Neuropatia motorie multifocală

I. N. van Schaik,[1] J.-M. Léger,[2] E. Nobile-Orazio,[3] D. R. Cornblath,[4] R. D. M. Hadden,[5] C. L. Koski,[6] J. Pollard,[7] C. Sommer,[8]1. Illa,[9] P. Van den Bergh,[10] P. A. van Doom[11]

[1]Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands; [2]Hopital de la Salpetrière, Paris, France; [3]University of Milan IRCCS Humanitas Clinical Institute, Italy; [4]Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [5]King's College Hospital, London, UK; [6]University of Maryland, Baltimore, MD, USA; [7]University of Sydney, Australia; [8]University of Wurzburg, Germany; [9]Hospital Sta Creu i Sant Pau, Universitat Autonoma de Barcelona, Spain; [10]Centre de Réfèrence Neuromusculaire, Cliniques universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [11]Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Obiective

Scopul este de a actualiza ghidul EFNS/PNS pentru definiția, diagnosticul și tratamentul neuropatiei motorii multifocale (NMM) pe baza dovezilor disponibile, iar acolo unde nu au fost disponibile dovezi adecvate, pe baza consensului.

Context

Cazuri de pacienți cu neuropatie pur motorie, asimetrică și cu blocuri de conducere multifocale (BC) sunt raportate încă din 1986 [1-3]. Pestronk şi colabolatorii săi au introdus pentru prima dată termenul de neuropatie motorie multifocală şi au subliniat ascocierea cu anticorpii IgM anti-gangliozide GM1 şi răspunsul la terapiile imunomodulatoare [4] . Diagnosticul NMM se bazează pe caracteristicile clinice, de laborator şi electrofiziologice [5-8]. Au fost propuse mai multe criterii de diagnostic pentru această neuropatie [9-11]. Aceste criterii au în comun următoarele manifestări clinice: scăderea forţei musculare, lent progresivă, asimetrică, predominant distală, fără tulburare obiectivă de sensibilitate în teritoriul de distribuţie a doi sau mai mulți nervi periferici individuali şi absenţa semnelor de neuron motor central. Trăsătura caracteristică a bolii este reprezentată de prezența blocului de conducere multifocal (BC) la testarea electrofiziologică, în afara locurilor unde în mod obişnuit pot exista compresii ale nervilor [5,12-15]. Blocul de conducere reprezintă o reducere a ampitudinii și ariei potenţialului de acţiune muscular compus (CMAP) obținut prin stimulare proximală versus distală a nervilor motori, în absenţa dispersiei temporale anormale [7,12,16]. Gradul de scădere a amplitudinii şi/sau ariei CMAP necesar pentru a putea considera că reprezintă un bloc de conducere adevărat este încă o problemă în dezbatere. În aceste ghiduri sunt prezentate criteriile clinice şi electrofiziologice de diagnostic bazate pe criteriile publicate şi pe consensul la care a ajuns grupul de lucru.

Neuropatia motorie multifocală este o afecțiune tratabilă. Studii necontrolate [4,17-25], reanalizate într-o revizie sistematică Cochrane [26], au sugerat efectul benefic al medicației imunomodulatorii. Patru studii au arătat că terapia cu imunoglobuline administrate intravenos (IgIV) este eficientă, pe termen scurt, în NMM și poate fi considerată, la ora actuală, tratamentul standard pentru NMM [27-30]. Aceste studii au fost de asemenea incluse într-o revizie

sistematică Cochrane [31] și au permis anumite afirmaţii bazate pe dovezi referitoare la tratament.

Strategia de cercetare

Am căutat în baza de date MEDLINE articolele despre "neuropatie motorie multifocală" şi "diagnostic" sau "tratament" sau "ghiduri" publicate în perioada august 2004 – iulie 2009. Am cercetat de asemenea baza de date Cochrane în iulie 2009.

Metode de a ajunge la consens

Membrii grupului de lucru au formulat enunţuri provizorii despre definiţie, diagnostic şi tratament. Dovezile și recomandările au fost clasificate conform schemei agreate pentru ghidurile EFNS [32]. Când au existat doar dovezi de clasă IV dar s-a putut ajunge la un consens, grupul de lucru a formulat Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)*. Enunțurile au fost reanalizate şi redactate într-un singur document care ulterior a fost analizat în repetate rânduri până ce s-a ajuns la un consens.

Rezultate

Criterii de diagnostic pentru NMM

Grupul de lucru a formulat propriile criterii de diagnostic bazate pe criteriile publicate [5-11]. Criteriile clinice sunt prezentate în tabelul 21.1. Principalele manifestări clinice sunt reprezentate de scăderea de forţă musculară fără tulburare obiectivă de sensibilitate, lent progresivă sau cu evoluție progresivă în trepte, afectarea asimetrică a doi sau mai mulți nervi şi absenţa semnelor de neuron motor central. Recent, a fost reconsiderată amploarea semnelor şi simptomelor senzitive în NMM și au fost descrise pe parcursul evoluției NMM modificări senzitive electrofiziologice cu sau fără semne și simptome senzitive [33,34].

Prezența blocului de conducere (BC) la nivelul fibrelor nervoase motorii reprezintă trăsătura definitorie a bolii. Totuși, unii pacienți, care au de altfel manifestări tipice pentru NMM, nu au blocuri de conducere detectabile, deoarece probabil aceste blocuri sunt dependente de activitate [35] sau sunt localizate în segmentele de nerv care nu pot fi investigate prin examinările electrofiziologice de rutină [36,37]. Pentru a identifica cu o mai mare sensibilitate blocurile de conducere, au fost utilizate recent alte tehnici cum ar fi stimularea magnetică transcraniană, tehnica de triplă stimulare și stimularea transcutanată a rădăcinilor cervicale, care au însă o disponibilitate limitată. Aceste tehnici pot fi de folos, în special în cazurile în care blocurile de conducere sunt situate proximal. Valoarea acestor tehnici pentru uzul clinic de rutină nu a fost încă stabilită. Primele lucrări ştiinţifice au definit BC ca o reducere cu 20-30% a amplitudinii sau ariei dacă durata CMAP distal nu depășește cu peste 15% valorile normale. Analiza computerizată a BC și a dispersiei temporale pe un model animal, a demostrat că se poate obține o reducere de până la 50% a ariei potențialului proximal comparativ cu cel distal

doar prin anularea fazelor [38]. Studii similare la oameni au arătat că durata CMAP distal şi prelungirea duratei CMAP proximal sunt factori importanți pentru definirea BC la nivelul nervului median în porțiunea antebrațului: cu cât sunt mai scurte durata distală și prelungirea duratei proximale cu atât mai mică va fi reducerea amplitudinii CMAP necesară pentru a diagnostica un bloc de conducere [39]. Într-una dintre principalele lucrări ştiintifice despre criteriile de diagnostic ale NMM, blocul de conducere nervoasă a fost clasificat drept sigur (definit) sau probabil, iar într-o alta sigur (definit), probabil sau posibil [9-11]. Există doar dovezi de clasă IV despre aceste subiecte. Cu toate acestea, grupul de lucru a fost de acord cu "Recomandări de Bună Practică Medicală" pentru definirea criteriilor clinice și electrofiziologice de diagnostic pentru NMM (tabelele 21.1 şi 21.2).

Tabelul 21.1 Criterii clinice de diagnostic pentru NMM

Criterii majore (ambele trebuie să fie prezente)

1. Scădere de forţă musculară la nivelul membrelor, lent progresivă sau în trepte, focală, asimetrică[a], exprimată prin afectare motorie în teritoriul de inervație motorie a cel puțin doi nervi, cu durată mai mare de o lună[b]. Dacă simptomele și semnele sunt prezente numai în teritoriul de distribuție al unui nerv atunci diagnosticul va fi clasificat drept posibil (vezi tabelul 21.4).
2. Fără tulburări obiective de sensibiltate, cu excepția unor tulburări minore de sensibilitate vibratorie la nivelul membrelor inferioare[c]

Criterii clinice suportive

3. Afectarea predominantă a membrelor superioare[d]
4. Reflexe osteotendinoase diminuate sau absente la nivelul membrului afectat[e]
5. Absenţa afectării nervilor cranieni[f]
6. Crampe şi fasciculaţii la nivelul membrului afectat
7. Răspuns la tratamentul imunomodulator în ceea ce privește dizabilitatea sau forța musculară

Criterii de excludere

8. Semne de neuron motor central
9. Afectare bulbară marcată
10. Tulburare de sensibilitate ce implică mai mult decât o tulburare minoră de sensibilitate vibratorie la nivelul membrelor inferioare
11. Scădere de forţă musculară simetrică, difuză în timpul primelor săptămâni

[a] asimetric = o diferență de 1 grad MRC dacă forța musculară are un grad MRC>3 și de 2 grade MRC dacă forța musculară are un grad MRC ≤ 3;
[b] de obicei mai mult de 6 luni;
[c] semnele și simptomele senzitive pot să apară pe parcursul evoluției NMM;
[d] la debut, afectarea predominantă a membrelor inferioare se întâlneşte în aproximativ 10% din cazuri;
[e] s-a raportat prezența reflexelor osteotendinoase uşor mai vii, în special la nivelul membrului afectat, reflexe care nu exclud diagnosticul de NMM dacă este îndeplinit criteriul 8;
[f] s-a raportat prezența parezei de nerv XII

Explorări necesare pentru diagnosticarea NMM

Pe baza consensului experţilor, diagnosticul de NMM ar trebui luat în considerare la orice pacient cu scădere de forţă musculară la nivelul membrelor, asimetrică, lent progresivă sau cu progresie în trepte, fără tulburare obiectivă de sensibilitate şi fără semne sau simptome de neuron motor central sau bulbare. NMM ar trebui diferenţiată de boala neuronului motor, neuropatiile de

încarcerare, neuropatiile ereditare cu vulnerabilitate la presiune, sindromul Lewis-Sumner şi poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă cronică, în special varianta sa pur motorie [1,3,9,40-51].

Examenul clinic şi testele electrodiagnostice sunt obligatorii iar manifestările ce sugerează diagnosticul de NMM sunt listate în criteriile de diagnostic. Trebuie investigat istoricul familial. Asocierea dintre NMM și anticorpii IgM anti-gangliozide GM1 (anti-GM1) a fost deja sugerată în primul raport în care NMM a fost considerată o entitate distinctă [4]. Totuși, este neclară acuratețea diagnostică a testelor pentru anticorpii IgM anti-GM1 în diagnosticul NMM. Literatura descrie prezența anticorpilor IgM anti-GM1 la 30-80% din pacienții cu NMM [52,53]. În plus, se pare că anticorpii anti-GM1 nu sunt specifici pentru NMM. S-a raportat că rar și în titruri scăzute anticorpii anti-GM1 pot fi prezenți la pacienți cu alte neuropatii disimune sau cu boală a neuronului motor, care pot mima NMM. Alte teste ce pot susţine diagnosticul de NMM sunt proteinorahia LCR <1g/l [54] şi hiperintensitatea plexului brahial pe secvenţele ponderate T2 la examenul IRM, hiperintensitate asociată cu inflamația difuză a nervilor [6,9,22].

Examenul lichidului cefalorahidian (LCR), prezenţa anticorpilor anti-gangliozide GM1 şi examinarea prin rezonanță magnetică (IRM) a plexului brahial nu sunt în mod normal necesare la pacienţii care îndeplinesc criteriile clinice şi electrodiagnostice pentru NMM. Biopsiile de nerv nu se efectuează de rutină la pacienții cu NMM dar pot fi utile pentru depistarea unei cauze alternative [55,56]. Examenul EMG cu ac, detecția paraproteinelor urinare şi serice prin imunofixare [57], explorarea funcţiei tiroidiene [58], dozarea creatin kinazei [6,20], analiza proteinorahiei și celularității LCR [6,59] sunt investigaţii ce pot fi utile pentru a detecta alte afecţiuni concomitente sau pentru a exclude alte cauze posibile. Aceasta listă nu este completă și prin urmare pot fi recomandate investigaţii adiționale în funcție de manifestările clinice.

Tabelul 21.2 Criteriile electrofiziologice pentru blocul de conducere[a]

1. BC motor sigur (definit)
   Reducerea ariei vârfului negativ CMAP la stimularea proximală față de cea distală cu cel puțin 50%, indiferent de lungimea segmentului (median, ulnar și peronier). La stimularea distală a segmentului unde există bloc de conducere, amplitudinea vârfului negativ CMAP trebuie să fie > 20% din limita inferioară a normalului și peste 1mV, iar creșterea duratei vârfului negativ CMAP proximal față de cel distal să fie sub 30%.
2. BC motor probabil[b]
   Reducerea ariei vârfului negativ CMAP cu cel puțin 30% la nivelul unui segment lung (ex: pumn – cot sau cot – axilă) pentru membrele superioare, cu creșterea duratei potențialului proximal față de cel distal cu până la 30%.
   SAU
   Reducerea ariei vârfului negativ CMAP cu cel puțin 50% (similar cu BC sigur) și creșterea duratei potențialului proximal față de cel distal cu peste 30%.
3. Conducere senzitivă normală la nivelul segmentelor unde există bloc de conducere, pentru membrele superioare (vezi criteriile de excludere).

[a] Dovada BC trebuie să existe în afara zonelor obișnuite pentru sindroamele de încarcerare sau compresie.

Tratamentul NMM

Opțiunile de tratament pentru pacienții cu NMM sunt limitate. Spre deosebire de CIDP, NMM nu răspunde de obicei la administrarea de corticosteroizi sau la efectuarea schimbului plasmatic, acestea putând chiar să agraveze simptomatologia [7,51,60-63].

Eficacitatea IgIV a fost demonstrată în multe studii deschise, necontrolate. S-au efectuat patru studii controlate, randomizate, cu design dublu-orb, referitoare la tratamentul cu IgIV în NMM [27-30]. Aceste patru studii au inclus un total de 45 pacienţi cu NMM şi au fost prezentate sumar într-o revizie sistematică Cochrane [31]. Tratamentul cu IgIV a fost superior faţă de placebo în ceea ce priveşte inducerea unei îmbunătăţiri a forţei musculare la pacienţii cu NMM (NNT 1,4; 95%CI 1,1-1,8). Deoarece scăderea de forţă musculară reprezintă singura cauză a dizabilităţii la pacienţii cu NMM, este de aşteptat ca la pacienţii la care forţa musculară se îmbunătăţeste după tratamentul cu IgIV să se amelioreze şi dizabilitatea. Într-un studiu retrospectiv de mari dimensiuni, titrurile crescute de anticorpi anti-gangliozide GM1 şi prezenţa BC definit s-au corelat semnificativ cu un răspuns favorabil la administrarea de IgIV [6], dar într-un studiu retrospectiv mai recent nu s-a găsit nici un factor care să se asocieze cu răspunsul la tratament [25]. În această serie, la aproximativ 20% din pacienți s-a obținut o remisiune de durată (>12 luni) după administrarea exclusivă a IgIV; aproximativ 70% din pacienți au necesitat administrări repetate de IgIV pe termen lung și dintre aceștia jumătate au necesitat tratament imunosupresor adițional [25]. Menținerea terapiei cu IgIV trebuie adaptată în funcție de nevoile fiecărui pacient [25]. La pacienții ce primesc tratament pe termen lung cu IgIV, eficacitatea scade pe măsură ce scade forța musculară, chiar dacă se crește doza administrată [65-69]. Acest proces se datorează degenerescenței axonale continue [66,67,69]. Într-un studiu retrospectiv, tratamentul cu doze de IgIV mai mari decât dozele obișnuite de întreţinere (1,6-2 g/kg corp administrate pe parcursul a 4-5 zile) a determinat apariţia reinervării, a scăzut numărul BC şi a prevenit degenerescenţa axonală cu până la 12 ani, la zece pacienţi cu NMM [68]. Totuși, sunt necesare studii pe termen lung pentru a putea stabili dacă progresia bolii poate fi prevenită prin administrarea dozelor mari de IgIV.

Un studiu randomizat simplu-orb și un studiu pilot deschis sugerează că administrarea subcutanată a Ig pe termen scurt este posibilă, sigură și la fel de eficientă ca administrarea acestora pe cale intravenoasă [70,71]. Adăugarea micofenolatului mofetil la IgIV nu are un efect benefic suplimentar și nici nu duce la scăderea dozelor de IgIV [72]. Studii necontrolate sugerează un efect benefic al ciclofosfamidei [4,17,18,20-22,73], interferonului beta 1a [23,24], ciclosporinei [74], metotrexatului [75] şi azatioprinei [19] la unii pacienți. Dovezile pentru rituximab sunt controversate [76-80]. Ciclofosfamida nu a fost recomandată de către un grup de experţi din cauza temerilor legate de toxicitatea acesteia pe termen scurt și lung şi lipsei dovezilor de eficacitate în tratamentul NMM [10].

Recomandări

Criterii de diagnostic

1. Clinice: trebuie întrunite două criterii majore şi toate criteriile de excludere (tabelul 21.1) *(RBP)*.
2. Electrodiagnostice: bloc de conducere definit sau probabil la nivelul a cel puţin un nerv (tabelul 21.2) *(RBP)*.
3. De susţinere: anticorpi anti-GM1, IRM, LCR şi răspunsul la tratament (tabelul 21.3) *(RBP)*.
4. Categorii: NMM definită şi probabilă (tabelul 21.4) *(RBP)*.

Teste diagnostice

1. Examinarea clinică şi testele electrodiagnostice trebuie efectuate la toţi pacienţii *(RBP)*.
2. Dozarea anticorpilor anti-gangliozide GM1, examenul IRM de plex brahial şi examenul LCR ar trebui luate în considerare la anumiţi pacienţi *(RBP)*.
3. Investigaţiile necesare pentru a diagnostica o boală concomitentă sau pentru a exclude alte cauze posibile ar trebui luate în considerare, dar alegerea testelor se va face în funcție de circumstanțele individuale *(RBP)*.

Tratament

1. IgIV (2g/kgc – doza totală cumulată – administrată pe o perioadă de 2-5 zile) ar trebui să fie prima linie de tratament (Nivel A) atunci când dizabilitatea este suficient de severă încât să justifice tratamentul.
2. Corticosteroizii nu sunt recomandaţi *(RBP)*.
3. Dacă tratamentul iniţial cu IgIV este eficient, ar trebui luată în considerare administrarea curelor repetate la anumiți pacienți (Nivel C). Frecvenţa administrării tratamentului de întreţinere cu IgIV ar trebui ghidată de răspunsul la tratament *(RBP)*. Regimurile tipice de tratament sunt: 1g/kg la fiecare 2-4 săptămâni sau 2 g/kg o dată la 1-2 luni *(RBP)*.
4. Dacă tratamentul cu IgIV este ineficient sau insuficient, poate fi luat în considerare tratamentul imunosupresor. Totuși, nu s-a demonstrat eficacitatea nici unui medicament într-un studiu clinic iar datele rezultate din seriile de cazuri sunt controversate *(RBP)*.
5. Ciclofosfamida este o opțiune mai puțin dorită din cauza toxicității *(RBP)*.

Tabelul 21.3 Criterii de susţinere

1. Titruri crescute de anticorpi IgM anti-gangliozide GM1.
2. De laborator: proteinorahie crescută (< 1g/l).
3. Hipersemnal asociat cu inflamația difuză a nervilor din plexul brahial pe secvențete ponderate T2 la examenul IRM.
4. Ameliorare clinică obiectivă după administrarea IgIV.

Tabelul 21.4 Categorii de diagnostic

NMM definită

- Criteriile clinice 1,2 şi 8-11 ŞI criteriile elecrofiziologice 1 şi 3 la nivelul unui nerv (tabelul 21.2)

NMM probabilă

- Criteriile clinice 1,2 şi 8-11 ŞI criteriile electrofiziologice 2 şi 3 la nivelul a doi nervi
- Criteriile clinice 1,2 şi 8-11 ŞI criteriile elecrofiziologice 2 şi 3 la nivelul unui nerv ŞI cel puţin două criterii de susţinere 1-4 (tabelul 21.3)

NMM posibilă

- Criteriile clinice 1,2 ŞI 8-11 ŞI studii de conducere normale la nivelul nervilor senzitivi ŞI criteriul de susținere 4
- Criteriul clinic 1 cu semne clinice prezente doar în teritoriul unui nerv, 2 și 8-11 ŞI criteriile electrofiziologice 1 sau 2 și 3 la nivelul unui nerv

Conflicte de interese

Următorii autori au raportat conflicte de interese:

I. N. van Schaik: niciunul personal, bursă de cercetare oferită de Fundația "Sanquin blood supply".

D Cornblath: onorarii personale oferite de Merck, Pfizer, Mitsubishi Pharma, Sangamo, Sanofi-Aventis, Bristol Myers Squibb, Eisai, Octapharma, Sun Pharma, Acorda, DP Clinical, Exelixis, Geron, Johnson & Johnson, Genzyme, Cebix, Abbott, CSL Behring, Bionevia, Schwartz Biosciences, Avigen, FoldRx, GlaxoSmithKline.

R. D. M. Hadden: onorarii personale oferite de Janssen-Cilag și Telecris.

C. Koski: onorarii personale oferite de Baxter și Telecris.

J.M. Léger: niciunul personal, burse de cercetare şi onorarii oferite de Biogen-Idec, Baxter, Laboratoire Francais du Biofractionnement (LFB), Octapharma.

E Nobile-Orazio: onorarii personale oferite de Kedrion, Baxter, LFB (a fost desemnat de Kedrion şi Baxter să ofere opinia de expert Ministerului de Sănătate Italian cu privire la utilizarea IgIV în neuropatiile disimune).

J Pollard: burse de cercetare oferite de Biogen-Idec și Schering,

P van Doorn: nici unul personal, burse de cercetare şi onorarii oferite de Baxter, Bayer și Telecris.

Ceilalţi autori nu au nimic de declarat.

Bibliografie

1. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 1986;36:1260-3.
2. Roth G, Rohr I, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block,

fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol* 1986;25:416-23.
3. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988;11:103-7.
4. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, *et al.* A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglio-side. *Ann Neurol* 1988;24:73-8.
5. Parry GJ, Sumner AJ. Multifocal motor neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW (eds) *Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathy: New Concepts and Treatments,* 1 edn. Philadelphia: WB Saunders company, 1992; pp. 671-84.
6. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000;48(6):919-26.
7. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001;115(l-2):4-18.
8. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005;31(6):663-80.
9. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, *et al.* Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? *Neurology* 2000;54(l):26-32.
10. Hughes RAC 79th ENMC international workshop: multifocal motor neuropathy: 14-15 April 2000, Hilversum, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2001;11(3):309-14.
11. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JVJ. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;27:117-21.
12. Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, *et al.* Conduction block in clinical practice. *Muscle Nerve* 1991;14:869-71.
13. Kaji R, Kimura J. Nerve conduction block. *Curr Opin Neurology Neurosurgery* 1991;4:744-8.
14. Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. *Sem Neurol* 1993;13:269-75.
15. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, Wieneke GH, Wokke JH), Franssen H. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. *Brain* 2003;126(l):186-98.
16. Kaji R. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropamy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 2003;27:285-96.
17. Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, Pestronk A, Lipton SA. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology* 1990;40:118-27.
18. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991;30:397-401.
19. Hausmanowa-Petrusewicz I, Rowinska-Marcinska K, Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1991;84(l):40-5.
20. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, *et al.* Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol* 1993;33:237-42.
21. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(6):765-9.
22. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, *et al.* Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48(5): 1218-24.
23. Martina ISJ, Van Doom PA, Schmitz PIM, Meulstee I, Van der Meche FGA. Chronic motor neuropathies: response to interferon-βla after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:197-201.
24. Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Van Doom PA, Merkies ISJ, Wokke JHJ. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-βlA. *Neurology* 2000; 54(7):1518-21.
25. Leger JM, Viala K, Cancalon F, *et al.* Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(l):93-6.

26. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy (review). *Cochrane Database SystRev* 2009;(1):CD003217.
27. Azulay J-P, Blin O, Pouget J, *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GMl antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-32.
28. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, *et al.* Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(3):248-52.
29. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55(9):1256-62.
30. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124(l):145-53.
31. van Schaik IN, Van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobuline for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2): CD004429.
32. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11(9):577-81.
33. Lambrecq V, Krim E, Rouanet-Larriviere M, Lagueny A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve* 2009;39(2): 131-6.
34. Lievens I, Fournier E, Viala K, Maisonobe T, Bouche P, Leger JM. Multifocal motor neuropathy: a retrospective study of sensory nerve conduction velocities in long-term follow-up of 21 patients. *Rev Neurol* 2009;165(3):243-8.
35. Nodera H, Bostock H, Izumi Y, *et al.* Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. *Neurology* 2006;67(2):280-7.
36. Pakiam AS, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. *Muscle Nerve* 1998;21(2):243-5.
37. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, *et al.* Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006;67(4):592-6.
38. Rhee EK, England JD, Sumner AJ. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual conduction block versus interphase cancellation. *Ann Neurol* 1990;28: 146-56.
39. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Wieneke GH, Wokke JH, Franssen H. Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve. *Brain* 2006;129:2447-60.
40. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, *et al.* Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titer of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol* 1990;27:316-26.
41. Veugelers B, Theys P, Lammens M, Van Hees J, Robberecht W. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Sci* 1996;136(l-2):64-70.
42. Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 1998;21(6):813-5.
43. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe Gl, *et al.* Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22: 560-6.
44. Parry GJ. Are multifocal motor neuropathy and Lewis-Sumner syndrome distinct nosologic entities? *Muscle Nerve* 1999;22:557-9.
45. Ellis CM, Leary S, Payan J, *et al.* Use of human intravenous immunoglobulin in lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(l):15-9.
46. Lewis RA. Multifocal motor neuropathy and Lewis Sumner syndrome: two distinct entities, [comment]. *Muscle Nerve* 1999;22(12):1738-9.
47. Molinuevo JL, Cruz-Martinez A, Graus F, Serra J, Ribalta T, Valls-Sole J. Central motor conduction time in

patients with multifocal motor conduction block. *Muscle Nerve* 1999; 22(7):926-32.
48. Mezaki T, Kaji R, Kimura J. Multifocal motor neuropathy and Lewis Sumner syndrome: a clinical spectrum, [comment]. *Muscle Nerve* 1999;22(12):1739-40.
49. Visser J, Van den Berg-Vos RM, Franssen H, *et al.* Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;58(ll):1593-6.
50. Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *J Periph Nerv Syst* 2005;2:362-9.
51. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy. The diagnsotic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007;69(1680):1687.
52. van Schaik IN, Bossuyt PMM, Brand A, Vermeulen M. The diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology* 1995; 45(8):1570-7.
53. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. *Brain* 2002;125(12):2591-625.
54. Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GMl antibody testing. *Neurology* 1996; 47(4):951-5.
55. Bouche P, Moulonguet A, Younes-Chennoufi AB, *et al.* Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59(l):38-44.
56. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW, Griffin JW. Sural nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:319-25.
57. Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, Suda K, Sato N, Oshimi K. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GDlb. *Br J Haematol* 2003;123(4):600-5.
58. Toscano A, Rodolico C, Benvenga S, *et al.* Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord* 2002;12(6): 566-8.
59. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000;23:900-8.
60. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy, [comment]. *Neurology* 1997;48(4):1135.
61. Carpo M, Cappellari A, Mora G, *et al.* Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50(5):1480-2.
62. Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):533-5.
63. Lehmann HC, Hoffmann FR, Fusshoeller A, *et al.* The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2008;271(l-2):34-9.
64. Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six months follow-up. *J Neurol* 2009;256(4):608-14.
65. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, *et al.* Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4): 391-4.
66. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 1998;121(3):421-8.
67. Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, Carpo M, Barbieri S, Nobile-Orazio E. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology* 2004;62(4):666-8.
68. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy. Decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004;63:1264-9.
69. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Kalmijn S, *et al.* Axonal loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:743-7.
70. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomised, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*

2009;16:631-8.
71. Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, Van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2009; 14:93-100.
72. Piepers S, Van den Berg-Vos RM, van der Pol WL, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007;130:2004-10.
73. Brannagan TH, III, Pradhan A, Heiman-Patterson T, *et al.* High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology* 2002;58(12):1856-8.
74. Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, Galardi G, Canal N. Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2003;250(9):1118-20.
75. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Cocito D, Gallia F, Casellato C. Oral Methotrexate as adjunctive therapy in patients with Multifocal Motor Neuropathy on chronic IVIg theraphy. *J Periph Nerv Syst* 2009;14(3):203-5.
76. Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andres I, Juarez C, Sancr.e; P, Ilia I. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: lack of long term response to rituximab. *Neurology* 2003;61(12):1814-6.
77. Rilegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. *Neurology* 2004;63:2178-9.
78. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66-9.
79. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19(7):473-5.
80. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan) in multifocal motor neuropathy (MMN). *J Periph Nerv Syst* 2008;13:164-5.