

# Polyneuropathies



Susanne Renaud

Service de Neurologie, Hôpital Neuchâtelois  
& Unité nerf-muscle, service de neurologie  
Département des neurosciences cliniques, CHUV

# Plan

Manifestations cliniques et causes

L'examen neurologique

Importance de l'interrogatoire

Quels examens de labo?

Rôle de l'électrophysiologie

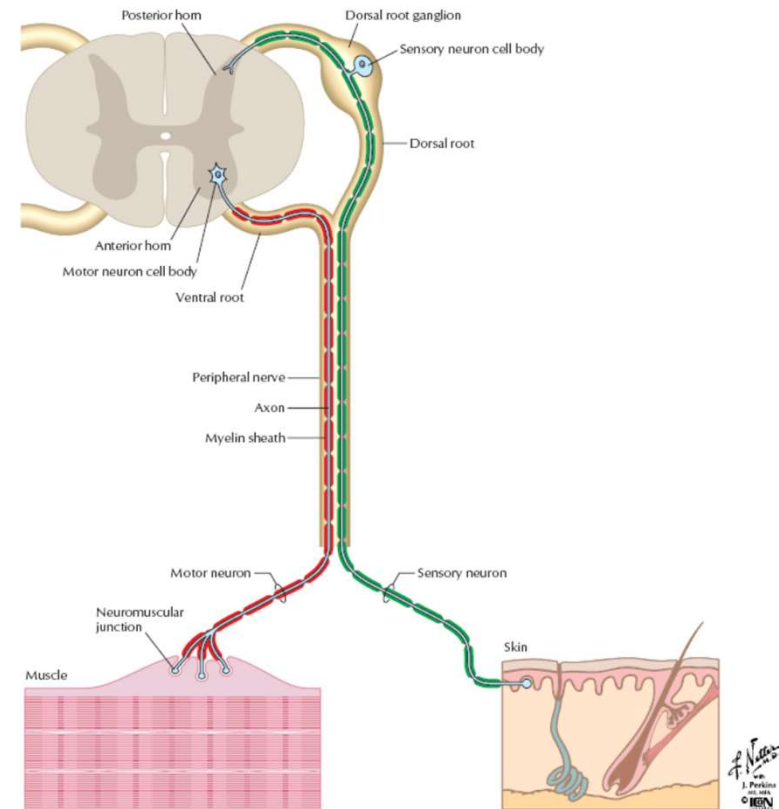
Biopsie du nerf?

Biopsie de la peau?

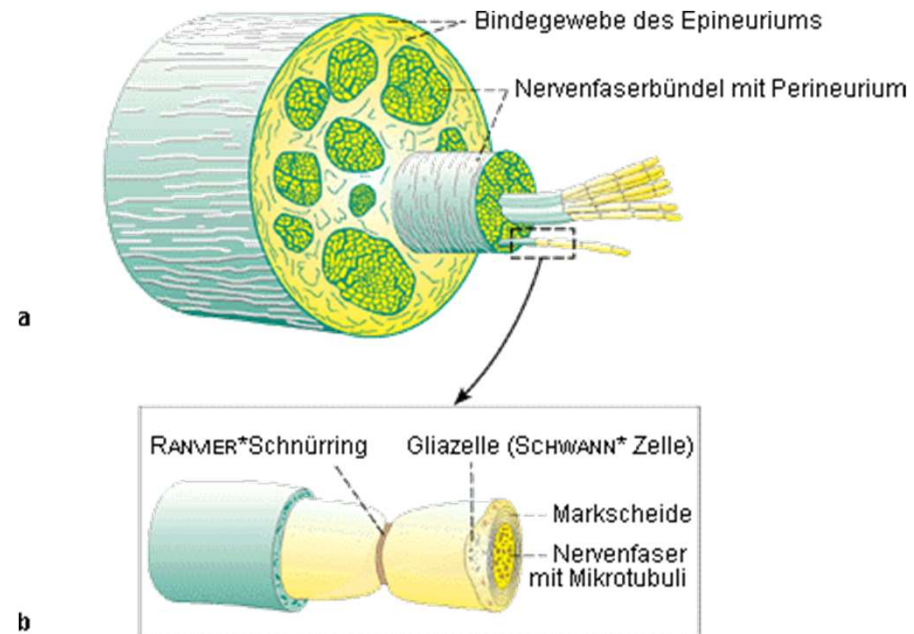
# Definition Polyneuropathie

Atteinte du système nerveux  
peripherique

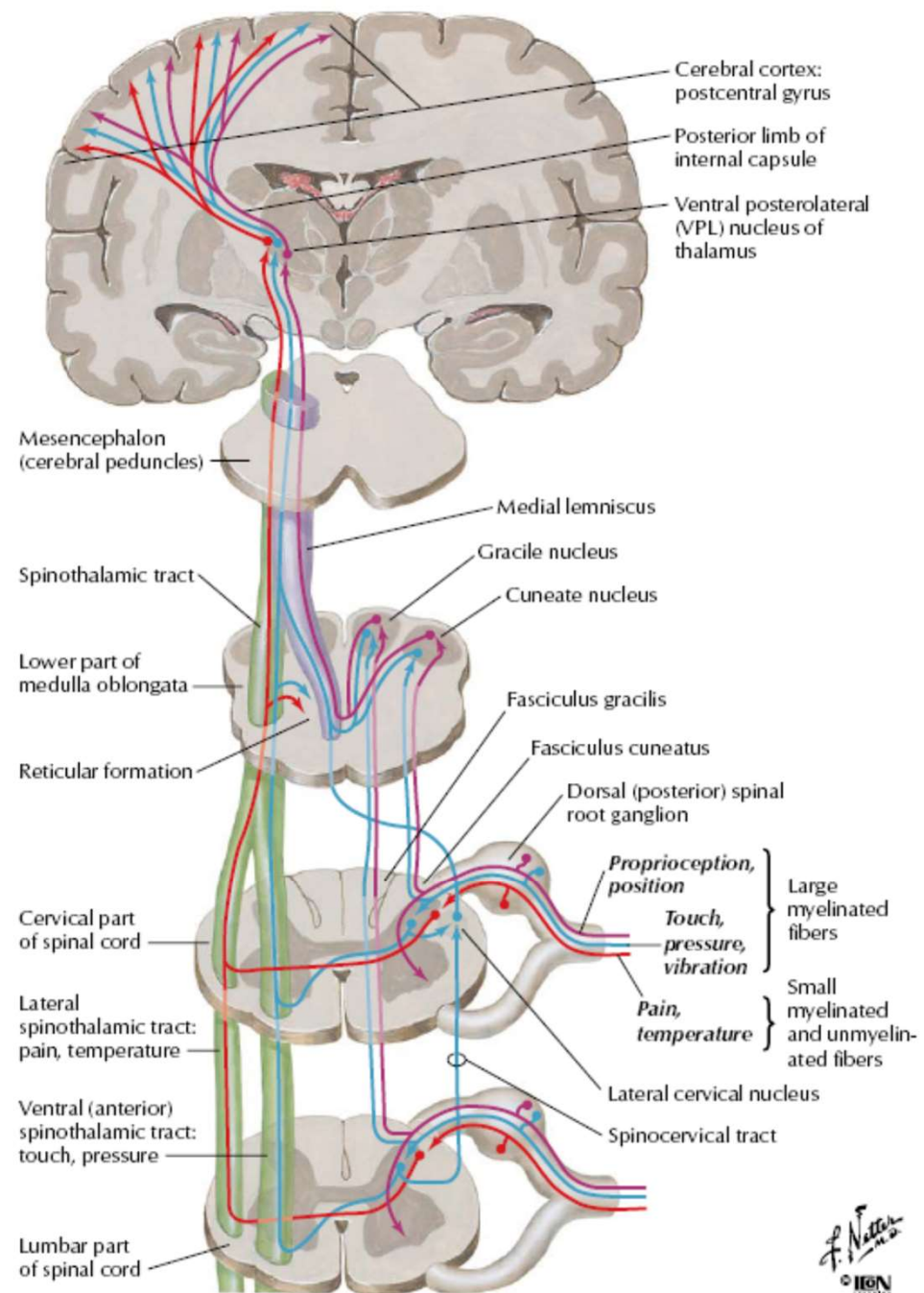
Perte de fonction des fibres  
moteurs, sensibles ou  
vegetatifs



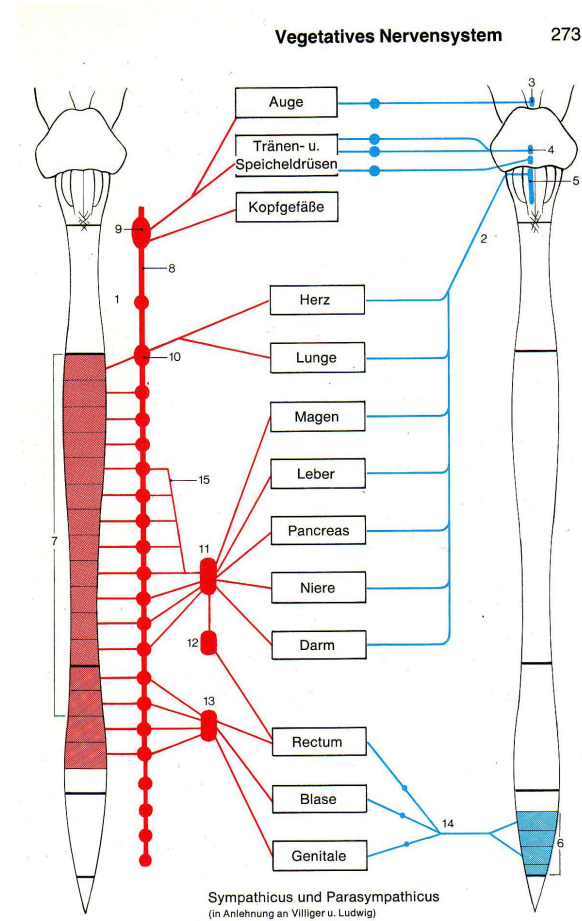
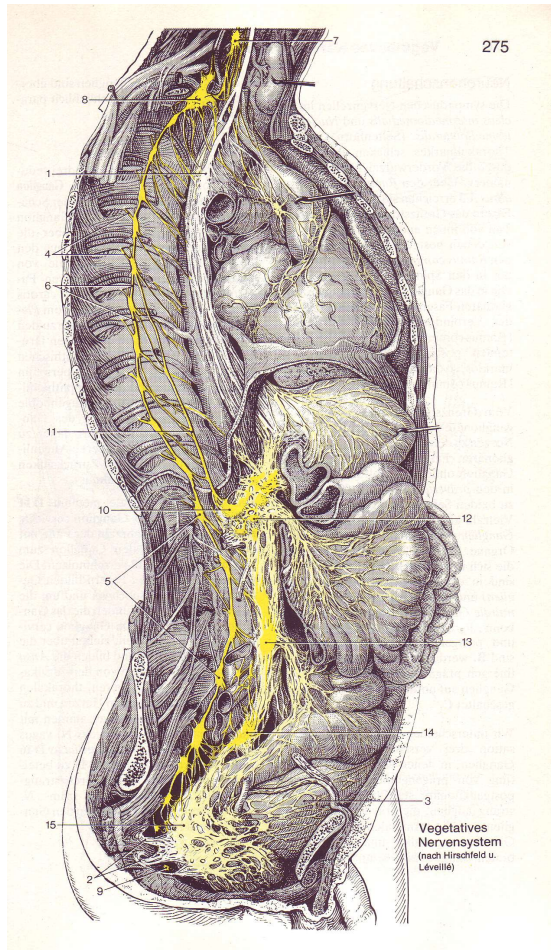
# Anatomie du nerf périphérique



Les fonctions de la sensibilité (chaud, tactile, proprioception, ...) ont des voies afférentes spécifiques



# Systeme nerveux autonome

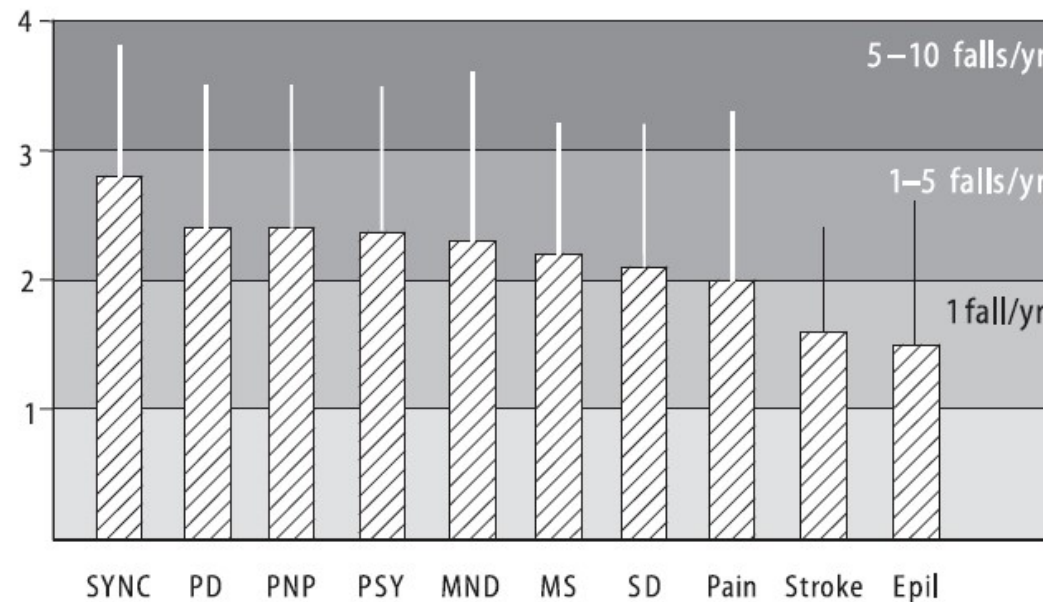


## Manifestations cliniques

- **D'abord atteinte de la sensibilité au niveau des pieds en chaussettes.**
- **Plus tard parésie des releveurs des orteils et troubles de sensibilité des mains.**
- **ROT hypovifs ou abolis**



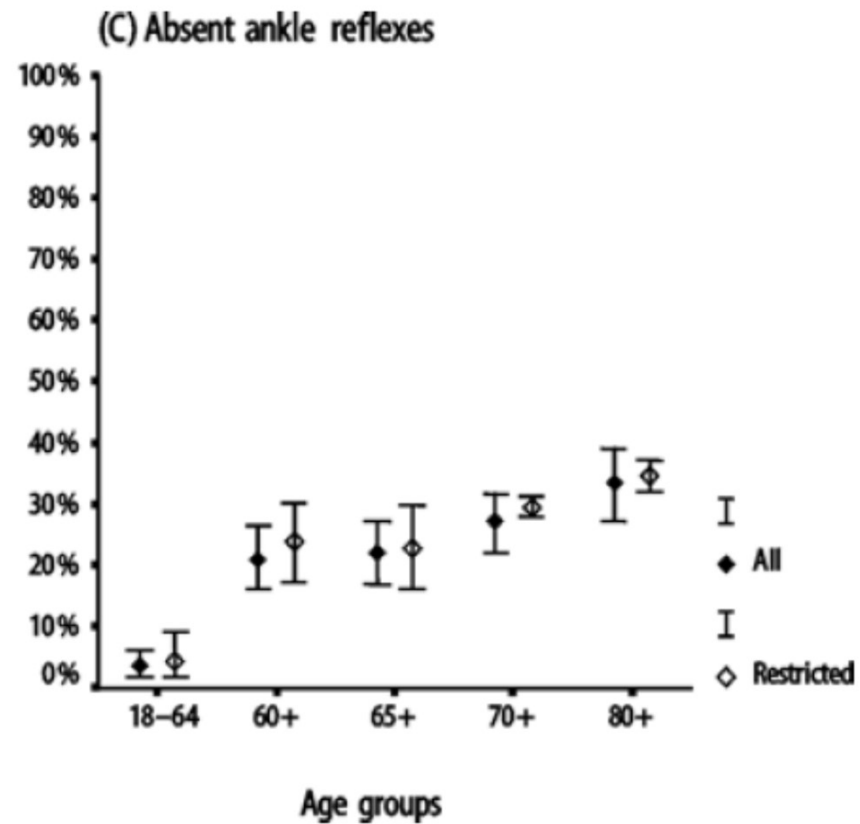
# Polyneuropathies et chutes



**Fig.2** Frequency of falls in 10 different neurological diseases. 1 = 1 fall in the last twelve months. 2 = 1–5 falls in the last twelve months. 3 = 5–10 falls in the last twelve months. > 4 ≥ 10 falls in the last twelve months



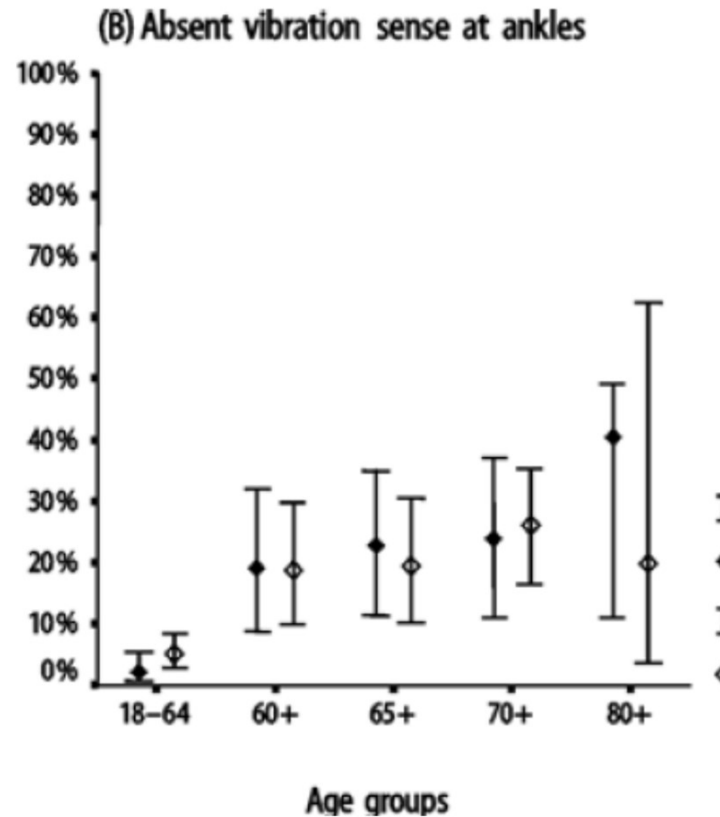
# Les ROT achilléens en fonction de l'âge:



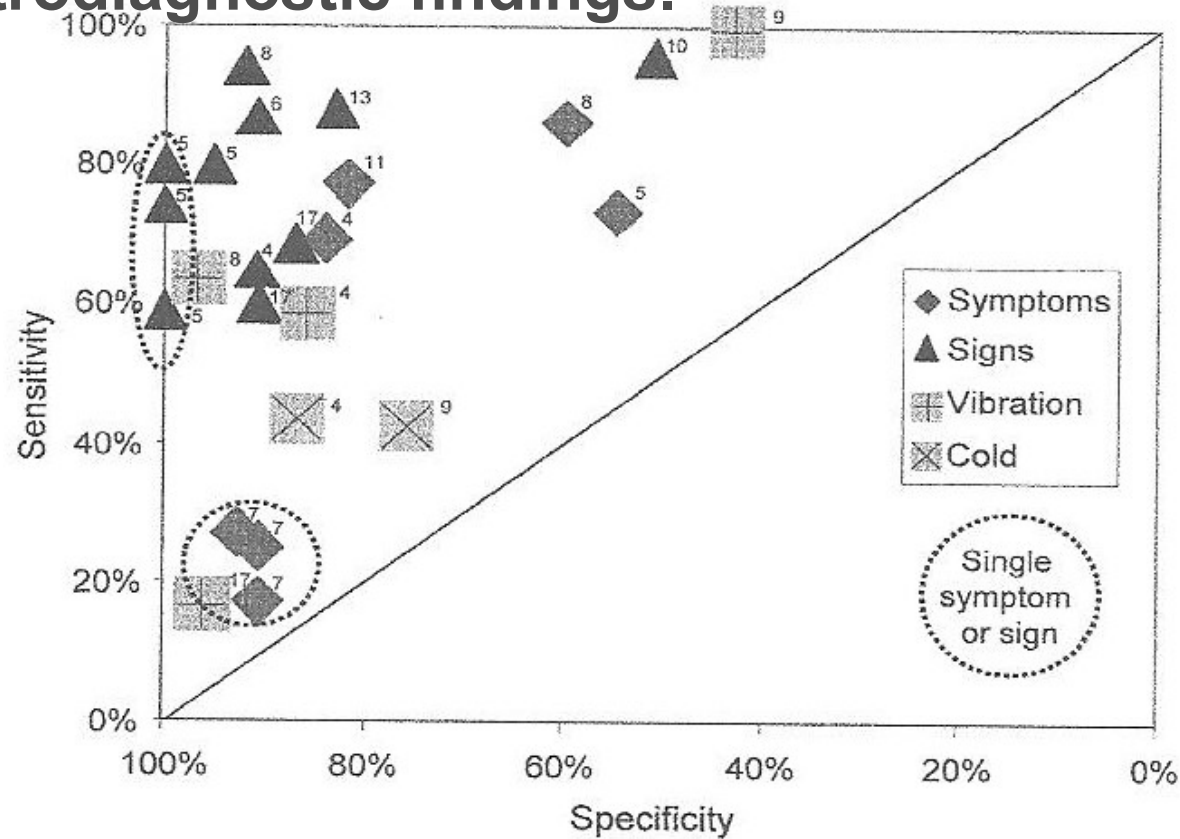
# Sens de vibration



# Sensibilité vibratoire au diapason en fonction de l'âge

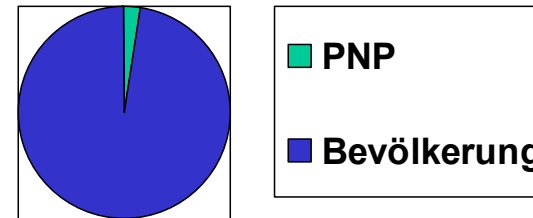


No single “reference standard” defines distal symmetrical polyneuropathy. The most accurate diagnosis of distal symmetrical polyneuropathy comprises a combination of clinical symptoms, signs, and electrodiagnostic findings.

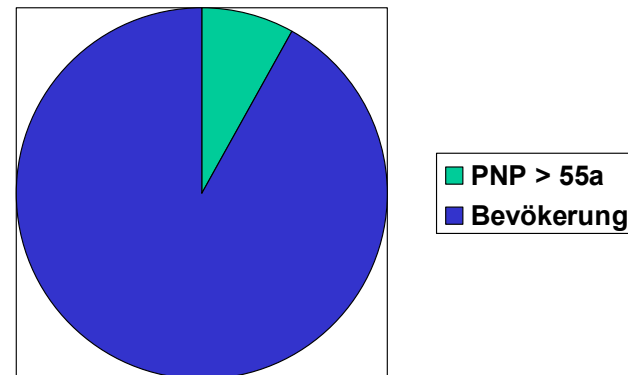


# Epidémiologie

2.4% de la population



8% chez les > 55 ans (Martyn JNNP 1997)



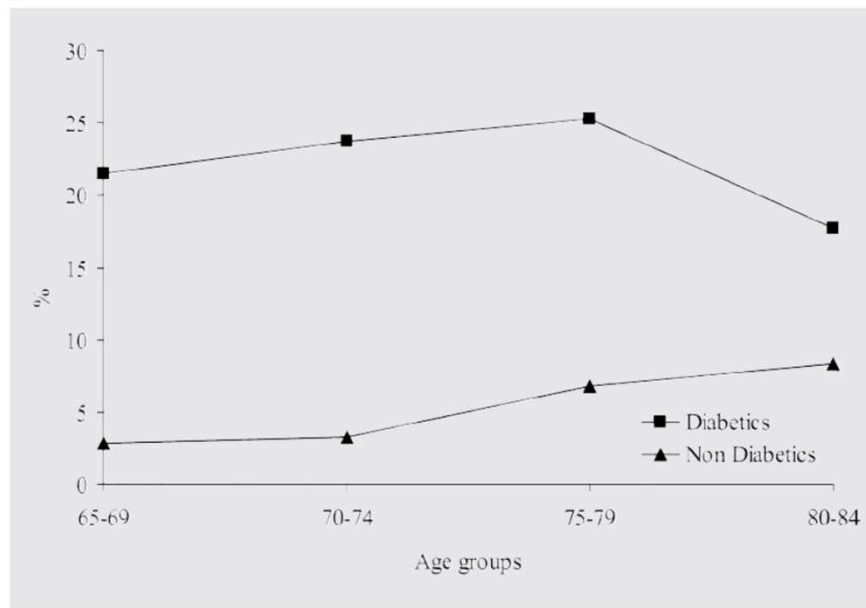
**Table 2** Prevalence of distal symmetrical neuropathy in the Italian Longitudinal Study on Aging cohort at baseline (1992), by age and gender

Age groups, years	Cases (n)	Population (n)	% (95% CI)
<b>Women</b>			
65-69	23	569	4.0 (2.39-5.610)
70-74	39	541	7.2 (5.02-9.37)
75-79	52	537	9.7 (7.19-12.20)
80-84	53	537	9.9 (7.37-12.42)
All ages	167	2,184	7.64 (6.53-8.75)
			7.10 (7.08-7.12)*
<b>Men</b>			
65-69	34	580	5.86 (3.98-7.82)
70-74	34	605	5.62 (3.77-7.43)
75-79	51	562	9.07 (6.72-11.48)
80-84	48	547	8.77 (6.43-11.17)
All ages	167	2,294	7.27 (6.21-8.33)
			6.87 (6.84-6.90)*
<b>Total sample</b>			
65-69	57	1,149	4.96 (3.74-6.26)
70-74	73	1,146	6.36 (4.98-7.82)
75-79	103	1,099	9.37 (7.67-11.12)
80-84	101	1,084	9.32 (7.57-11.03)
All ages	334	4,478	7.45 (6.68-8.22)
			6.98 (6.96-7.00)*

\*Standardized to the 1992 Italian population.

# Etude ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging)

**Figure 2** Prevalence of distal symmetric neuropathy in the Italian Longitudinal Study on Aging cohort (1992), by diabetes mellitus status



# Polyneuropathie - Etiologies

**Diabète – 30%**

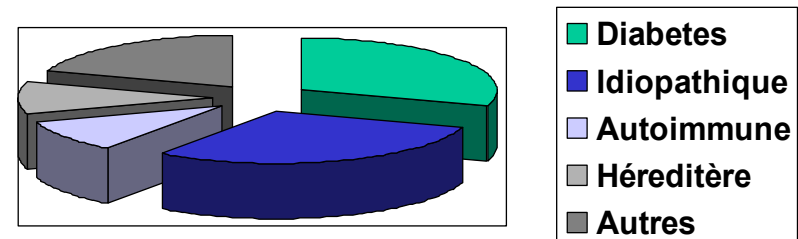
**Maladie autoimmune – 10%**

**PNP héréditaire – 10%**

**Autres – 20%**

- **INFECTION** – LYME, HIV-1, ZONA, CMV, HEPATITIS B,C, Lèpre.
- **PARANEOPLASIQUE** – CA POUMON, LYMPHOME, B-CELL GAMMOPATHIE MONOCLONALE
- **NUTRITIVE**
- **MEDICAMENTEUSE**
- **TOXIQUE**

**IDIOPATHIQUE – 30%**



*Dyck et al. Ann Neurol 1981  
McLeod JG JNNP 1984  
Lubec D Postgrad Med 1999*



---

*ISSUES & OPINIONS*

© 2002 American Association of Electri  
*Muscle Nerv*

---

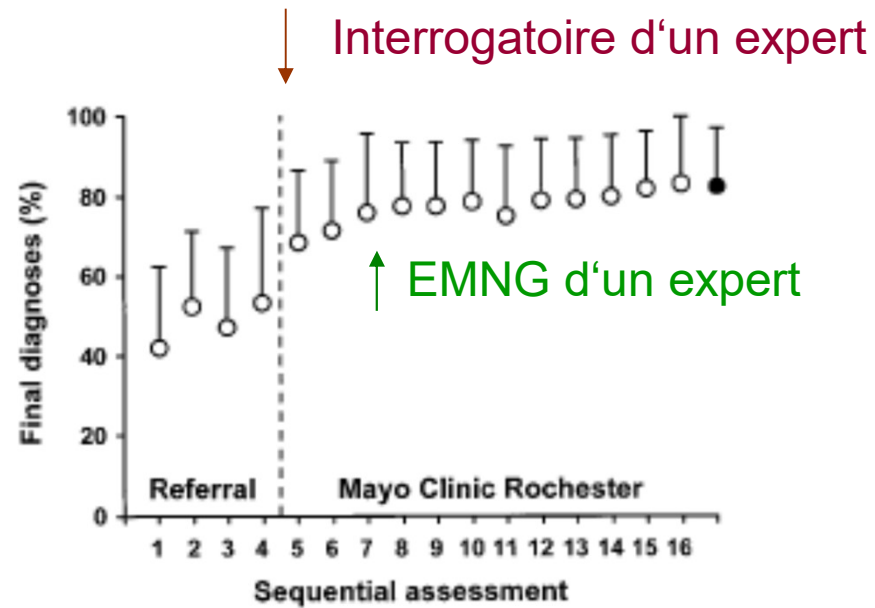
## **EVALUATING PATIENTS WITH SUSPECTED PERIPHERAL NEUROPATHY: DO THE RIGHT THING, NOT EVERYTHING**

**RAHMAN POURMAND, MD**

Department of Neurology, State University of New York, HSC, Level 12, Room 020,  
Stony Brook, New York 11794-8121, USA

—

# Contribution de l'interrogatoire au diagnostic



Suarez et al. Neurology; 57: 1118-1120 (2001)



# 1ère étape: red flags

- facteur temps
- distribution de l'atteinte
- dysautonomie

## Les atteintes aiguës

**= jours, semaines**

**+ péjoration rapide**

syndrome de Guillain-Barré (GBS), botulisme, médicamenteux,  
porphyrie, paraneoplastique, vascularite

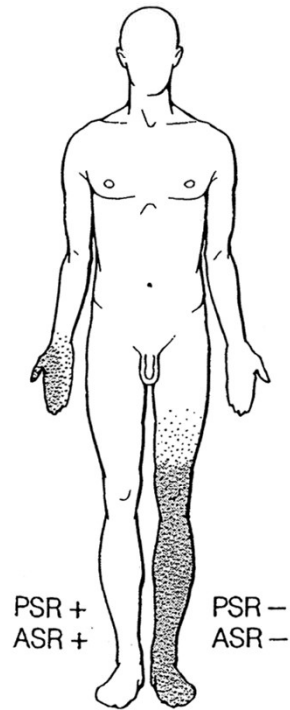
→ Consultation urgente chez le spécialiste, hospitalisation

### Synopsis 130: Verteilungsmuster sensomotorischer Ausfälle bei Polyneuropathien.

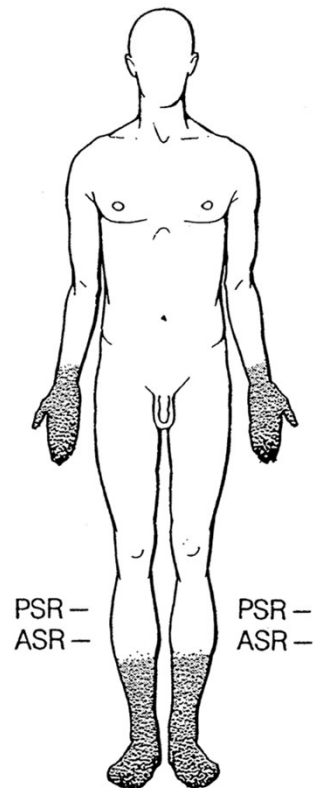
Die Kenntnis der drei wichtigsten Manifestationstypen gestattet ätiologische Rückschlüsse. a) der Multiplex-Typ findet sich bei vaskulär und entzündlich bedingten Polyneuropathien. b) Am häufigsten ist der distal symmetrische Typ

mit handschuh- und strumpfförmigen Sensibilitätsstörungen, vorzugsweise bei toxischen Neuropathien. c) Bei Diabetes mellitus kommt neben a und b auch eine einseitige proximale Amyotrophie vor.

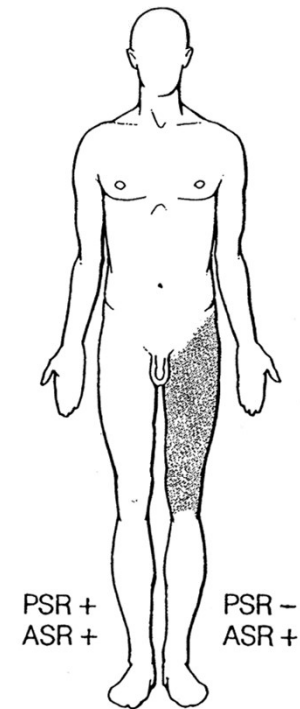
**a** Multiplex-Typ



**b** distal symmetrischer Typ

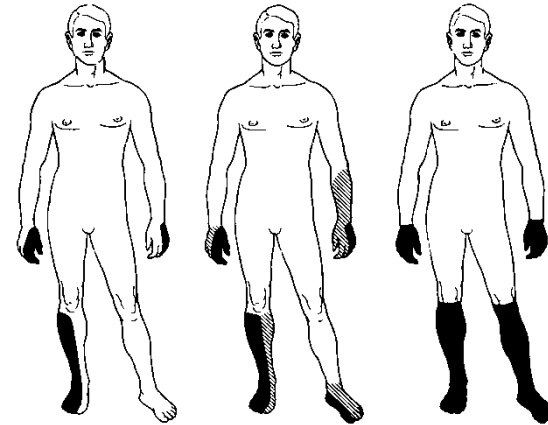


**c** proximale Amyotrophie



## Distribution asymétrique

- Vasculites
- Sarcoidose
- Plexopathie diabétique
- Lèpre
- HNPP (neuropathie héréditaire avec fragilité aux compressions nerveuses)
- Infiltration tumorales
- Formes spécifiques de polyradiculonévrite CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) – MMN, MADSAM
- **Parésies proximales, Parésie < M4, atteinte purement motrice**
- **→ Spécialiste, Electroneurographie, biopsie nerf/muscle et/ou examen génétique**



## Dysautonomies

- Diabétique
  - Alcoolique
  - Guillain-Barré
  - Neuropathies amyloïdes
  - Paranéoplasique
- 
- → à part la neuropathie diabétique et alcoolique un avis neurologique est nécessaire

## **2ème étape: PNP distale symétrique**

### **Vous connaissez votre patient!**

- Diabète
- Abus d'alcool
- Insuffisance rénale chronique
- Médicaments



# Prévalence de la neuropathie diabétique

## Prévalence

- chez 2/3 des patients signes objectives d'une neuropathie
- Mais seulement 15-20% des patients ont des symptômes subjectifs (Dyck et al. Neurology 1993; 43:817)

## Fonction du temps

- À la découverte du diabète 7.5% des patients
- Après 25 ans 50% des patients (Pirart Diabetes Care 1978:168:252)

## Neuropathie végétative

- 16.7% dans une étude de population „community-based“ (Neil HA, Diabet Med 6:20-24, 1989)

Prévalence dépend de l'âge, durée du diabète et du HbA1C (Tesfaye et al. EURODIAB IDDM Complications Study Diabetologia 1996;39: 1377-1384)

# Polyneuropathie diabétique

## Classification 1

- **Polyneuropathie chronique progressive distale symétrique (fréquente)**
  - Polyneuropathie mixte sensitivo-motrice avec atteinte autonome
  - Polyneuropathie des petites fibres (douloureuse)
  - Polyneuropathie des larges fibres (ataxique)
  - Polyneuropathie démyélinisante

# Polyneuropathie diabétique

## Classification 2

### **Polyneuropathie axonale aiguë (rare)**

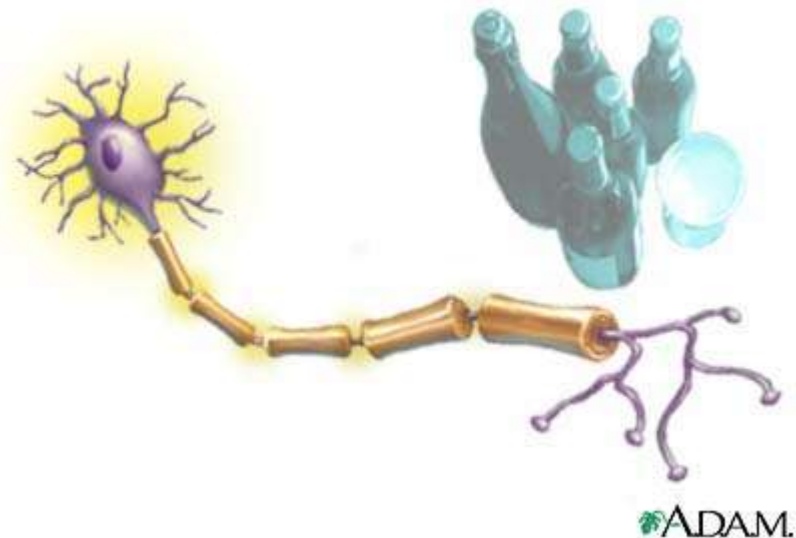
- Douleur, perte de poids mauvaise contrôle du diabète
  - Douleur, perte de poids, bonne contrôle du diabète (névrite de insuline)
  - **Neuropathies focales et multifocales** Neuropathies des nerfs crâniens III et VI
  - Neuropathies focales ( compression du nerf médian et peronéal
  - Radiculoneuropathie troncale
  - Plexopathie diabétique
- **Collaboration avec un neurologue**

# Neuropathie éthylique

12.5% - 48.6% des alcooliques

- Dépendance du dosage ...100g/j pour minimum 3 ans
- Surtout sensitive avec commencement au niveau des jambes, douleurs au niveau des mollets, plut dysésthésies brûlantes, en partie neuropathie autonome (25%)
- Syndrome cérébelleux
- Pathogenèse pas tout à fait claire
  - Toxicité éthylique
  - Carence en thiamine
  - ALDH Polymorphisme
- Prognostic pour des neuropathies légères à modérées assez bon dans les 3-5 ans après abstinence à part des douleurs.

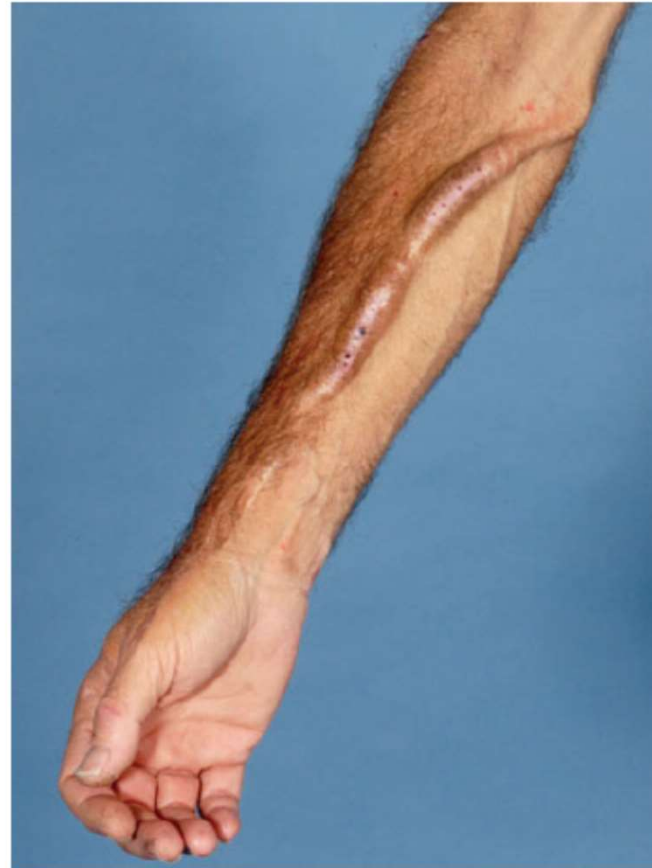
Alcoholic neuropathy is a type of nerve damage brought on by chronic abuse of alcohol



*Medline plus*

# Neuropathie Urémique

- Distale, symétrique sensitivomoteur et axonale
- GFR <12ml/min
- Paresthésies, hyporeflexie, pallhypésthésie, atrophie, faiblesse (→ large fibre)
- Prévalence >50% des patients avec insuffisance rénale terminale (60-100%)
- Mononeuropathies comme complication (→ syndrome du canal carpien, syndrome du nerf cubital)
- Hémodialyse devrait arrêter la progression
- Pathogénèse: pas claire. Parathormone?, hyperkaliémie?



# Polyneuropathies toxiques et médicamenteuses

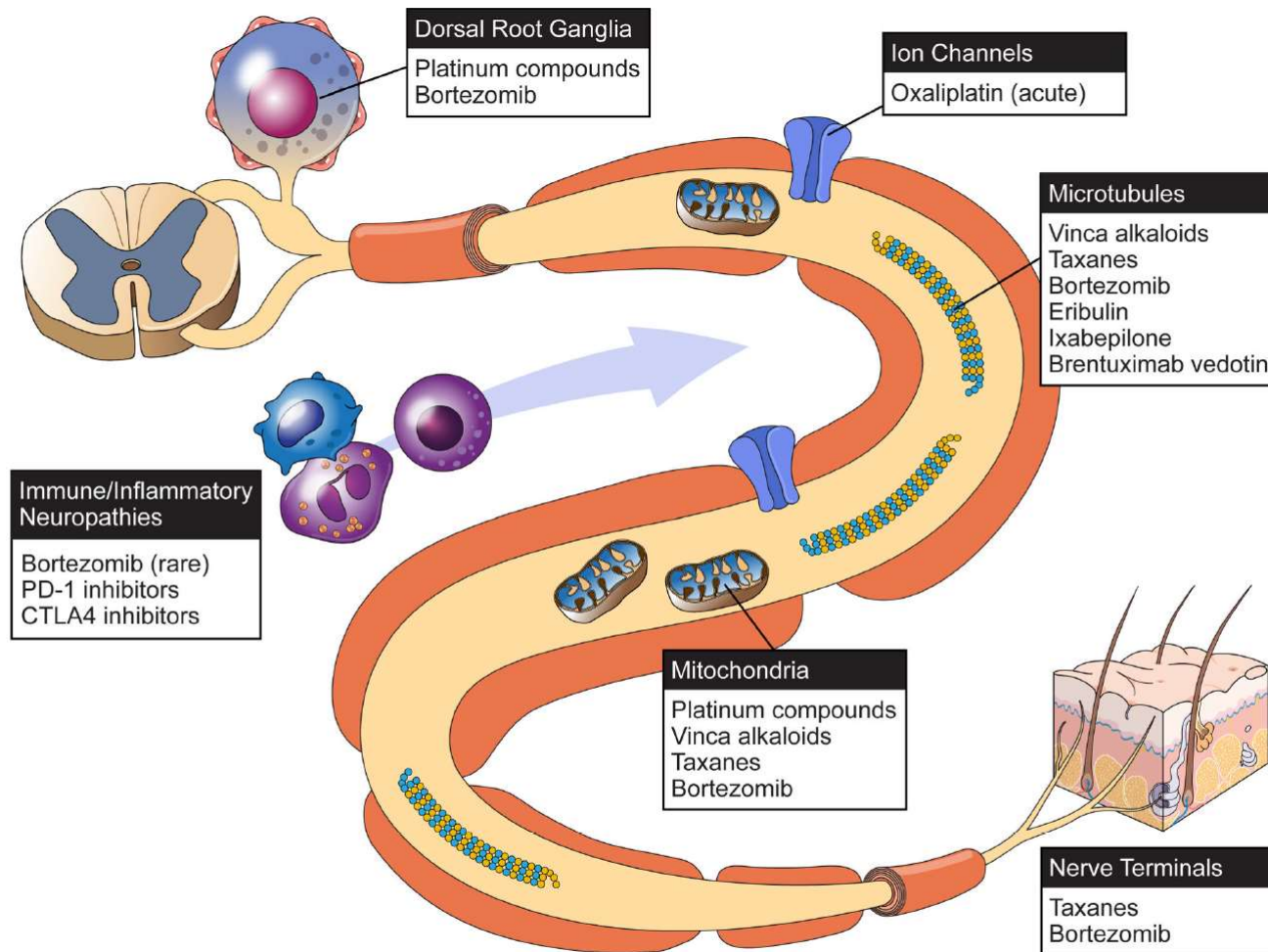
2-4% des cas

**Table 1 Medications Associated with Neuropathy**

<b>Chemotherapeutic Agents</b>	<b>Cardiovascular Agents</b>	<b>Antibiotics</b>	<b>Central Nervous System Agents</b>	<b>Miscellaneous</b>
5-Azacytidine	<b>Amiodarone</b>	<b>Nucleoside analogs</b>	Amitriptyline	Allopurinol
5-Fluorouracil	Enalapril	Chloroquine	Phenytoin	Almitrine*
<b>Bortezomib</b>	Hydralazine	Chloramphenicol	Chlorprothixene	Botulinum toxin
<b>Cisplatin</b>	Statins	Clioquinil	Gangliosides*	Cimetidine
Cytarabine (high dose)	<b>Perhexiline*</b>	<b>Dapsone</b>	Glutethimide*	Clofibrate
Etoposide (VP-16)	Propafenone	Ethambutol (optic)	Lithium	<b>Colchicine</b>
Gemcitabine		Fluoroquinolones	<b>Nitrous oxide</b>	Cyclosporin A
Hexamethylmelamine		Griseofulvin	Phenelzine	<b>Dichloroacetate*</b>
Ifosphamide		Isoniazid		<b>Disulfiram</b>
Misonidazole		Mefloquine		Etretinate
<b>Oxaliplatin</b>		<b>Metronidazole</b>		<b>Gold salts</b>
<b>Suramin*</b>		<b>Nitrofurantoin</b>		Infliximab
<b>Taxoids</b>		<b>Podophyllin resin</b>		Interferons $\alpha$ -2A, 2B
Teniposide (VM-26)		Sulfonamides		Leflunomide
<b>Thalidomide</b>				<b>Penicillamine</b>
<b>Vinca alkaloids</b>				<b>Pyridoxine abuse</b>
				Sulphasalazine
				<b>Tacrolimus (FK506)</b>
				Zimeldine*

Bold text indicates more common, more important, or better-established neuropathy link.  
 \*Not currently FDA approved or unavailable in the United States.

<b>TABLEAU 1</b>		<b>Agents de chimiothérapie les plus couramment impliqués dans les polyneuropathies</b>		
	Type	Symptômes cliniques	Physiopathologie	Pronostic
<b>Dérivés du platine</b>				
<b>Cisplatine</b>	Fibres larges, sensoriel	Engourdissement, perte de sensibilité et proprioception	Ganglions de la racine dorsale	Aggravation postdiscontinuation, potentiellement réversible
<b>Oxaliplatine</b>	Fibres larges, sensoriel	Allodynies oropharyngées, hypersensibilité au froid, paresthésies post-perfusion, paresthésies chroniques	Ganglions de la racine dorsale, canaux à ions sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aigu: disparaît en quelques heures</li> <li>• Chronique: réversible après plusieurs mois</li> </ul>
<b>Taxanes</b>				
<b>Paclitaxel</b>	Fibres larges et fines, sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, canaux ioniques	Réversible
<b>Docétaxel</b>	Fibres larges et fines, sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, terminaisons nerveuses	Réversible
<b>Alcaloïdes vinca (vincristine, vindésine, vinblastine)</b>	Fibres fines, autonomiques, nerfs crâniens	Engourdissement, douleur, faiblesse des extenseurs, constipation, vertiges, parésie oculaire, parésie faciale, paralysie des cordes vocales	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, terminaisons nerveuses	Réversible à l'arrêt du traitement
<b>Bortézomib</b>	Douloureux, sensoriel	Paresthésies distales douloureuses	Mitochondries, réticulum endoplasmique	Réversible avec diminution de dose ou à l'arrêt
<b>Thalidomide</b>	Sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, dysrégulations de la vascularisation nerveuse et des neurotrophines	Potentiellement réversible
<b>Suramine</b>	Sensorimoteur, démyélinisation subaiguë	Paresthésies distales douloureuses	Ganglions de la racine dorsale	Réversible à l'arrêt du traitement



3583048-1

**Figure 1.**  
Neurotoxic chemotherapeutic agents target multiple aspects of the sensory peripheral nerve.



# Polyneuropathies Toxiques

## Zyvoxid (Linezolid)

- Classe des antibiotiques synthétiques: oxazolidinones
- Efficace pour des germes résistantes au methicilline et vancomycine gram positives
- Traitement > 28 jours: Polyneuropathies et neuropathies du nerf optique (Postmarketing Experience)
- Mécanisme: Inhibition de la synthèse des protéines par les mitochondries
- Prognostic: amélioration partielle

## 3ème étape: Vous cherchez une maladie systémique

- Hématologique (formule sanguine, immunofixation)
- Rhumatologique/inflammatoire (VS)
- Tolérance à la glucose (test d'intolérance au sucre)
- TSH, T3, T4
- Néphropathie/Hépatopathie
- Vitamine B12

# Patiente envoyé du Jura

Femme de 69 ans  
Suspicion d'un syndrome métabolique.

Depuis 4 ans douleurs brûlantes des pieds et mollets, surtout la nuit.

Hypesthésie en chaussettes au dessous des genoux.

Chutes fréquentes

Incontinence urinaire

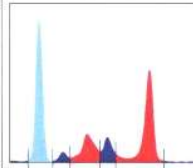

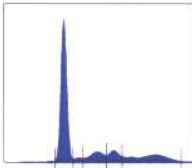
Polyneuropathie distale sensitive avec dysautonomie

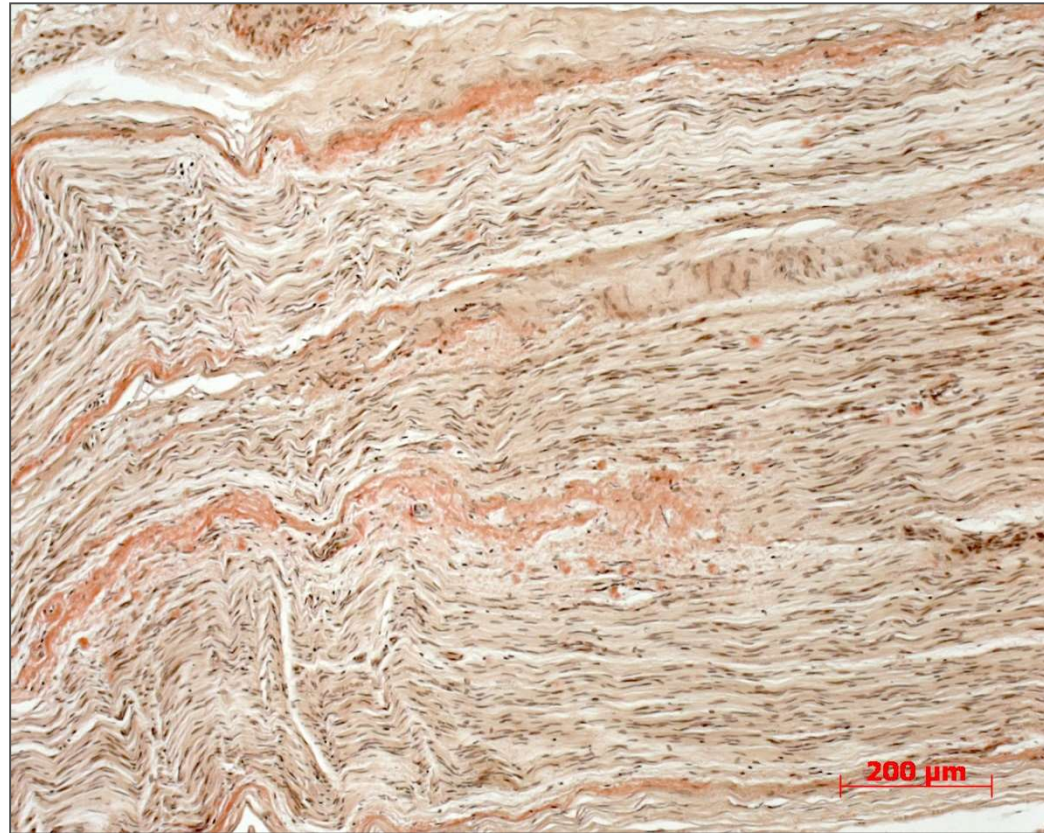
ENG: PNP démyélinisante avec atteinte axonale secondaire.

Nr. PR000043 / 13.04.07

Entnahme 13.04.07 11:06

PROTEIN /

13.04.2007		13.04.2007		Serum	
					
74.0				<b>Analyse</b>	<b>Referenz/Einheit</b>
30.6	41.3% -			<b>Totalprotein</b>	62-80g/l
2.4	3.2%			<b>Albumin</b>	34.7-56.0g/l 56.0-70.0%
10.8+	14.6% +			<b>Alpha-1</b>	1.0-2.9g/l 1.6-3.6%
6.3	8.5%			<b>Alpha-2</b>	5.0-10.4g/l 8.0-13.0%
24.1+	32.6% +			<b>Beta</b>	5.0-11.2g/l 8.0-14.0%
<b>IgG Lambda</b>				<b>Gamma</b>	6.2-14.4g/l 10.0-18.0%
19.90				<b>Monoklonale Komponente</b>	
				<b>M Gradient</b>	g/l
0.95				<b>IgA</b>	0.70-3.80g/l
36.40 +				<b>IgG</b>	6.50-15.00g/l
0.48 -				<b>IgM</b>	0.50-2.60g/l
		keine Ang.		<b>Urin</b>	
		ka		<b>Urinvolumen</b>	~2000ml
			2.11 -	<b>Kreatinin</b>	7.00-18.00mmol/l
		0.94 +	445.0 +	<b>Totalprotein</b>	<0.07g/l <11mg/mmol
				<b>Monoklonale Komponente</b>	
				<b>Kappa</b>	<2mg/l <0.23mg/mmol
				<b>Lambda</b>	<2mg/l <0.23mg/mmol



Biopsie de la branche superficielle du nerf péronier :

-Dépot d'amyloïde des chaînes légères type lambda endoneural, perineural et dans les vaisseaux.

-Neuropathie axonale avancée

→ **Myélome multiple, IgG Lambda, Stade 1a et amylose généralisée**

# Gamopathies monoclonales et Polyneuropathies

- 10 % des patients avec une PNP ont une protéine monoclonale (1% de la population – **mais >10% des patients > 70)**)
- MGUS = Monoclonal Gammopathy of unknown significance (M-protein <30g/l, population des cellules plasma clonales < 10%)
- 1%/année transformations en malignom
- En cas de PNP: IgM (60%) → neuropathie anti-MAG , IgG (30%), IgA (10%) – autrement IgG plus fréquent
- PNP avec amylose avec dysautonomie → mauvais pronostic
- → importance de l'Immunofixation et électrophorèse chez les patients avec PNP

# Maladies rhumatologiques

Patient de 83 ans

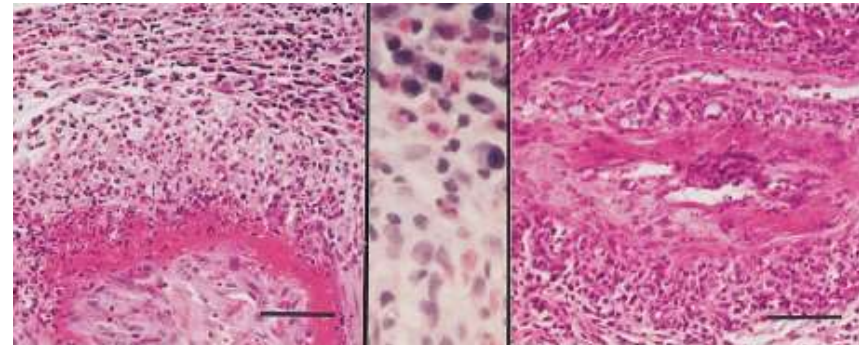
Toux sèche, fatigue

Mononeuropathie multiplex (n.péronier G,  
n.cubital D)

VS = 67 et éosinophilie

**Biopsie neuromusculaire:**

Syndrome de Churg-Strauss ANCA  
positive



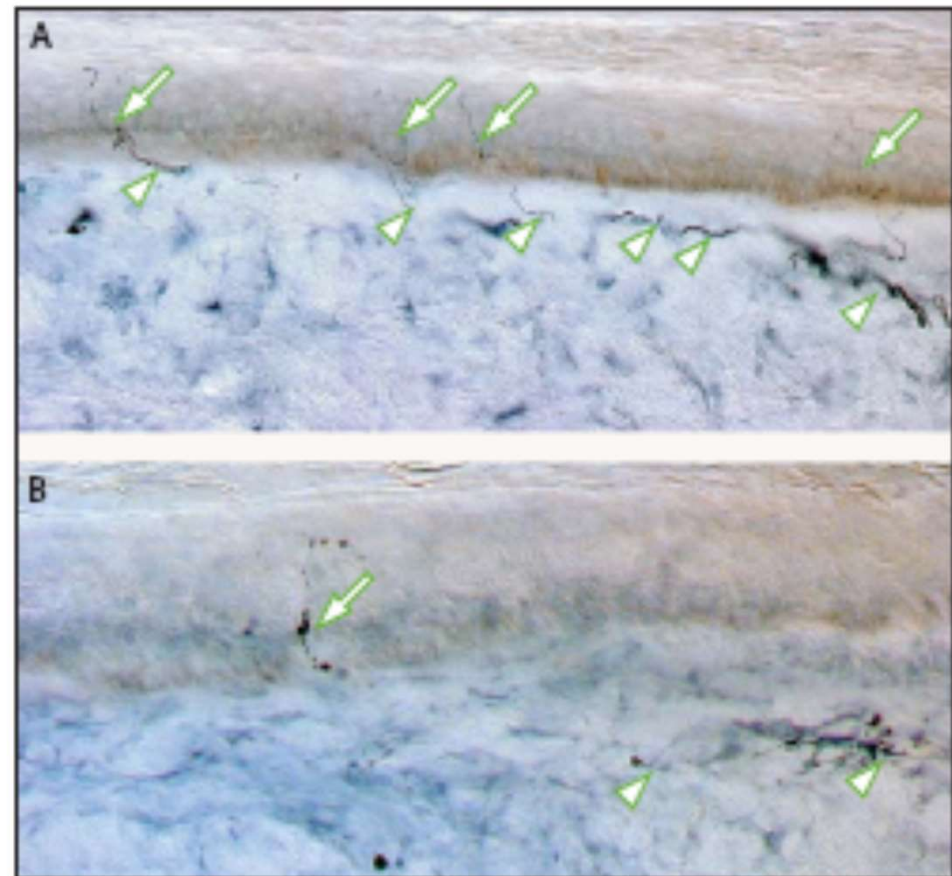
*Hattori et al Brain 1999*

57% avec une arthrite rhumatoïde ont une  
electroneurographie compatible avec une  
PNP.

# Test tolérance glucose

Littérature neurologique →  
PNP (surtout small fibre) est  
associée avec une tolérance à  
la glucose pathologique

*Russel J, Feldman EL. Muscle Nerve 2001*  
*Polydefkis M et al. JAMA 2003*  
*Smith AG et al. Diabetes Care 2006*  
*Dyck PJ et al. Muscle Nerve 2007*  
*Hoffmann-Snyder Arch Neurol 2006*



*Sommer, Lauria et al. Lancet 2007*

# Hypothyroïdie

- Très rare (50-60% des hypothyroïdies non traitées)
- Ataxie sensible, hypésthésie, paresthésies, crampes
- ROT achilléens réduits
- Myopathie souvent présente



## Carence en Vitamine B12

- PNP isolée existe mais est rare (dépend de la population étudiée)
- Combinaison avec myélopathie, dépression, syndrome démentiel
- 30% des patients n'ont pas une macrocytose
- Signe d'une PNP combiné avec des signes pyramidales (hyperreflexie, Babinski positive)
- Membres supérieures aussi atteints, début plus rapide

**Table 1. Clinical Features of Cbl-Deficiency PN and CSPN Patients**

	Patient Groups		P Value
	Cbl-Deficiency PN (n = 27)	CSPN (n = 70)	
Sex, No. (%) M/F	19 (70)/8 (30)	40 (57)/30 (43)	.23
Age, mean (range), y	66.8 (34-87)	64.9 (40-94)	.526
Duration of symptoms, mean (range), mo	43.8 (1-180)	69.2 (10-240)	.04
Sudden onset of symptoms, No. (%)	8 (30)	0	<.001
Onset of symptoms in hands first or simultaneously in hands and feet, No. (%)	6 (22)	1 (1)	<.001
Hands and feet both involved, No. (%)	21 (78)	30 (43)	.002
Lower extremity weakness, No. (%)	4 (15)	32 (46)	.005
Numbness, No. (%)	24 (89)	53 (76)	.15
Pain, No. (%)	11 (41)	50 (71)	.005
Sensory score, median (range)	22 (12-27)	22 (15-28)	.94
Abnormal vibration or proprioception, No. (%)	22 (81)	61 (87)	.43
Abnormal pinprick sensation, No. (%)	24 (89)	59 (84)	.60
Brisk stretch reflexes present, No. (%)	3 (11)	7 (10)	.86
Brisk knee/decreased ankle stretch reflex, %	2 (7)	3 (4)	.50
Patients showing objective improvement, No. (%)	2/21 (10)	0/38	.053
Patients showing objective progression, No. (%)	2/21 (10)	12/38 (32)	.057*

Abbreviations: Cbl, cobalamin; CSPN, cryptogenic sensory/sensorimotor PN; PN, polyneuropathy.

\*In a multivariate analysis adjusting for age and duration of neuropathy,  $P = .02$ .

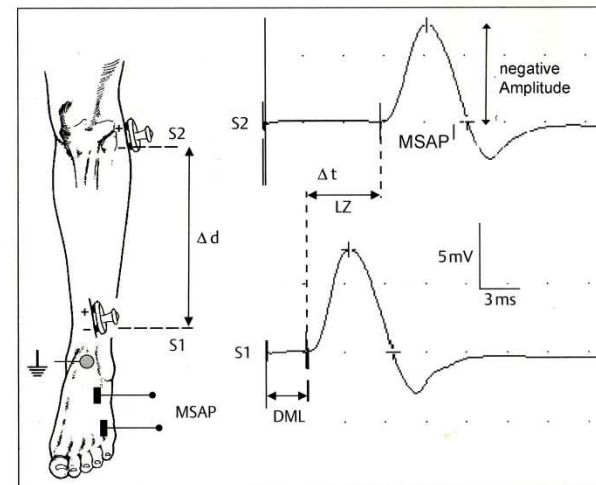
## 4eme étape: ENMG?

*Est-ce que c'est une polyneuropathie?*

**axonale vs. demyélinisante**

étiologie

## Elektroneurographie ENG



Son principe est de délivrer une stimulation électrique à un nerf en divers points de son trajet et d'analyser les réponses induites dans l'un des muscles de son territoire



**TABLE 1** Demographic, predictor, and outcome variables for the complete sample

Variable (number of subjects)	Mean (SD), median (IQR), or count (percentage)
Age (162)	59 (14)
Male (162)	79 (48.8%)
Symptom duration in years (150)	Median: 2 (IQR: 1–6)
BMI (158)	30 (8)
Referral source (162)	NM: 86 (53.1%), Non NM-Neurologist: 51 (31.2%), Non-neurologist: 25 (15.6%)
DM/Pre-DM (162)	66 (40.7%)
Connective tissue disease (162)	12 (7.4%)
Asymmetrical distribution (162)	43 (26.5%)
Back/neck pain (162)	71 (43.8%)
Radicular quality (distal spread/radiation) (162)	27 (16.7%)
Bariatric surgery history (162)	3 (1.9%)
Family history of PN (162)	9 (5.6%)
Hypothyroidism (162)	22 (13.6%)
Excessive ethanol consumption (162)	13 (8%)
EDX diagnosis (162)	pPN: 23(14.2%), PN+: 29(17.9%), normal: 59 (36.4%), nonPN: 51(31.5%)

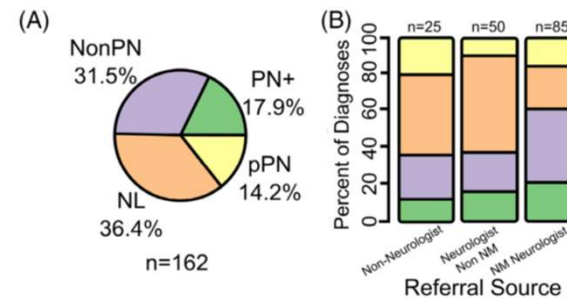
Abbreviations: NM, neuromuscular neurologist; DM, diabetes mellitus.

## Utility of electrodiagnostic studies in patients referred with a diagnosis of polyneuropathy

Matthew R. Ginsberg MD | John A. Morren MD

EDX diagnosis (162)

pPN: 23(14.2%), PN+: 29(17.9%),  
normal: 59 (36.4%), nonPN:  
51(31.5%)





# ENMG - Polyneuropathy

**Table 1 – Neurography is routinely focused on the issues mentioned in the Table.**

Focus of the study	Features	Comments
Pathophysiology	Demyelinating/ axonal	EMG gives additional information indicating axonal loss features and also provides valuable information about reinnervation
Fiber type	Sensory/motor/ autonomic	
Fiber size	Large/small	Small fibers need special methods
Distribution	Symmetric length dependent/ asymmetric non-length dependent/ proximal vs distal	
Severity	Low amplitudes in severe axonal loss	Poor prognosis for significant recovery if significant axonal loss

Stalberg 2016



## 5eme étape: vous pensez à une neuropathie héréditaire

ATCD familiaux

Electrophysiologie aide à aiguiller le test génétique

# Late-onset hereditary axonal neuropathies

[Bennett CL](#), [Lawson VH](#), [Brickell KL](#), [Isaacs K](#), [Seltzer W](#), [Lipe HP](#), [Weiss MD](#), [Carter GT](#), [Flanigan KM](#), [Chance PF](#), [Bird TD](#).

Department of Pediatrics, University of Washington Medical School, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, USA.

Comment in:

[Neurology. 2008 Jul 1;71\(1\):9-10.](#)

## Abstract

**BACKGROUND:** Hereditary motor-sensory neuropathy or the Charcot-Marie-Tooth syndrome is known to represent considerable genetic heterogeneity. Onset is usually in childhood, adolescence, or young adulthood. The objective of this study was to define late-onset forms of the disorder. **METHODS:** A clinical and genetic study of families with uniformly late onset of peripheral neuropathy was performed in a university neurogenetics setting. **RESULTS:** Six families were identified with consistently late onset of a primarily axonal neuropathy. **Median age at symptom onset was 57 years (range 35-85 years) of a mixed motor and sensory neuropathy with electrophysiologic characteristics of an axonal rather than demyelinating condition.** There was a possible association with deafness. Two families showed autosomal dominant inheritance whereas four families had only one affected generation with an excess of males. An extensive mutation screen of nine genes known to cause Charcot-Marie-Tooth was negative. **CONCLUSIONS:** There are late-onset forms of hereditary axonal neuropathies. The genetic causes remain unknown and genetic heterogeneity within this entity is likely.



# Pied creux



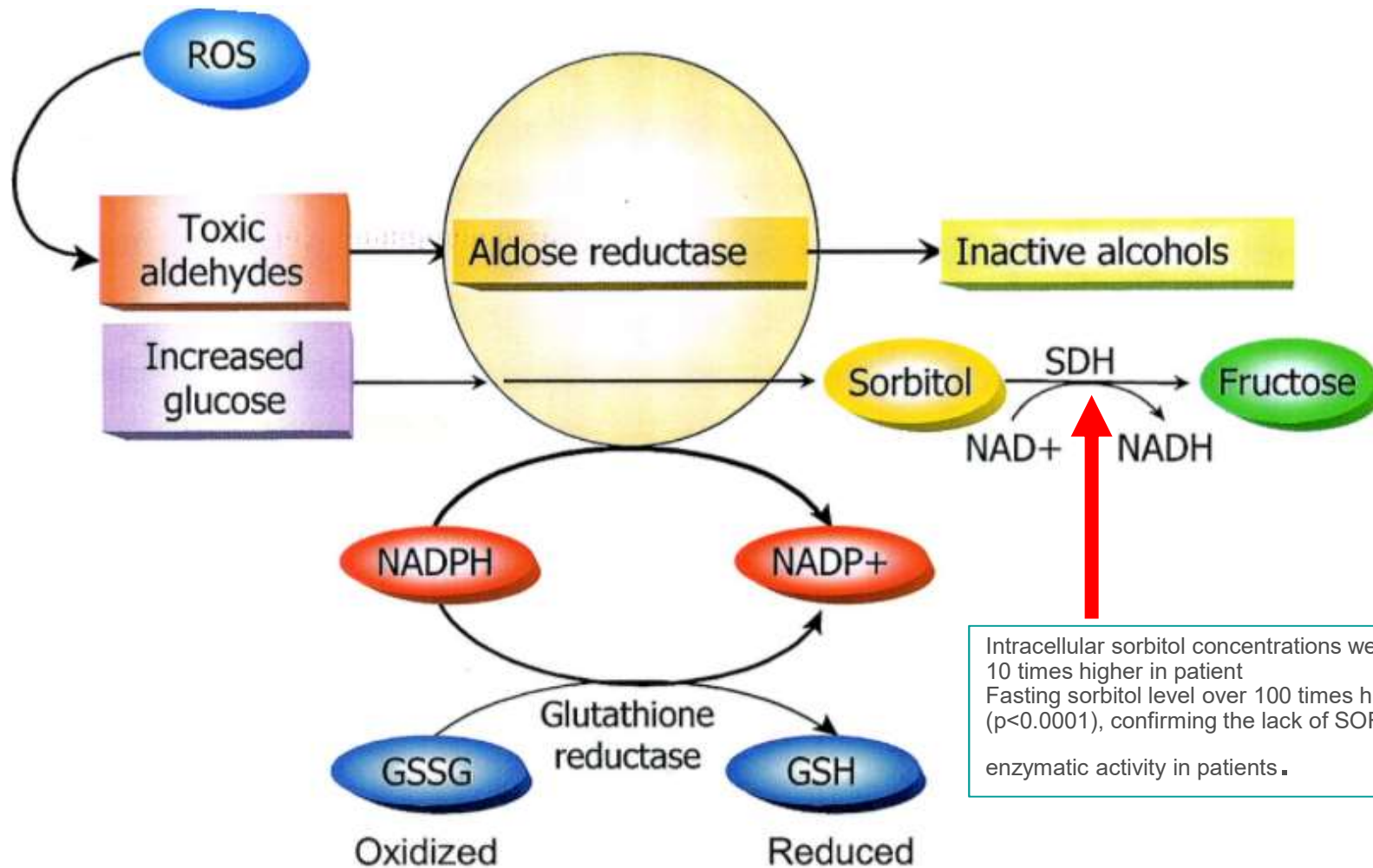
nature genetics

Article | Published: 04 May 2020

## **Biallelic mutations in *SORD* cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes**

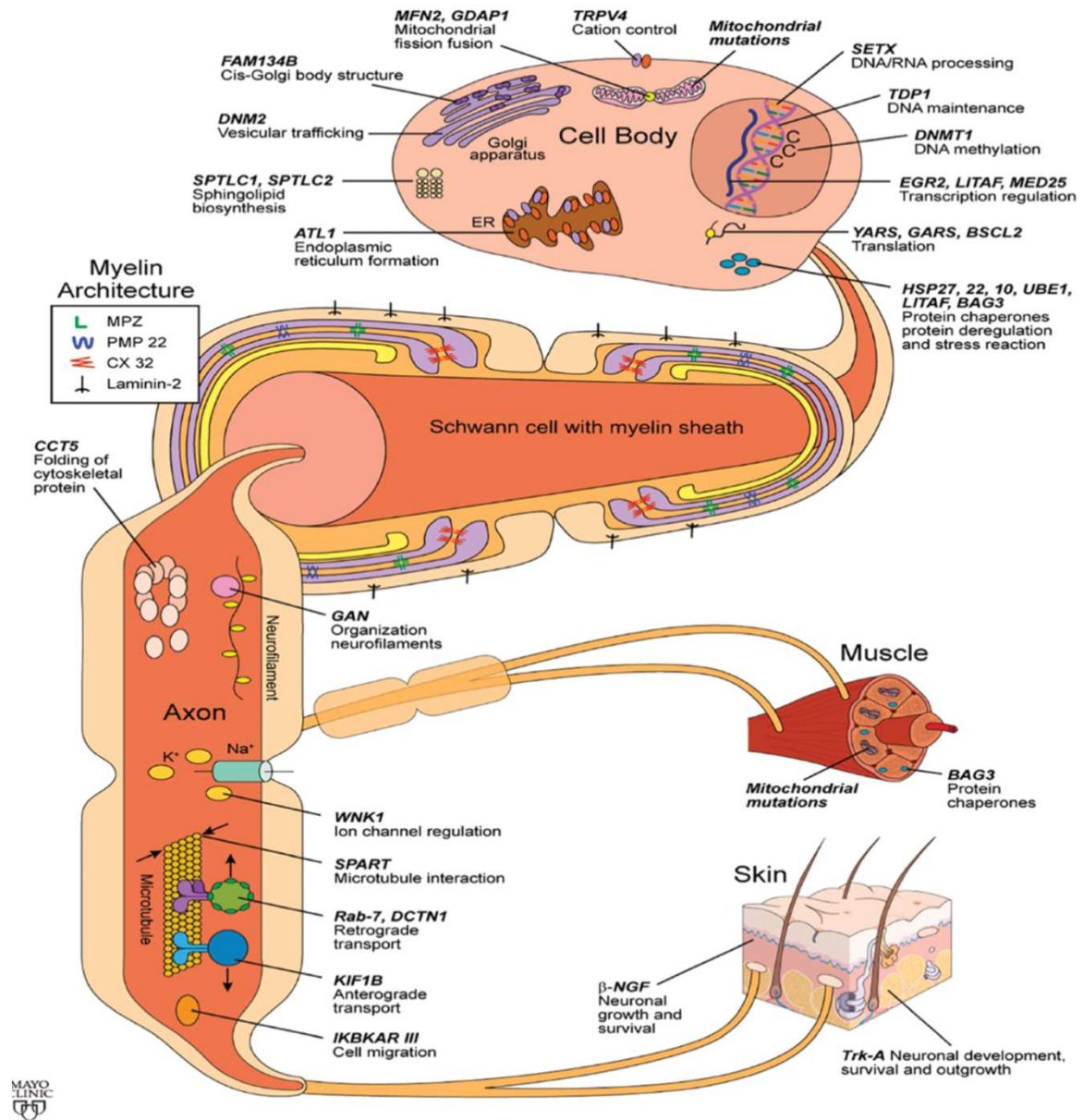
Andrea Cortese , Yi Zhu, [...]Stephan Zuchner 

*Nature Genetics* **52**, 473–481 (2020) | [Cite this article](#)



Intracellular sorbitol concentrations were over 10 times higher in patient  
 Fasting sorbitol level over 100 times higher ( $p < 0.0001$ ), confirming the lack of SORD enzymatic activity in patients.

# PNP héréditaires





## 6eme étape la plus value du neurologue

- Tests de laboratoire sophistiqués
- PL
- Biopsie neuromusculaire
- Biopsie de peau

Anticorps  
Anti-Gangliosides  
Anti-GM1, - GM2, GQ1b,  
GD1a etc

Serologie rhumatologique  
RF, ANCA, SS-A, SS-B

Anticorps-Anti-Gliadine

Anticorps  
paranéoplasiques  
ANNA:  
Anti-Hu, -Yo, -Ri, CV2, Ma

Anti-MAG

## Neuropathie subaigue

- Patiente de 67 ans
- Hospitalisée pour des lombalgies irradiant dans les mollets et des paresthésies dans les jambes et une instabilité à la marche, dysesthésies des deux premier doigts de la main gauche depuis 2 mois
- ATCD: HTA, dyslipidémie, tabagisme actif, insuffisance artérielle des membres inférieurs de stade IIa

## Examen neurologique

Paralysie périphérique faciale droite (ancienne depuis 20 ans), Reflexe bicipital diminué à gauche, rotulien faible à droite, absent à gauche, achilléens absents ddc. RCP en flexion ddc. Faiblesse de la flexion du bras gauche M4-5, flexion de la hanche 5- de prédominance droite et du extenseur du gros orteil à droite. Hypoesthésie du pouce et de l'index gauche et de tout le membre inférieur droit. Paresthésie des membres inférieurs 4-5/8, Dismétrie dans l'épreuve talon-genou ddc. Romberg: danse de tendons, Marche sur un fil difficile

→ **Polyradiculoneuropathie avec ataxie**



## Examens complémentaires

ENMG: neuropathie axonales sensibles (potentiels sensitifs abaissés) et signes indirectes d'une démyélinisation proximale (nerf péronier et tibial)

IRM cervico-dorso-lombaire: non contributif

PL: 5 Lc, 1486 mg/l protéines (150-450mg/l), bandes oligoclonales

Serum: gammopathie monoclonale IgA kappa

Biopsie de la moelle osseuse: Myélome multiple à IgA Kappa avec plasmocytose médullaire à 15% indolent

Traitement avec Immunoglobulines → sans amélioration

# Film

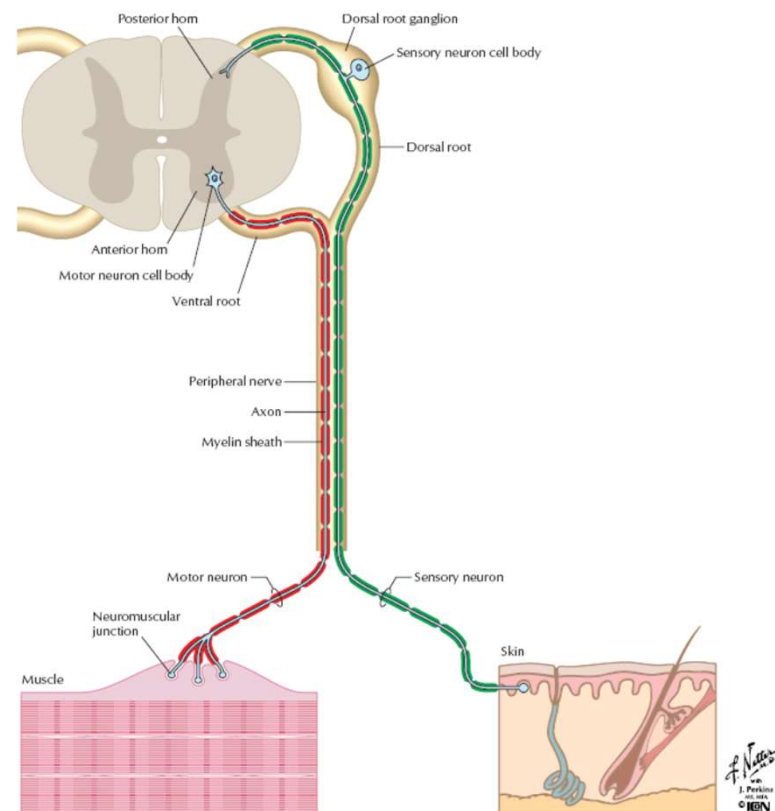
**A** In a patient with a clinically pure sensory neuropathy a diagnosis of SNN is considered as possible if score >6.5

	Yes	Points
a—Ataxia in the lower or upper limbs at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+3.1
b—Asymmetrical distribution of sensory loss at onset or full development	<input type="checkbox"/>	+1.7
c—Sensory loss not restricted to the lower limbs at full development	<input type="checkbox"/>	+2.0
d—At least 1 SAP absent or 3 SAP <30% of the lower limit of normal in the upper limbs, not explained by entrapment neuropathy	<input type="checkbox"/>	+2.8
e—Less than two nerves with abnormal motor nerve conduction studies in the lower limbs	<input type="checkbox"/>	+3.1
If >6.5, a diagnosis of SNN is possible	<b>Total</b>	

**B** A diagnosis of SNN is probable if the patient's score is >6.5 and if:

1. The initial workup does not show biological perturbations or ENMG findings excluding SNN and
2. The patient has one of the following disorders: onconeural antibodies or a cancer within 5 years (Graus *et al.*, 2004), cisplatin treatment, Sjögren's syndrome (Vitali *et al.*, 2002).
3. Or MRI shows high signal in the posterior column of the spinal cord

## Ganglionopathie?



## Cause d'une ganglionopathie

Toxique (chimiothérapie)

Infectieux (VIH)

Autoimmun (Sjogren)

Paranéoplasique

## Labo: Anticorps Anti-Hu positif

Antibody	Antigen	Tumor	Neurologic syndromes
ANNA-1 (anti-Hu)	HuD, HuC, Hel-N1	SCLC, neuroblastoma	Encephalomyelitis, sensory neuropathy, autonomic and sensorimotor neuropathy, cerebellar degeneration
Anti-PCA-1 (anti-Yo) Anti-CRMP-5 (anti-CV2)	CDR34 and CDR62 CRMP-5	Ovarian or breast cancer SCLC or thymoma	Cerebellar degeneration Encephalomyelitis, chorea, sensory neuropathy, optic neuropathy
Anti-amphiphysin	Amphiphysin	SCLC or breast cancer	Encephalomyelitis, stiff-person syndrome, neuropathy
ANNA-2 (anti-Ri)	Nova	Breast or lung cancer	Ataxia with or without opsoclonus-myoclonus
Anti-Ma1	Ma1	Lung or breast cancer	Brainstem encephalitis, cerebellar degeneration
Anti-Ma2	Ma2	Testicular cancer	Limbic or brainstem encephalitis
Anti-Tr	Unknown	Hodgkin's lymphoma	Cerebellar degeneration
Anti-Zic4	Zic proteins	SCLC	Cerebellar degeneration
ANNA-3	Unknown	SCLC	Encephalomyelitis
Anti-PCA-2	Unknown	SCLC	Encephalomyelitis, cerebellar degeneration
Anti-glial nuclear (AGNA)	Sox-1	SCLC	LEMS
Anti-VGCC (P/Q-type)	Neuronal calcium channels	SCLC	LEMS, cerebellar degeneration
Anti-VGCC (N-type)	Neuronal calcium channels	Lung or breast cancer	Encephalomyelitis, neuropathy
Anti-VGKC	Neuronal potassium channels	Thymoma or SCLC	Limbic encephalitis, neuromyotonia
Anti-mGluR1	Metabotropic glutamate receptor	Hodgkin's lymphoma	Cerebellar degeneration
Anti-NDMAR	NMDA glutamate receptor	Ovarian teratoma	Limbic encephalitis dyskinesia

ANNA, anti-neuronal nuclear antibody; PCA, Purkinje cell antibody; VGCC, voltage-gated calcium channel; VGKC, voltage-gated potassium channel; CRMP, collapsing-response mediator protein. The other antibody designations refer to named protein antigens.

## Recherche d'un cancer

CT-Thorax: adénopathies médiastinales

Histologie: carcinome neuro-endocrine peu différencié

## Catamnèse

Aggravation malgré 2 cures de chimiothérapie, incapacité à la marche, ataxie sévère, globe urinaire

A été retrouvée morte dans son lit dans le home 2 mois après





Syndrome par  
précède dans

Théra  
Traitement  
Immunosu  
Immunom

**Table 1. Paraneoplastic Neurologic Syndrome (PNS)  
in the PNS Euronetwork Database**

Type of PNS	Patients, No. (%) <sup>a</sup> (N= 979)
Central nervous system	
Cerebellar degeneration	238 (24.3)
Limbic encephalitis	98 (10.0)
Paraneoplastic encephalomyelitis	55 (5.6)
Brainstem encephalitis	55 (5.6)
Opsoclonus or myoclonus	23 (2.3)
Motor neuron disease	20 (2.0)
Necrotic myelopathy	3 (0.3)
Stiff person syndrome	6 (0.6)
Peripheral nervous system	
Sensory neuronopathy	238 (24.3)
Acute inflammatory polyradiculopathy	16 (1.6)
Chronic inflammatory polyradiculopathy	13 (1.3)
Dysautonomia	51 (5.2)
Mononeuritis neuropathy	6 (0.6)
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	43 (4.4)
Neuromyotonia	10 (1.0)
Muscle	
Dermatomyositis or polymyositis	14 (1.4)
Necrotic myopathy	2 (0.2)
Other	
Central nervous system	60 (6.1)
Peripheral nervous system included	117 (12.0)
End-plate disorder	23 (2.3)
Cancer-associated retinopathy	4 (0.4)

<sup>a</sup>The data do not sum to 979 because many cases had more than 1 syndrome.

# CANOMAD (Chronic atactic Neuropathie, Ophthalmoparesis, M-Protein, Agglutination and Disialosyl Antibodies)

Patient de 83 ans

Depuis 19 ans Ataxie massive, ptosis à gauche et paralysie faciale gauche.

Gammopathie monoclonale IgM lambda

Anticorps Anti-GD1b, GT1b et GQ1b



## Ponction lombaire

Suspicion de	Manifestation	PL
GBS	PNP de prédominance moteur rapidement progressive	Cellules (<10), protein↑
CIDP	PNP démyelinisante subaigue	Cellules <10, protein↑
Borreliose (Lyme)	Erythema chronicum migrans, polyradiculopathie	Cellules ↑, production IgG intrathécale des anticorps spécifiques
Lymphome et Meningeosis carcinomateuse	Polyradiculoneuropathie, souvent tumeur connu	Cytologie

## Biopsie nerf muscle

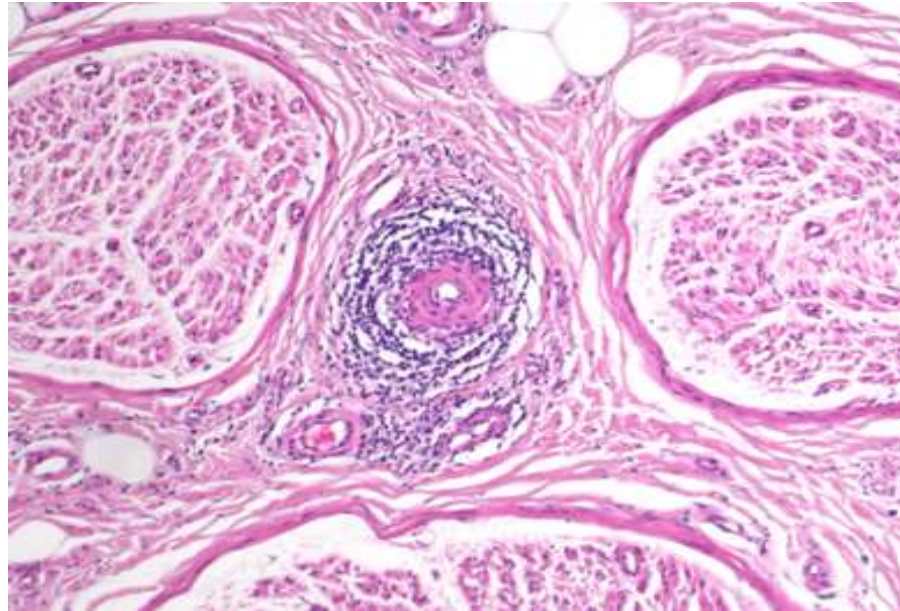


Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly  
A retrospective review of 100 consecutive patients

L. Chia,<sup>1</sup> A. Fernandez,<sup>1</sup> C. Lacroix,<sup>2</sup> D. Adams,<sup>1</sup> V. Planté<sup>1</sup> and G. Said<sup>1</sup>

	Population	Vasculitis	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Neuropathy associated with monoclonal gammopathy	Neuropathy in diabetic patients
Number of patients	100	33	14	11	6
Mean age (years)	72.9	73.2	72.5	75.5	75.7
Sex ratio (M/F)	54/46	13/20	9/5	7/4	4/2
Time from onset to performance of nerve biopsy (years)	3.4	1.5	1.7	3.4	2.5

# Vasculite non systémique



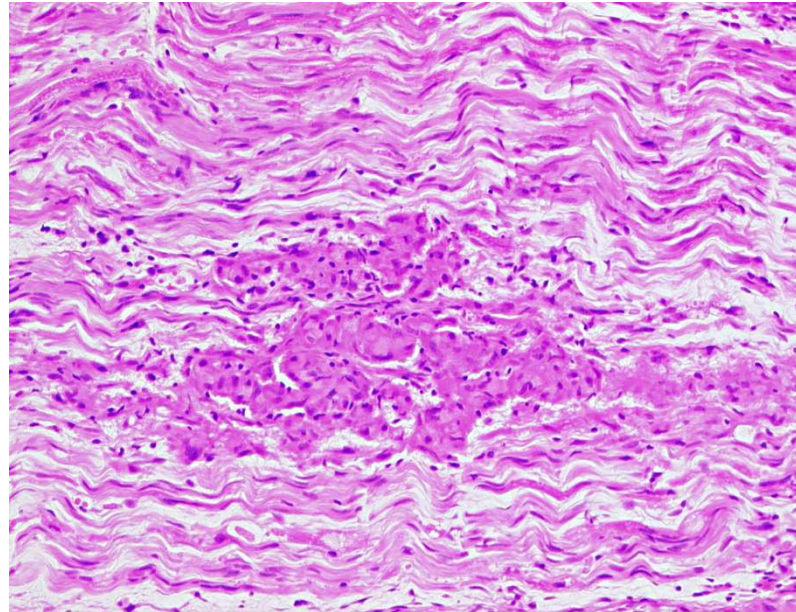
M.Tolnay, Neuropathologie, USB

patient avec hypesthesie en chaussettes et Dig IV et V depuis 6 mois  
EMG: neuropathie axonale.

**Diagnostic:**

**Vasculite non systémique, isolée du nerf périphérique**

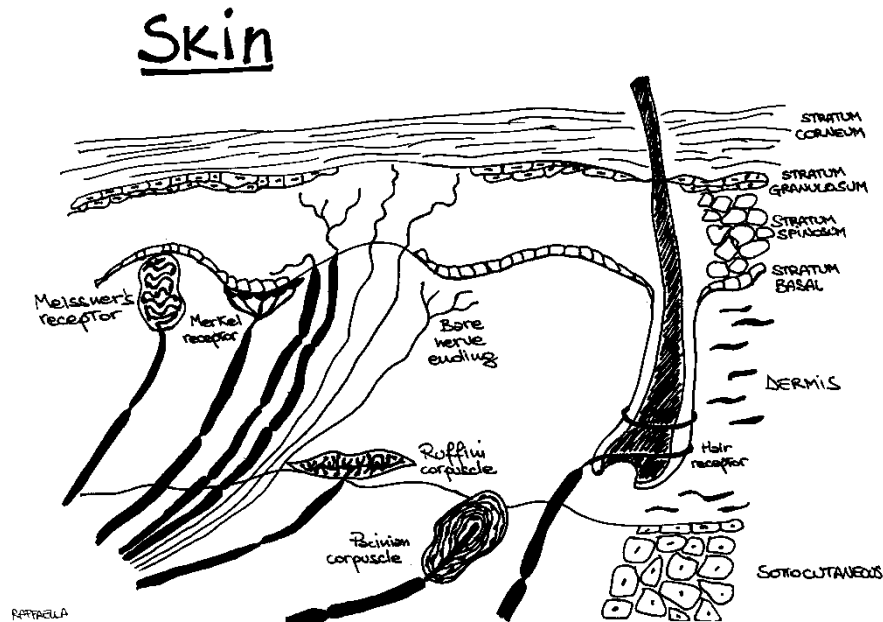
# Neurosarcoidose



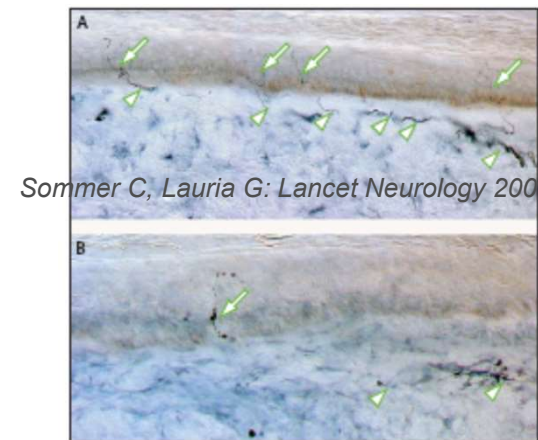
*M. Tolnay, Neuropathologie, Basel*

**Mononeuropathie multiplex sans douleurs chez une patiente de 66 ans  
(n.cubital D, n.médian G, n.péronier D)**

# Biopsie de peau



**Très peu invasif (Epidermis, dermis superficielle et glandes de sudation)**  
**Densité des fibres intraépidermales (IENF density) Morphologie des fibres nerveuses**  
**Sensitivité pour des neuropathies „small fibre“ pures 77 %, Specificité 80%**



Sommer C, Lauria G: Lancet Neurology 2007

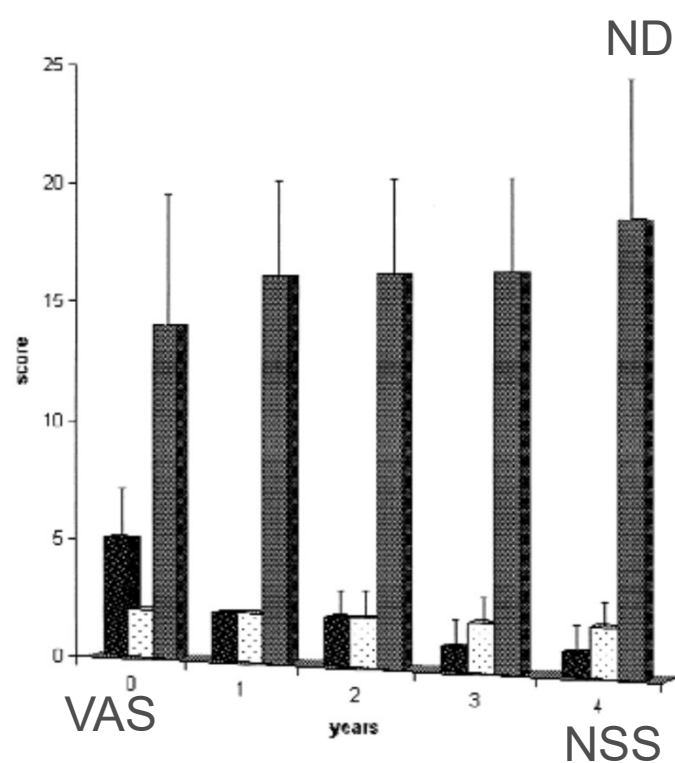




## **7eme étape: il n'y a pas de cause Que dites-vous au patient?**

Prognostic des PNP „idiopathiques“

## Prognostic des PNP idiopathiques



NDS

15-30%

40 Patients

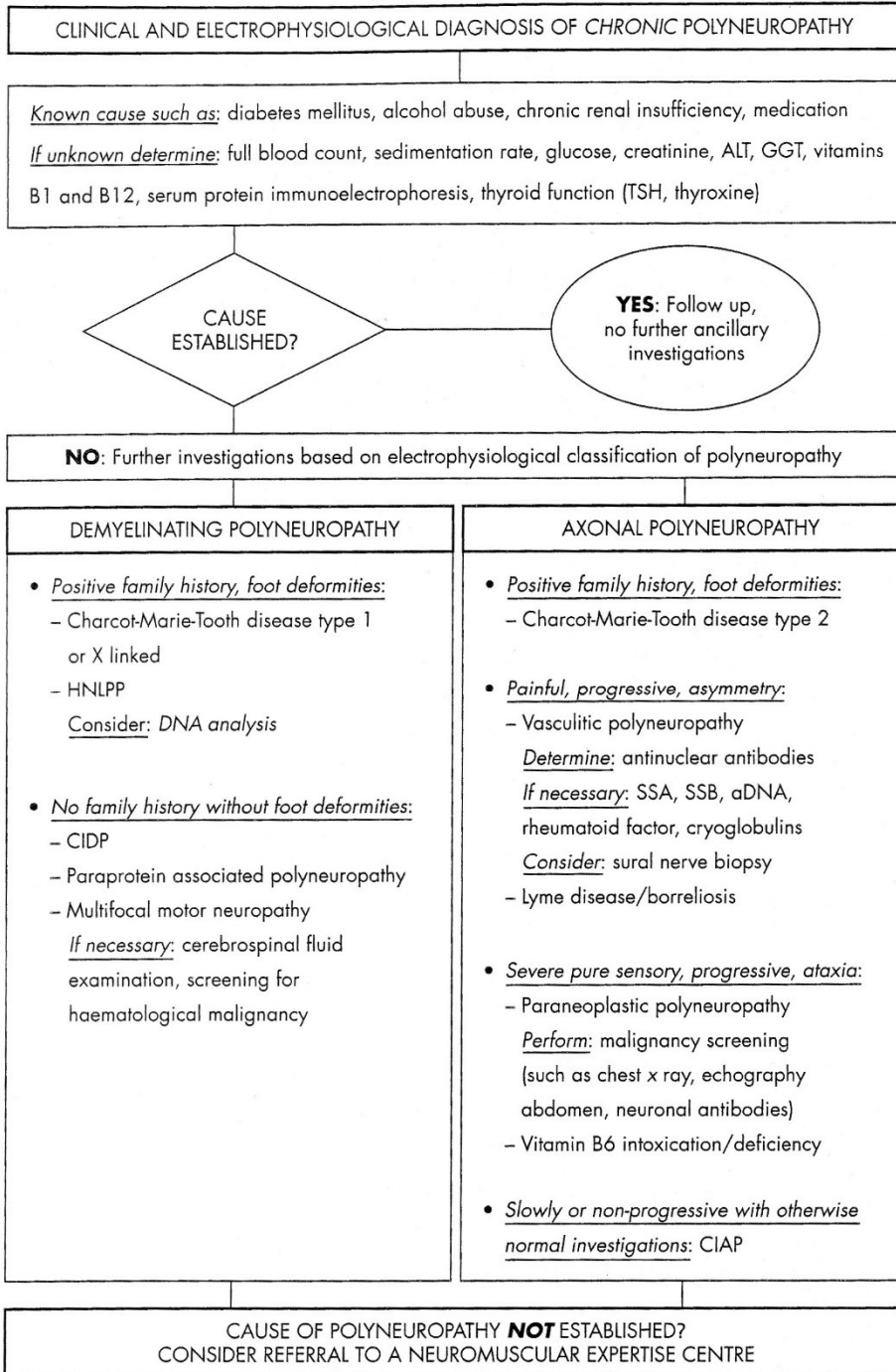
Durée 20.2 mois

Tous les patients marchent encore

Seulement péjoration légère de l'examen neurologique et électrophysiologique

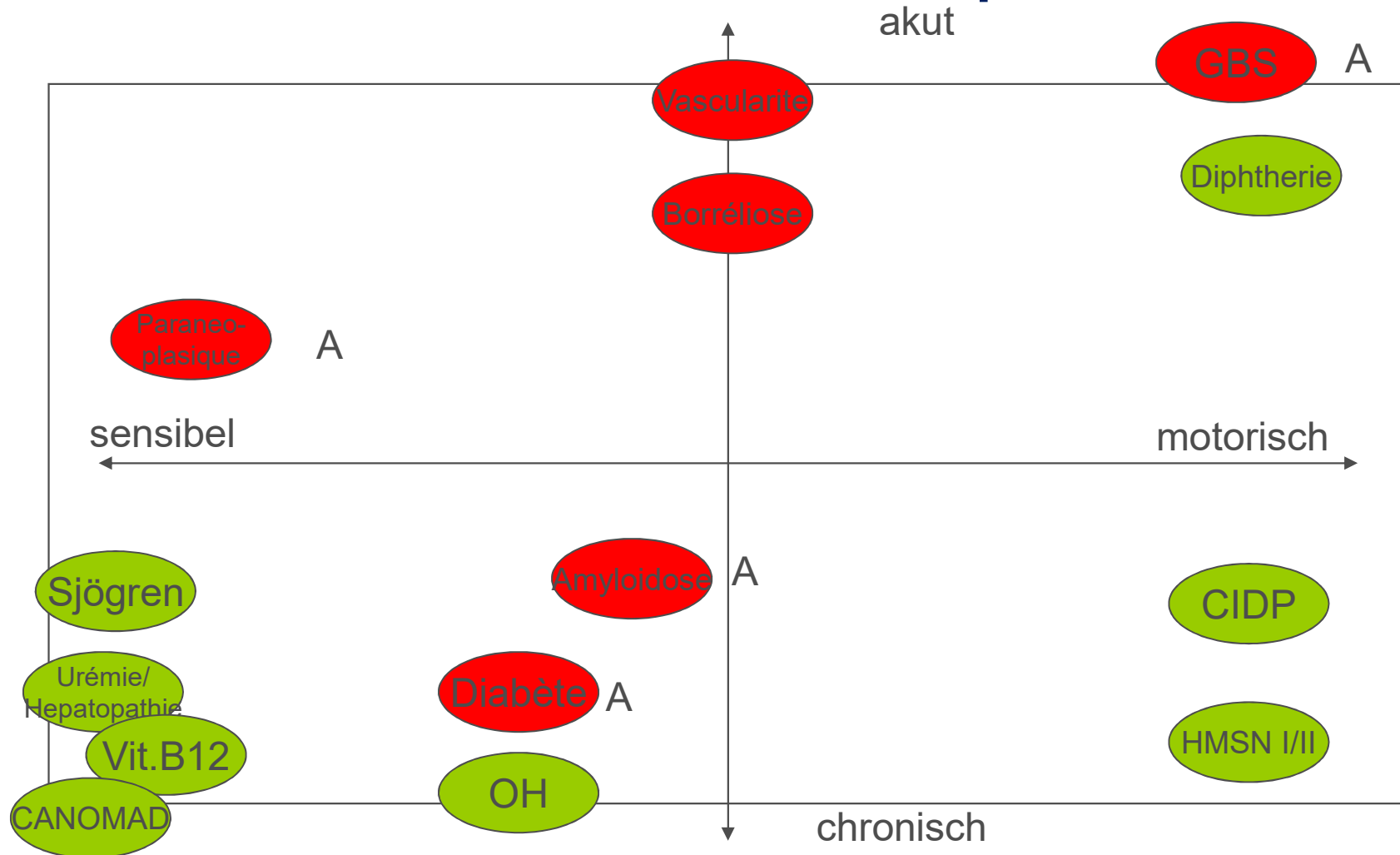


# Algorithme pour PNP Chroniques



Vrancken JNNP 2006

# Classification selon critères cliniques



# Take Home Message

- La polyneuropathie cause des douleurs et des chutes et mérite d'être investigué
- Le médecin traitant peut déjà bien participer à l'évaluation d'une PNP
- Faire attention aux nouveaux médicaments
- Asymétrie, dysautonomie sont des „Red Flags“
- Collaboration avec un neurologue quand la présentation n'est pas symétrique et distale et du à un diabète ou chimiothérapie

