una neuropatia periferica è presente nel:

- - 5% dei pazienti con paraproteina di tipo IgG;
- - 10–15% dei pazienti con paraproteina di tipo IgA;
- - 30–50% dei pazienti con paraproteina di tipo IgM;

Contemporaneamente si stima che il 5–10% dei pazienti con neuropatia abbia una paraproteinemia.

# Ma che coincidenza....

La prevalenza di neuropatia aumenta con l'età, raggiungendo circa l'8% dei soggetti con più di 60 anni.

Anche la presenza di componente M nel siero aumenta con l'età, (3% dei soggetti con età >70 anni e 10% nei soggetti con età >80 anni).



Una associazione accidentale non può essere esclusa in una significativa parte dei casi!!

Circa il 10% dei pazienti con polineuropatia periferica criptogenetica presentano una componente monoclonale nel siero.

48% IgM

37% IgG

15% IgA

<1% IgD, IgE (o anche solo catene leggere 4/5 dei casi catena kappa)

Rison and Beydoun *BMC Neurology* (2016) 16:13  
DOI 10.1186/s12883-016-0532-4

BMC Neurology

REVIEW

Open Access

# Paraproteinemic neuropathy: a practical review



Richard A. Rison<sup>1\*</sup> and Said R. Beydoun<sup>2</sup>

*European Journal of Neurology* 2011, **18**: 1291–1298

doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03380.x

REVIEW ARTICLE

## Neuropathy and paraproteins: review of a complex association

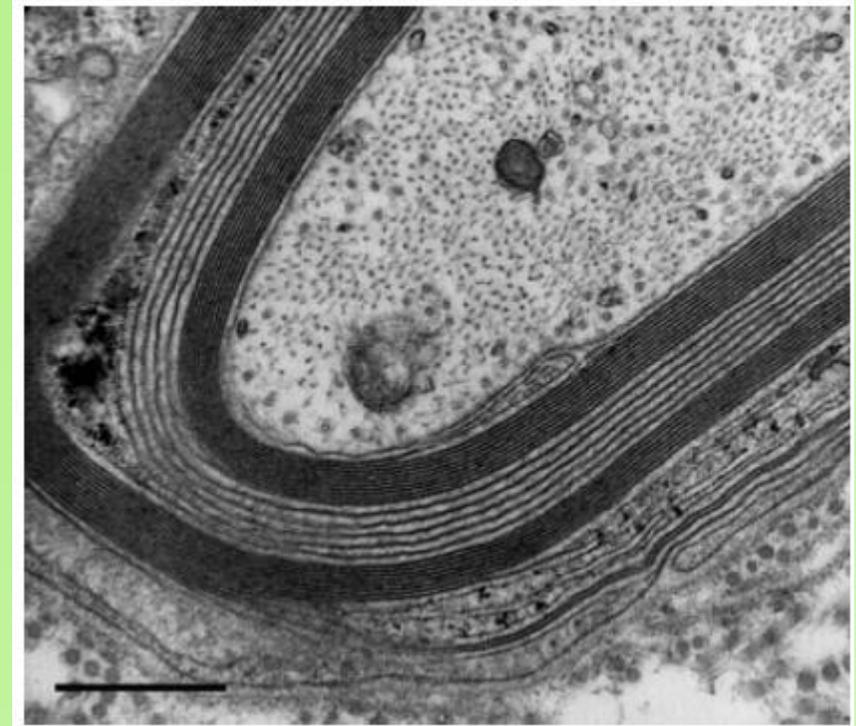
Y. A. Rajabally

*Departments of Neurology and Neurophysiology, Neuromuscular Clinic, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK*

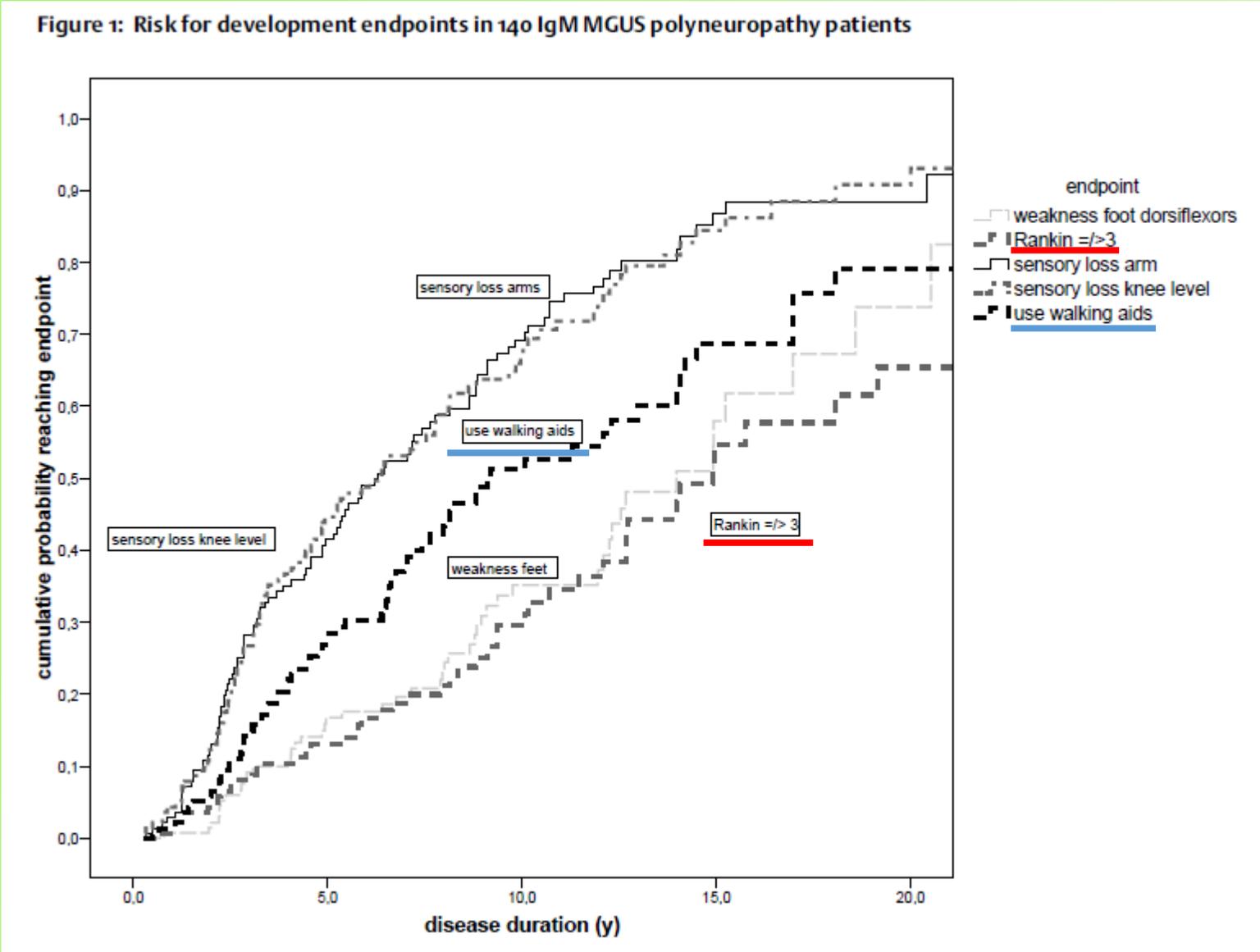
# Anti-MAG neuropathy

Forma di neuropatia periferica acquisita sensori-motoria caratterizzata da demielinizzazione periferica e simmetrica.

Solitamente lentamente progressiva,  
con atassia sensoriale,  
ipostenia sfumata o assente e  
frequente tremore.

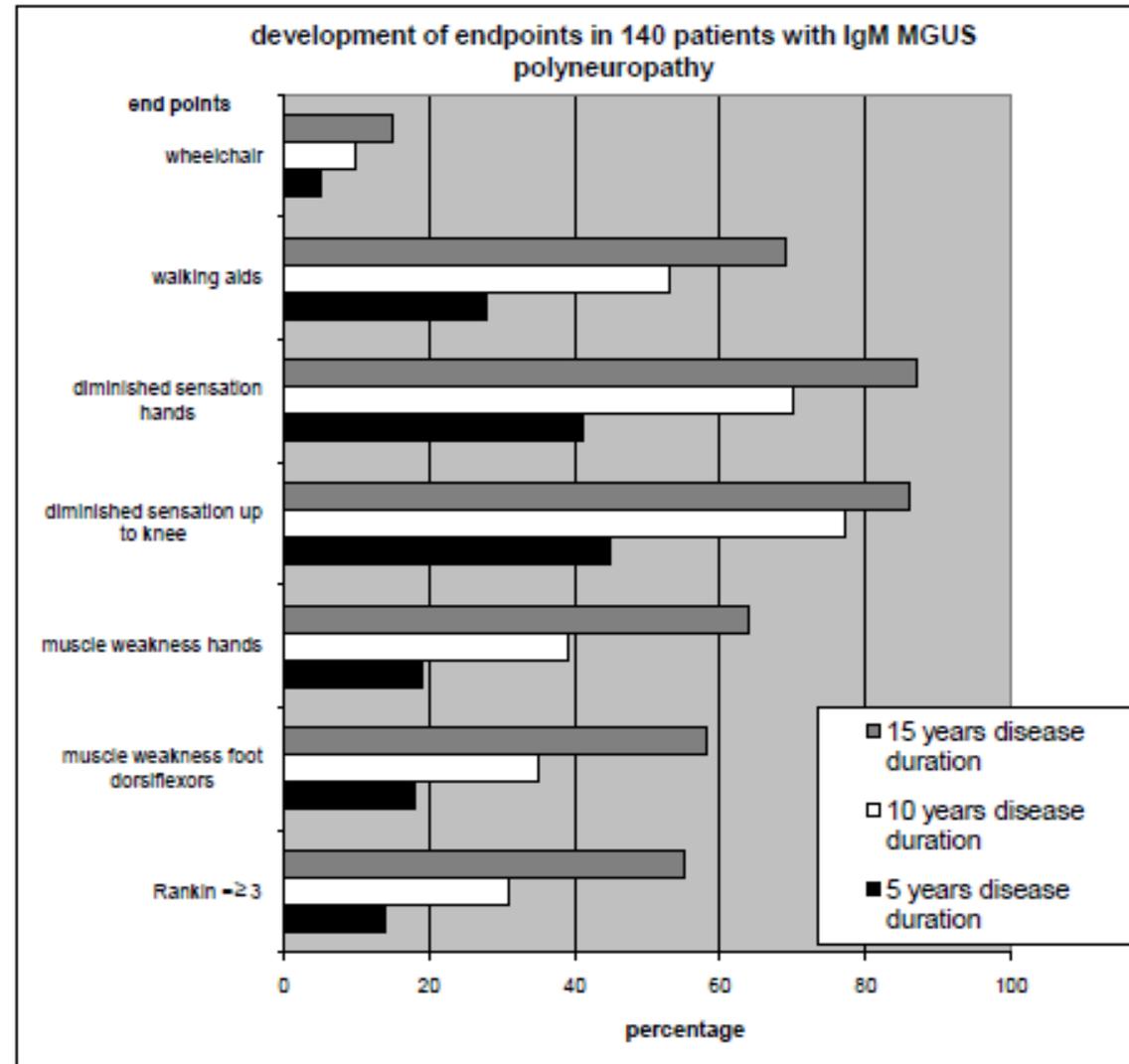


## Progressione della disabilità



Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M, et al. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology* 2010; 74: 406–412.

E figure 2: Development of endpoints in 140 IgM MGUS polyneuropathy patients



Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M, et al. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology* 2010; 74: 406–412.

Stesse caratteristiche cliniche si possono associare anche al rilievo, più raro, di anticorpi IgM rivolti contro differenti antigeni:

-sulphated glucuronyl-p-aragloboside (SGPG)

-sulphated glucuronyl lactosaminyl paragloboside (SGLPG)

-ecc

 <b>ISTITUTO CARLO BESTA</b>	<b>RICHIESTA ESAMI AUTOIMMUNITA' NEUROLOGICA (ENTI ESTERNI)</b>	Date: 22/03/2010 Rev.: 4 Pagina 1 di 1
	<b>COB.: MOD93B</b>	

**U.O. Neurologia IV - Neuroimmunologia  
e Malattie Neuromuscolari**  
Centro Regionale di riferimento per lo Studio delle Malattie Neuromuscolari  
Tel. 022394.2255/2414 - FAX 0270633874

Data prelievo _____	Ente _____
Cognome _____	Reperto/U.O. _____
Nome _____	Medico di riferimento _____
Data di nascita _____	Indirizzo _____
Codice Fiscale _____	Città - CAP _____
Diagnosi _____	Tel. _____
	FAX _____
	Note _____

Tipo campione:  Siero  Liquor

**ESAMI RICHIESTI:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Recett. per l'Acetilcolina (AChR) | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GM2 IgG   |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Titina                            | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GM2 IgM   |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Recett. per la Rianodina (RyR)    | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GD1a IgG  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti MUSK                              | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GD1a IgM  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Canali del Calcio (VGCC)          | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GD1b IgG  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Canali del Potassio (VGKC)        | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GD1b IgM  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti MOG                               | <input checked="" type="checkbox"/> Anticorpi anti Solfonidi  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GluR3 A/B                         | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GAD   |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Gangli della Base                 | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Recettore per l'Acetilcolina<br>Ganglionare ( $\alpha 3\beta 7$ ) |
| <input checked="" type="checkbox"/> Anticorpi anti MAG                    | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti Aquaporina 4 (AQP4)   |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GM1 IgG                           | <input type="checkbox"/> Anticorpi anti NMDAR   |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GM1 IgM                           | <input type="checkbox"/> Crioconservazione (Banca)  |
| <input type="checkbox"/> Anticorpi anti GQ1b IgG                          | <input type="checkbox"/> Altro: _____   |

Milano, \_\_\_\_\_

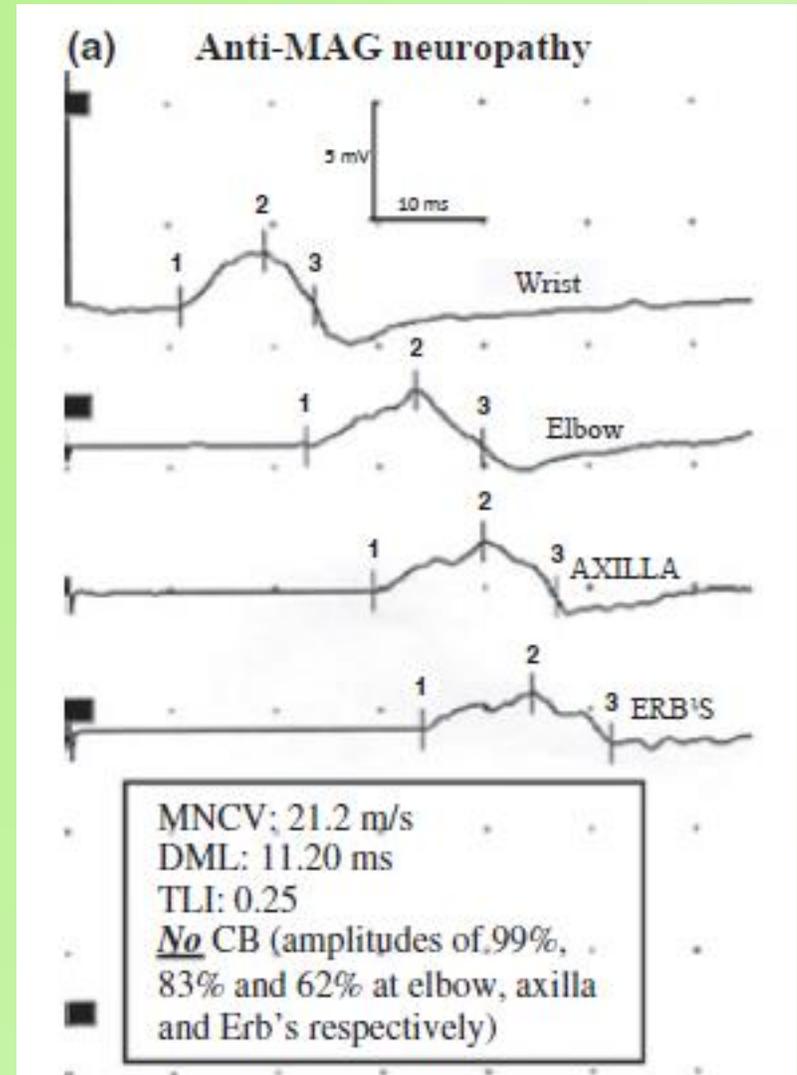
Firma e timbro del Medico Richiedente

Si richiede la precisa compilazione del presente modulo, indispensabile per il corretto invio del referto.  
Con la firma del presente modulo il Medico o/a Reparto richiedente, attesta di essere in regola con  
quanto prescritto dal D.Lgs. 195/03 ed in particolare di aver acquisito dal paziente interessato il consenso  
al trattamento dei dati personali e sanitarie.

# Caratteristiche elettromiografiche

- Riduzione o assenza dei potenziali sensitivi;
- assenza di blocchi di conduzione ;
- Terminal latency index < 26

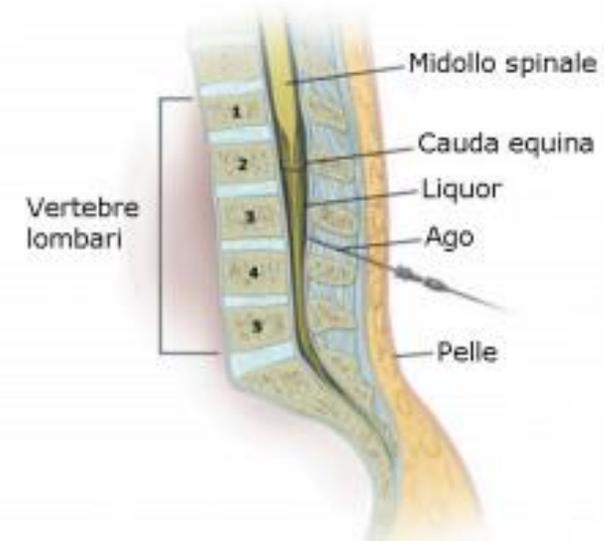
L'indice di latenza terminale è il rapporto fra:  
Lunghezza effettiva dell'arto superiore/lunghezza  
calcolata (calcolata come prodotto fra la velocità di  
conduzione e la latenza distale in msec)



# Rachicentesi

Presente dissociazione albumino  
citologica in circa 80% dei pazienti  
(aspecifico...)

Rachicentesi (Puntura Lombare)



*EFNS/PNS PDN GUIDELINE*

**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**

“Clorambucile, ciclofosfamide, fludarabina, cladribina, e trapianto autologo di midollo osseo sono stati riportati in maniera aneddotta o in piccolo studi non controllati”, per cui il loro utilizzo non è indicato nella pratica clinica quotidiana.

# Terapie



**Cochrane**  
**Library**

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

## Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies

Michael PT Lunn [✉](#), Eduardo Nobile-Orazio

7 trials (182 participants); tested:

- intravenous immunoglobulin;
- alfa interferon alfa-2;
- plasma exchange;
- cyclophosphamide and steroids;
- rituximab

Intravenous immunoglobulin showed a statistical benefit in terms of improvement in Modified Rankin Scale at two weeks and 10-metre walk time at four weeks.

There is inadequate reliable evidence from trials of immunotherapies in anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinaemic neuropathy to form an evidence base supporting any particular immunotherapy treatment....

Giancarlo Comi  
Luisa Roveri  
Antony Swan  
Hugh Willison  
Martin Bojar  
Isabel Illa  
Clementine Karageorgiou  
Eduardo Nobile-Orazio  
Peter van den Bergh  
Tony Swan  
Richard Hughes and the Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment (INCAT) Group\*

## A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy

22 pazienti, 11 IVIg , 11 placebo

The IVIg infusion was 1.0 g/kg on two consecutive days (total dose 2.0 g/kg) or 2.0 g/kg in 24 hours.

**Table 3** Secondary endpoints at week 2

Assessment <sup>a</sup>	IVIg (mean + SD)			Placebo (mean + SD)			
	Baseline	Week 2	p <sup>b</sup>	Baseline	Week 2	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
Rankin scale	2.5 (0.9)	2.1 (0.8)	<b>0.007</b>	2.2 (0.9)	2.4 (0.8)	NS	<b>0.007</b>
Rotterdam scale	28.7 (5.6)	29.4 (5.9)	NS	30.0 (5.2)	29.6 (5.5)	NS	NS
10 m walking time (sec)	10.5 (4.2)	9.5 (4.0)	<b>0.047</b>	10.8 (4.8)	10.7 (4.7)	NS	NS
9 hole peg board (sec)	37.9 (15.2)	36.7 (16.0)	NS	38.7 (14.7)	37.1 (15.1)	NS	NS
Hand Grip	68.6 (26.5)	75.2 (25.2)	<b>0.014</b>	71.8 (25.1)	73.2 (26.9)	NS	NS
MBC	55.9 (4.5)	56.6 (4.3)	NS	56.1 (3.4)	56.6 (3.8)	NS	NS
Sensory Symptoms Score	6.9 (3.6)	5.9 (3.4)	<b>0.055</b>	6.2 (3.1)	5.8 (3.4)	NS	NS

<sup>a</sup> see methods; <sup>b</sup> p values for intragroup changes; <sup>c</sup> p values for difference between treatments

## PLASMA EXCHANGE IN POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

PETER JAMES DYCK, M.D., PHILLIP A. LOW, M.D., ANTHONY J. WINDEBANK, M.D.,  
SAFWAN S. JARADEH, M.D., SYLVIE GOSSELIN, M.D., PIERRE BOURQUE, M.D.,  
BENN E. SMITH, M.D., KATHLEEN M. KRATZ, JEANNINE L. KARNES, M.Sc.,  
BRUCE A. EVANS, M.D., ALVARO A. PINEDA, M.D., PETER C. O'BRIEN, Ph.D.,  
AND ROBERT A. KYLE, M.D.

Randomized double blind – controlled trial; 39 pazienti, 19 PEX, 20 sham-PEX

Table 1. Neuropathic Indexes at Study Entry, According to Treatment Group.\*

INDEX	SHAM EXCHANGE		PLASMA EXCHANGE	
	NO. OF PATIENTS	MEAN $\pm$ SD	NO. OF PATIENTS	MEAN $\pm$ SD
NDS	20	62.5 $\pm$ 20.1	19	58.3 $\pm$ 29.5
NDS(W)	20	31.4 $\pm$ 15.9	19	31.4 $\pm$ 28.3
VDT	19	2.0 $\pm$ 0.5	17	2.0 $\pm$ 0.5
$\Sigma$ CMAP	15	10.6 $\pm$ 6.6	13	15.0 $\pm$ 10.2
$\Sigma$ MNCV	7	141.1 $\pm$ 46.4	7	153.3 $\pm$ 48.0
$\Sigma$ SNAP	17	3.8 $\pm$ 5.5	16	8.7 $\pm$ 18.0

Table 2. Improvement from Base Line in Neuropathic Indexes during the Three-Week Treatment Period, According to Treatment Group.\*

INDEX	SHAM EXCHANGE		PLASMA EXCHANGE		P VALUE†
	NO. OF PATIENTS	MEAN $\pm$ SD	NO. OF PATIENTS	MEAN $\pm$ SD	
NDS	20	2 $\pm$ 15	19	12 $\pm$ 19	0.06
NDS(W)	20	1 $\pm$ 13	19	10 $\pm$ 14	0.07
VDT	18	0.0 $\pm$ 0.4	16	-0.1 $\pm$ 0.5	0.4
$\Sigma$ CMAP	15	-1.2 $\pm$ 2.3	13	0.4 $\pm$ 2.2	0.07
$\Sigma$ MNCV	7	-3.1 $\pm$ 9.9	7	-2.6 $\pm$ 12.4	0.9
$\Sigma$ SNAP	12	0.4 $\pm$ 2.8	13	-0.4 $\pm$ 4.7	0.6

# Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy

Eric Oksenhendler, Sylvie Chevret, Jean-Marc Léger, Jean-Pierre Louboutin, Annette Bussel, Jean-Claude Brouet for the IgM-associated Polyneuropathy Study Group (see annex)

Studio randomizzato, aperto  
44 pazienti, 22 trattati con clorambucile per 12 mesi,  
22 con clorambucile + plasmaferesi nei primi 4 mesi.

Table 4 Evolution from baseline in neuropathic indices during the 12 month treatment period, according to treatment group

	Chlorambucil	Chlorambucil and plasma exchange	P value
<b>CNDS:</b>			
At entry	21.0 (9.0)	20.4 (6.5)	
Month 4	20.6 (7.8)	21.1 (8.3)	0.74
Month 12	18.9 (8.2)	18.6 (7.6)	0.70
<b>CNDS(M):</b>			
At entry	9.6 (5.7)	11.2 (4.8)	
Month 4	10.4 (4.8)	11.6 (4.8)	0.21
Month 12	10.0 (4.3)	10.9 (4.7)	0.12
<b>CNDS(S):</b>			
At entry	11.3 (5.0)	9.2 (4.0)	
Month 4	10.3 (4.8)	9.5 (5.4)	0.57
Month 12	8.9 (5.4)	7.7 (4.3)	0.70

SPECIAL ARTICLE



# Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders

Report of the Therapeutics and Technology Assessment  
Subcommittee of the American Academy of Neurology



I. Cortese, MD  
V. Chaudhry, MD  
Y.T. So, MD, PhD  
F. Cantor, MD  
D.R. Cornblath, MD  
A. Rae-Grant, MD

## Polyneuropathy with monoclonal gammopathies of undetermined significance

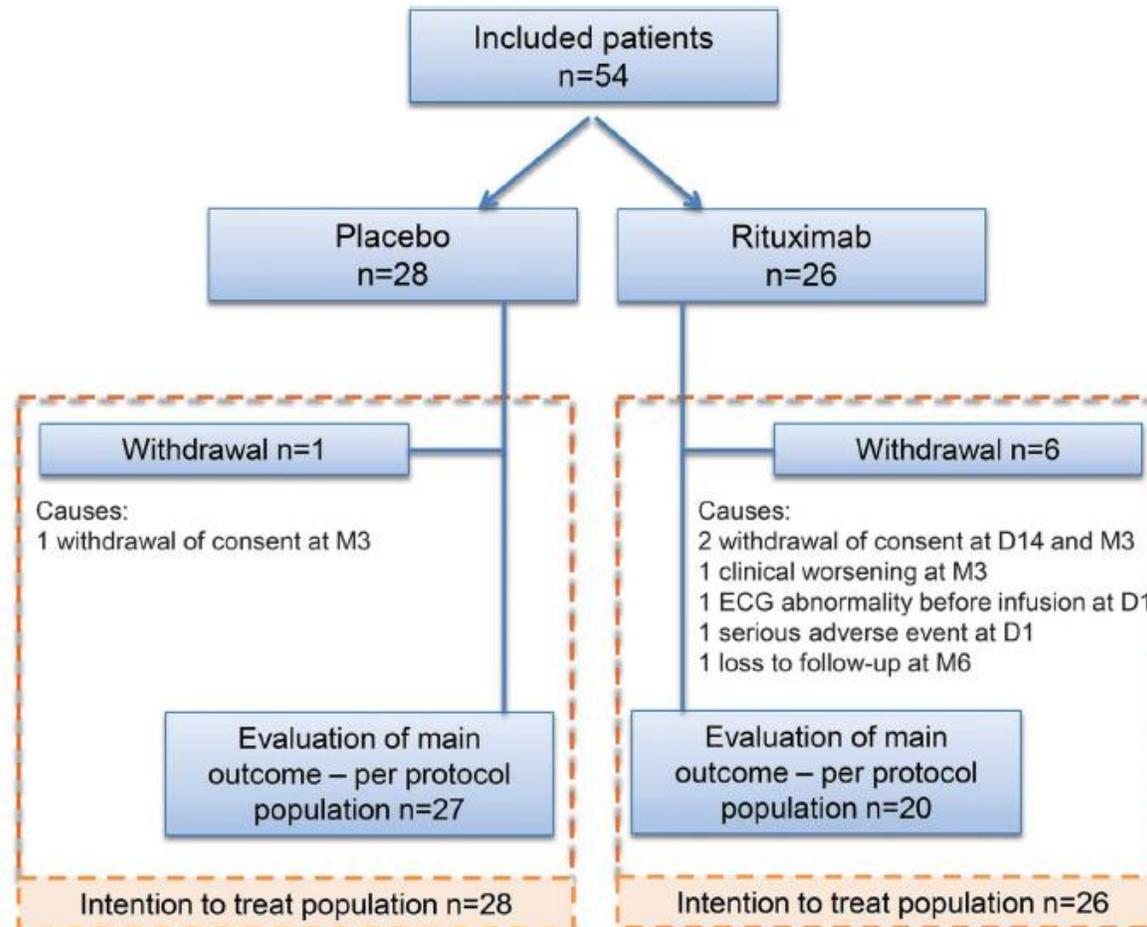
Immunoglobulin A/Immunoglobulin G	Probably effective	Class I
Immunoglobulin M	Probably ineffective	Class I

# Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy



Jean-Marc Léger, MD  
Karine Viala, MD  
Guillaume Nicolas, MD,  
PhD  
Alain Créange, MD, PhD  
Jean-Michel Vallat, MD  
Jean Pouget, MD  
Pierre Clavelou, MD  
Christophe Vial, MD  
Andreas Steck, MD  
Lucile Musset, MD, PhD  
Benoit Marin, MD, PhD  
For the RIMAG Study  
Group (France and  
Switzerland)

Figure Schematic design of the trial



# End-point primario

**Table 3** Results for the main analysis (first row) and other analyses of inflammatory neuropathy cause and treatment sensory score in the intention-to-treat population and in the per protocol population: Rituximab vs Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy (RIMAG) study

Variable		Placebo group (n = 28)	Rituximab group (n = 26)	p Value
<b>Intention-to-treat population</b>				
<b>Between day 0 and month 12</b>	Mean change in ISS $\pm$ SD	1.0 $\pm$ 2.8	1.0 $\pm$ 2.7	0.92 <sup>a</sup>
	Mean percent change in ISS $\pm$ SD	10.0 $\pm$ 33.7	11.3 $\pm$ 38.3	0.90 <sup>a</sup>
	ISS improvement $\geq$ 20% with respect to baseline, n (%)	12 (42.9)	11 (42.3)	0.97 <sup>b</sup>
	ISS improvement $\geq$ 4, n (%)	6 (21.4)	4 (15.4)	0.73 <sup>c</sup>
	ISS improvement $\geq$ 2, n (%)	11 (39.3)	8 (34.6)	0.72 <sup>b</sup>
	Median change in ISS for the lower limbs (IQR)	0.0 (-1.0; 1.0)	0.0 (-1.0; 2.0)	0.39 <sup>d</sup>
<b>Variable</b>		<b>Placebo group (n' = 27)</b>	<b>Rituximab group (n' = 20)</b>	<b>p Value</b>

# End-points secondari (1 di 2)

**Table 4** Results for secondary analysis for clinical evaluation (change from D0 to M12), functional scores (evaluated at M12), and SF-36 scores (change from D0 to M12) in the per protocol population: Rituximab vs Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy (RIMAG) study

Variable	Placebo group (n = 27)	Rituximab group (n = 20)	p Value
Median change in INCAT disability scale score (D0-M12) (IQR)	0.0 (-1.0; 0.0) (n' = 27)	0.0 (-1.0; 1.0) (n' = 20)	0.22 <sup>a</sup>
Improvement in INCAT disability score $\geq 2$ , n (%)	0 (0.0)	4 (20.0)	0.027 <sup>b</sup>
Improvement in INCAT disability score $\geq 1$ , n (%)	4 (14.8)	8 (40.0)	0.0503 <sup>c</sup>
Mean change in NIS (D0-M12) $\pm$ SD	1.8 $\pm$ 5.1 (n' = 26)	1.1 $\pm$ 6.0 (n' = 19)	0.69 <sup>d</sup>
Median change in MRC score (D0-M12) (IQR)	0.0 (-3.0; 0.0) (n' = 27)	0.0 (-1.5; 1.5) (n' = 20)	0.17 <sup>a</sup>
Mean change in 10-meter walk time, s (D0-M12) $\pm$ SD	0.1 $\pm$ 2.7 (n' = 24)	0.3 $\pm$ 3.2 (n' = 18)	0.84 <sup>d</sup>
Ataxia (2-3), n (%)	17 (65.4) (n' = 26)	13 (65.0) (n' = 20)	0.98 <sup>c</sup>
Mean change in VAS score for pain $\pm$ SD	-0.07 $\pm$ 1.7 (n' = 24)	0.61 $\pm$ 2.3 (n' = 17)	0.28 <sup>d</sup>
Mean functional score at M12 $\pm$ SD	14.8 $\pm$ 4.3 (n' = 25)	12.0 $\pm$ 5.5 (n' = 17)	0.07 <sup>d</sup>

# End-points secondari (2 di 2)

**Table 4** Results for secondary analysis for clinical evaluation (change from D0 to M12), functional scores (evaluated at M12), and SF-36 scores (change from D0 to M12) in the per protocol population: Rituximab vs Placebo in Polyneuropathy Associated With Anti-MAG IgM Monoclonal Gammopathy (RIMAG) study

Self-evaluation scale at M12	(n' = 25)	(n' = 19)	0.016 <sup>b</sup>
Improvement, n (%)	1 (4.0)	5 (26.3)	
Stabilization, n (%)	9 (36.0)	10 (52.6)	
No effect, n (%)	15 (60.0)	4 (21.0)	
<b>SF-36 scores, absolute change (D0-M12)</b>			
Physical component summary scales (mean ± SD)	-0.5 ± 4.1 (n' = 15)	3.1 ± 6.6 (n' = 14)	0.08 <sup>d</sup>
Mental component summary scales (mean ± SD)	0.4 ± 9.2 (n' = 15)	3.2 ± 8.9 (n' = 14)	0.41 <sup>d</sup>
<b>SF-36 subscores, absolute change (D0-M12)</b>			
Physical functioning (mean ± SD)	-3.9 ± 9.8 (n' = 20)	11.6 ± 19.6 (n' = 17)	0.0069 <sup>d</sup>
Role-physical (median, IQR)	0.0 (0.0; 25.0) (n' = 23)	0.0 (-25.0; 25.0) (n' = 16)	0.76 <sup>a</sup>
Role-emotional (median, IQR)	0.0 (-33.3; 16.7) (n' = 24)	33.3 (0.0; 66.7) (n' = 18)	0.02 <sup>a</sup>
Mental health (mean ± SD)	-2.1 ± 12.8 (n' = 24)	4.5 ± 9.9 (n' = 17)	0.08 <sup>d</sup>
Vitality (mean ± SD)	-1.4 ± 13.1 (n' = 24)	2.1 ± 13.7 (n' = 18)	0.40 <sup>d</sup>
Social functioning (median, IQR)	0.0 (-31.2; 12.5) (n' = 20)	12.5 (0.0; 12.5) (n' = 18)	0.07 <sup>a</sup>
Bodily pain (median, IQR)	0.0 (-10.5; 9.0) (n' = 23)	9.0 (0.0; 11.0) (n' = 17)	0.09 <sup>a</sup>
General health (median, IQR)	0.0 (-11.0; 8.5) (n' = 24)	5.0 (0.0; 15.0) (n' = 17)	0.12 <sup>a</sup>

# Eventi avversi (AE) e eventi avversi potenzialmente pericolosi (SAE)

26 pazienti non hanno lamentato alcun AE (14/28 placebo, 12/26 rituximab)

62 AE

9 SAE:

-rash eritematoso generalizzato e prurito dopo iniezione in 2 pazienti in tp con rituximab;

-bradicardia in un pz in tp con rituximab (con conseguente drop-out) e 1 pz in tp con placebo

-diplopia (rituximab)

-dispnea (rituximab)

-frattura tibia (rituximab)

-anemia (rituximab; paziente con polipo emorragico del colon)



# IgM/G/A MGUS neuropathy CIDP-like

Ipostenia simmetrica, sia prossimale che distale dei 4 arti  
disordini sensitivi e atassia.

EMG → La demielinizzazione coinvolge prevalentemente i distretti intermedi piuttosto che i distali e si hanno frequenti blocchi di conduzione.

*Good practice point for treatment of IgG  
and IgA PDN*

In patients with a CIDP-like neuropathy, the detection of IgG or IgA MGUS does not justify a different therapeutic approach from CIDP without a paraprotein.

Hadden R, Journal of the Peripheral Nervous System 15:185–195 (2010)

# Crioglobulinemia

- Tipo I, II, III
- Le crioglobuline sono proteine che precipitano a basse temperature.

Tipo I → monoclonale;

Tipo II → policlonale e uno o più immunoglobuline monoclonali;

Tipo III → policlonale;

Le forme di tipo II e III, dette anche “crioglobulinemia mista”, sono le più frequentemente associate a neuropatia.

Si pensa che l’infezione cronica da HCV sia la causa dell’infezione, vista la frequente associazione fra epatite C e crioglobulinemia tipo II.

Causa una forma di neuropatia periferica di tipo assonale e multifocale, associate a vasculite necrotizzante. Un efficace trattamento sintomatico per le forme gravi è la plasmateresi, ma la neuropatia migliora in maniera evidente con la terapia dell’infezione da virus dell’epatite C.



## Plasmapheresis in cryoglobulinemic neuropathy: a clinical study

S. Scarpato\*, E. Tirri, C. Naclerio, P. Moscato, G. Salvati

*Rheumatology Unit – “M. Scarlato” Hospital – Scafati, Salerno, Italy*

All patients tolerated the treatment without any particular complication. The cutaneous ulcers of the patients healed almost entirely. We achieved almost full remission of the motor disturbances in the lower limbs of all the patients, and 80% remission of sensory disturbances in one patient and total remission in two (see Table 1).

Table 1

Clinical and instrumental evaluation of cryoglobulinemic neuropathy before and after six months of plasmapheresis.

Patient no.	NIS		NDS		ENG/EMG
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	
1	N2b	N0	8	3	Motory
2	N3	N1	7	1	Motory
3	N2a	N0	7	2	Motory
4	N2	N0	7	3	Sensory
5	N2a	N0	8	4	Sensory
6	N2a	N1	8	5	Sensory and cutaneous ulcers
7	N2b	N0	7	1	Motory

<sup>a</sup> Abbreviations: NIS, neurological impairment score; NDS, neurological disability score; ENG/EMG, electroneurography and electromyography.



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Treatment for cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection (Review)

Benstead TJ, Chalk CH, Parks NE

### **Authors' conclusions**

There is a lack of RCTs and quasi-RCTs addressing the effects of interventions for peripheral neuropathy associated with HCV infection. At present, there is insufficient evidence from RCTs and quasi-RCTs to make evidence-based decisions about treatment.

# Amiloidosi

La coesistenza di MGUS con una neuropatia assonale dovrebbe far nascere il sospetto di amiloidosi!

**RED FLAGS:** -Perdita di peso  
-Macroglossia;  
-Organomegalia (epato-spleno-cardiomegalia)

Il 20% circa dei pazienti con amiloidosi sistemica presentano neuropatia periferica  
Circa l'80% presentano componente monoclonale nel siero, più frequentemnte IgG.  
La catena leggera lambda è prevalente rispetto alla kappa.  
Frequentemente associate a dolore neuropatico e con disfunzioni autonome.  
Buona risposta a Melphalan.  
Indirizzare a centri di trattamento specializzati.

# POEMS

- **P**olyneuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, the presence of **M**-protein and **S**kin changes.
- La neuropatia principale è la manifestazione clinica principale di questa sindrome, e spesso è presente e sintomatica anni prima che si faccia la diagnosi definitiva (è associata alla presenza di mieloma multiplo)
- Frequentemente parestesie e allodinia associata a ipostenia distale, la neuropatia è lentamente progressiva.
- Sopravvivenza media 12-33 mesi dopo la diagnosi di POEMS.
- Buon valore diagnostico di VEGF sierico (>200 pg/ml, specificità 95%, sensibilità 68%)
- Vari regimi terapeutici sono stati tentati, inclusi melphalan, radioterapia delle lesioni ossee, trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, trattamento, quest'ultimo che è diventato nella pratica clinica la terapia di prima linea in particolare nei pazienti più giovani.
- In letteratura sono riportati anche altri agenti come lenalidomide, talidomide, ciclofosfamide, anticorpi anti-VEGF, ma il loro uso rimane ancora sperimentale.

CASE REPORT

# CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg)

Martin Krenn,<sup>1</sup> Geoff Keir,<sup>2</sup> Udo Carl Wieshmann<sup>3</sup>

gia, M-protein,

cold agglutinins and  
anti-ganglioside anti-C  
Molto rara, probabilm  
sindrome di Miller Fis

J Neurol  
DOI 10.1007/s00415-013-6867-5

LETTER TO THE EDITORS

## Successful treatment of CANOMAD with IVIg and rituximab

Wolfgang N. Löscher · Alexander Woertz ·  
Monika Wallnöfer · Julia V. Wanschitz ·  
Gerhard Luef

J Neurol (2010) 257:655–657  
DOI 10.1007/s00415-009-5412-z

LETTER TO THE EDITORS

## Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy

Emilien Delmont · P. Y. Jeandel · A. M. Hubert ·  
L. Marcq · J. Boucraut · C. Desnuelle

# Take home messages

- Se sintomi di neuropatia periferica...indagare le cause più frequenti
- un'elettroforesi...non si nega a nessuno
- se una sintomatologia neurologica compare in pz con patologia ematologica, pensare a causa iatrogena
- se una terapia ematologica non è necessaria, la neuropatia dovrebbe essere trattata solo se funzionalmente rilevante
- forme IgG-A più sensibili a plasmaferesi, forme IgM più sensibili a IVIg



# Grazie per l'attenzione

