

**Les jeudis de Fleurus
ACORATA Belgique**

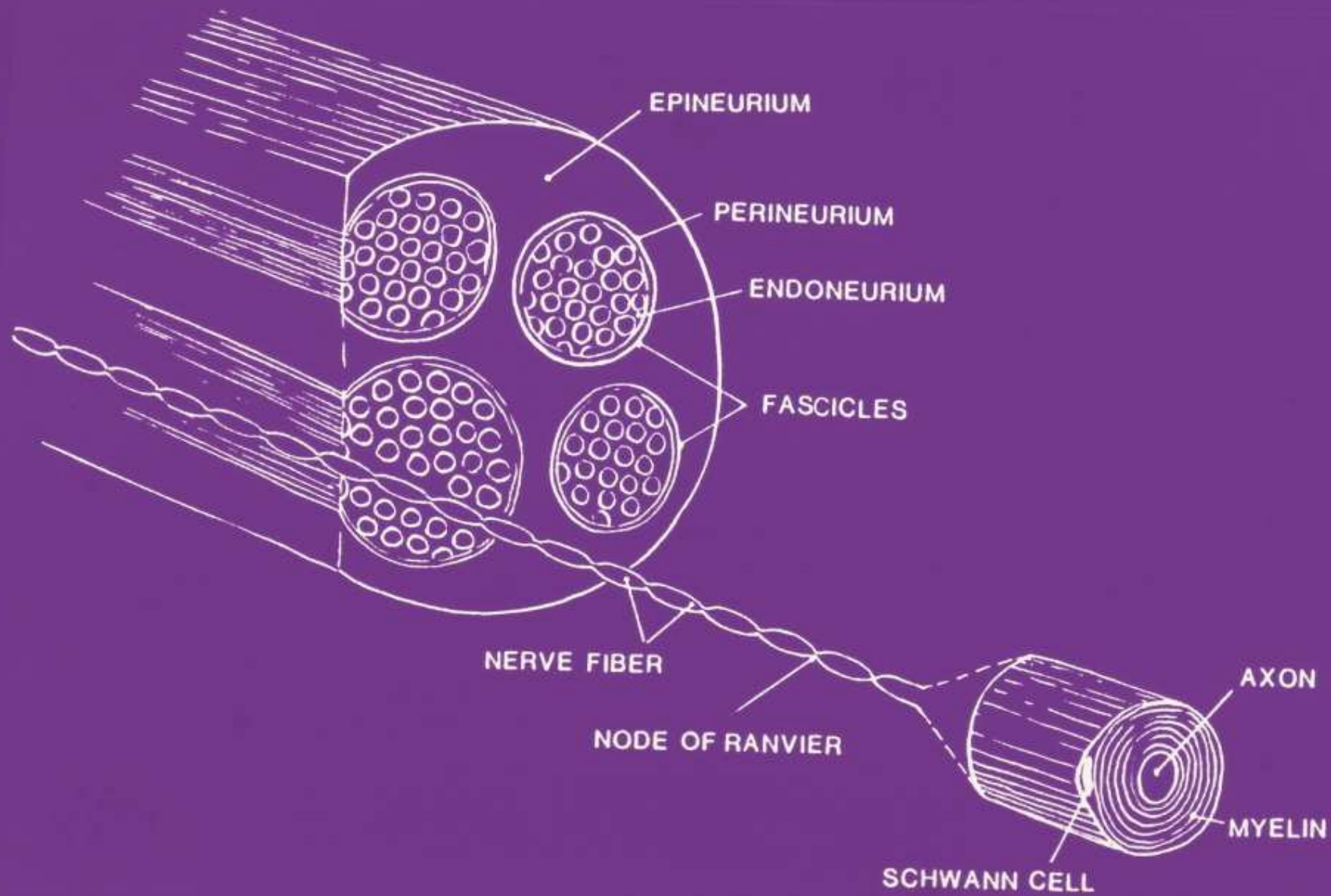
**Explorations des neuropathies
inflammatoires et dégénératives
16 octobre 2008**

Professeur C. Sindic

**Service de Neurologie et
Laboratoire de Neurochimie**

Cliniques Universitaires Saint-Luc

1200 Bruxelles





Pathologie des nerfs périphériques

- **Dégénérescence wallérienne**

- **Dégénérescence axonale**

 - dégénérescence distale rétrograde appelée aussi « dying back » (mort à reculons)

- **Démyélinisation segmentaire**

 - appelée aussi névrite segmentaire périaxiale

Les démyélinisations

Primaires (ou segmentaires) :

processus sélectif par lequel la myéline est détruite et éliminée, avec persistance d'un axone intact

Secondaires (dégénérescence wallérienne; ou mort à reculons : dying back) :

secondaires à la destruction du cylindraxe

Les polyneuropathies

Aspects cliniques

- ▣ atteinte généralement symétrique
- ▣ les fibres les plus longues sont les plus vulnérables
- ▣ atteinte sensitive ou motrice ou sensitivo-motrice
 - diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux
 - atrophie musculaire
 - paresthésies, dysesthésies
 - hypoesthésies en chaussette et en gant
 - altération du sens vibratoire et de la sensibilité tactile épicrotique
 - plus rarement, atteinte de la sensibilité thermodouloureuse
 - ataxie sensitive (voies proprioceptives)
 - déformations articulaires (neuropathie héréditaire)
- ▣ atteinte associée du système nerveux autonome



Les polyneuropathies

Diagnostic

- ▣ examen neurophysiologique : électromyographie et vitesses de conduction
- ▣ examen du liquide céphalo-rachidien
- ▣ parfois, biopsie d'un nerf périphérique
- ▣ examens biologiques et généraux

Les polyneuropathies

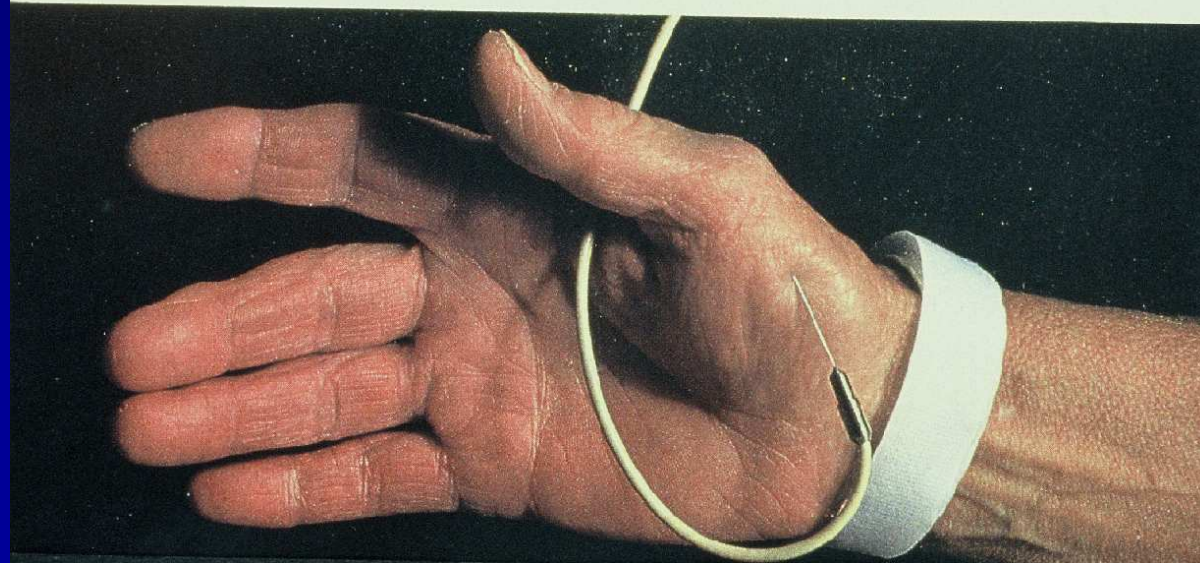
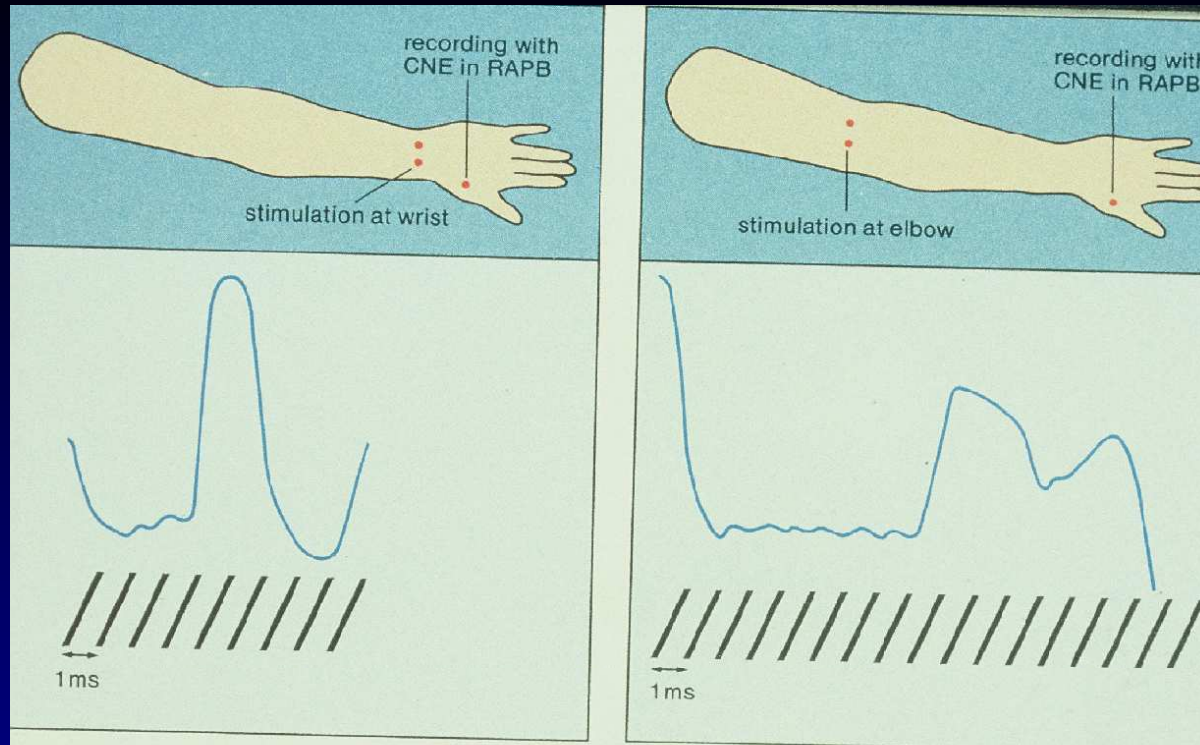
Diagnostic différentiel

- ▣ forme basse de sclérose latérale amyotrophique
- ▣ compression pluri-radriculaire d'origine tumorale ou arthrosique (syndrome du canal lombaire étroit)
- ▣ compressions lentes du renflement lombaire
- ▣ atteinte primitive des muscles

L'examen EMG de stimulation

La vitesse de conduction motrice ou sensitive est mesurée sur les axones les plus rapides, c'est-à-dire sur les axones fortement myélinisés, de gros calibre

Elle peut rester quasi normale alors même qu'il y a destruction et raréfaction importante d'un grand nombre d'axones. Dans ce cas cependant, l'amplitude des potentiels d'action sera effondrée.



L'examen EMG de stimulation

On peut appliquer une stimulation

- soit au niveau d'un nerf moteur ou mixte et étudier le potentiel d'action évoqué dans un muscle dépendant de ce nerf
- soit au niveau d'une région cutanée et recueillir le potentiel sensitif au niveau du nerf qui innerve la région correspondante
- de façon répétitive sur un nerf moteur pour étudier la fonction de la jonction neuro-musculaire

Etiologie des neuropathies

1. Les neuropathies carencielles

- sur alcoolisme
- sur béribéri (vitamine B1)

La polynévrite alcoolique

Tableau clinique

Début insidieux :

paresthésies, douleurs
crampes
hyperalgésie cutanée

Examen clinique :

réflexes achilléens diminués puis
abolis
hypoesthésie en chaussette
déficit moteur avec steppage
troubles végétatifs

La polynévrite alcoolique

Etio-pathogénie :

- ▣ neuropathie dégénérative du cylindraxe
- ▣ phénomène du « dying back »
- ▣ dégénérescence myélinique secondaire
- ▣ troubles du métabolisme neuronal
 - d'origine carencielle : vitamines B1, B6, PP
 - par action toxique directe de l'alcool

Etiologie des neuropathies

2. Les neuropathies diabétiques

- polynévrite sensitive ou sensitivo-motrice distale
- mononévrite isolée, crânienne, du tronc ou des membres
- neuropathie motrice amyotrophique crurale asymétrique
- atteinte du système nerveux autonome = dysautonomie

Etiologie des neuropathies

3. Les neuropathies urémiques

- sur insuffisance rénale grave
- facteurs toxiques vraisemblables

Etiologie des neuropathies

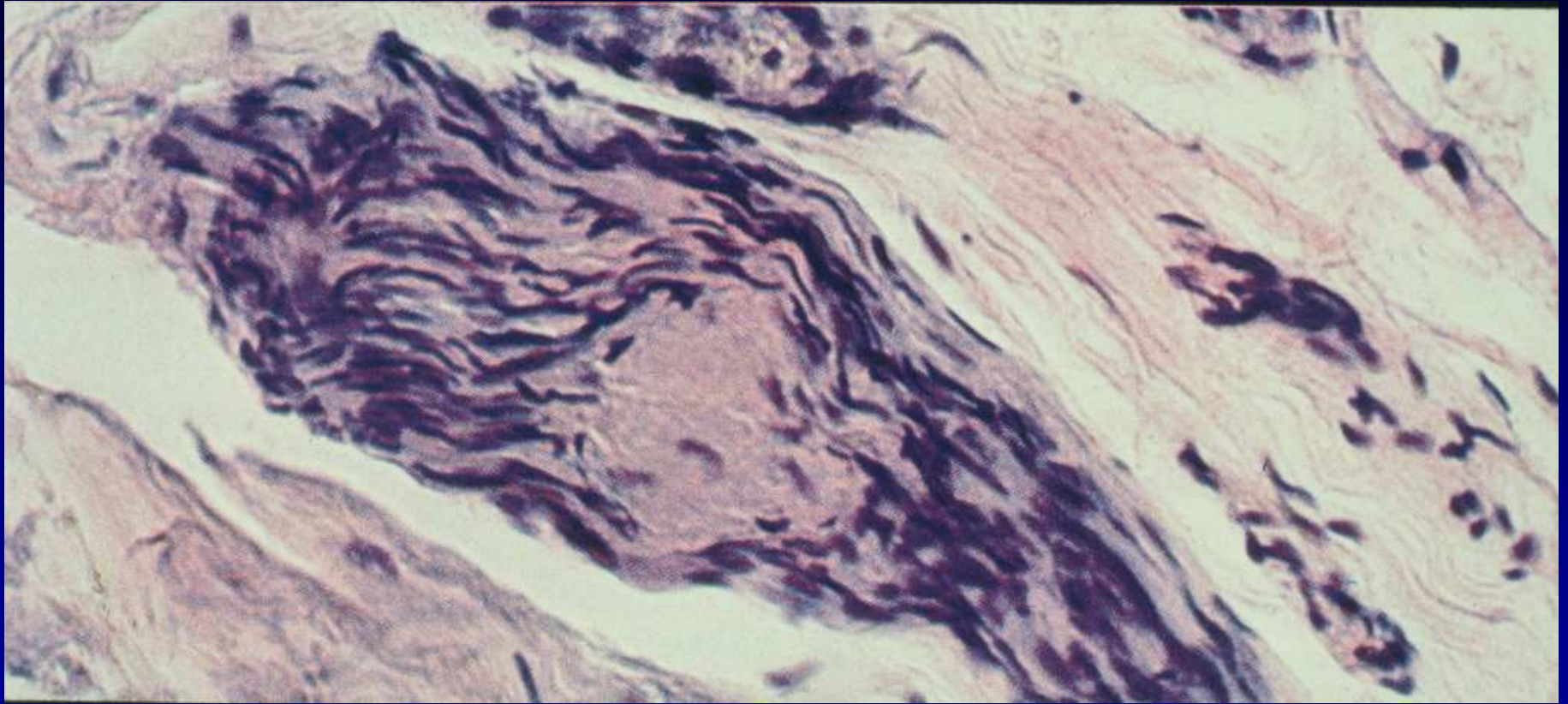
4. Les neuropathies de la porphyrinurie aiguë intermittente

- atteinte essentiellement motrice des membres supérieurs (sauf radial)
- douleur abdominale aiguë
- troubles psychiatriques
- diagnostic par dosage dans les urines de taux élevés en porphobilinogène et en acide delta-aminolévulinique (urines « couleur porto »)
- affection autosomique dominante due à un déficit en porphobilinogène déaminase codée sur le chromosome 11

Etiologie des neuropathies

5. Les neuropathies de l'amylose primitive

- formes sporadiques : amylose AL
dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans les nerfs, avec ou sans paraprotéine associée
- formes familiales autosomiques dominantes : mutation dans le gène de la transthyrétine
- atteinte essentiellement thermo-douloureuse



Etiologie des neuropathies

6. Les neuropathies dysglobulinémiques (paraprotéines)

- associées à des gammopathies monoclonales le plus souvent bénignes
- dans 75 % des cas, il s'agit d'une paraprotéine IgM une fois sur deux, l'IgM monoclonale a une activité anticorps anti « Myelin-associated glycoprotein » (MAG)
- en cas de paraprotéines IgG et IgA, la tableau clinique est celui d'une « neuropathie démyélinisante chronique inflammatoire » (CIDP)

Les neuropathies démyélinisantes paraprotéinémiques

- environ 10 % des patients souffrant d'une neuropathie démyélinisante acquise ont une paraprotéine sérique
- la plupart de ces paraprotéines sont « bénignes » (« monoclonal gammopathies of uncertain significance », MGUS)

→ suivi régulier (transformation maligne)

recherche d'un plasmacytome solitaire
(traitement souvent curatif !)

éventuelle biopsie médullaire

Neuropathie et gammopathies monoclonales

➤ Gammopathies monoclonales malignes

- ☞ myélome multiple
- ☞ plasmocytome (solitaire, extramédullaire)
- ☞ maladies lymphoprolifératives malignes
 - macroglobulinémie de Waldenström
 - lymphome malin
 - leucémie lymphocytaire chronique
- ☞ heavy chains diseases
- ☞ amyloïdose primitive (AL) (avec ou sans myélome)

➤ Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) = non malignes

- ☞ 2 % de la population > 50 years
- ☞ 3 % de la population > 70 years
- évolution vers la malignité dans 1% des MGUS / an

Neuropathie et gammopathies monoclonales non malignes (MGUS)

La prévalence d'une neuropathie symptomatique parmi les patients porteurs d'une MGUS varie de 8 % à 35 % selon les séries

Distinction importante à faire entre les neuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM MGUS ou IgG/IgA MGUS

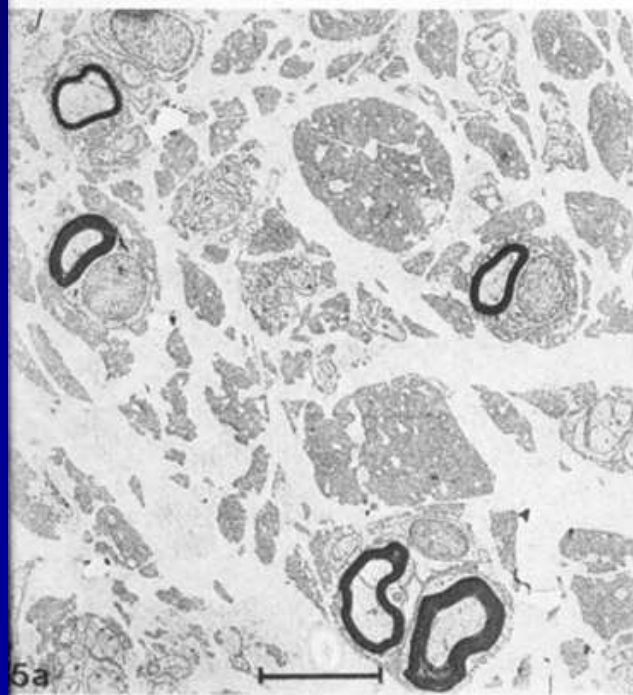
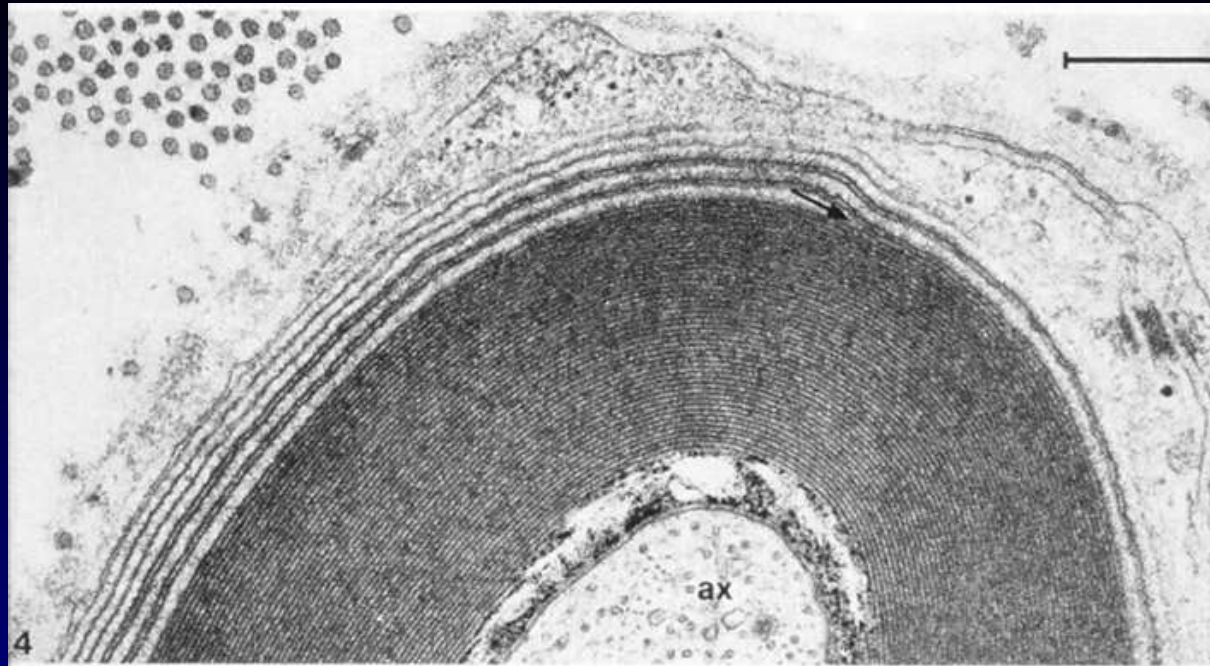
La prévalence d'une neuropathie symptomatique est plus basse dans les gammopathies monoclonales IgG MGUS (3 %) que IgM MGUS (15 %)

Les neuropathies démyélinisantes paraprotéïnémiques

- un groupe hétérogène
- le syndrome le mieux connu : une polyneuropathie démyélinisante, sensitive surtout, associée à une paraprotéine IgM avec activité anticorps anti-Myelin Associated Glycoprotein (MAG)
- POEMS syndrome : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Component (paraprotéine ou chaînes lambda libres), Skin changes (oedème, hyperpigmentation...) associé à un plasmocytome isolé ou une maladie de Castleman
- les neuropathies avec paraprotéines IgG ou IgA ressemblent aux CIDP et répondent aux mêmes traitements

Neuropathie et gammopathie monoclonale IgM avec activité anti- MAG

- ▣ prédominance masculine, âge : 60-70 ans
- ▣ atteinte sensitive (pieds et membres inférieurs)
- ▣ ataxie à la marche; lente progression
- ▣ tremblement d'attitude au niveau des mains (83 à 90 %)
- ▣ aréflexie distale
- ▣ pas d'atteinte des nerfs crâniens, ni du SN autonome
- ▣ dans 33 % des cas, neuropathie sensitivo-motrice, mais l'atteinte motrice prédomine rarement
- ▣ élargissement des lamelles de myéline et dépôts d'IgM
- ▣ l'activité anticorps est dirigée contre la partie glycosylée de la molécule, qui est le sulfate 3 glucuronyl paragloboside



Etiologie des neuropathies

7. Les neuropathies paranéoplasiques

- neuronopathie sensitive subaiguë

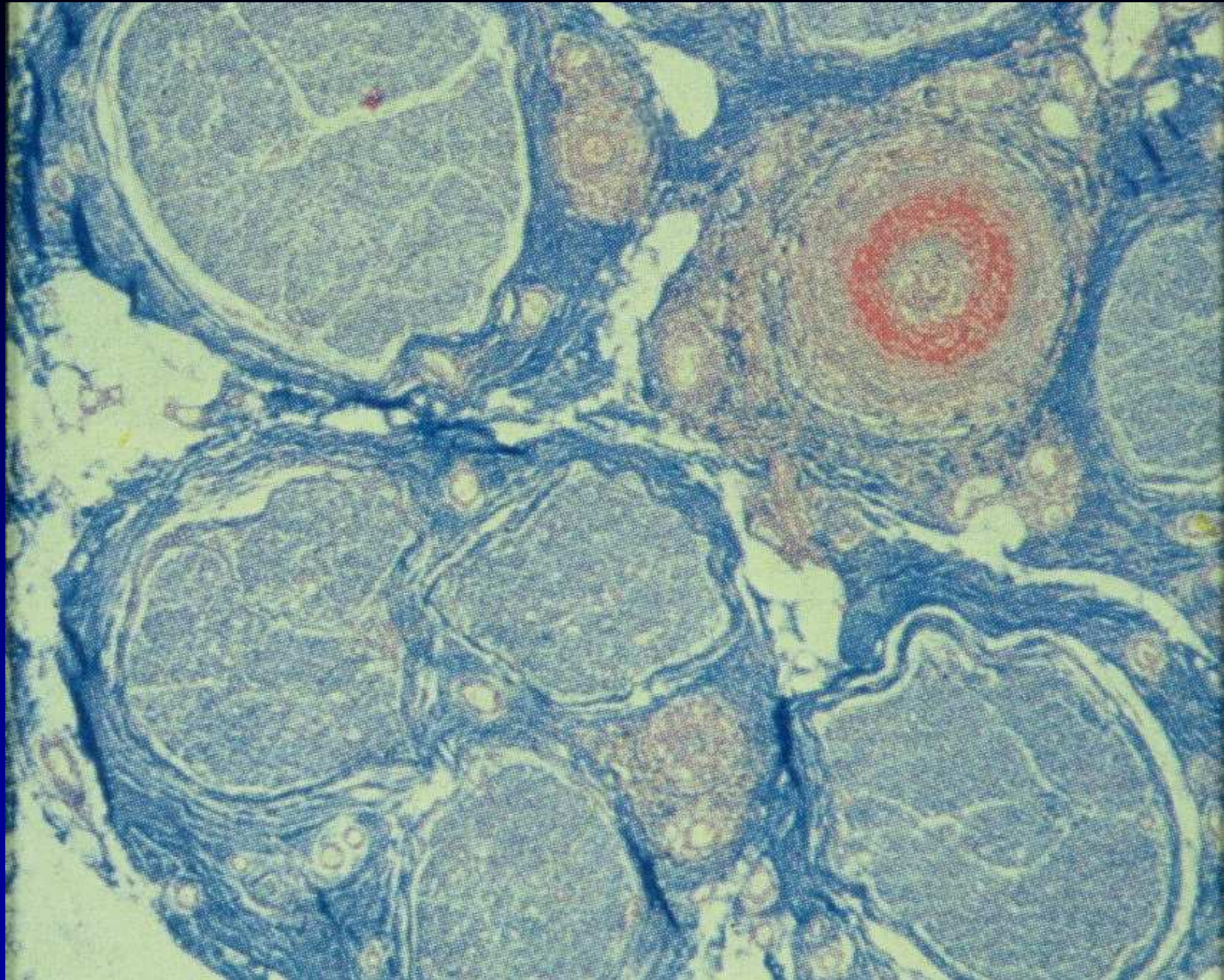
La neuropathie sensitive subaiguë

- ▣ elle est caractérisée par une perte du sens profond, survenant en quelques semaines, responsable d'une ataxie majeure, avec une bonne préservation de la force musculaire segmentaire
- ▣ la lésion histologique principale est une dépopulation neuronale dans le ganglion spinal des racines postérieures, associée à une infiltration lympho-monocytaire
- ▣ dans 50 % des cas environ, elle est associée à un cancer, le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules; la présence d'anticorps paranéoplasiques y est fréquente et spécifique
- ▣ elle peut être aussi idiopathique, post-infectieuse, ou associée à une maladie de Sjôgren

Etiologie des neuropathies

8. Les neuropathies des connectivites

- surtout la panartérite noueuse
- aussi la maladie de Wegener, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le syndrome de Sjögren, la sarcoïdose



Etiologie des neuropathies

9. Les neuropathies toxiques

- intoxications : arsenic, plomb, thallium, mercure, solvants industriels, acrylamide
- médicaments : isoniazide, nitrofurantoïne, disulfiram, vincristine, métronidazol, amiodarone

Etiologie des neuropathies

10. Les neuropathies inflammatoires

- infectieuses : lèpre, HIV, zona (VZV), *Borrelia burgdorferi* (mononévrite parfois multiple; méningo-radiculite)
- surtout la polyradiculonévrite aiguë ou syndrome de Guillain-Barré
- les polyradiculonévrites subaiguës ou chroniques :
 - ▣ CIDP : Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (forme généralisée ou focale)
 - ▣ les neuropathies motrices multifocales

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques (Asbury, 1981)

Critères requis pour le diagnostic

- A** Parésie progressive d'au moins deux membres.
La faiblesse peut varier d'une atteinte minime des deux jambes jusqu'à la paralysie complète des muscles des quatre membres, du tronc, de la déglutition, de la face et de l'oculomotricité

- B** Une aréflexie totale est la règle; elle peut n'être que distale (aréflexie radiale et achilléenne), avec hyporéflexie bicipitale et rotulienne

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques (Asbury, 1981)

Critères très suggestifs du diagnostic

A Critères cliniques

- ▣ progression : la faiblesse musculaire s'installe rapidement et ne s'aggrave plus après 4 semaines. En moyenne, le déficit maximal est atteint en 2 semaines chez 50 % des patients
- ▣ atteinte relativement symétrique
- ▣ atteinte des paires crâniennes : il s'agit le plus souvent d'une diplégie faciale; la langue et les muscles de la déglutition peuvent être touchés, moins souvent les muscles oculo-moteurs

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques (Asbury, 1981)

Critères très suggestifs du diagnostic

A Critères cliniques (suite)

- ▣ la récupération débute le plus souvent après 2 à 4 semaines, parfois après plusieurs mois
- ▣ les signes sensitifs sont discrets et à l'arrière plan
- ▣ une dysautonomie associée (tachycardie, bradycardie, poussées hypertensives) est fréquente et peut être léthale

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques (Asbury, 1981)

Critères très suggestifs du diagnostic

B Anomalies du LCR

- après une semaine d'évolution, présence dans 90 % des cas d'une « dissociation albumino-cytologique » : hyperprotéinorachie sans pléocytose (< 10 cellules/ μ l)

C Etudes neurophysiologiques

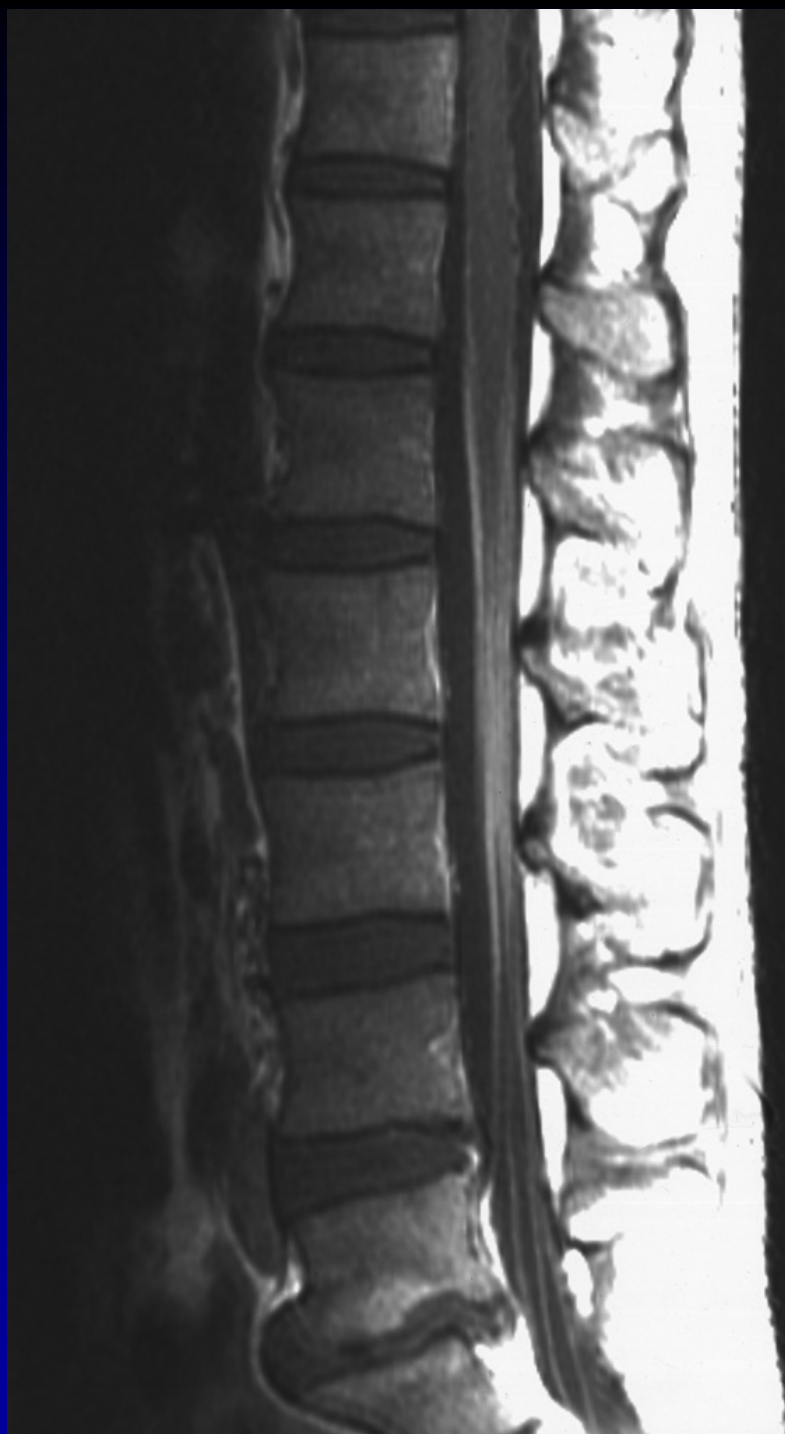
- dans 80 % des cas, signes d'atteinte démyélinisante avec blocs de conduction et ralentissement des vitesses de conduction
- forme axonale dans 20 % des cas, avec effondrement des potentiels d'action moteurs

Syndrome de Guillain-Barré

Critères diagnostiques (Asbury, 1981)

Critères incompatibles avec le diagnostic

- asymétrie marquée et persistante de la parésie
- atteinte sphinctérienne initiale ou persistante, vésicale et/ou anale
- pléocytose supérieure à 50/ μ l dans le LCR
- présence de polymorphonucléaires dans le LCR
- niveau sensitif marqué



Syndrome de Guillain-Barré

Principaux facteurs déclenchants, connus ou suspectés

☐ dans 66 % des cas, une infection des voies respiratoires ou gastro-intestinale

- virale
 - surtout le CMV
 - Herpes simplex, Varicella Zoster, EBV
 - Influenza A et B
 - oreillons, rougeole, rubéole
 - coxsackie, écho, hépatite A et B, HIV
- par *Mycoplasma pneumoniae*
- par *Campylobacter jejuni*

☐ vaccinations

☐ dans 5% des cas, après une intervention chirurgicale

☐ maladie de Hodgkin

☐ lupus érythémateux disséminé

☐ grossesse

Syndrome de Guillain-Barré

Facteurs de pronostic réservé :

- âge supérieur à 40 ans
- installation rapide de la paralysie (alitement en moins de 4 jours)
- paralysie sévère nécessitant une ventilation assistée
- effondrement de l'amplitude des potentiels d'action musculaires
- infection par *Campylobacter jejuni* ?
- présence d'anticorps IgG anti-Gm1 ?
- hyperprotéïnorachie : aucune valeur diagnostique

Syndrome de Guillain-Barré

Insuffisance respiratoire liée à la parésie musculaire

- ▣ Soins Intensifs si CV < 1 litre
- ▣ Intubation dans 30 % des cas environ (Ropper et al, 1985)
 - CV < 12 - 15 ml/kg
 - hypoxémie : PaO₂ < 80 mmHg
 - encombrement salivaire et bronchique
- ▣ Intubation nécessaire souvent durant les 7 premiers jours d'évolution

Prévention des infections nosocomiales

- ▣ pneumonie 25%, infections tractus urinaire 30%

Dysphagie

- ▣ sonde naso-gastrique

Syndrome de Guillain-Barré

Evolution globale

- Décès dans 5 % des cas environ
dysautonomie, infections respiratoires
embolies pulmonaires
- Séquelles significatives dans 15 % des cas (Ropper et al,91)
paraparésie, steppage
- Récupération complète ou quasiment complète dans 80 %
des cas
- Forme à rechutes (1 ou +) : 3% des cas

Syndrome de Guillain-Barré

Traitement

- Immunoglobulines intra-veineuses en cas de perte de la marche autonome (IVIg, 0,4 mg/kg/jour pendant 5 jours)
- Plasmaphérèses dans les formes plus légères
- Soins intensifs à disposition (trachéotomie, ventilation assistée)
- Surveillance des dysautonomies (troubles du rythme, hypertension)
- Soins généraux :
 - éviter les fausses déglutitions
 - éviter les phlébites profondes (héparine de bas poids moléculaire, bas de contention)
 - éviter les escarres (kinésithérapie)



Syndrome de Miller Fisher

- ▣ décrit en 1956, par Fisher, comme variante rare du syndrome de Guillain-Barré
- ▣ une triade caractéristique
 - ophthalmoparésie puis - plégie
 - aréflexie ostéo-tendineuse
 - ataxie de type cérébelleux
- ▣ installation en 5 à 10 jours, et récupération en 10 semaines en moyenne, dans la majorité des cas
- ▣ syndrome infectieux viral ou diarrhée à *Campylobacter jejuni* avant l'atteinte neurologique dans 70 % des cas
- ▣ dans 90 % des cas, présence d'anticorps IgG anti-GQ1b dans le sérum

Les polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP)

- soit à rechutes et rémissions, soit chroniques progressives, soit monophasiques, soit à début aigu de type Guillain Barré
- soit symétriques et sensitivo-motrices (rarement sensitives ou motrices pures)
- soit multifocales et sensitivo-motrices

- atteinte inflammatoire proximale au niveau des racines nerveuses
- les symptômes résultent de blocs de conduction dus à la démyélinisation
- après plusieurs années, dégénérescence axonale croissante et atrophie musculaire
- meilleur pronostic en cas de jeune âge, forme rémittente, absence de dégénérescence axonale

Les polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP)

Critères de diagnostic

I. Cliniques

▣ obligatoires

1. atteinte nerveuse périphérique, progressive ou rémittente, le plus souvent sensitivo-motrice, touchant plus d'un membre, se développant sur plus de deux mois
2. hypo- ou aréflexie des 4 membres

▣ en faveur

atteinte prédominante de la sensibilité profonde et épicrotique (grosses fibres myélinisées)

▣ exclusion

1. mal perforant, rétinite pigmentaire, ichtyose, antécédents familiaux, exposition à des toxines
2. niveau sensitif
3. atteinte sphinctérienne prononcée

Les polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP)

Critères de diagnostic

II. Electrophysiologiques :

- ▣ ralentissement des vitesses de conduction, latence motrice distale prolongée
- ▣ bloc de conduction, dispersion temporelle, atteinte asymétrique
- ▣ ondes F retardées ou absentes

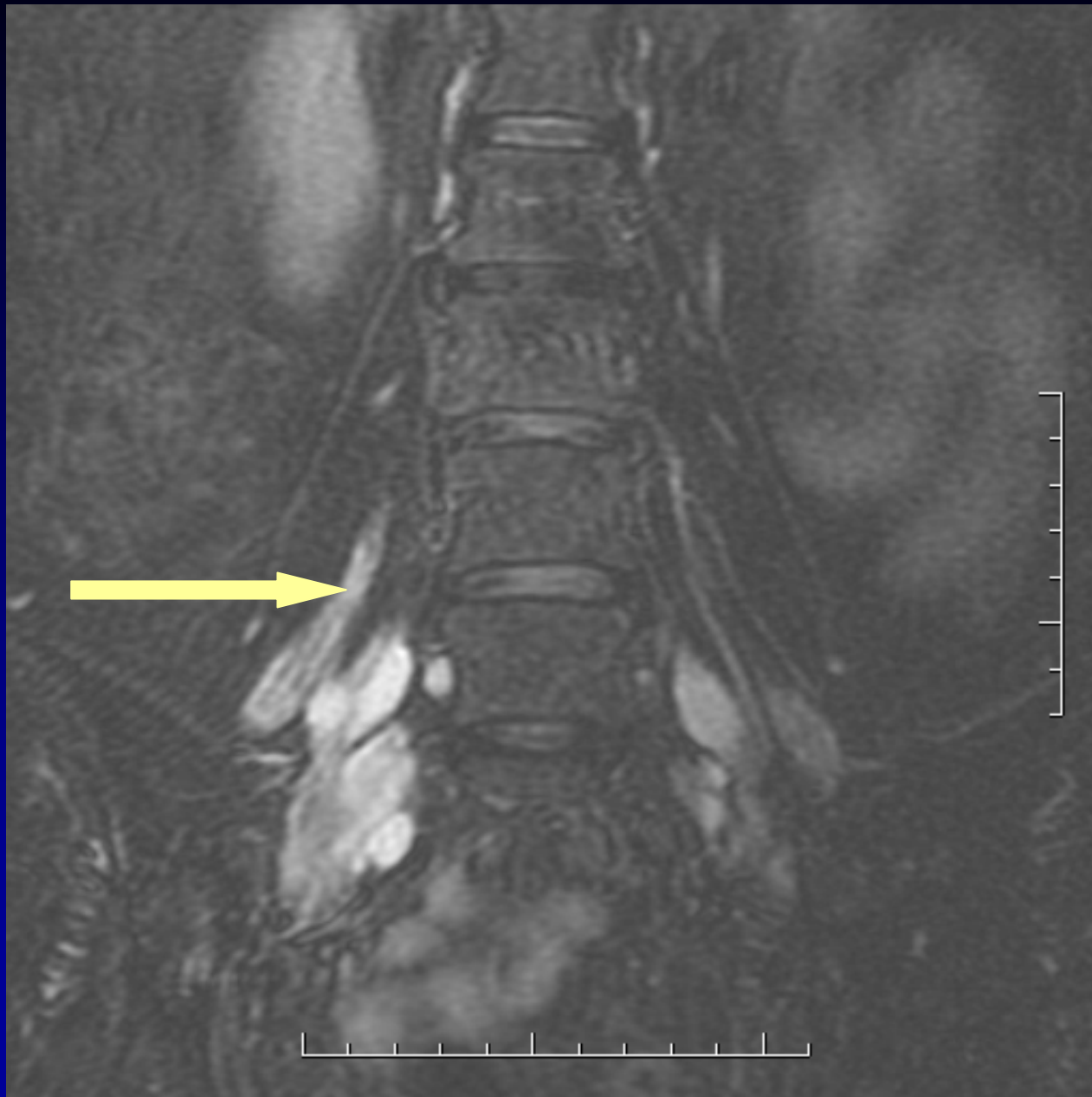
III. Biopsie nerveuse :

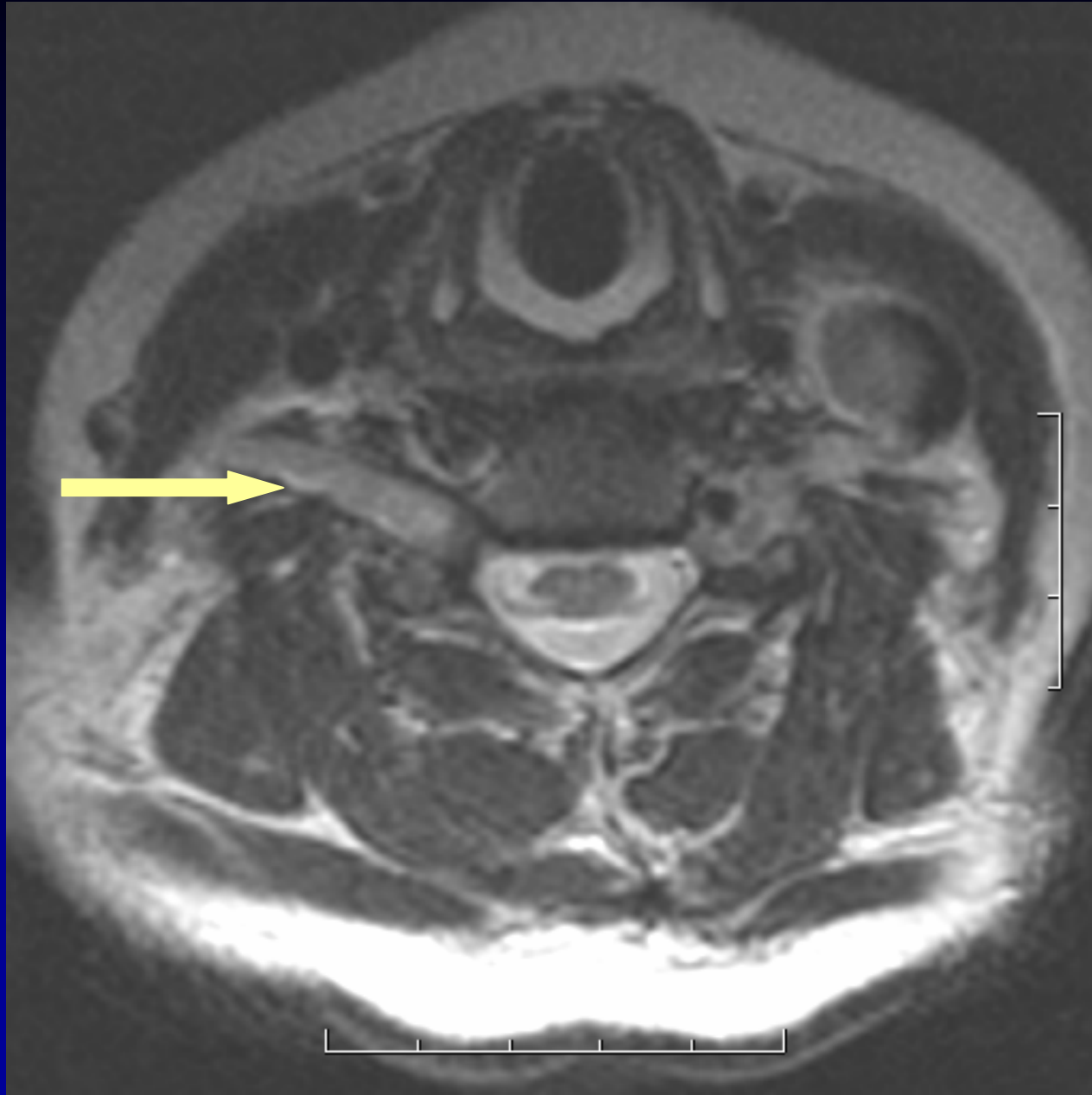
- ▣ généralement non nécessaire
- ▣ dégénérescence axonale sans démyélinisation dans le nerf sural

IV. LCR :

- ▣ hyperprotéinorachie dans 80 % des cas

IRM des racines et des plexus brachial ou lombo-sacré :
hypertrophie et hypersignal parfois considérables





Les polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP) Traitement

- **les corticoïdes par voie orale (Médrol, à fortes doses, puis lente diminution)**
- **les immunoglobulines intra-veineuses répétées (0,4 mg/kg à 1 mg/kg, toutes les 3 à 4 semaines)**
- **association corticoïdes - immunosuppresseurs - plasmaphérèses**

Neuropathie Motrice Multifocale

Clinique : faiblesse musculaire asymétrique, svtt atrophie, avec fasciculations et crampes, prédominant habituellement aux membres supérieurs, plus fréquent chez l'homme (2 : 1), < 45 ans

Explorations Neurophysiologiques :

présence de blocs de conduction multifocaux au niveau des axones moteurs

Explorations Immunologiques :

Présence fréquente (50%) de taux élevés d'auto-anticorps IgM anti- GM1 ou dirigés contre d'autres glycolipides du nerf (GD1A...)

Neuropathie Motrice Multifocale

Caractéristiques distinctives

(en contraste avec la Sclérose Latérale Amyotrophique)

- ❑ pas d'atteinte bulbaire
- ❑ pas de signes d'atteinte du motoneurone supérieur
- ❑ l'atteinte motrice débute habituellement aux membres supérieurs
est asymétrique
reste prédominante dans les bras
- ❑ les nerfs atteints peuvent coexister avec des nerfs sains dans un même membre
- ❑ hypo ou aréflexie fréquente aux membres supérieurs
- ❑ lente progression (des années): La majorité des patients restent ambulants

Etiologie des neuropathies

11. Les neuropathies chroniques génétiquement déterminées

- les neuropathies héréditaires sensitivo-motrices essentiellement la maladie de Charcot-Marie-Tooth ou atrophie péronière
- les neuropathies héréditaires sensibles

Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) et maladies associées

La maladie héréditaire la plus fréquente du système nerveux périphérique (1 personne atteinte sur 2500)

La forme dominante hypertrophique la plus fréquente :
CMT type 1 (HSMN-1) génétiquement hétérogène :

- CMT 1a : chromosome 17p11.2 codant pour la PMP22
duplication, mutation, délétion
- CMT 1b : chromosome 1q22-23 codant pour la Po (mutation)



524

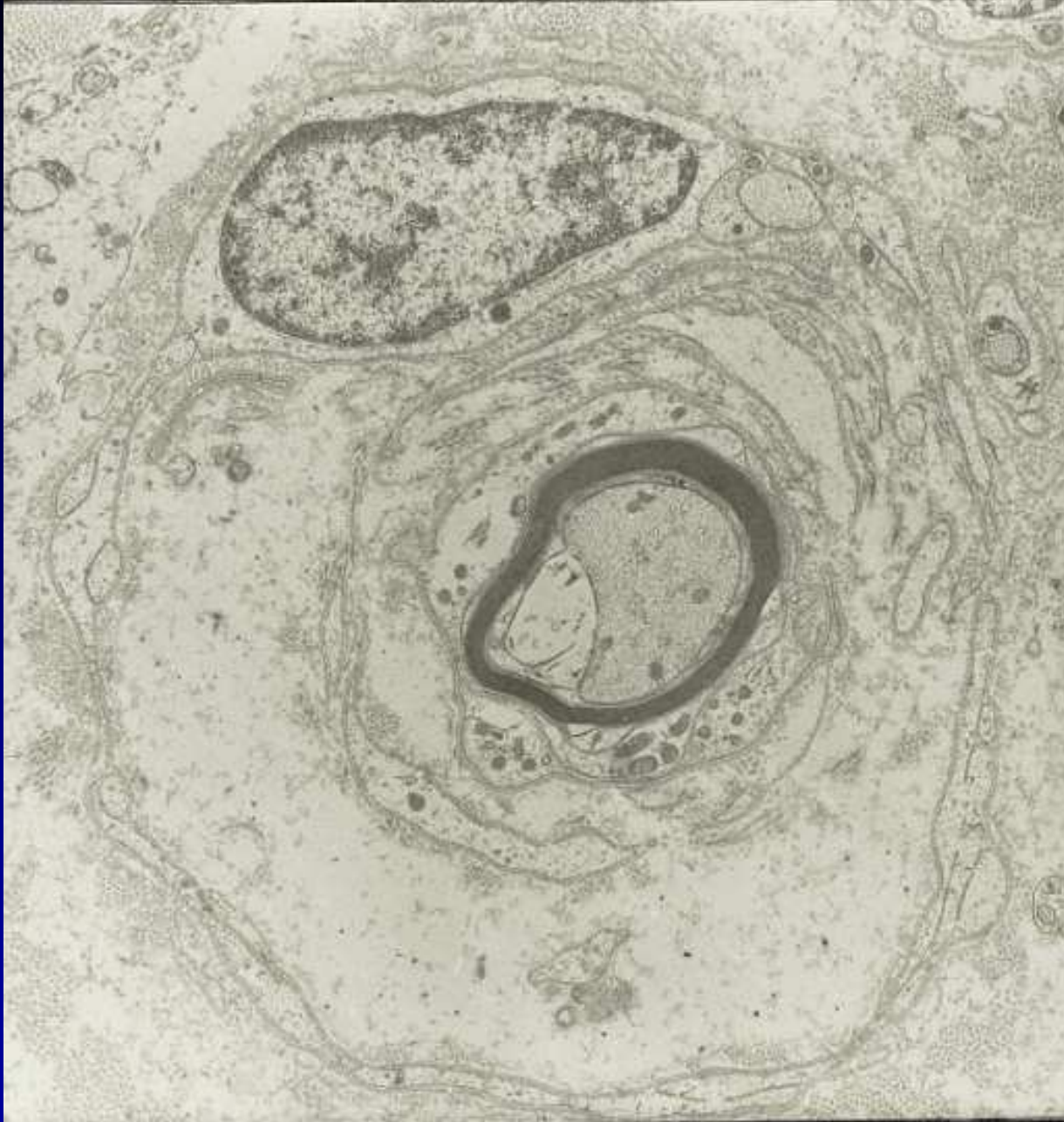




1. The first individual is a young child, likely a toddler, wearing patterned briefs. This represents the early stage of the condition.

2. The second individual is a young adult, wearing purple briefs. This represents the middle stage of the condition.

3. The third individual is an elderly man, wearing white briefs. This represents the late stage of the condition.



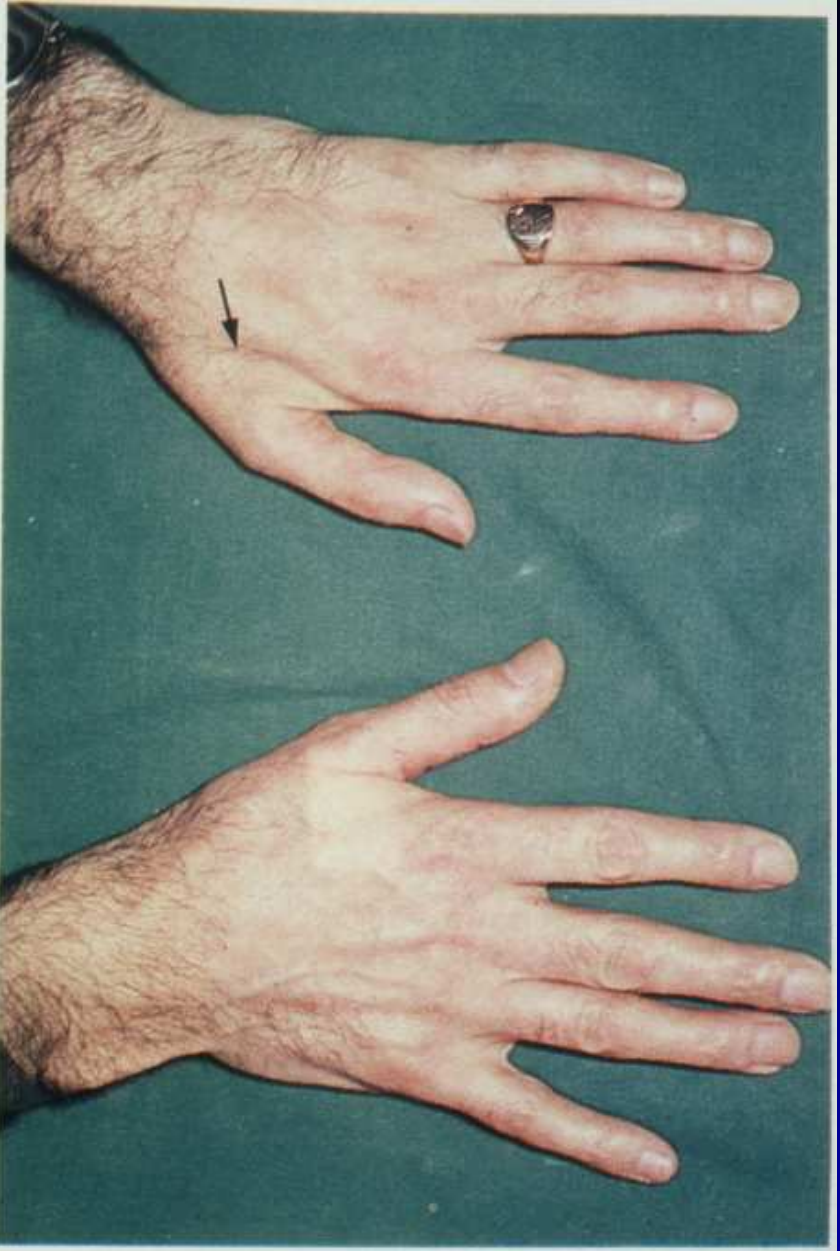
Maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) et maladies associées

■ la forme dominante axonale : CMT type 2 (HSMN 2)

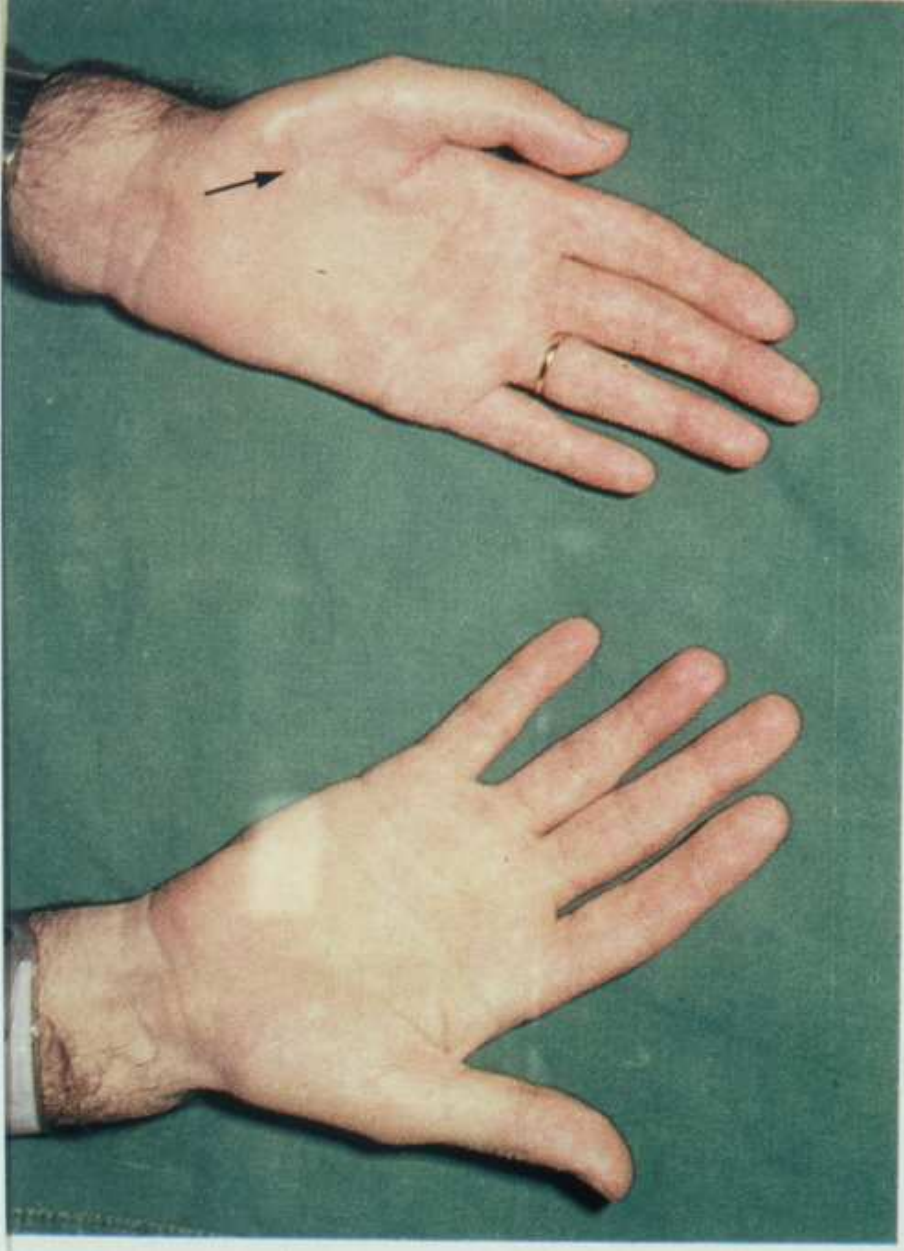
- CMT 2a : chromosome 1p35 (mitofusine)
- CMT 2b : chromosome 3q13-22
- X-linked : chromosome Xq13 codant pour la connexine 32

■ la forme autosomale dominante précoce : Déjèrine-Sottas (HSMN 3)

liée au chromosome 17p11.2
ou au chromosome 1q22-23



514



Les auto-anticorps en pathologie neurologique

Méthodes de détection :

- ▣ immunofluorescence - immunohistologie
- ▣ immunodots
- ▣ immunoblots après Western Blot
- ▣ ELISA
- ▣ radioimmunoassay
 - ligand radioactif par compétition
 - radio-immunoprécipitation (α -bungarotoxin, α -dendrotoxin...)

Les auto-anticorps en pathologie neurologique

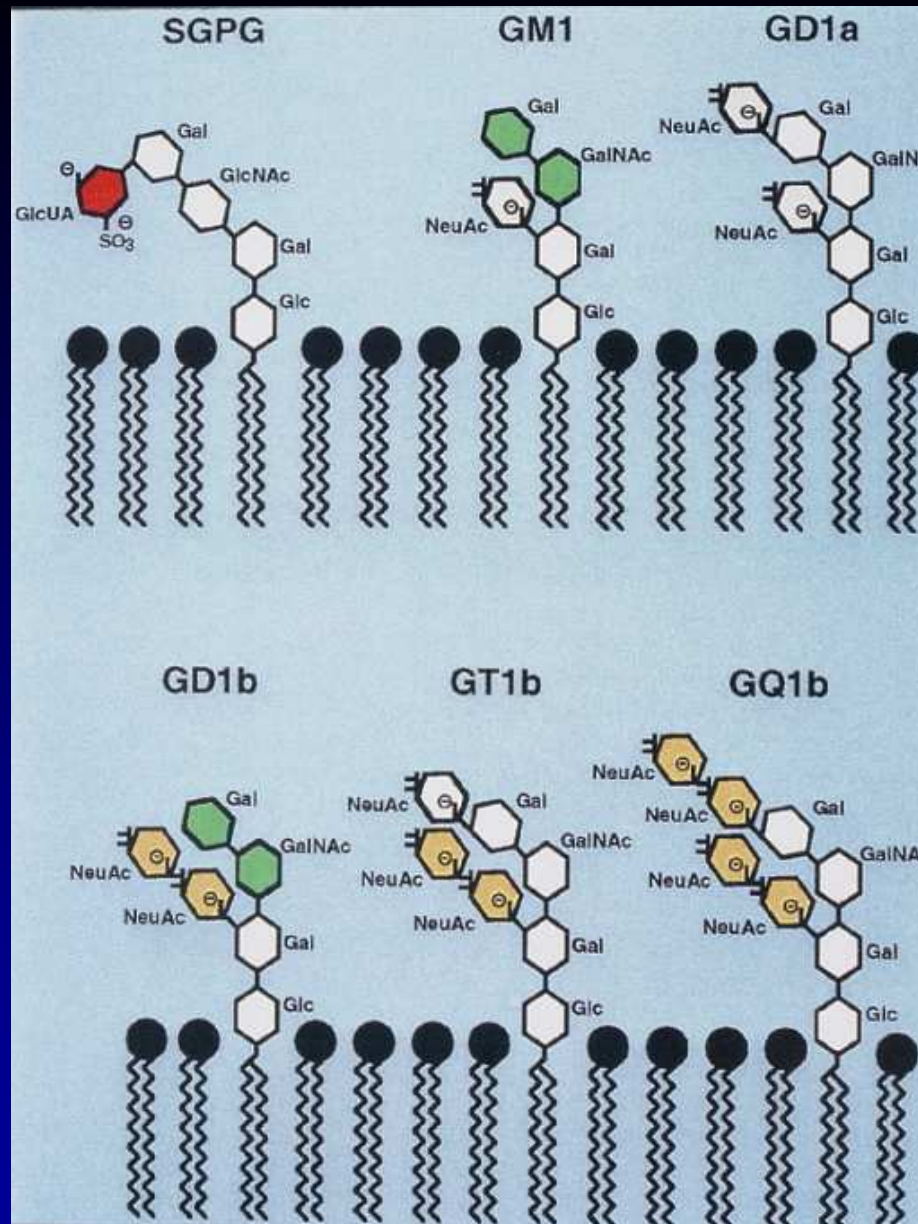
Origine de l'auto-immunisation :

- ▣ post ou para-infectieuse
- ▣ paranéoplasique
- ▣ idiopathique (inconnue)

GM1 ganglioside

- a glycosphingolipid incorporating sialic acid residue
- GM1 has been localized to the node of Ranvier
- Na⁺ channels are also clustered in the node of Ranvier
- Anti-GM1 antibodies bound to the nodal membrane in the presence of complement may form antibody - complement complexes that block Na⁺ channels and disrupt the membrane

(Tagikama et al, Ann. Neurol., 1995; 37 : 436-442)



Dalakas and Quarles, Ann. Neurol., 1996; 39 : 419-422

Anticorps anti-GM 1

Les anticorps IgM anti-Gm1 font partie du répertoire immunitaire normal (titres faibles, affinité faible, générés par la défense immunitaire anti-bactérienne; réaction croisée avec GD 1b)

Pathologie chronique : anticorps **IgM** anti-Gm1 polyclonaux

- titres élevés
 - haute affinité
 - parfois résultant de la présence d'une paraprotéine IgM
-
- ▣ dans 50 % des cas de **Neuropathie Motrice Multifocale** à blocs de conduction ou sans blocs de conduction
 - ▣ les blocs de conduction proximaux (racine ventrale) ou distaux peuvent ne pas être détectables
 - ▣ réponse aux IVIG identique

Dalmont et al, Neurology, 2006; 67 592-596

Anticorps anti-GM 1

Pathologie aiguë : anticorps IgG anti-Gm1 polyclonaux

- titres élevés
 - haute affinité
- ☐ dans 20 % des cas de **syndrome de Guillain-Barré**
- surtout formes motrices pures
 - surtout post-infection à *Campylobacter jejuni* (diarrhées)
 - réaction croisée : mimétisme moléculaire
 - facteur pronostique ? discuté
 - parfois anticorps anti-GD1a prédominants

Anticorps IgM anti-GM 2

Ces anticorps sont présents dans 50 % environ des syndromes de Guillain-Barré secondaires à une primo-infection par CMV ($p = 0.0001$)

Des titres faibles peuvent être détectés dans la population normale, et chez 8 % des personnes avec primo-infection à CMV sans syndrome de Guillain-Barré

(Khalili-Shirazi et al, JNNP, 1999; 66 : 376-379)

Anticorps anti-GD 1 b

- ▣ réaction croisée avec GM 1 : même épitope
Gal [β 1-3] Gal Nac
- ▣ réaction spécifique contre l'épitope disialosyl
(Neu Ac α 2-8 Neu Ac) : dans ce cas, neuropathie
ataxique sensitive par atteinte du ganglion spinal
(neuronopathie), et une paraprotéine IgM est parfois
le support de l'activité anticorps

The anti-GQ1b antibodies

- specific for an immune-mediated neuropathy of cranial, especially oculomotor nerves

- their detection is clinically relevant in

Miller Fisher Syndrome

Guillain-Barré Syndrome + oculomotor involvement

Isolated Ophthalmoparesis

(Goffette S., Sindic C.J.M., Eur. Neurol., 2000; 43 : 120-121)

(Goffette et al, Acta Neurol. belg., 1998; 98, 322-326)

Significance of anti-GQ1b antibodies (1)

■ GQ1b ganglioside :

- highly enriched in the paranodal regions of oculomotor, trochlear and abducens nerves (Chiba et al, 1993)
- anti-GQ1b monoclonal antibodies weakly stains the deep cerebellar nuclei, the gray matter in the brainstem and spinal cord, and some large dorsal root ganglion cells (Chiba et al, 1993)

■ Molecular mimicry :

- MFS, GBS and AO frequently preceded by infection
- in 3 MFS, *C. jejuni* was isolated from stool specimens and shown to harbor GQ1b-like epitopes on the surface of the bacterial wall (Jacobs et al, 1995)
- molecular mimicry between infectious agent and neural tissue

Significance of anti-GQ1b antibodies (2)

■ MFS-GQ1b (-) :

- suggests immunological heterogeneity of the syndrome
- possible occurrence of antibodies against other glycolipids
- less severe cerebellar-like ataxia than MFS-GQ1b + (Yuki et al, 1993)

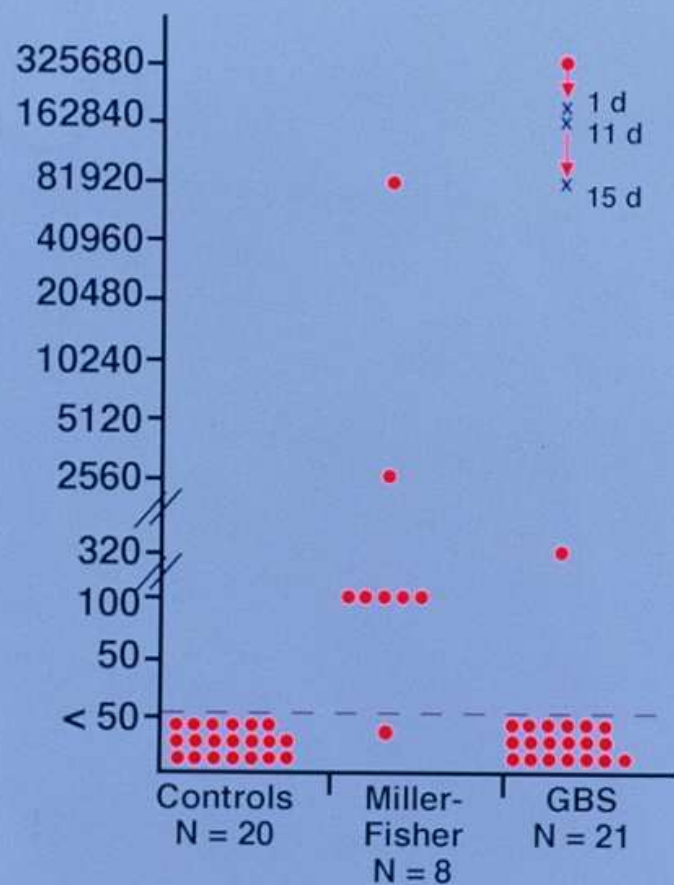
■ GBS-OP (-) and GQ1B (+) :

- acute oropharyngeal palsy
- high titre of anti-GT1a antibodies (O 'Leary et al, 1996)

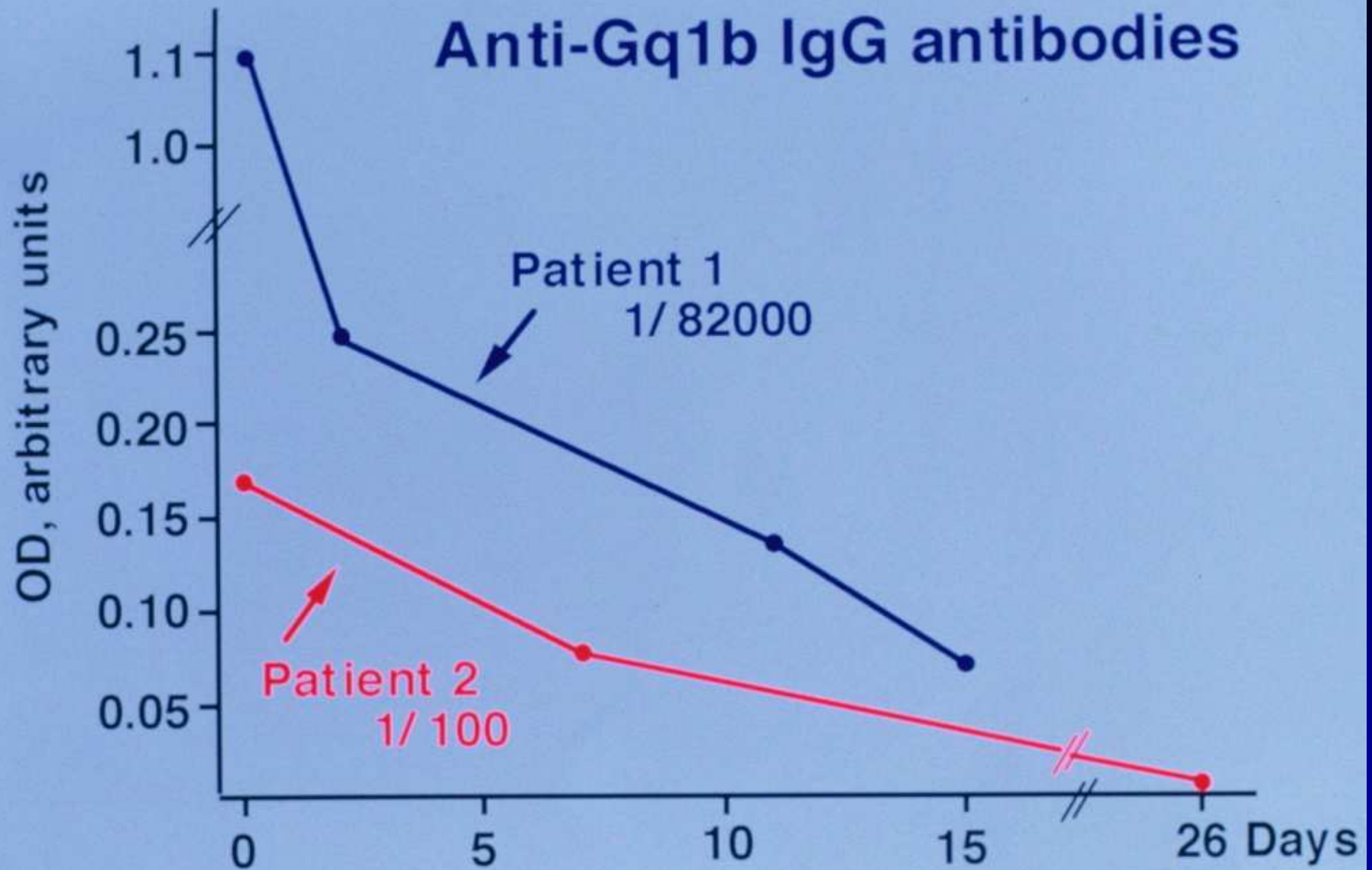
■ Cross reactions :

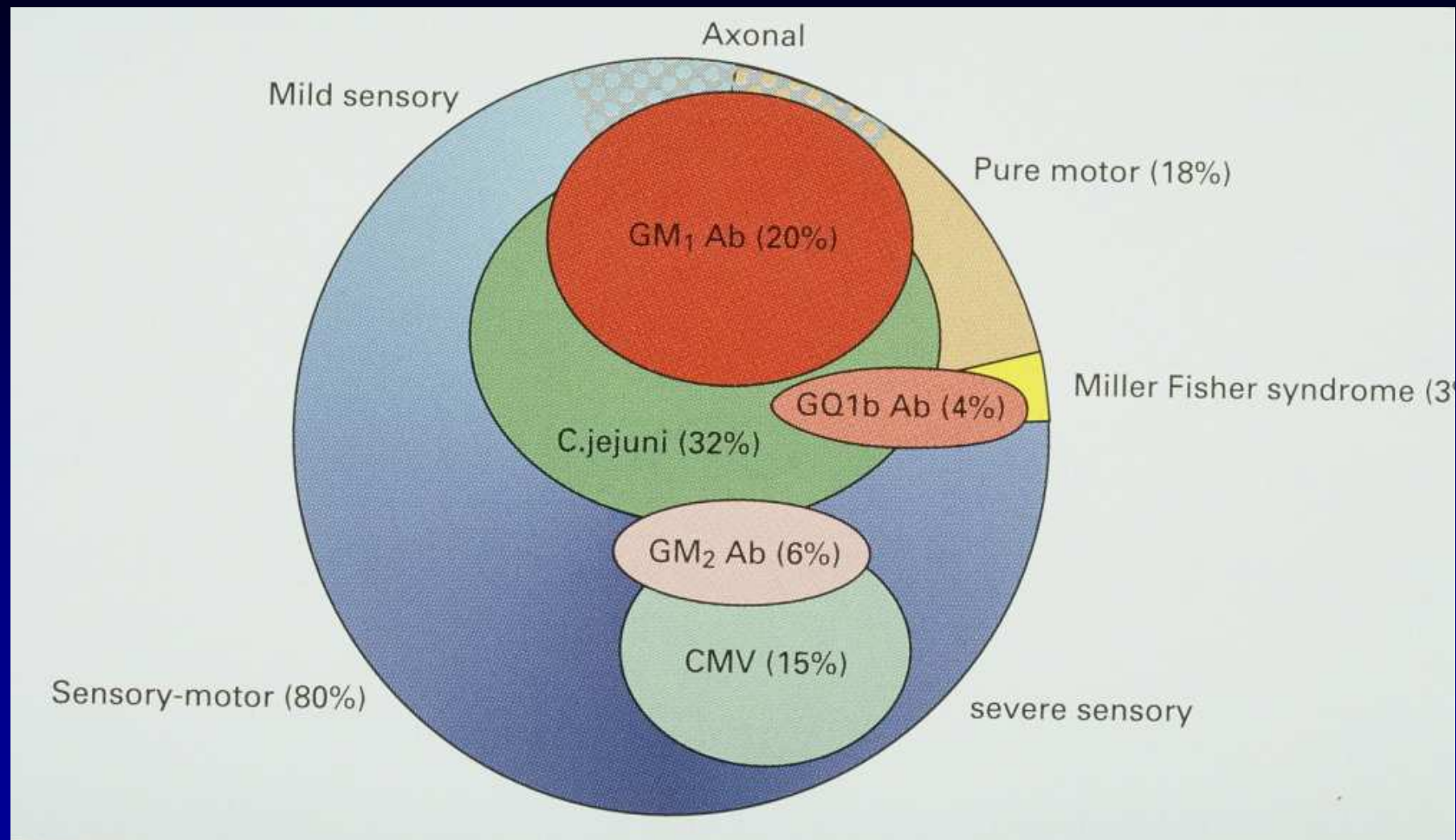
- anti-GQ1b and other gangliosides (GD1b, GT1b, GD2, GD3)
(Dalakas et al, 1996)

Anti Gq1b IgG antibodies in Guillain-Barré and Miller-Fisher syndromes

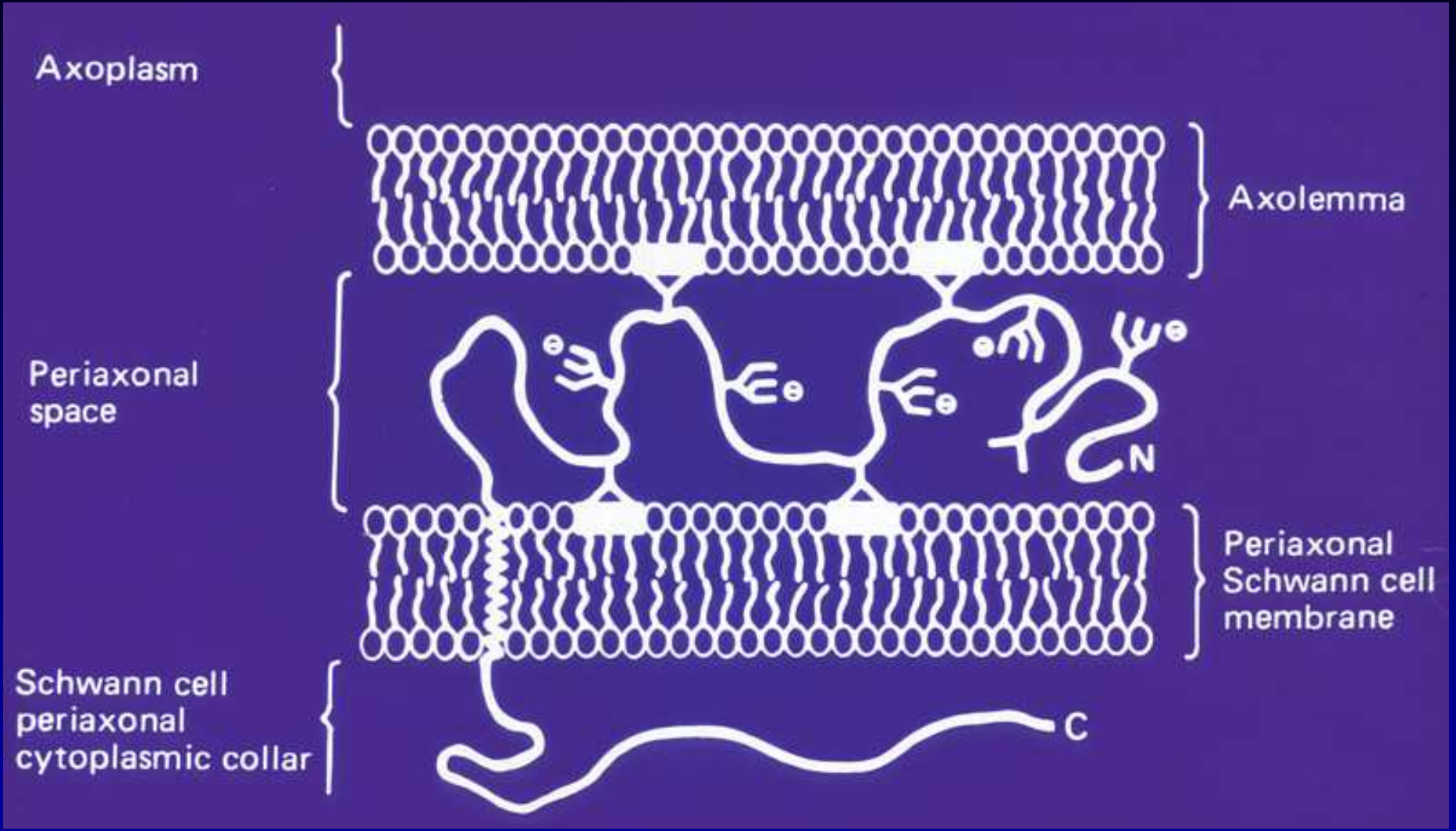


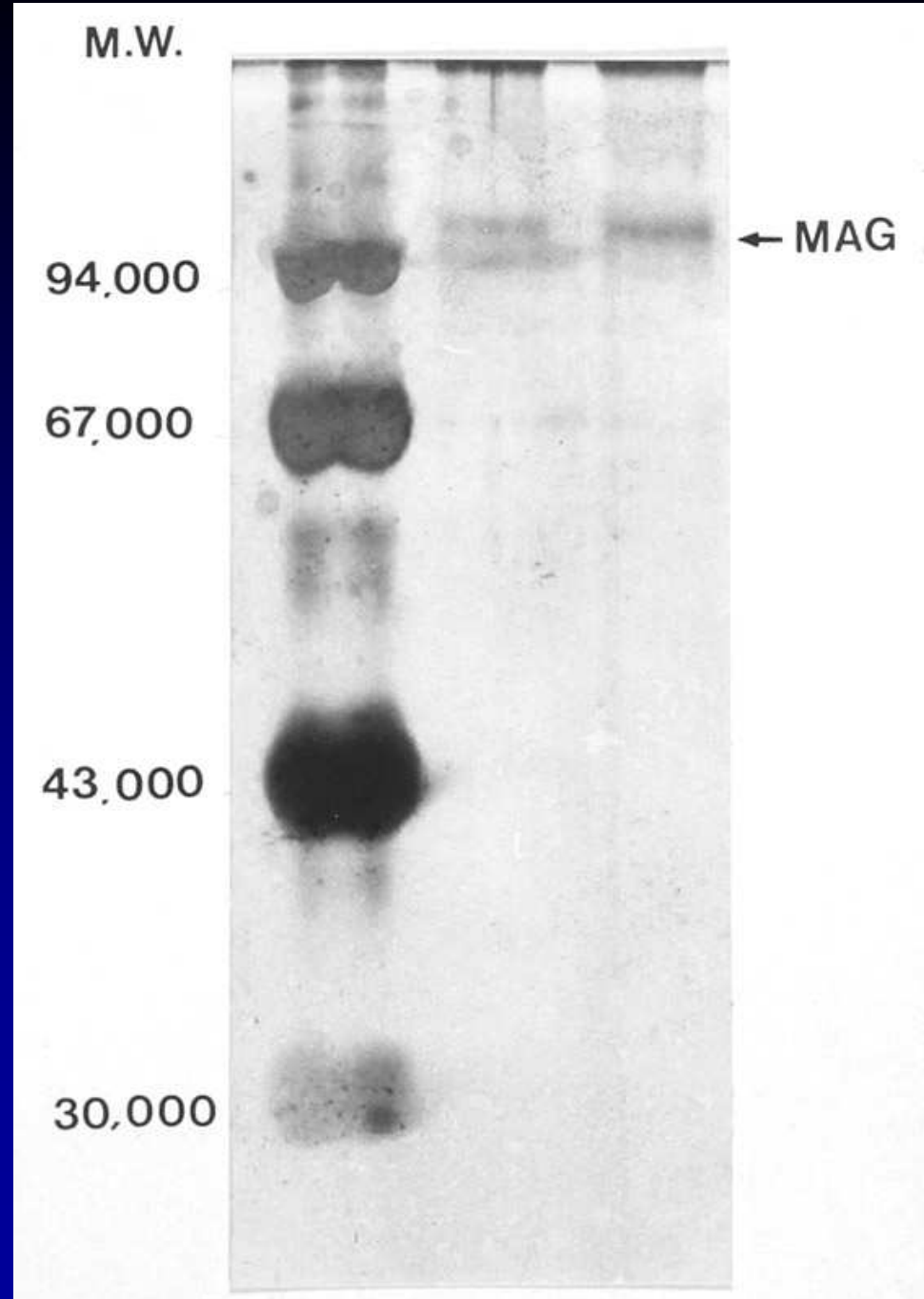
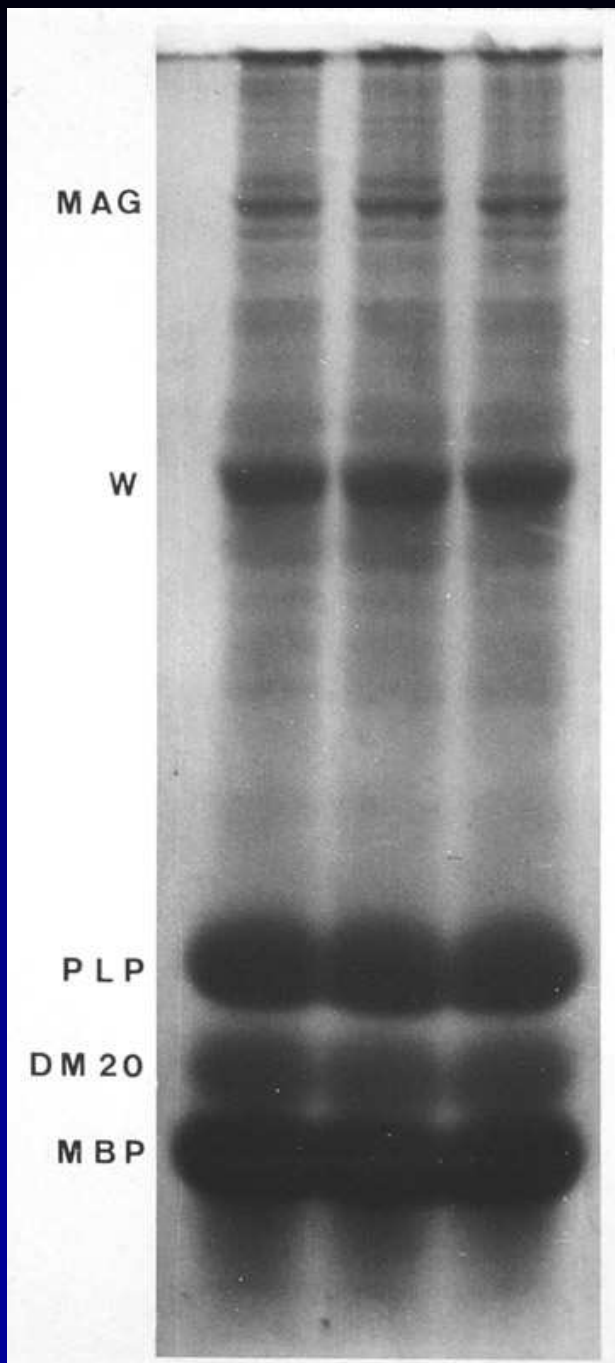
Anti-Gq1b IgG antibodies

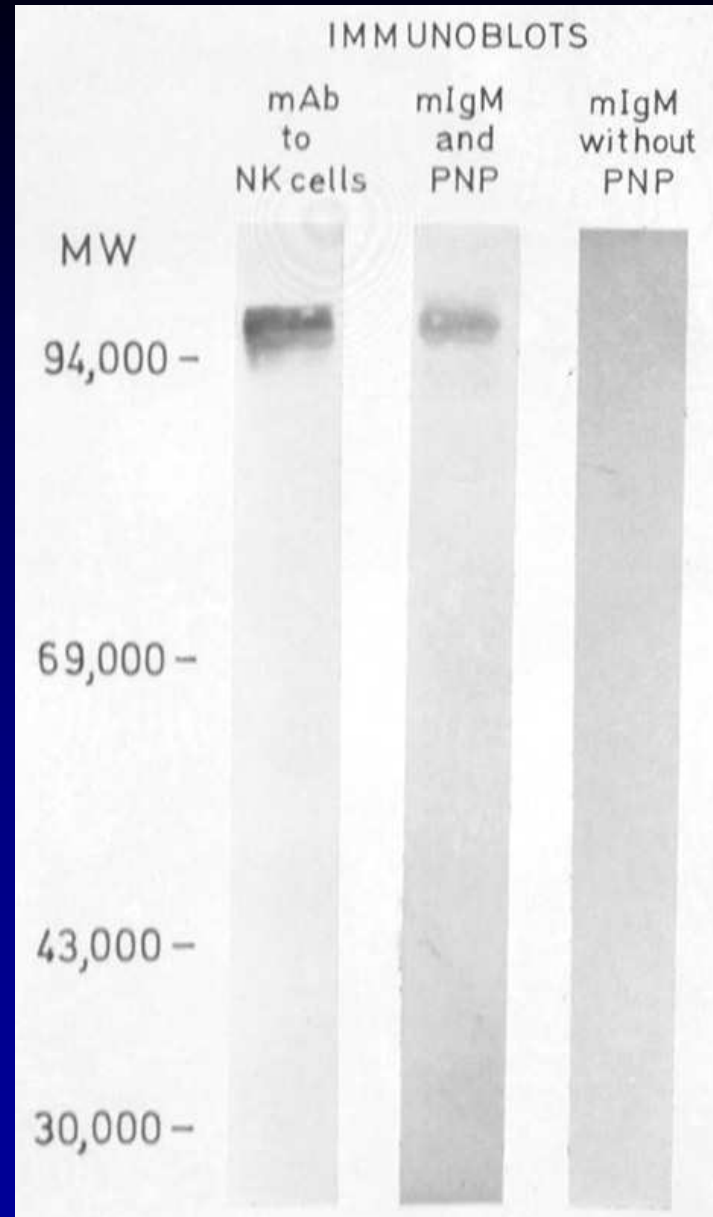




Van der Meché et al, Eur. Neurol., 2001; 45 :133-139







Sindic et al, Acta Neurol. Belg., 1989; 89 : 331-345

Paraneoplastic immunity to amphiphysin

- Amphiphysin is a synaptic vesicle-associated protein of 125-128 Kd
- Anti-amphiphysin antibodies are markers of the paraneoplastic stiff-person syndrome associated with breast cancer
- These antibodies are also present in few patients with encephalitis/rhombencephalitis/cerebellitis/sensory neuronopathy and breast cancer or SCLC

Paraneoplastic rhombencephalitis with anti-amphiphysin antibodies

Coppens et al, Eur. Neurol., 2006;55 : 80-83

Case report :

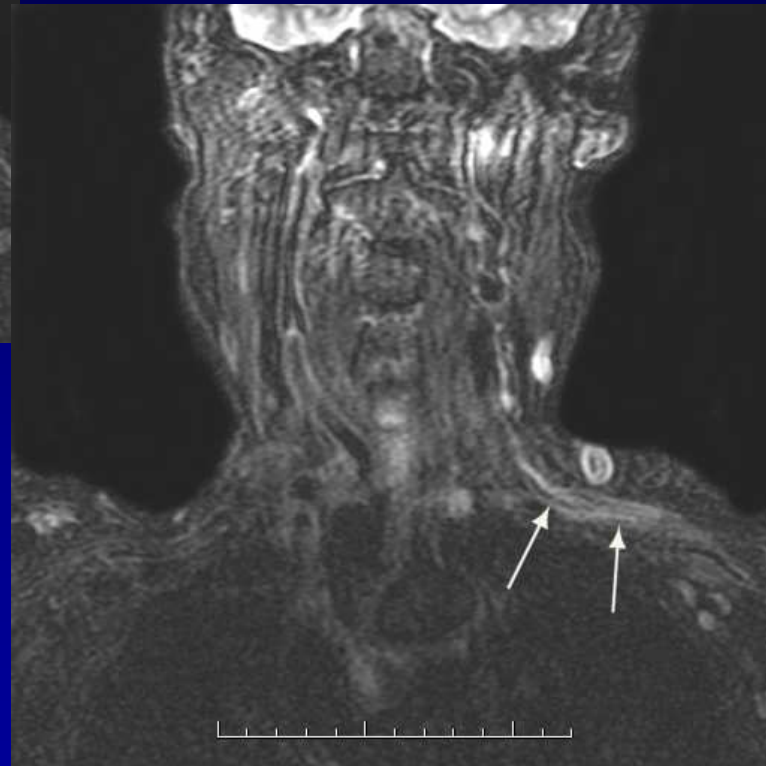
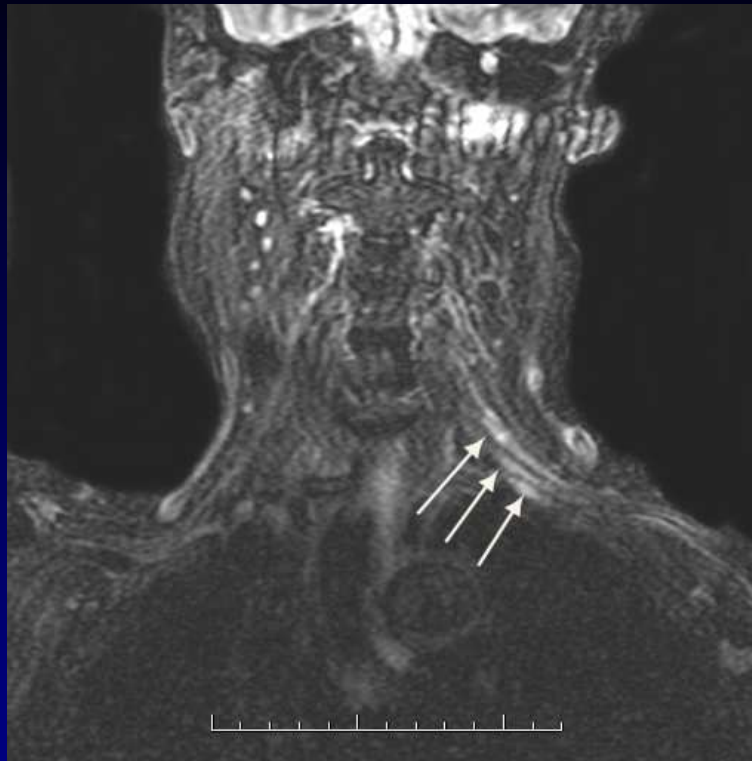
- in July 2000 : dysarthria, right limbs ataxia, repeated falls, right facial numbness
- in August 2000 : gait ataxia, right cerebellar syndrome, right facial palsy and partial common oculomotor nerve palsy
- in September 2000 : unable to walk because of a major cerebellar syndrome
- CSF : mild pleocytosis : 20 cells/ μ L, no oligoclonal IgG bands
- in March 2001 : SCLC and bronchial stenosis, chemotherapy and radiotherapy
- presence of anti-amphiphysin antibodies; tests for anti-Hu (ANNA-I), anti-Ri (ANNA-II), anti-Yo (PCA-I) and anti-CRMP-5/CV2, negative
- brain metastasis in August 2002 and death in December 2002

Paraneoplastic brachial plexopathy with anti-amphiphysin antibodies

(Coppens et al, Eur. Neurol., 2006; 55 : 80-83)

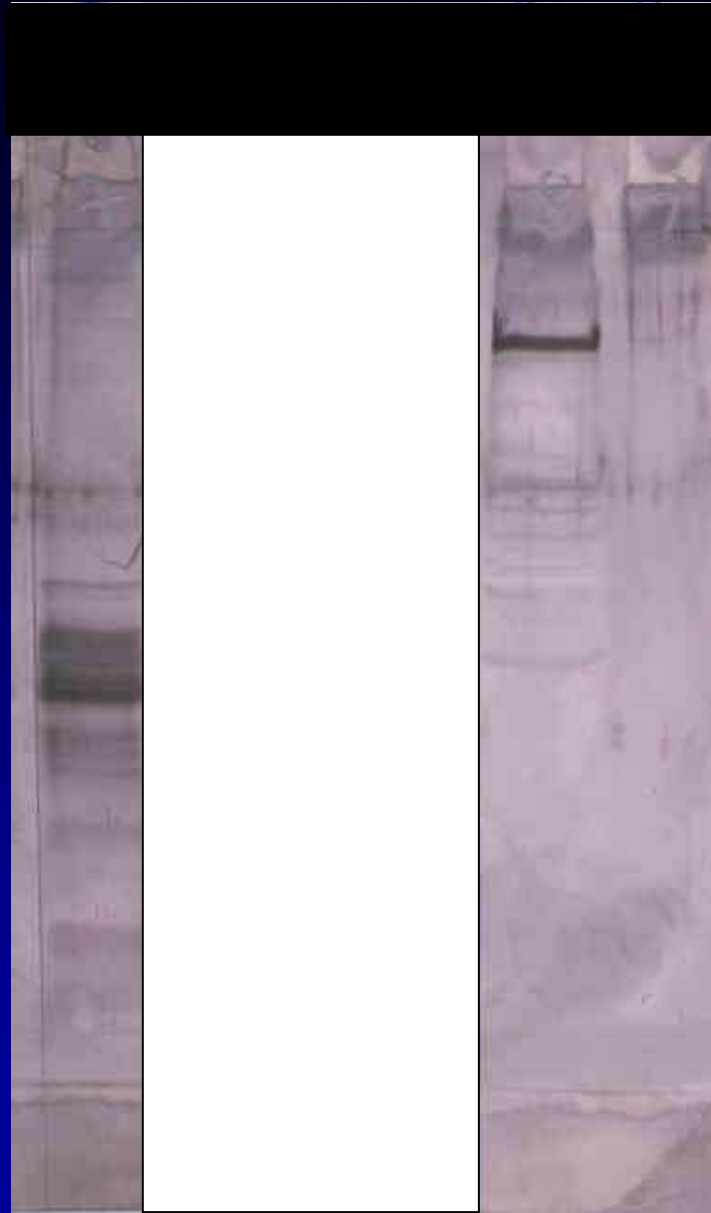
Case report :

- a 77 year-old woman presented with progressive pain in the left shoulder with allodynic symptoms
- right breast cancer treated 16 years earlier by surgery
- MRI : unilateral hyperintense signal in the left brachial plexus
- a single left axillary lymph node detected by total body PET-scan infiltration by malignant cells from a breast carcinoma
- three months later, occurrence of a progressive sensory neuropathy with ataxia and falls
- positive antibodies for amphiphysin
negative tests for anti-Hu, anti-Yo, anti CV2/CRMP5, anti-GAD 65
- death from sepsis 20 months after onset of the plexopathy



**1. Precipitate
anti-Hu +**

40 -
35 -



- 125

**2. Supernatant
anti-amphiphysin +**

**3. Supernatant
control -**

1.

2.

3.

Amphiphysin autoimmunity : paraneoplastic accompaniments

(Pittock et al, Ann. Neurol., 2005; 58 : 96-107)

■ amphiphysin-IgG present in 71 patients among 120000 evaluated for paraneoplastic autoantibodies !

■ Clinical information in 63 :

- associated with cancer in 50 : 27 SCLC, 1 NSCLC, 16 breast cancer, 2 melanoma, 4 intrathoracic tumors
- clinical picture :
 - neuropathy > encephalopathy > myelopathy > stiff-man phenomena > cerebellar syndrome
- coexisting paraneoplastic autoantibodies are very frequent
 - P/Q-type Ca⁺⁺- channel antibody with LEMS
 - anti-ANNA type 1 (anti-Hu)
 - K⁺ channel antibody with limbic encephalitis or neuromyotonia
 - CV 2/CRMP 5 antibody

Paraneoplastic immunity to CV2/CRMP-5 proteins

(Yu et al, Ann. Neurol., 2001; 49 : 146-154)

- ▣ antibodies to a 62 kd neuronal cytoplasmic phosphoprotein of the Collapsin response-mediator family : CRMP-5; protein related to axonal growth

- ▣ CRMP-5 is located in adult central and peripheral neurons and in small-cell lung carcinomas

- ▣ in a series of 116 CRMP-5-seropositive patients :
 - 89 had a lung carcinoma
 - 7 had a thymoma
 - 9 had other neoplasms (colon, skin, breast, prostate...)
 - 11 had no detectable tumors

Paraneoplastic immunity to CV2/CRMP-5 proteins

▣ the anti-CRMP-5 syndrome is heterogeneous :

- peripheral neuropathy in 47 %
- autonomic neuropathy in 31 %
- cerebellar ataxia in 26 %
- subacute dementia in 25 %
- cranial neuropathy in 17 % including 10 % loss of olfaction/taste
7 % optic neuropathy
- chorea in 11 %
- neuromuscular disorders in 12 % (LEMS, myasthenia gravis)

▣ the CSF is inflammatory in 86 %, with frequent intrathecal synthesis of anti- CRMP-5 antibodies

The anti-Hu syndrome (1)

- involves both the peripheral and the central nervous system

- the most frequent clinical picture is a subacute sensory neuronopathy (Denny Bown)
 - peripheral paresthesia and dysesthesia
 - unsteady gait
 - rapid progression with high disability
 - * sensory ataxia
 - * pseudoathetosis of the hands
 - * absent tendon reflexes
 - rare indolent forms
 - may be also caused by anti-CRMP-5 antibodies
 - differential diagnosis : Sjögren's syndrome, idiopathic, toxins, primary biliary cirrhosis, chemotherapy-induced neuropathy

The anti-Hu syndrome (2)

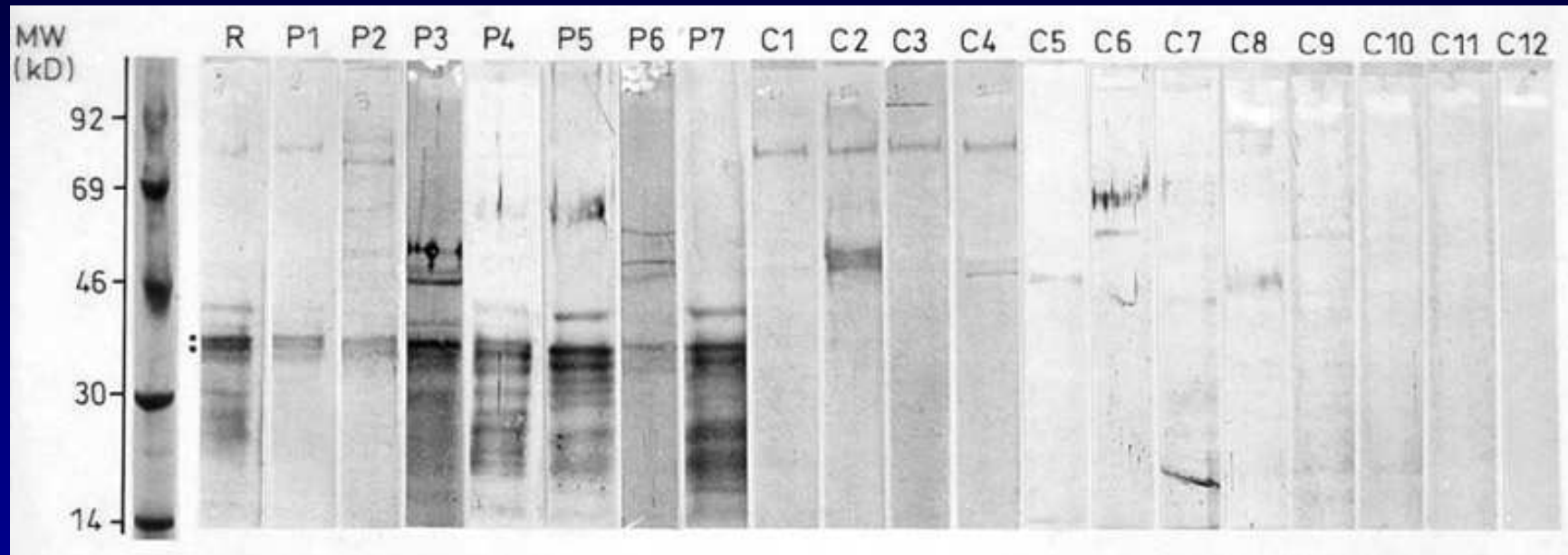
☰ autonomic neuropathy

- gastro-intestinal pseudo-obstruction
- severe orthostatic hypotension
- constipation, urinary retention

☰ paraneoplastic cerebellar degeneration

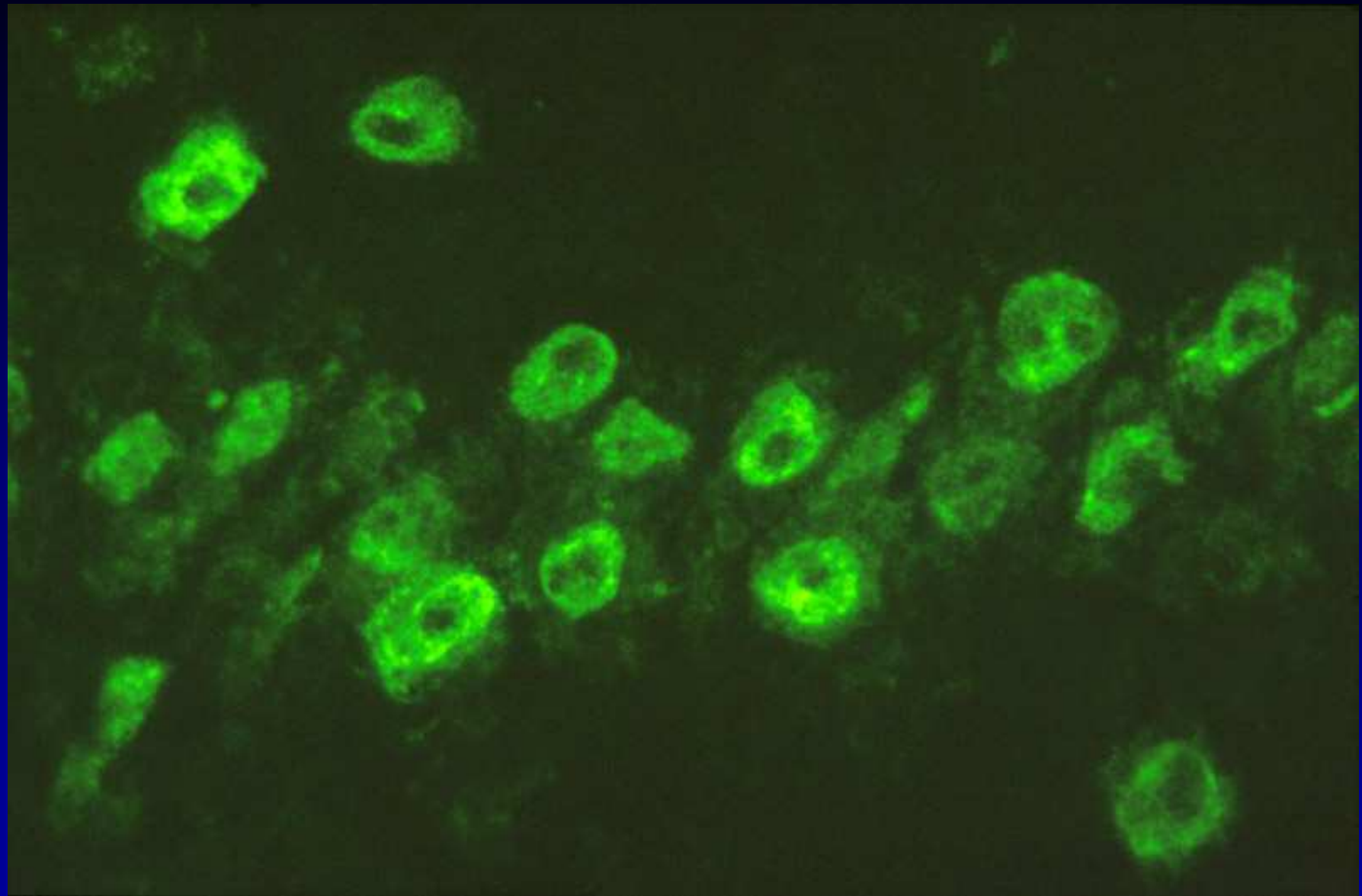
☰ opsoclonus/myoclonus as part of a widespread paraneoplastic encephalomyelitis

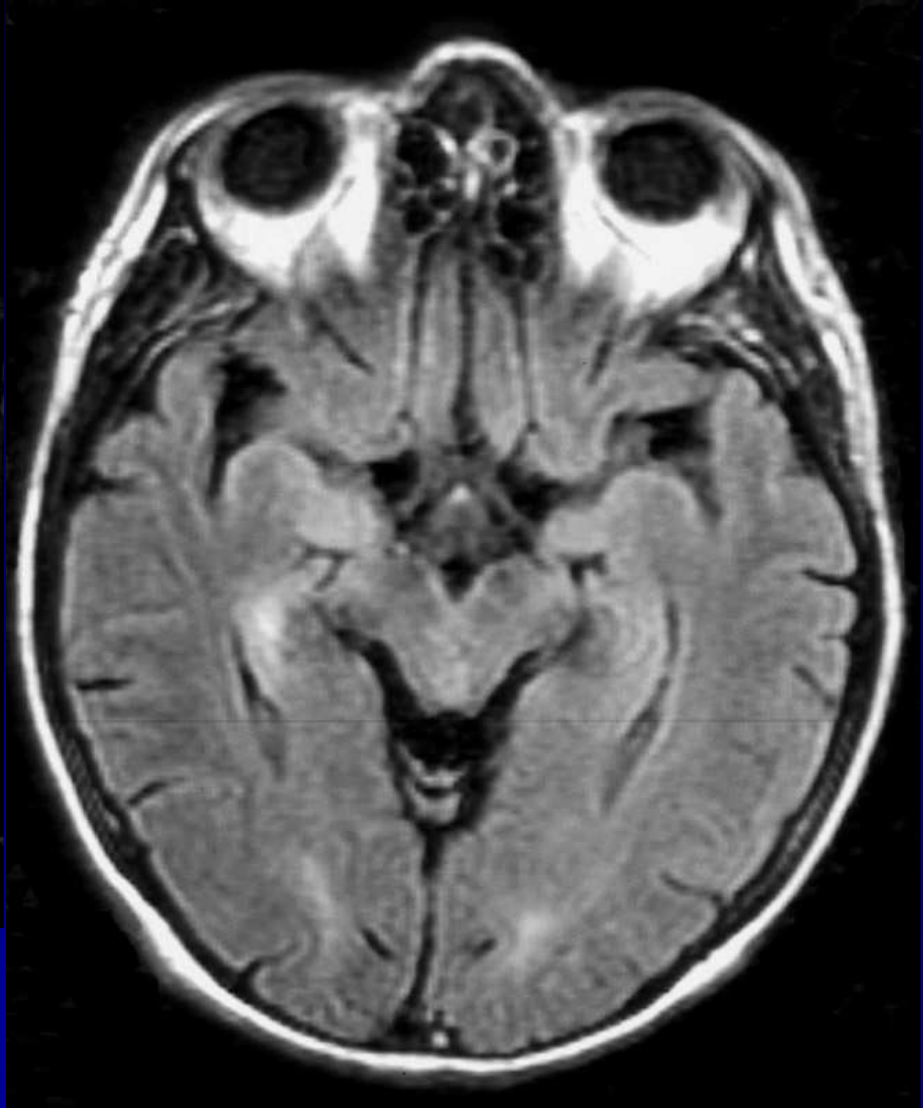
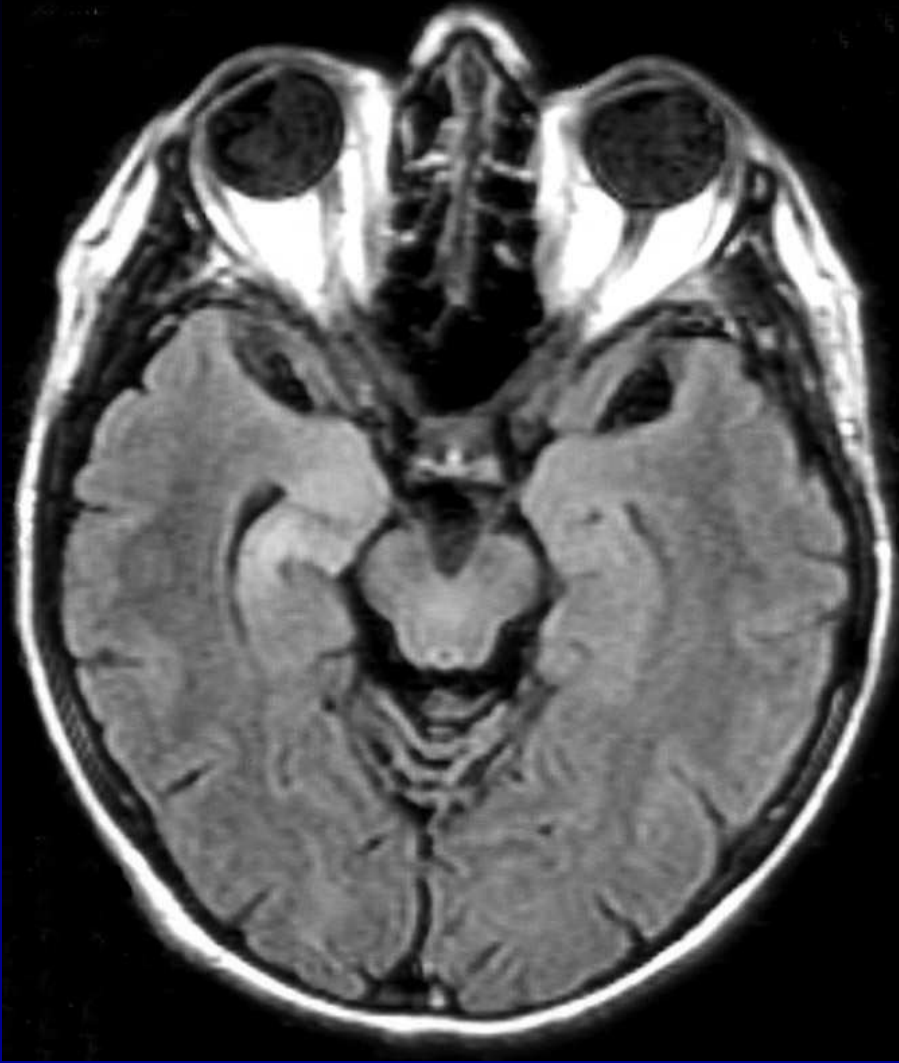
☰ limbic and brainstem encephalitis : memory loss, dementia, personality changes, mood disorders and seizures



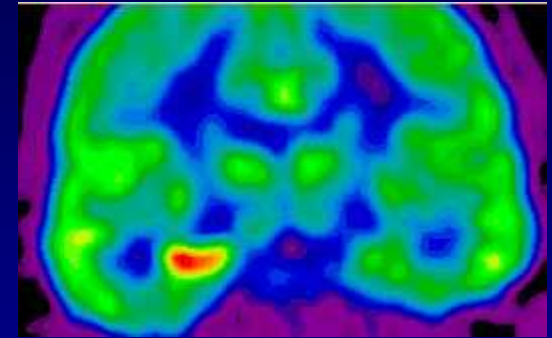
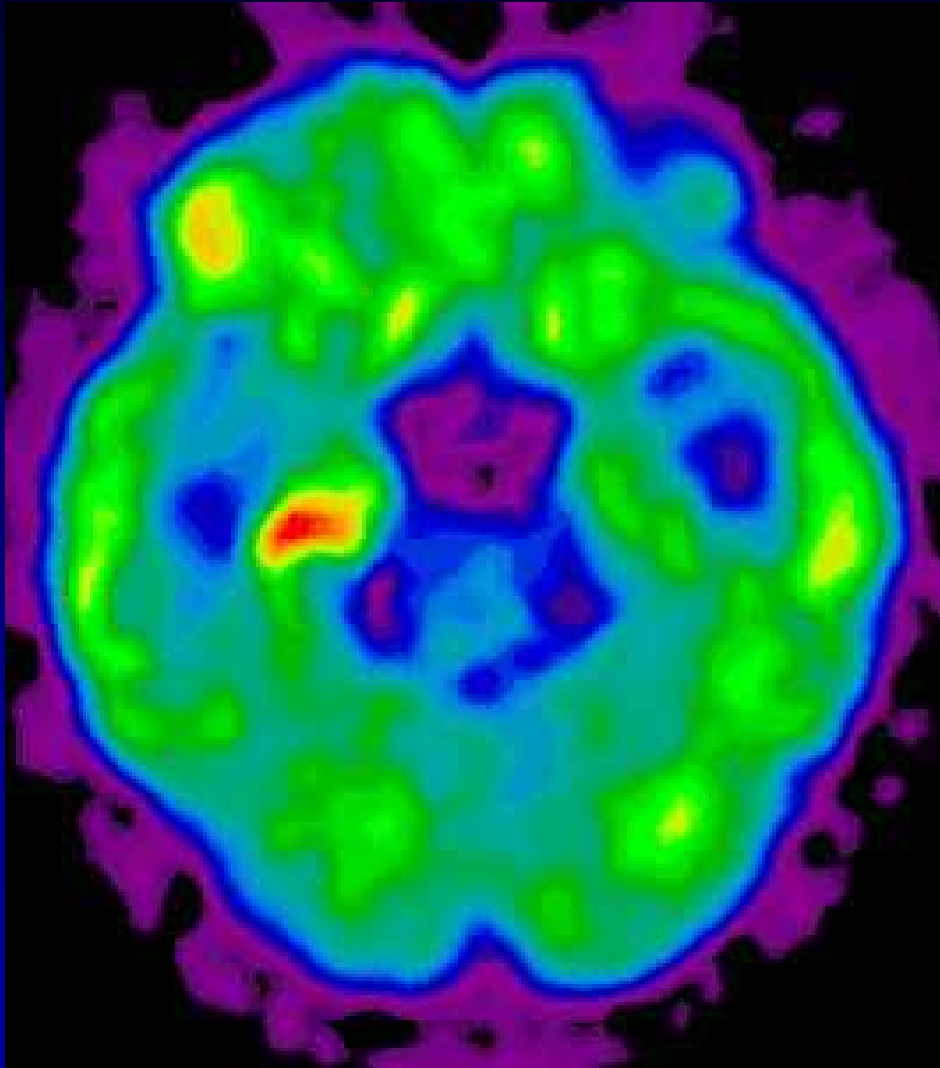
Pieret F., Sindic C.J.M. et al, Acta neurol. belg., 1996; 96 :108-116

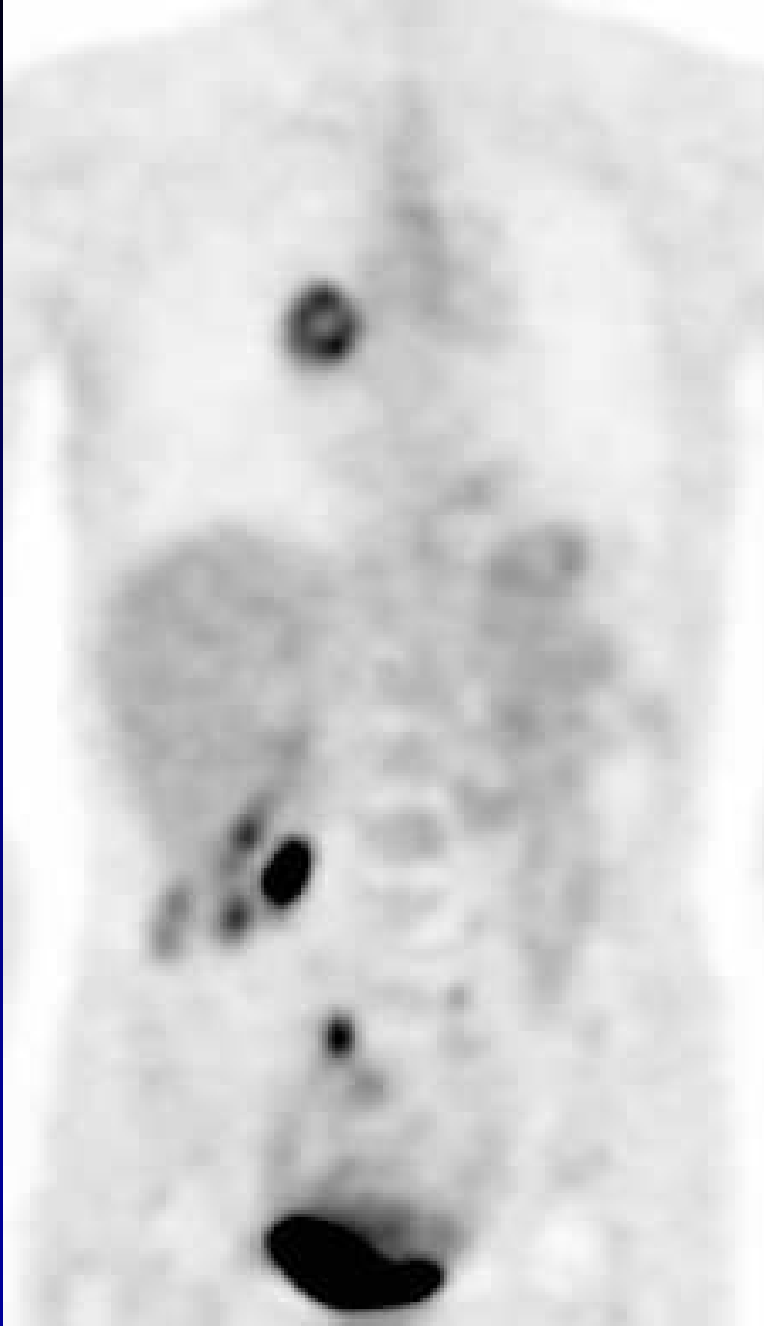
Dorban et al, Rev. Neurol., 2004; 160 : 126-129





Dressen J, Jeanjean A., Sindic C.J.M., Acta Neurol. Belg., 2004; 104 : 57-63





Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis

Analysis of 200 patients (1)

☰ Median age : 63 years (range : 28-82; 75% were men)

☰ Predominant neurological syndrome :

- sensory neuronopathy : 54 %
- cerebellar ataxia : 10 %
- limbic encephalitis : 9 %
- brainstem encephalitis : 6 %
- sensorimotor neuropathy : 4.5 %
- dysautonomia : 4 %
- multifocal : 11 %

☰ Pathological or X- ray evidence of a tumour in 83 %

☰ Among the histologically diagnosed tumours, 74 % are SCLC

other tumours are non-SCLC lung, prostate, gastro-intestinal, breast, bladder, pancreas, ovary tumours

(Graus et al. Brain, 2001; 124 : 1138-1148)

Conclusion

- **les neuropathies sont par définition des atteintes du système nerveux périphérique**
- **elles touchent le plus souvent plusieurs troncs nerveux, et peuvent impliquer les racines spinales ou les nerfs crâniens (poly-radiculo-névrites)**
- **elles correspondent à de multiples étiologies**
- **les tests biologiques peuvent jouer un rôle capital dans la recherche étiologique, mais doivent être intégrés dans les données cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques**
- **l'étiologie de 15% environ des neuropathies reste indéterminée**