Poliradiculoneuropatia cronică inflamatorie demielinizantă

P.Y.K. Van den Bergh[1], R.D.M. Hadden[2], Pierre Bouche[3], D.R. Cornblath[4], A. Hahn[5], I. Illa[6], C.L. Koski[7], J.-M. Léger[3], E. Nobile-Orazio[8], J. Pollard[9], C. Sommer[10], P.A. van Doorn[11], I.N. van Schaik[12]

[1]Centre de Référence Neuromusculaire, Cliniques universitaires St-Luc, Brussels, Belgium; [2]King's College London School of Medicine, London, UK; [3]Consultation de Pathologie Neuromusculaire, Groupe Hospitalier Pitié Salpetriére, Paris, France; [4]Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; [5]London Health Sciences Centre, London, ON, Canada; [6]Hospital Universitari de la Sta Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [7]University of Maryland, School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [8] University of Milan IRCCS Humanitas Clinical Institute, Italy; [9]University of Sydney, Australia; [10]University of Würzburg, Germany; [11]Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [12]Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Obiective

Scopul este de a revizui ghidul EFNS/PNS pentru managementul poliradiculoneuropatiei cronice inflamatorii demielinizante (PCID) (2005), pe baza noilor dovezi disponibile sau, în situațiile în care acestea nu au fost disponibile, prin consens.

Context

Seturi diferite de criterii de diagnostic pentru PCID au fost concepute dar sensibilitatea și specificitatea lor variază [2]. Pacienții care îndeplinesc criteriile de cercetare ale Academiei Americane de Neurologie [3] au cu siguranță PCID, dar mulți pacienți diagnosticați cu PCID de către clinicieni nu îndeplinesc aceste criterii. Ghidul EFNS/PNS [1] a fost conceput pentru a oferi criterii de diagnostic care să balanseze în mod egal specificitatea, care trebuie să fie mai mare în studiile de cercetare decât în practica clinică, și sensibilitatea, care poate duce la omiterea diagnosticului dacă este fixată la un nivel prea înalt.

De la publicarea primului studiu referitor la tratamentul cu prednison în PCID de către Dyck și colaboratorii săi [4], s-au acumulat din ce în ce mai multe dovezi din studii randomizate care să permită recomandări bazate pe dovezi pentru opțiunile de tratament. Aceste studii au fost subiectul unor revizuiri Cochrane pe care se bazează recomandările noastre.

Strategia de căutare

Am cautat articolele publicate în baza de date MEDLINE și biblioteca Cochrane din august 2004 până în iulie 2009 despre PCID și "diagnostic" sau "tratament" sau "ghid".

Metodele prin care s-a ajuns la consens

Membrii grupului de lucru au formulat enunțuri provizorii despre definiție, diagnostic și tratament. Dovezile și recomandările au fost clasificate conform schemei prestabilite pentru ghidurile EFNS [5]. Atunci când au fost disponibile doar dovezi de clasă IV dar s-a putut ajunge la consens, grupul de lucru a formulat Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)* [5]. Aceste enunțuri au fost revizuite și colectate sub forma unui singur document care, la rândul lui, a fost reevaluat în mod repetat până s-a obținut un consens.

Rezultate

Criteriile de diagnostic pentru PCID

În aproape toate seturile de criterii de diagnostic pentru PCID diagnosticul se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, electrodiagnostice și de laborator, cu excluderea altor afecțiuni care pot mima PCID. În practică, criteriile pentru PCID sunt strâns legate de criteriile pentru detecția demielinizării nervoase periferice. Au fost publicate cel puțin 12 seturi de criterii electrodiagnostice pentru identificarea demielinizării primare și susținerea diagnosticului de PCID (pentru revizuire, vezi [2]). Criteriile EFNS/PNS [1], care au inclus criterii clinice și electrodiagnostice, au propus noi criterii electrofiziologice care au fost utilizate cu succes în studiile clinice ulterioare [6]. În plus, Rajabally și colab. [7] au aplicat criteriile EFNS/PNS la 151 pacienți cu PCID din 4 centre europene și au raportat o sensibilitate de 81% și o specificitate de 96%.

Koksi și colab. au formulat recent un alt set de criterii de diagnostic [8]. Experții au analizat documentele cazurilor, inclusiv perioada de urmărire longitudinală a pacienților diagnosticați cu PCID, excluzându-i pe cei cu paraproteinemii și neuropatie genetică, polineuropatie cronică demielinizantă dobândită (inclusiv cei cu paraproteine) și alte neuropatii cronice. Utilizând arborii de clasificare și regresie au fost stabilite două seturi de criterii: unul care a inclus criterii electrodiagnostice (potențial de acțiune muscular compus înregistrabil la nivelul a peste 75% din nervi și fie latența distală anormală, fie viteza de conducere motorie anormală, fie latența undei F anormală la nivelul a peste 50% din nervi), și unul bazat doar pe criterii clinice (debut sau elemente clinice simetrice, slăbiciune musculară la nivelul celor patru membre și slăbiciune musculară proximală la nivelul a cel puțin un membru). Criteriile de diagnostic au fost validate și s-a dovedit că pot diferenția PCID de sindromul Lewis-Summer, neuropatia motorie multifocală și de alte tipuri de neuropatii cronice. Autorii au raportat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 97%. Deși criteriile formulate de Koski și colab. au avantajul că pot susține diagnosticul de PCID atunci când criteriile electricodiagnostice nu sunt îndeplinite, toate seturile de criterii anterioare au inclus și criterii electrodiagnostice. În consecință, la acest moment, grupul de lucru nu s-a decis dacă să adopte sau nu aceste criterii.

Deși majoritatea pacienților cu PCID au un debut cronic al unei faze progresive sau de recădere de peste 8 săptămâni, există și pacienți care sunt diagnosticați în cele din urmă cu PCID care au debut acut al bolii similar sindromului Guillan-Barré (SGB). Această

modalitate de debut poate să apară la până la 16% din totalul pacienților cu PCID. Un pacient cu debut acut al bolii, considerat inițial sindrom Guillan-Barré, are probabil "PCID cu debut acut" dacă deteriorarea clinică continuă > 2 luni de la debut sau dacă apar ≥ 3 episoade de fluctuații legate de tratament [9]. "PCID cu debut acut" ar trebui suspectat la pacienții diagnosticați cu sindrom Guillan-Barré care au la prezentare predominant semne și simptome senzitive [10]. Diferite tablouri clinice de prezentare au fost asociate cu PCID, cum ar fi afectarea pur motorie sau pur senzitivă, distribuția distală, multifocală sau focală. Grupul de lucru a considerat aceste forme ca fiind atipice. Atât formele tipice de PCID cât și cele atipice, se asociază rar cu demielinizare multifocală a sistemului nervos central, asemănătoare sclerozei multiple [11,12].

Conform rapoartelor de cazuri, numeroase boli au fost asociate cu PCID. Acestea includ: diabetul zaharat, gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată cu IgG sau IgA, gamapatia monoclonală cu IgM fără anticorpi anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG), infecția HIV, hepatita cronică activă, lupusul eritematos sistemic sau alte boli de țesut conjunctiv, sarcoidoza, boala tiroidiană, boala inflamatorie intestinală [13], glomerulonefrita membranoasă [14], transplantul de organe sau de maduvă osoasă [15]. Nu există dovezi suficiente pentru a considera PCID asociată cu aceste boli o entitate diferită de PCID idiopatică.

Tabelul 20.1: Criterii electrofiziologice

I. Definită: cel puțin unul din următoarele

A. Prelungirea latenței motorii distale cu cel puțin 50% peste LSN la nivelul a 2 nervi (excluzând neuropatia de median la nivelul cotului secundară sindromului de tunel carpian), sau
B. Reducerea vitezei de conducere motorie cu cel puțin 30% sub LIN la nivelul a 2 nervi, sau
C. Prelungirea latenței undei F cu cel puțin 30% peste LSN la nivelul a 2 nervi (cel puțin 50% dacă amplitudinea vârfului negativ distal al CMAP este < 80% din LIN), sau
D. Absența undelor F la nivelul a 2 nervi dacă acești nervi au amplitudini ale vârfurilor negative distale ale CMAP cu cel puțin 20% peste LIN + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau
E. Bloc parțial de conducere motorie: o reducere cu cel puțin 50% a amplitudinii vîrfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv, sau
F. Dispersie temporală anormală (creştere cu >30% a duratei între vîrful negativ proximal al CMAP și cel distal) la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau
G. Durata CMAP distal (intervalul între începutul primului vârf negativ și revenirea la linia de bază a ultimului vîrf negativ) crescută la nivelul a cel puțin un nerv (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peronier ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) ** + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv

II. Probabilă

Reducerea cu cel puțin 30% a amplitudinii vârfului negativ proximal al CMAP față de cel distal, excluzând nervul tibial posterior, dacă vârful negativ distal al CMAP este cel puțin 20% din LIN, la nivelul a cel puțin 2 nervi, sau la nivelul unui nerv + cel puțin un alt parametru de demielinizare* la nivelul a cel puțin un alt nerv

III. Posibilă

Ca la ***I*** dar la nivelul unui singur nerv

Pentru a aplica aceste criterii se testează nervii median, ulnar (stimulat sub cot), peronier (stimulat sub capul fibulei) și tibial, de aceeași parte. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile, aceeași nervi se testează și de cealaltă parte,

și/sau nervii ulnar și median sunt stimulați bilateral în axilă și în punctul Erb. Nu se consideră bloc de conducere motorie la nivelul nervului ulnar în regiunea cotului și este necesară o reducere de cel puțin 50% a amplitudinii între punctul Erb și pumn pentru a defini un bloc de conducere probabil. Temperatura ar trebui menținută la cel puțin 33°C la nivelul palmei și 30°C la nivelul maleolei externe *(RBP)*.
* Orice nerv care îndeplinește oricare dintre criteriile (A – G)
** Isose et al., in press [47]
CMAP, potențial de acțiune muscular compus; LSN, limita superioară a normalului; LIN, limita inferioară a normalului

Strategia de evaluare recomandată pentru confirmarea diagnosticului de PCID

Conform consensului de opinie a experților, PCID ar trebui luată în considerare la orice pacient cu poliradiculoneuropatie progresivă, simetrică sau asimetrică, cu evoluție clinică cu recăderi și remisiuni sau progresivă mai mult 2 luni, în special dacă are simptome senzitive pozitive, slăbiciune musculară proximală, areflexie fără atrofii, sau afectare predominantă a sensibilității vibratorii sau mioartrokinetice. Testele electrodiagnostice sunt obligatorii iar principalele trăsături ce sugerează diagnosticul de PCID sunt listate în Tabelul 20.1. Sensibilitatea criteriilor electrodiagnostice pentru nervii motori poate fi îmbunătățită prin: examinarea a mai mult de 4 nervi, stimularea proximală la nivelul membrelor superioare [16,17] și examinarea nervilor senzitivi [18,19]. Potențialele evocate somatosenzitive (PESS) pot fi utile pentru a demonstra conducerea senzitivă proximală anormală, în special în forma senzitivă a PCID [20,21] *(RBP)*. În cazul în care criteriile electrodiagnostice pentru PCID definită nu sunt întrunite inițial, ar trebui luată în considerare repetarea ulterioară a studiului electrofiziologic. Examenul LCR, imagistica prin rezonanță magnetică a rădăcinilor spinale, plexurilor brahiale și lombare cu administrare de gadolinium și testarea răspunsului la imunoterapie cu evaluarea obiectivă a rezultatelor [22] pot fi utile pentru sprijinirea diagnosticului. Biopsia de nerv (de obicei de nerv sural) poate furniza dovezi suplimentare pentru diagnosticul de PCID, dar modificările pozitive nu sunt specifice iar cele negative nu exclud diagnosticul. Nervul ales pentru biopsie trebuie să fie afectat clinic și electrofiziologic (în general este nervul sural, dar ocazional pot fi și nervii: peronier, radial superficial sau gracilis motor). Aspectele care susțin diagnosticul de PCID sunt: demielinizarea asociată cu macrofage, formațiunile în "bulb de ceapă", demielinizarea și într-o mai mică măsură remielinizarea fibrelor nervoase, edemul endoneural, infiltratul endoneural cu celule mononucleare și variațiile între fascicule. Nu există decît dovezi de clasă IV despre aceste aspecte. Ar trebui luate în considerare și alte investigații suplimentare pentru descoperirea posibilelor afecțiuni concomitente (*GPP*, tabelul 20.2).

Tabelul 20.2: Investigații de luat în considerare

Pentru a diagnostica PCID

- Studii electrodiagnostice, incluzând studii pentru conducerea nervoasă senzitivă și motorie, ce pot fi repetate, efectuate bilateral sau pot utiliza stimularea proximală pentru nervii motori
- Examinarea LCR, incluzând celularitate și proteinorahie
- Examen RMN al rădăcinilor spinale, plexului brahial și plexului lombosacrat
- Biopsie de nerv

Pentru a detecta boli concomitente

A. Studii recomandate:

- Detecția paraproteinelor serice și urinare prin imunofixare*
- Glicemie á jeun
- Hemogramă completă
- Teste pentru funcția renală
- Teste pentru funcția hepatică
- Factorul antinuclear
- Teste pentru funcția tiroidiană

B. Studii ce pot fi efectuate dacă există o indicație clinică:

- Screening osos *
- Test de toleranță orală la glucoză
- Serologie pentru Borrelia burgdorferi
- Proteina C reactivă
- Anticorpi antinucleari
- Radiografie pulmonară
- Dozarea enzimei de conversie a angiotensinei
- Ac HIV

Pentru a detecta neuropatii ereditare:

- Examinarea părinților și fraților
- Teste genetice (mai ales duplicarea PMP22 și mutațiile conexinei 32)
- Biopsia de nerv

* ar trebui luată în considerare repetarea acestor teste la pacienții care sunt sau devin neresponsivi la tratament

Tratamentul PCID

Corticosteroizii

Într-un studiu controlat randomizat deschis cu 28 de participanți, prednisonul a fost superior față de lipsa tratamentului [4,23] (Clasă II). Nu s-au remarcat diferențe semnificative între administrarea prednisolonului oral, începând cu o doză de 60mg/zi, pentru o perioadă de șase săptămâni și administrarea unei singure cure de IgIV 2g/kgc [24,25] (Clasă II). În plus, multe studii observaționale raportează un efect benefic al corticosteroizilor, cu excepția formei pur motorii de PCID, unde pot avea un efect dăunător [26,27]. În consecință, o cură de corticosteroizi poate fi luată în considerare la toți pacienții cu dizabilitate importantă (Recomandare de Nivel C). Nu există dovezi sau un consens în legătură cu ce regim de tratament ar trebui administrat: prednison sau prednisolon zilnic sau în zile alternative, sau doze intermitente lunare mari, administrate intravenos sau oral. În general, prednisolonul se administrează în doză de inducere de 60mg/zi (1-1,5mg/kg la copii) și apoi terapia de menținere se obține prin scăderea lentă a dozelor în decurs de luni sau ani [28].

Schimbul plasmatic

Două studii mici randomizate controlate cu design dublu-orb, ce au inclus împreună 47 de pacienți, au arătat că schimbul plasmatic produce beneficii pe termen scurt la două treimi din

pacienți, însă ulterior poate să apară o deteriorare rapidă [29-31] (Clasă I). Schimbul plasmatic poate fi luat în considerare ca tratament inițial, întrucât dizabilitatea neurologică se poate ameliora rapid (Recomandare de Nivel A). Pentru stabilizarea PCID, schimbul plasmatic trebuie combinat cu alte tipuri de tratament. Având în vedere că reacțiile adverse legate de dificultatea accesului venos, utilizarea citratului sau modificările hemodinamice nu sunt rare, mai întâi ar trebui luat în considerare fie tratamentul cu corticosteroizi, fie cel cu IgIV *(RBP)*.

Imunoglobulinele administrate intravenos

O metaanaliză a 4 studii dublu-orb randomizate, cu un număr total de 235 de participanți, a arătat că IgIV 2g/kg produc o ameliorare semnificativă, ce durează 2-6 săptămâni [25,32-36] (Clasă I, Recomandare de Nivel A). Un studiu internațional recent cu 117 pacienți din 33 de țări, a arătat că eficacitatea IgIV (doză de încărcare: 2g/kg administrate fracționat în 2-4 zile, urmată de terapie de menținere: 1g/kg administrate fracționat în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni) s-a menținut timp de 24 de săptămâni și uneori peste 48 de săptămâni, cu o mai bună ameliorare a dizabilității și mai puține recăderi față de placebo [37]. Pentru că efectul IgIV este de scurtă durată, curele trebuie repetate la anumite intervale iar dozele trebuie stabilite individual [28]. Studii încrucișate au arătat ca nu există o diferență semnificativă pe termen scurt între IgIV și schimbul plasmatic [38] sau între IgIV și prednisolon [24], dar numărul de pacienți a fost prea mic pentru a putea stabili echivalențe (Clasă II).

Agenții imunosupresori

Studii controlate și randomizate au fost raportate doar pentru azatioprină și metotrexat. Într-un studiu pe 14 pacienți, azatioprina (2mg/kg) nu a avut un beneficiu atunci când a fost administrată împreună cu prednison timp de 9 luni [39,40], însă studiul a fost probabil prea scurt și doza prea mică pentru a se putea înregistra un beneficiu. La 62 de pacienți tratați cu IgIV sau corticosteroizi, nu s-au observat efecte benefice semnificative ale administrării metotrexatului 15mg/zi timp de 24 de săptămâni, în comparație cu placebo [6]. Agenții imunosupresori (Tabelul 20.3) sunt deseori folosiți împreună cu corticosteroizii pentru a reduce nevoia de IgIV sau schimb plasmatic sau pentru a trata pacienții care nu au răspuns la nici una dintre aceste terapii, însă nu există decât dovezi de clasă IV care să susțină această practică [29,41]. Sunt necesare studii suplimentare de cercetare pentru a putea face vreo recomandare. Până atunci, tratamentul imunosupresor poate fi luat în considerare atunci când răspunsul la corticosteroizi, IgIV sau schimb plasmatic este inadecvat *(RBP)*.

Tabelul 20.3: Medicamente imunosupresoare şi imunomodulatoare raportate a fi benefice în PCID (Clasă IV [28,40])
Alemtuzemab
Azatioprină
Ciclofosfamidă
Ciclosporină
Etanercept
Interferon – α

Interferon – β1a
Micofenolat mofetil
Metotrexat
Rituximab
Transplantul de celule stem (hematopoetic)

Interferonii

Un studiu încrucisat cu *interferon beta 1a* administrat pe o perioadă de 12 săptămâni, nu a demonstrat un beneficiu semnificativ [41], însă studiul a inclus doar 10 pacienți. Într-un studiu mai recent, non-randomizat deschis, cu *interferon beta* 30μg administrat intramuscular săptămânal, 7 din 20 de pacienți tratați au avut o ameliorare clinică, 10 au rămas stabili, iar 3 s-au agravat [42]. Un studiu deschis cu *interferon alfa* a arătat un beneficiu la 9 din 14 pacienți rezistenți la alte tratamente [43] și au existat, de asemenea, și alte rapoarte favorabile mai mici referitoare la acest tratament. În absența dovezilor, tratamentul cu interferon poate fi luat în considerare atunci când răspunsul la corticosteroizi, IgIV sau schimb plasmatic este inadecvat *(RBP).*

Managementul inițial (*RBP*)

Pacienții cu simptome foarte ușoare, care nu interferă sau interferă foarte puțin cu activitățile zilnice, pot fi doar monitorizați, fără a li se administra un tratament. Tratamentul cu corticosteroizi sau IgIV ar trebui recomandat pacienților cu dizabilitate moderată sau severă. Schimbul plasmatic este la fel de eficient, dar poate fi mai puțin bine tolerat. Prima opțiune terapeutică este frecvent tratamentul cu IgIV, deoarece poate produce o ameliorare rapidă a simptomatologiei. În mod obișnuit, prima doză de IgIV este de 2g/kg (administrate pe parcursul a 2-5 zile consecutive). Existența contraindicațiilor la corticosteroizi va înclina balanța către administrarea de IgIV și vice versa. Pentru forma pur motorie a PCID, IgIV ar trebui să fie prima opțiune, iar dacă totuși sunt administrați corticosteroizii, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru a sesiza o eventuală deteriorare.

Terapia pacienților cu PCID se bazează pe o evaluare individualizată a răspunsului la tratament. Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu corticosteroizi, este necesară o perioadă de tratament de 12 săptămâni, cu doza de inițiere, înainte de a decide dacă există vreun beneficiu sau nu. Dacă există un răspuns poate fi luată în considerare scăderea lentă a dozelor până la o doză mică de menținere pentru o perioadă de 1-2 ani și ulterior oprirea tratamentului. Pentru pacienții la care tratamentul se începe cu IgIV, este necesară monitorizarea atentă pentru a obiectiva răspunsul la prima cură și durata acestuia, înainte de a decide dacă se vor administra cure repetate sau nu. Între 15 și 30% din pacienți au nevoie doar de o singură cură de IgIV.

Managementul pe termen lung (*RBP*)

Nu pot fi formulate recomandări bazate pe dovezi, deoarece nici unul din studii nu a evaluat sistematic managementul pe termen lung. IgIV, administrate în doză de 1g/kg în 1-2 zile, o dată la 3 săptămâni, s-au dovedit eficiente pentru o perioadă de 24 de săptămâni (și posibil 48), ducând la ameliorarea forței musculare, dizabilității și calității vieții [37,44], dar doza

potrivită trebuie individualizată (de obicei 0.4-1.2g/kg, la fiecare 2-6 săptămâni) [28]. La pacienții ce se stabilizează clinic cu un regim intermitent de IgIV, doza administrată (sau, probabil, frecvența de administrare) ar trebui redusă periodic pentru a putea stabili dacă este necesară continuarea tratamentului, având în vedere că mulți pacienți necesită doze mai mici de IgIV față de cele pe care le primesc sau nu necesită deloc. Într-un studiu internațional recent, dozele de IgIV au putut fi reduse cu peste 20% fără o deteriorare clinică ulterioară, la aproximativ jumătate din pacienți [6]. Dacă sunt necesare frecvent doze mari de IgIV, atunci ar trebui luată în considerare asocierea corticosteroizilor sau a agenților imunosupresori, însă nu există suficiente dovezi pentru a recomanda un anumit medicament. Pacienții care beneficiază de pe urma terapiei de lungă durată cu IgIV și care ulterior devin refractari la acest tratament, pot răspunde din nou, dacă se efectuează o cură scurtă de schimb plasmatic [45]. Aproximativ 15% din pacienți nu răspund la nici unul din tratamentele menționate.

Tratamentul general

Nu există dovezi referitoare la aspectele generale ale tratamentului pentru simptomele PCID, cum ar fi durerea și fatigabilitatea. Nu există nici studii de cerecetare legate de valoarea terapiei fizice și ocupaționale în managementul PCID. Există dovezi limitate legate de vaccinuri. Grupuri naționale și internaționale de sprijin oferă informații și sprijin pentru pacienți (www.gbs-cidp.org) *(RBP)*.

Recomandări

Recomandări de Bună Practică Medicală pentru definirea criteriilor de diagnostic pentru PCID:

1. Clinic: PCID tipică sau atipică (Tabelul 20.4)
2. Electrodiagnostic: PCID definită, probabilă sau posibilă (Tabelul 20.1)
3. Suportiv: LCR, RMN, biopsie de nerv, răspunsul la tratament (Tabelul 20.5)
4. Categorii: PCID definită, probabilă și posibilă (Tabelul 20.6)

Recomandari pentru tratament

Pentru inițierea tratamentului:

1. IgIV (Recomandare de Nivel A) sau corticosteroizii (Recomandare de Nivel C) ar trebui luate în considerare în formele senzitive și motorii de PCID, în prezența simptomelor dizabilitante. Schimbul plasmatic are un efect similar (Recomandare de Nivel A) dar poate fi mai puțin tolerat. Prezența contraindicațiilor relative la oricare din aceste forme de tratament va influența alegerea (*RBP*). Pacientul trebuie implicat în luarea deciziei terapeutice prin explicarea avantajelor si dezavantajelor (*RBP*).
2. Pacientul trebuie implicat în luarea deciziei terapeutice prin explicarea avantajelor si dezavantajelor (*RBP*).
3. IgIV ar trebui luate în considerare ca primă linie de tratament în forma pur motorie a PCID (*RBP*).

Pentru tratamentul de menținere:

1. Dacă tratamentul de primă linie este eficient, acesta ar trebui continuat până la atingerea beneficiului maxim iar ulterior dozele ar trebui scăzute până la cea mai mică doză eficientă (*RBP*).
2. Daca răspunsul este inadecvat sau dozele de menținere ale tratamentului ințial (IgIV, corticosteroizi sau schimb plasmatic) produc reacții adverse, ar trebui încercate celelalte alternative de primă linie, înainte de a încerca tratamentele combinate sau ar putea fi luată în considerare adăugarea unui medicament imunomodulator sau imunosupresor, însă nu există suficiente dovezi pentru a recomanda un anumit medicament (Tabelul 20.3) (*RBP*).

3. Ar trebuie oferite sfaturi legate de îngrijirea picioarelor, dietă, condus și modificarea stilului de viață. Durerea neuropată ar trebui tratată cu medicamentele recomandate în Ghidul EFNS pentru tratamentul durerii neuropate [46]. În funcție de necesitățile pacientului, pot fi luate în considerare: ortezele, fizioterapia, terapia ocupațională, psihoterapia și consultarea unui specialist în reabilitare (*RBP*).
4. Ar trebuie oferite informații despre grupurile de suport pentru pacienți (*RBP*).

Tabelul 20.4: Criterii clinice de diagnostic

I. Criterii de includere

A. *PCID tipică*

- Slăbiciune musculară cronic progresivă, în trepte sau recurentă, simetrică, proximală și distală și disfuncție senzitivă la nivelul tuturor extremităților, care a se dezvoltă într-o perioadă de cel puțin 2 luni; nervii cranieni pot fi afectați; și
- Reflexe osteotendionoase diminuate sau absente la nivelul tuturor extremităților

B. *PCID atipică (considerată tot PCID dar cu manifestări diferite)*

Una din următoarele, dar diferit față de punctul A (reflexele osteotendionoase pot fi normale la nivelul membrelor neafectate):

- Predominant distală (neuropatie demielinizantă distală simetrică dobândită)
- Asimetrică (neuropatie senzitivo – motorie demielinizantă multifocală dobândită, sindromul Lewis-Sumner)
- Focală (ex: implicarea plexului brahial sau lombosacrat sau unul sau mai mulți nervi periferici de la nivelul unui membru superior sau inferior)
- Pur motorie
- Pur senzitivă (incluzand poliradiculopatia senzitivă imună cronică ce afectează procesul central al neuronului senzitiv primar)

II. Criterii de excludere

- Infecție cu Borrelia burgdorferi (boala Lyme), difterie, expunere la medicamente sau toxine ce pot cauza neuropatia
- Neuropatie demielinizantă ereditară
- Disfuncție sfincteriană importantă
- Diagnosticul de neuropatie motorie multifocală
- Gamapatie monoclonală IgM cu titru mare de anticorpi anti-glicoproteină asociată mielinei (MAG)
- Alte cauze de neuropatie demielinizantă: sindromul POEMS, mielomul osteosclerotic, radiculopatii și plexopatii lombosacrate diabetice sau nondiabetice. Limfomul sistemului nervos periferic și amiloidoza pot să aibă rar trăsături demielinizante

Tabelul 20.5: Criterii suportive

1. Proteinorahie crescută cu un număr de leucocite < 10/mm^3 (Recomandare de Nivel A)
2. Priză de gadolinium și/sau hipertrofie a cozii de cal, rădăcinilor nervoase lombosacrate sau cervicale sau a plexurilor brahiale sau lombosacrate la examenul RMN (Recomandare de Nivel C)
3. Modificări electrofiziologice senzitive la nivelul a cel puțin un nerv *(RBP)*:
    a. Sural normal cu median anormal (excluzând neuropatia de nerv median la nivelul pumnului, secundară sindromului de tunel carpian) sau amplitudini anormale ale potentialelor de acțiune sensitive (SNAP) la nivelul nervului radial, sau
    b. Viteza de conducere < 80% din limita inferioară a normalului (< 70% dacă amplitudinea SNAP este < 80% din limita inferioară a normalului), sau
    c. Potențiale evocate somatosenzitive întârziate, fără o afecțiune a sistemului nervos central
4. Ameliorare clinică obiectivă după tratamentul imunomodulator (Recomandare de Nivel A)
5. Biopsie de nerv cu dovezi clare de demielinizare și/sau remielinizare la microscopia electronică sau la examinarea “teased fibre analysis” *(RBP)*

Tabelul 20.6: Categorii de diagnostic
PCID definită Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic I; sau PCID probabilă + cel puțin un criteriu suportiv; sau PCID posibilă + cel puțin 2 criterii suportive *PCID probabilă* Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic II; sau PCID posibilă + cel puțin un criteriu suportiv *PCID posibilă* Criteriul clinic I (A sau B) și II cu criteriul electrodiagnostic III PCID (definită, probabilă, posibilă) asociată cu boli concomitente

Conflicte de interese

Următorii autori au raportat conflicte de interese:

D.Cornblath onorariu personal de la Merck, Pfizer, Mitsubishi, Pharma, Sangamo, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Octapharma, Sun Pharma, Acorda, DP Clinical, Geron, Exelixis, Johnson&Johnson, Genzyme, Cebix, Abbott, CSL Behring, Pfizer, Scwartz Biosciences, Avigen, FoldRx;

R.D.M. Hadden, onorariu personal de la Janssen-Cilag si Talecris;

A.Hahn, onorariu personal de la Baxter, Bayer, Biogen-Idec, Talecris;

I.Illa, nici unul personal, bursă de cercetare pentru departament de la Grifols;

C.Koski, onorariu personal de la Baxter, CSL și Telecris;

J.-M.Leger, nici unul personal, burse de cerecetare sau onorarii pentru departament de la Biogen-Idec, Baxter, LFB, Octapharma

E.Nobile-Orazio, onorariu personal de la Kedrion, Grifols, Baxter si LFB (și a fost delegat de către Kedrion și Baxter să ofere opinii de expert referitoare la utilizarea IgIV în neuropatiile disimune Ministerului Sănătății din Italia)

J.Pollard, nici unul personal, bursă de cerectare pentru departament de la Biogen-Idec, Schering;

P.van Doorn, nici unul personal, bursă de cerecetare pentru departament de la Baxter, Talecris și Bayer.

Restul autorilor nu au avut nimic de declarat.

Bibliografie

1. European Federation of Neurological Societies, Peripheral Nerve Society. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:220-8.
2. Van den Bergh PYK, Pieret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29:565-74.
3. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991;41:617-8.
4. Dyck PI, O'Brien PC, Oviatt KF, *et al.* Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-41.
5. 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;11:577-81.
6. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158-64.
7. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, Bouche P, Van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; Online First 19 August 2009.
8. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, *et al.* Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Set* 2009; 277:1-8.
9. Ruts L, van Koningsveld R, van Doom PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barre syndrome with treatment-related fluctuations. *Neurology* 2005;65:138-40.
10. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset CIDP from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009; Oct 30 (Epub ahead of print).
11. Thomas PK, Walker RW, Rudge P, *et al.* Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. *Brain* 1987;110:53-76.
12. Zephir H, Stojkovic T, Latour P, *et al.* Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1032-9.
13. Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, *et al.* Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 2005;128:867-79.
14. Smyth S, Menkes DL. Coincident membranous glomerulonephritis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: questioning the autoimmunity hypothesis. *Muscle Nerve* 2008;37:130-5.
15. Echaniz-Laguna A, Anheim M, Wolf *P,etal.* Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in patients with solid organ transplantation: a clinical, neuro-physiological and neuropathological study of 4 cases. *Rev Neurol* 2005;161:1213-20.
16. Rajabally YA, Jacob S, Hbahbih M. Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:282-92.
17. Rajabally YA, Jacob S. Proximal nerve conduction studies in of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2079-84.
18. Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electro-physiology in of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1999— 2004.
19. Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. *Muscle Nerve* 2008;38:1599-603.
20. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculoneuropathy: a possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004;63: 1662-9.
21. Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;38:1447-54.
22. French CIDP Study Group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:115-8.
23. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002062.
24. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ, *et al.,* the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group.

Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50: 195-201.
25. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst* i?ev 2009;CD001797.
26. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248:772-7.
27. Molenaar DS, van Doom PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:388-90.
28. Kuitwaard K, van Doom PA. Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 2009;69:987-1001.
29. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, *et al.* Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461-5.
30. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, *et al.* Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996a;119:1055-66.
31. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003906.
32. van Doom PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990;40:209-12.
33. Vermeulen M, van Doom PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:36-9.
34. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment (IVIg) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Brain* 1996b;119: 1067-78.
35. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, *et al.* Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56: 445-9.
36. Elovaara I, Apostolski S, van Doom P, *et al.* EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
37. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, *et al,* ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatog-raphy purified) for the treatment of of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:136-44.
38. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, *et al. A* plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-45.
39. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173-6.
40. Hughes RAC, Swan AV, van Doom PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Update). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003280.
41. Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RAC. Randomized trial of interferon beta-la in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999;53:57-61.
42. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, *et al.* Interferon beta-la as an investigational treatment for CIDP. *Neurology* 2003;60: S23-S28.
43. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB III, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998; 50:84-7.
44. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, *et al,* ICE Study Group. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72:1337-44.
45. Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995;45: 1628-9.
46. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-62.

47. Isose S, Kuwabara S, Kokubun N, *et al*, the Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. *J Periph Nerv Syst* 2009;14:151-58.