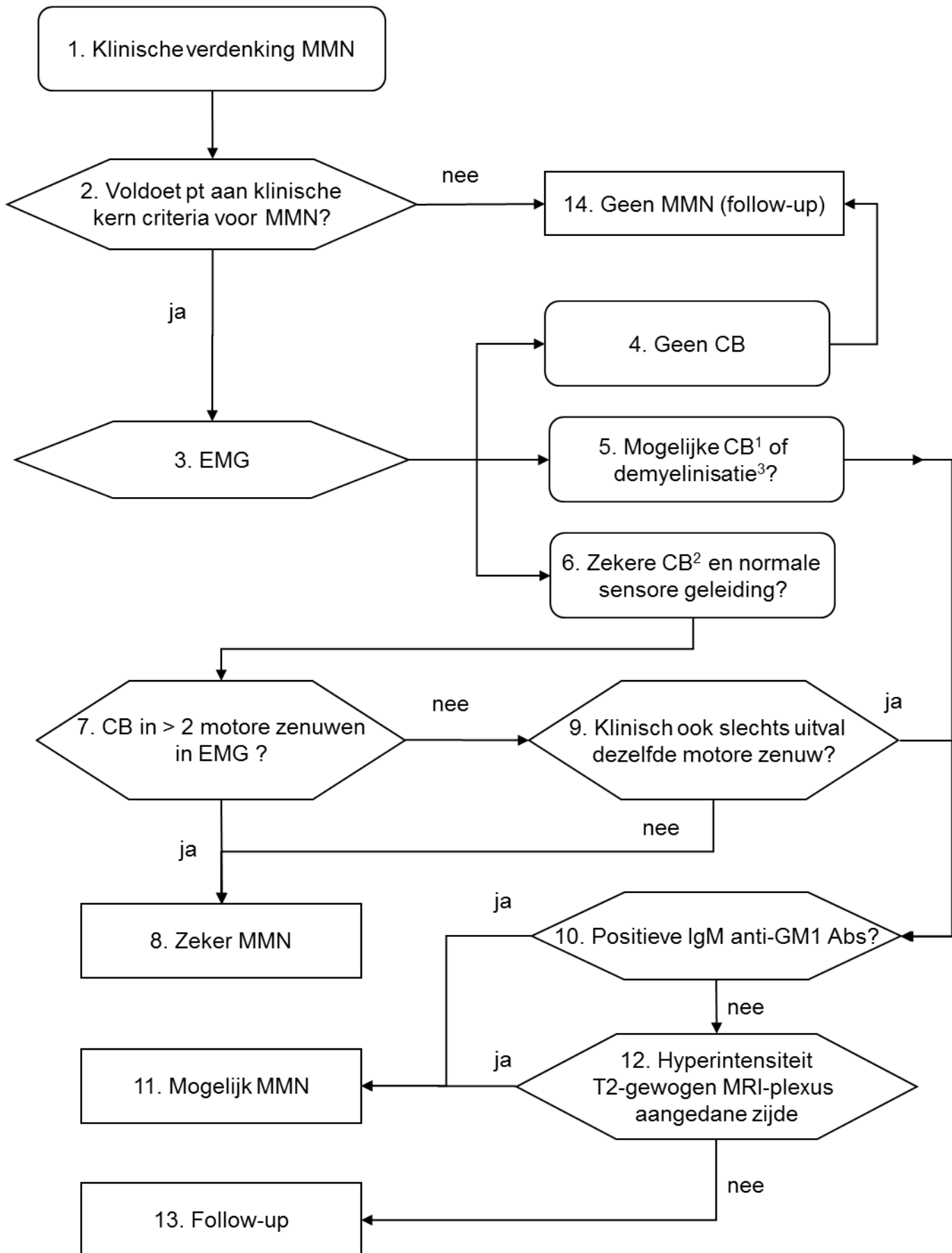


# Flowchart Diagnostiek Multifocale Motor neuropathie

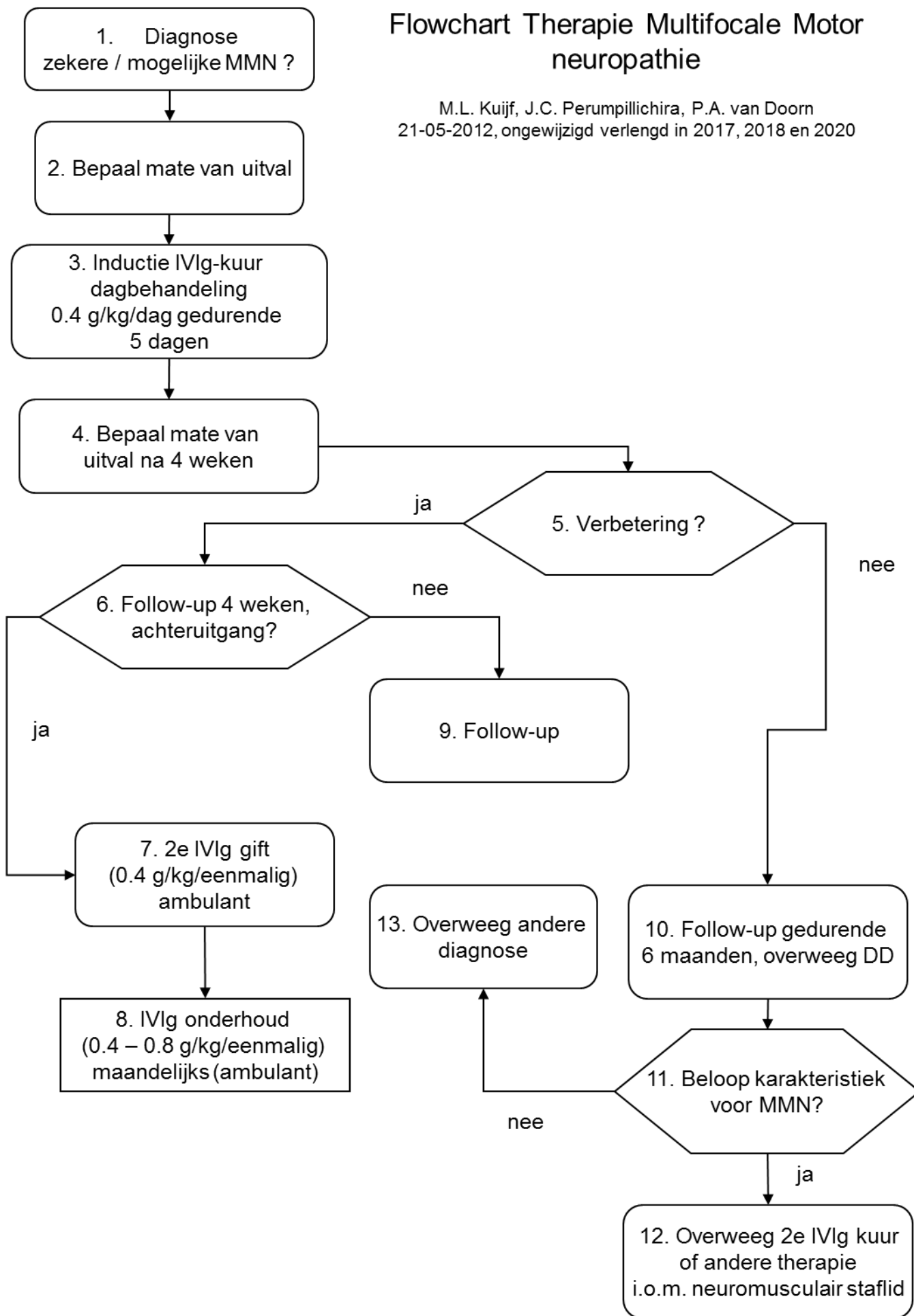
M.L. Kuijf, J.C. Perumpillichira, P.A. van Doorn  
21-5-2012, ongewijzigd verlengd in 2017, 2018 en 2020



<sup>1,2</sup> CB = conduction block (geleidingsblokkade), zie tekst voor electrofysiologische criteria

# Flowchart Therapie Multifocale Motor neuropathie

M.L. Kuijf, J.C. Perumpillichira, P.A. van Doorn  
21-05-2012, ongewijzigd verlengd in 2017, 2018 en 2020



# Richtlijn diagnostiek en behandeling Multifocale Motore Neuropathie

ongewijzigd verlengd in 2017, 2018 en 2020

## Toelichting flowchart diagnostiek

1. Klinische verdenking bestaat vooral bij patiënten met:
  - a. leeftijd tussen 20 en 70 jaar
  - b. asymmetrische spierzwakte met lage reflexen in betrokken zenuwen
  - c. minder dan 7 aangedane zenuwen
  - d. klachten meer uitgesproken in armen dan in benen
  - e. geen andere duidelijke verklaring zoals polyneuropathie, diabetes, infectieuze oorzaak, een myopathie of ALS/PSMA
  - f. hoge reflexen in betrokken zenuwen sluit MMN niet uit.
  - g. wat vooral tegen MMN pleit is betrokkenheid van hersenzenuw uitval (m.u.v. NXII), diffuse symmetrische zwakte tijdens het begin en een abnormale sensibiliteit

Zie voor overige differentiaal diagnostische overwegingen tabel 1.

**Tabel 1.**

	MMN	Focale SMA (type IV)	ALS, PLS	CIDP	Vasculitis	Lewis-Sumner syndrome
Distributie	Asymmetrisch	Asymmetrisch, vaak	Asymmetrisch, vaak	Symmetrisch	Asymmetrisch	Asymmetrisch
Armen > benen	Ja	Vaak	Vaak	Nee	Nee	Ja
Hersenzenuwen	Nee	Bulbair	Bulbair	Soms	Soms	Nee
Reflexen	Verlaagd in betrokken zenuw	Verlaagd in betrokken zenuwen	Pathologische reflexen, verhoogd in betrokken zenuwen	Areflexie	Meestal normaal	Verlaagd in betrokken zenuw
Sensibele uitval	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja
Beloop	Langzaam progressief, stapsgewijs	Langzaam progressief	Snel progressief	Subacuut, relapsing remitting	Subacuut, stapsgewijs	Langzaam progressief
Laboratorium onderzoek						
- Liquor eiwit > 1 g/l	Nee, kan licht verhoogd	Nee	Nee	Ja	Soms	Zelden
- IgM anti-GM1 Abs	40-50%	<5 %	<5 %	< 5%	<5%	Onbekend
- Afwijkende MRI-plexus	Asymmetrisch	Nee	Nee	Symmetrisch	Nee	Asymmetrisch
Respons op IVIg	Ja	Nee	Nee	Ja	?	Ja
Respons op corticosteroiden	Nee (kan hierop verslechteren)	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja

2. Kern criteria voor MMN zijn<sup>1, 2</sup>:
  - a. langzaam progressieve, of stapsgewijze, focale, asymmetrische spierzwakte gedurende meer dan 1 maand\*
  - b. geen objectiveerbare sensibele uitval behalve milde vibratiezin stoornissen aan onderste extremiteiten

Exclusie criteria zijn:

- c. pyramidale verschijnselen
  - d. uitgesproken bulbaire uitval
  - e. sensibele uitval meer dan alleen vibratiezin stoornissen (denk aan Lewis-Sumner syndroom)
  - f. diffuse symmetrische zwakte tijdens initiële weken van klachten
- \* Hier wordt afgeweken van de internationale EFNS richtlijn waarbij er klinisch sprake moet zijn van een distributie van minstens 2 perifere motore zenuwen. De reden hiervoor is dat er bij EMG onderzoek toch subklinische betrokkenheid van meerdere zenuwen kan bestaan<sup>1, 2</sup>.
3. EMG met vraagstelling geleidingsblokkades (Conduction Block, CB) passend bij MMN. Patiënt moet worden opgewarmd voor het onderzoek. Meerdere zenuwen moeten er bij het onderzoek gestimuleerd worden, ook de niet aangedane zenuwen kunnen onderzocht worden met nadruk ook tot in hoger gelegen regionen (Erb). Zie elektrofysiologische criteria

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

in tekstbox hieronder. Voor EMG protocol zie addendum.

**Electrofysiological criteria MMN<sup>1, 2</sup>**

1. Definite motor conduction block\*:
    - **CMAP area reduction:** on proximal versus distal stimulation of at least 50% over a long nerve segment (between Erb's point and the axilla, upper arm, lower arm or lower leg), or,
    - **CMAP amplitude reduction:** on proximal versus distal stimulation of at least 30% over a short distance (2.5 cm), detected by inching.

**Note:** CMAP amplitude of at least 1 mV on stimulation of the distal part of the segment with motor conduction block and increase of proximal to distal negative peak CMAP duration must be  $\leq 30\%$  (no temporal dispersion)
  2. Probable motor conduction block:
    - **CMAP amplitude reduction:** on proximal versus distal stimulation of at least 30% over a long segment of an arm nerve.

**Note:** CMAP amplitude of at least 1 mV on stimulation of the distal part of the segment with motor conduction block.
  3. Slowing of conduction compatible with demyelination:
    - Motor conduction velocity 75% of the lower limit of normal
    - Distal motor latency or shortest F wave latency 130% of the upper limit of normal, or absence of F waves (all after 16–20 stimuli).

**Note:** CMAP amplitude on distal stimulation of at least 0.5 mV.
  4. Normal sensory nerve conduction in arm segments with motor conduction block; normal sensory nerve action potential amplitudes on distal stimulation.
- \* Evidence for CB at sites distinct from common entrapment or compression syndromes. It is preferable to exclude n. tibialis posterior

4. Zie elektrofysiologische criteria.
5. Zie elektrofysiologische criteria.
6. Zie elektrofysiologische criteria.
7. Indien er zonder twijfel sprake is van geleidingsblokkades en er geen aanwijzingen voor sensibele stoornissen in het EMG zijn wordt voldaan aan de kern criteria voor MMN. Er is discussie over pt met *klinisch* slechts uitval van 1 motore zenuw. Aanvullend onderzoek zal in dit geval worden verricht om de diagnose aannemelijker te maken.
8. Indien er sprake is van zekere MMN wordt de kans op een IVIg respons geschat op 81% (level 3)<sup>3</sup>.
9. Indien een pt *klinisch* motorische uitval van meerdere motore zenuwen heeft maar *electrofysiologisch* slechts 1 geleidingsblokkade kan volgens internationale criteria gesproken worden over zekere MMN<sup>2</sup>. Indien er bij een pt *klinisch* uitval is van slechts 1 motore zenuw en hierin tevens *electrofysiologisch* een geleidingsblokkade gevonden wordt (op een niet-drukplaats) bestaat er discussie over de diagnose zekere MMN<sup>1, 2</sup>. In dit laatste geval wordt aanvullend onderzoek verricht, zie punt 10.
10. Ondersteunende criteria voor de diagnose “mogelijk MMN” kunnen worden gevonden door aanvullend onderzoek te doen.

**Ondersteunende criteria mogelijke MMN:**

1. Hoge titers IgM anti-GM1 ganglioside antistoffen
2. Hoge T2 signaal intensiteit op MRI plexus brachialis
3. (Objectieveerbare klinische vooruitgang na IVIg)
4. (Licht verhoogd totaal eiwit in liquor (<1g/l))

- Bepaal IgM anti-ganglioside antistoffen (alleen IgM anti-GM1 op Immunologie aanvraagformulier Erasmus MC). Hoge titers IgM anti-GM1 antistoffen komen voor bij ongeveer 50% van de patiënten (bewijsklasse level 2)<sup>4</sup> en hebben waarschijnlijk een positief voorspellende waarde voor therapierespons op IVIg<sup>3, 5</sup>. IgM anti-GM1 antistoffen worden in minder dan 5% beschreven in pt met CIDP en voorhoornlijden<sup>4</sup>.

- Bij patiënten met mogelijke geleidingsblokkades is aanvullend onderzoek geïndiceerd. Bedenk dat geleidingsblokkades op niet stimuleerbare plaatsen kunnen zitten en dus bij enkele pt niet te detecteren zijn maar mogelijk wel aanwezig kunnen zijn. Als er bij patiënten met alleen demyelinisatie wel aanvullende criteria (IgM anti-GM1 en/of afwijkende MRI-plexus) aanwezig zijn werd op basis van een retrospectieve studie de kans op een gunstige therapie respons met IVIg geschat op 11%<sup>3</sup>. In een andere studie met 47 MMN patiënten was de therapie respons 39% in 18 pt waarbij geen geleidingsblokkade werd gevonden (zonder verdere beschrijving van andere EMG kenmerken zoals demyelinisatie) maar wel een klinisch compatibel beeld voor MMN<sup>6</sup>. Afhankelijk van de ernst van de uitval en de klinische verdenking is behandeling dus niet per definitie zinloos maar zal individueel moeten worden afgewogen.

11. Indien er sprake is van mogelijke MMN werd op basis van een retrospectieve studie de kans op een IVIg respons geschat op 71%<sup>3</sup>.
12. MRI-plexus (brachialis). Bij ongeveer 50% wordt verhoogde signaal intensiteit gezien worden op een T2-gewogen sequentie van de plexus brachialis aan de aangedane zijde. Bij positieve MRI uitslag was in een retrospectieve studie bij 13 MMN pt de positief voorspellende waarde op therapierespons niet significant (10 responders, 3 non responders)<sup>3, 5, 7</sup>.
13. Indien MRI ook negatief is wordt het EMG onderzoek weer belangrijk. Was er sprake van een zekere of mogelijke geleidingsblokkade? Bedenk dat er wel een kans op een IVIg respons bestaat (zie punt 10.)<sup>6</sup>. Ook bij demyelinisatie zal de ernst van de uitval bepalen of een behandeling zinvol wordt geacht, overleg met een neuromusculair staf lid. In deze richtlijn wordt afgeweken van internationale richtlijnen die nog de mogelijkheid van “waarschijnlijke MMN” bieden in bovenstaande gevallen<sup>1, 2</sup>. Omwille van de overzichtelijkheid wordt hier in deze richtlijn afgeweken van deze mogelijkheid en zal de keuze voor behandeling afhangen van de ernst van de uitval. Follow-up van 3 maanden kan bij een progressief en stapsgewijze beloop van MMN meer duidelijkheid bieden. Denk ook aan de differentiaal diagnose (tabel 1.).
14. Als er geen geleidingsblokkades en/of tekenen van demyelinisatie zijn overweeg dan een andere diagnose of vervolg de pt gedurende 3 tot 6 maanden (zie tabel 1).

## Toelichting flowchart therapie

1. Bij een zekere diagnose MMN volgens flowchart diagnostiek MMN komt patiënt in aanmerking voor behandeling met IVIg<sup>8</sup>. Bij mogelijke MMN zal de ernst van de uitval en functionele beperking bepalend zijn in de keuze tot behandeling. Op basis van de beschikbare literatuur is een goed onderbouwde richtlijn hierin niet te geven.
2. Voor start van de behandeling is het van belang om een objectieve maat te verkrijgen van de functionele beperkingen om te kijken of patiënten baat hebben bij IVIg behandeling. Voor MMN zijn gevalideerde schalen nog in ontwikkeling<sup>9</sup>. Voor nu lijkt het in praktisch opzicht goed om de MRC-sumscore te gebruiken. Daarnaast kan de ODSS (m.n. arm disability scale) en de Martin Vigori meter gebruikt worden maar bij ernstiger aangedane pt is de vigori meter mogelijk ongevoelig door de ernst van de parese en knijpfunctie. In research setting worden verschillende schalen gebruikt voor het kwantificeren van de functionele uitval bij inflammatoire neuropathien. In de Cochrane reviews is gebruik gemaakt van trials die als primaire uitkomstmaten de Rankin schaal<sup>10</sup> (primair ontwikkeld als stroke schaal) en als secundaire uitkomstmaat de MRC-sumscore<sup>11</sup> gebruikt hebben. Daarnaast wordt voor inflammatoire neuropathien de ODSS-score vaak gebruikt (zie tabel)<sup>12, 13</sup>. Aangezien veel items op deze schalen irrelevant kunnen zijn voor de mate van disability is recent een nieuwe Rasch-ODS schaal opgesteld die specifiekere rekening houdt met disability en gevalideerd is voor GBS, CIDP en MGUS polyneuropathien<sup>9</sup>. Welke schaal bij voorkeur wordt gebruikt zal blijken uit de PERINOMS studie die begin 2013 gereed zal zijn.

**Table 1** The overall disability sum score (ODSS)

Arm disability scale – function checklist	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Dressing upper part of body (excluding buttons/zips)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Washing and brushing hair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Turning a key in a lock	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Using knife and fork (/spoon—applicable if the patient never uses knife and fork)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doing/undoing buttons and zips	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Arm grade</b>			
0 =	Normal		
1 =	Minor symptoms or signs in one or both arms but not affecting any of the functions listed		
2 =	Moderate symptoms or signs in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed		
3 =	Severe symptoms or signs in one or both arms preventing at least one but not all functions listed		
4 =	Severe symptoms or signs in both arms preventing all functions listed but some purposeful movements still possible		
5 =	Severe symptoms and signs in both arms preventing all purposeful movements		
Leg disability scale – function checklist	No	Yes	Not applicable
Do you have any problem with your walking?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Do you use a walking aid?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
How do you usually get around for about 10 metres?			
Without aid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch and holding to someone's arm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
With a wheelchair	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you use a wheelchair, can you stand and walk a few steps with help?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If you are restricted to bed most of the time, are you able to make some purposeful movements?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Leg grade</b>			
0 =	Walking is not affected		
1 =	Walking is affected but does not look abnormal		
2 =	Walks independently but gait looks abnormal		
3 =	Usually uses unilateral support to walk 10 metres (25 feet) (stick, single crutch, one arm)		
4 =	Usually uses bilateral support to walk 10 metres (25 feet) (sticks, crutches, two arms)		
5 =	Usually uses wheelchair to travel 10 metres (25 feet)		
6 =	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk few steps with help but able to make some purposeful leg movements		
7 =	Restricted to wheelchair or bed most of the day, preventing all purposeful movements of the legs (eg, unable to reposition legs in bed)		

Overall disability sum score = arm disability scale (range 0–5) + leg disability scale (range 0–7); overall range: 0 (no signs of disability) to 12 (maximum disability).  
 For the arm disability scale: allocate one arm grade only by completing the function checklist. Indicate whether each function is "affected," "affected but not prevented," or "prevented."  
 For the leg disability scale: Allocate one leg grade only by completing the functional questions.

3. Relatieve contra-indicaties: thrombo-emboliën, bekende IgA deficiëntie, nierfunctiestoornissen.

Inductie intraveneus immuunglobuline klinisch met 0.4 g/kg/dag gedurende 5 dagen. De eerste kuur kan op de dagbehandeling gegeven worden.

Bijwerkingen IVIg: thrombo-embolie, nierfunctiestoornissen, hoofdpijn, koorts, spier- en

gewrichtspijn, aseptische meningitis, eczeem. Behandeling van een anafylactische shock (zeer zeldzaam) (syst RR  $\leq$  90-95 mmHg): stop IVIg; adrenaline 0.5 mg i.m. (1 mg/ml ampul). Tavegil 2 mg i.v. in 2-3 minuten, prednison 25 mg i.v. in 3-5 minuten.

4. zie 2.
5. Er is sprake van verbetering bij 1 punt afname op de ODSS-score (zowel onderste- als bovenste extremiteit) én 1 punt toename op de MRC-score voor tenminste 2 aangedane spiergroepen. Let ook op verbetering van functie in het dagelijks leven.
6. De meeste patiënten zullen onderhoudsbehandeling nodig hebben. Een retrospectieve studie toonde in 8 van de 40 (22%) pt remissie aan waarvoor geen verdere onderhoudsbehandeling nodig was na 6 maanden behandeling bij een follow-up van 2.2 jaar<sup>14</sup>. Om de duur te bepalen van het effect van de IVIg-kuur wordt de patiënt in de eerste fase daarom regelmatig gecontroleerd op achteruitgang of stabilisatie.
7. Bij achteruitgang wordt een 2<sup>e</sup> gift van 0,4 g/kg (dosering afhankelijk van ernst, overleg neuromusculair stafid) gepland. Deze kan indien de inductie kuur zonder complicaties verliep op de dagbehandeling gegeven worden of via thuisbehandeling.
8. De optimale dosering en intervallen voor onderhoudsbehandeling is onbekend en is individueel verschillend. In case series worden individuele optimale intervallen tussen 1 en 8 weken gerapporteerd<sup>6</sup>. De dosering kan na inductie laag gestart worden met 0.4 g/kg in een enkele dagdosering en hierna getaperd worden naar een optimale respons. I.h.a. wordt toch enige progressie van spierzwakte gezien (waarschijnlijk door axonale degeneratie) waarbij in de loop van jaren telkens hogere doseringen nodig blijken te zijn<sup>6,15</sup>.
9. Bij nog aanhoudende respons patiënt regelmatig blijven controleren, bij achteruitgang zie stap 6.
10. Bij uitblijven van respons op IVIg wordt de kans op het bestaan van MMN aanmerkelijk kleiner. Negatief voorspellende waarde voor therapierespons is een langere duur van de klachten voordat met therapie is begonnen of al duidelijk aanwezig axonaal verlies (zich uitend in lage CMAP's distaal in betrokken zenuwen)<sup>16</sup>.
11. Langzaam progressief, stapsgewijze verslechtering, asymmetrie, puur motore uitval van individuele perifere motore zenuwen zonder bulbair klachten.
12. Zeker bij nieuwe uitval van 1 of meer perifere motore zenuwen wordt in 1<sup>e</sup> instantie opnieuw een IVIg kuur overwogen. Er is geen aangetoond ander effectief geneesmiddel voor MMN. Waarschijnlijk is cyclophosphamide wel effectief. Indien IVIg niet effectief is bij een zekere MMN en er wordt overwogen om toch voor een immunomodulerende therapie te kiezen, dit alleen doen in overleg met een neuromusculair stafid.

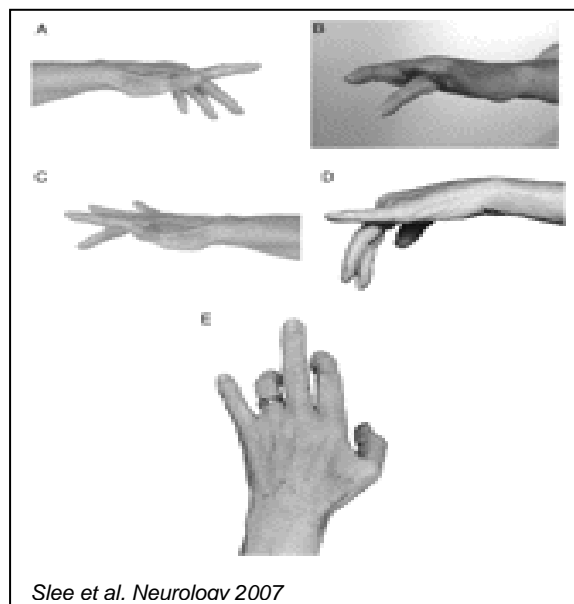
In een recente Cochrane review voor immunomodulerende therapie bij MMN werden als alternatieven onderzocht voor monotherapie: cyclophosphamide, mycophenolaat mofetil, corticosteroiden, plasmaferese, ciclosporine, azathioprine, rituximab<sup>®</sup>, beta-interferon 1a, infliximab<sup>®</sup> en eculizimab<sup>®17, 18</sup>. Een gunstig effect van cyclophosphamide is beschreven voordat IVIg onderzocht werd en is mogelijk even effectief maar heeft belangrijke toxiciteit en bijwerkingen op de langere termijn. Een positief effect van rituximab<sup>®</sup> is meerdere keren beschreven, meestal in IVIg non-responders, maar hebben vooralsnog onvoldoende bewijs voor effectiviteit. Corticosteroiden en plasmaferese zijn ineffectief en kunnen het beloop zelfs nadelig beïnvloeden, vooral bij patiënten die met corticosteroiden behandeld worden en IgM anti-GM1 antistoffen hebben.

## Achtergrond

Multifocale motor neuropathie (MMN) werd voor het eerst beschreven in 1985 als aparte entiteit die klinische lastig te onderscheiden kan zijn van voorhoorn aandoeningen zoals ALS en spinale spieratrofie<sup>19</sup>. Het electrofysiologische onderscheid lag hem in de aanwezigheid van conduction blocks (CB) of geleidingsblokkades. In 1988 werd het beeld geassocieerd met de aanwezigheid van IgM auto-antistoffen tegen ganglioside GM1, een antigeen dat in hoge concentratie aanwezig is op motore perifere zenuwen<sup>20</sup>. Deze associatie leidde tot de gedachte dat de aandoening immuun-gemedieerd is en dus een behandelbare oorzaak heeft. Behandeling in eerste instantie met cyclophosphamide en later intraveneuze immuunglobuline (IVIg) bleek inderdaad succesvol.

Het klassieke klinische beeld van MMN bestaat uit langzaam progressieve, vaak stapsgewijze, asymmetrische, met name distale spierzwakte gedistribueerd door meerdere perifere zenuwen zonder objectiveerbare sensibele uitval of klinische tekenen van betrokkenheid van bovenste motorische voorhoorn ( of pyramidale verschijnselen). Typisch gaat het om asymmetrische uitval beginnend distaal aan de armen zoals een dropping hand of spierzwakte van grijpers. Asymmetrische uitval kan echter ook aan de benen beginnen of in een bovenarm. Uitgesproken bulbaire uitval maakt MMN onwaarschijnlijk. Een andere diagnose dient te worden overwogen zoals ALS, PLS of spinale spieratrofie. De uitval moet minstens gedurende langer dan 1 maand bestaan en afgenomen vibratiezin bij het neurologisch onderzoek is toegestaan.

De prevalentie van MMN wordt geschat op 0,6 per 100.000 personen in Nederland<sup>15</sup>. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen met een ratio van 2.6 en de gemiddelde begin onset leeftijd is 40 jaar met een range tussen de 20 en 70 jaar<sup>5, 21</sup>. Het beloop is langzaam progressief en kan soms stapsgewijs zijn. Er is een normale levensverwachting maar functionele beperkingen en vermoeidheid spelen een belangrijke rol in het dagelijkse leven. De ernst van deze factoren is vooral gerelateerd aan axonaal verlies en niet tijdig starten van de behandeling<sup>5, 15</sup>. Herkennen van dit ziektebeeld en starten van tijdige behandeling is daarom essentieel.



### *Differentiaal diagnose*

Een tabel met de belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen staat weergegeven in tabel 1. In eerste instantie gaat het bij MMN om pt met puur motore uitval waardoor een pt met vasculitis of een Lewis-Sumner syndroom meestal goed klinisch te onderscheiden is. Daarnaast zijn het relatief jongere pt waarbij MMN gevallen boven de 70 jaar, i.t.t. bij bv CIDP, niet beschreven zijn. De paraproteïne geassocieerde of MGUS polyneuropathie kan een vergelijkbaar beeld geven maar treedt ook meestal op hogere leeftijd op, is nog langzamer progressief en gaat ook meer gepaard met sensibele uitval of sensore ataxie (denk ook aan IgM anti-MAG polyneuropathie). De belangrijkste differentiaal diagnose is een voorhoorn aandoening (PSMA) die vooral bij pt waarbij geleidingsblokkades niet goed detecteerbaar zijn opkomt.

### *Pathofysiologie*

Het mechanisme van de electrofysiologische geleidingsblokkades is niet goed bekend. Een geleidingsblokkade ontstaat op een plaats in de zenuw waar de actie potentiaal bij de knoop van



Ranvier een onvoldoende depolarisatie teweeg brengt om te worden doorgegeven als actiepotentiaal. Het is geassocieerd met demyelinisatie en biopten op plaatsen waar geleidingsblokkades zitten ondersteunen demyelinisatie als onderliggend proces maar axonale degeneratie speelt waarschijnlijk ook een rol<sup>1, 5</sup>.

De zenuwschade in MMN is vermoedelijk het gevolg van een humoraal bepaalde auto-immuun reactie. IgM auto-antistoffen tegen GM1 ganglioside binden aan lipide structuren in het paranodale myeline, het axolemma en in de knopen van Ranvier. Deze antistoffen activeren complement en IVIg voorkomt binding en activatie van complement door IgM anti-GM1 antistoffen. MMN patiënten met IgM anti-GM1 antistoffen hebben meer uitgesproken spierzwakte en hogere titers zijn geassocieerd met ernstigere spierzwakte<sup>22</sup>. De oorsprong van IgM anti-GM1 antistoffen bij MMN patiënten is niet goed bekend. Een overtuigende rol van voorafgaande infecties bij het ontstaan van deze antistoffen, zoals bij het Guillain-Barré syndroom, is nooit aangetoond. Een mogelijke pre-maligne ontaarding van auto-reactieve B-cellen zoals bij MGUS polyneuropathie evenmin<sup>1</sup>.

### *Therapie*

Er is een longitudinale studie gedurende 2.3 jaar die heeft aangetoond dat zonder behandeling MMN progressief verloopt en geen spontane remissie vertoont<sup>21</sup>.

Het eerste middel dat effectief bleek te zijn in case reports en kleine series was cyclophosphamide. Gezien de toxiciteit van cyclophosphamide zijn er verschillende andere middelen onderzocht<sup>23</sup>.

Het enige middel dat een **level 2** bewijsklasse heeft voor de behandeling van MMN is **IVIg**<sup>8, 18</sup>. In een Cochrane meta-analyse uit 2005 werden 4 placebogecontroleerde RCT's met in totaal 34 patiënten gevonden die een gunstig effect liet zien in voorkomen van functionele beperking ten opzichte van placebo<sup>8</sup>. Behandeling met IVIg gaf in vergelijking met placebo een number to treat van 1.4 (95% CI 1.1-1.8) om toename in spierkracht te induceren<sup>2, 8</sup>. Daarnaast waren er ten tijde van deze meta-analyse meer dan 450 patiënten behandeld in open en niet gecontroleerde case series die een effectiviteit van rond de 80% beschrijven en dus een soortgelijk beeld schetsen<sup>8</sup>. De gebruikelijke onderhoudsdosering voor IVIg is een gift van 0,4-0,8 g/kg met een interval tussen de 2 tot 6 weken. Een strategie voor het bepalen van de juiste dosering kan zijn om bij een interval van 4 weken telkens 0,4 g/kg te minderen totdat functionele achteruitgang optreedt en de dosering weer naar boven wordt bijgesteld<sup>24</sup>. Tevens kan het optimale interval op een soortgelijke manier worden bepaald. Ook subcutane IVIg infusies lijken effectief (maar daar is minder bewijs voor) en kunnen eventueel worden gegeven indien daar bij de pt voorkeur voor bestaat<sup>25, 26</sup>. Remissie waarbij er geen onderhoudsbehandeling meer nodig is, meestal na een periode met meerdere IVIg kuren lijkt mogelijk maar is uitzonderlijk<sup>14</sup>. Lange termijn studies tonen aan dat progressie niet volledig voorkomen kan worden, waarschijnlijk deels als gevolg van axonale degeneratie<sup>27</sup>.

Van de andere immuunsuppressiva die zijn onderzocht is alleen mycophenolate mofetil goed in een RCT onderzocht, als add-on therapie bij IVIg, maar bleek niet effectief<sup>28</sup>. Plasmaferese en corticosteroiden zijn niet effectief en in het bijzonder corticosteroiden kunnen MMN verergeren<sup>18, 29</sup>. In ongecontroleerde studies zijn gunstige effecten beschreven van interferon- $\beta$ , cyclosporine, methotrexaat en azathioprine<sup>18</sup>. Verder lijkt er een mogelijk toekomstige rol te zijn voor eculizimab, een complement remmer die in een kleine serie effect leek te hebben op electrofysiologische geleidingsblokkades en spierkracht maar niet tot dosis reductie van IVIg leidde in een kleine serie van 13 patiënten<sup>18, 30</sup>. Rituximab, een monoclonaal antilichaam tegen de B-cel receptor CD20 is verschillende keren onderzocht maar een duidelijke conclusie t.a.v. effectiviteit is nog niet goed te trekken<sup>18</sup>.

## ADDENDUM

### EMG protocol

1) Motorisch geleidingsonderzoek: beginnen in klinisch aangedane zenuwen en stimuleren tot Erb

- Als 2 CBs zonder twijfel (dus Erb goed te beoordelen, Martin-Gruber anastomose uitgesloten bij CB n. ulnaris in onderarm): KLAAR met motorisch geleidingsonderzoek
- <2 CBs of twijfel: minimaal n. medianus, n. ulnaris, n. radialis beiderzijds testen tot Erb (vaak is een deel hiervan al gedaan). Bij 2 CBs kan je stoppen. Eventueel kan n. musculocutaneus getest worden of n. medianus naar m. flexor carpi radialis. Tevens F-responsen (+H-reflex) in betrokken zenuwen testen.

2) Sensibel geleidingsonderzoek: in ieder geval in klinisch aangedane zenuwen. Minimaal in n. medianus, n. ulnaris, n. suralis.

3) Naaldonderzoek in klinisch aangedane spieren. Bij evidente axonale afwijkingen, normaal geleidingsonderzoek en vroege fase van de ziekte: CAVE voorhoornaandoening.

NB. Zie toelichting flowchart diagnostiek punt 3. voor electrofysiologische criteria voor definitie geleidingsblokkade (CB) en demyelinisatie.

## Reference List

1. Vlam, L. *et al.* Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 48-58 (2012).
2. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* **15**, 295-301 (2010).
3. Van den Berg-Vos RM, Franssen, H., Wokke, J.H., Van Es, H.W., & van den Berg, L.H. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann. Neurol.* **48**, 919-926 (2000).
4. Kuijf, M.L. *et al.* Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside serology and validation of the INCAT-ELISA. *J. Neurol. Sci.* **239**, 37-44 (2005).
5. Van Asseldonk, J.T., Franssen, H., Van den Berg-Vos RM, Wokke, J.H., & van den Berg, L.H. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol.* **4**, 309-319 (2005).
6. Slee, M., Selvan, A., & Donaghy, M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* **69**, 1680-1687 (2007).
7. Van Es, H.W. *et al.* Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* **48**, 1218-1224 (1997).
8. van, S., I, van den Berg, L.H., de, H.R., & Vermeulen, M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD004429 (2005).
9. van Nes, S.I. *et al.* Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* **76**, 337-345 (2011).
10. van Swieten, J.C., Koudstaal, P.J., Visser, M.C., Schouten, H.J., & van, G.J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**, 604-607 (1988).
11. Kleyweg, R.P., van der Meche, F.G., & Schmitz, P.I. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* **14**, 1103-1109 (1991).
12. Merkies, I.S., Schmitz, P.I., van der Meche, F.G., Samijn, J.P., & van Doorn, P.A. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **72**, 596-601 (2002).
13. Merkies, I.S. & Schmitz, P.I. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 970-972 (2006).
14. Leger, J.M. *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* **79**, 93-96 (2008).
15. Cats, E.A. *et al.* Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* **75**, 818-825 (2010).
16. Cats, E.A. *et al.* Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology* **75**, 1961-1967 (2010).

17. Umapathi,T., Hughes,R.A., Nobile-Orazio,E., & Leger,J.M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD003217 (2009).
18. Umapathi,T., Hughes,R.A., Nobile-Orazio,E., & Leger,J.M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* **4**, CD003217 (2012).
19. Chad,D.A., Hammer,K., & Sargent,J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* **36**, 1260-1263 (1986).
20. Pestronk,A. *et al.* A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.* **24**, 73-78 (1988).
21. Taylor,B.V., Wright,R.A., Harper,C.M., & Dyck,P.J. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* **23**, 900-908 (2000).
22. Piepers,S. *et al.* IVIg inhibits classical pathway activity and anti-GM1 IgM-mediated complement deposition in MMN. *J. Neuroimmunol.* **229**, 256-262 (2010).
23. Pestronk,A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* **51**, S22-S24 (1998).
24. Vucic,S., Black,K.R., Chong,P.S., & Cros,D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* **63**, 1264-1269 (2004).
25. Harbo,T., Andersen,H., & Jakobsen,J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* **75**, 1377-1380 (2010).
26. Harbo,T. *et al.* Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur. J. Neurol.* **16**, 631-638 (2009).
27. Van den Berg-Vos RM, Franssen,H., Wokke,J.H., & van den Berg,L.H. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* **125**, 1875-1886 (2002).
28. Piepers,S. *et al.* Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* **130**, 2004-2010 (2007).
29. van den Berg,L.H., Lokhorst,H., & Wokke,J.H. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* **48**, 1135 (1997).
30. Fitzpatrick,A.M. *et al.* An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* **16**, 84-91 (2011).