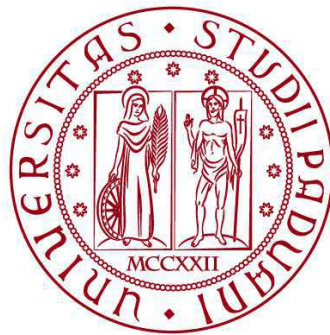


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**Eterogeneità clinica nella polineuropatia cronica infiammatoria
demyelinizzante (CIDP): implicazioni diagnostiche e terapeutiche**

Tutor: Prof. Marco Bisaglia

Dipartimento di Biologia

Laureanda: Silvia Picello

Matricola: 2034158

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Abstract

La polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) è una rara malattia autoimmune eterogenea, che rappresenta una sfida clinica e diagnostica significativa nell'ambito delle malattie neurologiche. Questa tesi si propone di esaminare i fenotipi clinici presenti nei pazienti, la patogenesi, la diagnosi e le opzioni terapeutiche disponibili per la CIDP, partendo dalla sua definizione e classificazione.

Sarà analizzata la patogenesi della malattia e in particolare ci si soffermerà sui meccanismi umorali coinvolti.

La diagnosi della CIDP sarà esaminata in dettaglio, con un'analisi delle tecniche diagnostiche tradizionali, come gli studi di conduzione nervosa, la biopsia nervosa, la risonanza magnetica e i test del liquido cerebrospinale. Saranno anche esaminati approcci diagnostici più recenti, come l'uso di autoanticorpi specifici e l'ecografia dei nervi.

In termini di trattamento, saranno esplorate le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, tra cui la terapia con corticosteroidi, la plasmferesi, la terapia con immunoglobuline intravenose (IVIg) e la terapia con immunoglobuline sottocutanee (SCIg), con cenni ai loro potenziali benefici e rischi.

Lo scopo di questo elaborato è evidenziare, mediante una sintesi di alcune ricerche in ambito neurofisiologico svolte nell'arco degli ultimi 20 anni, quanto la CIDP sia una patologia complessa che presenta tuttora molti interrogativi. Restano ancora molte sfide e opportunità di ricerca nel campo della CIDP, che avranno l'obiettivo di affinare la comprensione della malattia, sviluppare nuovi approcci diagnostici e terapeutici e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa condizione debilitante.

Sommario

1 Introduzione	5
1.1 CIDP tipica	5
Meccanismi nella manifestazione prevalentemente motoria	6
1.2 MADSAM	7
1.3 DADS e altri sottotipi di CIDP.....	7
2 Fenotipo nei soggetti affetti da CIDP	9
3 Patogenesi	11
4 Diagnosi	14
4.1 Criteri diagnostici	14
4.2 Test diagnostici.....	16
Ampiezza del CMAP	17
NCS.....	18
MRI.....	20
Ecografie del nervo	21
Potenziali evocati e tecnica di tripla stimolazione nervosa	21
Biopsia dei nervi	22
Conta degli autoanticorpi.....	22
5 Terapia	24
Corticosteroidi	24
Immunoglobuline.....	25
Plasmaferesi terapeutica	27
Altre opzioni	27
6 Conclusioni	29
Bibliografia	30

1 Introduzione

La polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante o CIDP è una rara neuropatia autoimmune che consiste in uno spettro di fenotipi clinici correlati tra loro e presenta diverse definizioni. [1] La patologia colpisce entrambi i sessi, con una leggera predominanza negli uomini, e insorge più di frequente nelle persone di mezza età o in età avanzata, sebbene possa manifestarsi a tutte le età. [6]

Non è una patologia semplice da identificare e la diagnosi si basa su diversi sintomi in pazienti che abbiano una polineuropatia con decorso progressivo da almeno 2 mesi; è caratterizzata da demielinizzazione degli assoni che viene valutata attraverso test in laboratorio e con esami elettrofisiologici. [1]

Si distingue la CIDP tipica dalla CIDP atipica, che comprende vari sottotipi, classificati dalla Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) nel 2005. [1]

La forma più comune è la CIDP tipica, che colpisce circa il 50% dei pazienti [2], ma esistono altri fenotipi, raggruppati come CIDP atipiche, quali la neuropatia demielinizzante multifocale acquisita motoria e sensoriale (MADSAM o CIDP asimmetrica), la neuropatia demielinizzante simmetrica distale acquisita (DADS) e la CIDP puramente motoria o sensoriale. [1]

Alcune caratteristiche sono comuni in tutti i sottotipi, come la demielinizzazione acquisita (presumibilmente mediata dal sistema immunitario) dei nervi periferici. Tuttavia, sono presenti varie differenze per cui si ritiene che la patofisiologia e l'immunopatogenesi non siano uguali in ogni sottotipo. La distribuzione delle zone demielinizzate probabilmente determina le caratteristiche riscontrate nei diversi casi clinici.

1.1 CIDP tipica

La CIDP tipica si presenta come una neuropatia simmetrica che coinvolge sia la parte prossimale che distale dei muscoli. Presenta disfunzione sensoriale di tutte le estremità e assenza o riduzione dei riflessi tendinei in tutti e quattro gli arti, con un decorso progressivo, recidivante-remittente o monofasico. [4] Tuttavia, la debolezza muscolare prossimale si manifesta raramente nelle polineuropatie

croniche e questo per certi versi rende la diagnosi ancora più difficile. Al contempo, quando è presente debolezza muscolare sia prossimale che distale, la CIDP tipica rappresenta uno scenario molto plausibile. [1]

La terminazione distale e la radice del nervo (terminazione prossimale) sono le regioni in cui la barriera sangue-nervo (BNB) è anatomicamente più carente e per questo motivo sono maggiormente soggette a neuropatie in cui la causa è il sistema immunitario. Per questo motivo nervi periferici corti o lunghi sono egualmente esposti alla demielinizzazione ad opera del sistema immunitario e la debolezza muscolare nella CIDP tipica non dipende dalla lunghezza del nervo che innerva un determinato muscolo. [1]

La rottura della BNB è un processo simile a quello della sclerosi multipla: presumibilmente i linfociti penetrano nelle cellule endoteliali, invadendo il parenchima nervoso. [1] A seguito della rottura della BNB avviene la demielinizzazione.

Meccanismi nella manifestazione prevalentemente motoria

I pazienti affetti da neuropatie causate dal sistema immunitario, presentano alterazioni prevalentemente motorie rispetto a quelle sensoriali. La predominanza motoria risulta essere legata a fattori immunologici, anatomici e biofisici.

Ci sono differenze sostanziali nella distribuzione e nel tipo dei canali ionici nei neuroni motori e sensoriali, determinando differenze nell'eccitabilità: le fibre nervose sensoriali mostrano una maggiore presenza di canali del sodio persistenti e di una corrente inward-rectifier rispetto alle fibre nervose motorie, che vengono attivate quando la membrana cellulare è iperpolarizzata per un periodo prolungato. Di conseguenza gli assoni motori sono meno eccitabili degli assoni sensoriali, portando a un più rapido sviluppo del blocco della conduzione nervosa. [1]

Ci sono anche differenze anatomiche significative tra i neuroni sensoriali e motori: questi ultimi sono ramificati vicino alla giunzione neuromuscolare, portando a una maggiore suscettibilità al blocco della conduzione dovuto a demielinizzazione.

Anche se gli assoni motori e sensoriali subiscono lo stesso grado di demielinizzazione, le differenze anatomiche tra i due influenzano in modo significativo il numero di assoni bloccati; questo potrebbe essere la ragione della prevalenza dei sintomi motori nella CIDP tipica, dove sono principalmente coinvolti gli assoni terminali che si ramificano.

1.2 MADSAM

Attualmente si considera la Neuropatia Multifocale Acquisita Sensoriale e Motoria Demielinizzante (MADSAM) o sindrome di Lewis-Sumner (LSS) una variante della CIDP. È definita clinicamente come una mononeuropatia multipla che coinvolge gli assoni sia motori che sensoriali. [1]

Nei pazienti con la MADSAM, rispetto ai pazienti con CIDP tipica, generalmente la malattia ha una durata maggiore e una progressione più lenta. [1]

La distribuzione delle lesioni da demielinizzazione è diversa nella CIDP tipica e nella MADSAM, come si può vedere nella figura 1 [1].

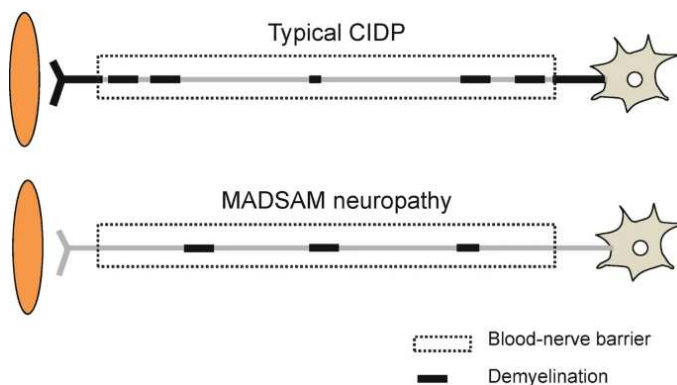


Fig 1. Rappresentazione schematica della distribuzione delle lesioni demielinizzanti e della barriera sangue-nervo nella CIDP tipica e nella neuropatia demielinizzante sensoriale e motoria acquisita multifocale (MADSAM). Riprodotto da Kuwabara e Misawa (2011) [1]

1.3 DADS e altri sottotipi di CIDP

Un altro sottogruppo di CIDP sono le Neuropatie Simmetriche Demielinizzanti Distali Acquisite (DADS), caratterizzate da un fenotipo che si manifesta prevalentemente nella porzione distale.

Altri sottotipi di CIDP includono le CIDP puramente motoria e puramente sensoriale, anche se attualmente la reale esistenza di queste due neuropatie è ancora una questione controversa e saranno necessari ulteriori studi per chiarirlo.

2 Fenotipo nei soggetti affetti da CIDP

Esistono diverse varianti tra i fenotipi clinici, cosa che rende complicata l'identificazione dei meccanismi patologici; inoltre, i diversi pazienti rispondono in modo differenziale ai trattamenti ed alcuni di loro non rispondono adeguatamente alle attuali terapie per arrestare i meccanismi di immunopatogenesi o addirittura sviluppano altri disturbi. Una maggiore comprensione della correlazione tra l'immunopatologia e il fenotipo clinico sarebbero quindi d'aiuto per sviluppare approcci diagnostici e terapeutici più efficaci.

La CIDP si presenta tipicamente come una neuropatia recidivante o con progressiva debolezza muscolare prossimale o distale sviluppatasi per un periodo di almeno 8 settimane. È classificata tra le malattie autoimmuni in cui una risposta immunitaria aberrante danneggia i nervi periferici tramite demielinizzazione e lesioni degli assoni, ma gli esatti meccanismi alla base del suo sviluppo sono ancora da definire. [2]

Tale risposta immunitaria coinvolge sia l'immunità cellulare che la risposta umorale; tuttavia non è ancora ben definito il contributo relativo dei linfociti T e degli anticorpi.

La CIDP tipica presenta disfunzioni nei nervi motori e sensoriali, con deficit motori riportati nel 94% dei pazienti e sensoriali nell'89%. [2] È caratterizzata da un decorso lento e progressivo che dura diverse settimane, durante le quali i sintomi peggiorano gradualmente. Mostra ipertrofia diffusa simmetricamente nelle terminazioni prossimale e distale del nervo. [1]

La MADSAM o LSS presenta invece un fenotipo asimmetrico, in particolare si manifesta come una mononeuropatia multipla multifocale. Interessa prevalentemente gli arti superiori e i pazienti presentano una conduzione sensoriale e motoria alterata in un solo braccio o in entrambe le braccia. Può evolversi in CIDP tipica e coinvolgere anche gli arti che inizialmente non erano stati colpiti.

La Neuropatia Simmetrica Demielinizzante Distale Acquisita (DADS) presenta una distribuzione simmetrica solamente distale. I sintomi sono prevalentemente

sensoriali ma dagli esami elettrofisiologici è evidente che sono coinvolti anche i motoneuroni. [2]

La CIDP prevalentemente sensoriale si manifesta con intorpidimento degli arti inferiori. [2] Anche in questo caso presente demielinizzazione anche nei nervi motori e solo in alcuni casi i pazienti hanno riportato anomalie esclusivamente nella conduzione sensoriale. Al contrario, la CIDP prevalentemente motoria è stata documentata in pazienti che mostravano debolezza ricorrente e sintomi sensoriali minori o assenti. [2]

Altre forme atipiche possono presentare sintomi circoscritti a una sola regione per un lasso di tempo prolungato per poi diffondersi, o presentare un esordio e una progressione più rapida rispetto alla CIDP tipica.

3 Patogenesi

Nella CIDP, le componenti cellulari e umorali del sistema immunitario attaccano la mielina dei nervi periferici più larghi, causando demielinizzazione che si manifesta con debolezza, intorpidimento, parestesia e atassia sensoriale. Con il progredire della malattia, si verifica la completa perdita di alcuni assoni, associata a una prognosi sfavorevole. [5]

La patogenesi della CIDP può variare tra le diverse forme della malattia. Finora non è stato identificato un autoanticorpo in particolare che possa fare da biomarcatore per la CIDP complessivamente, mentre sono stati identificati autoanticorpi specifici contro alcune proteine paranodali tra i nodi di Ranvier dei nervi periferici di circa il 10% dei pazienti. Alcuni di questi possono avere un significato prognostico e possono essere utili per prevedere la risposta a specifici farmaci immunomodulatori usati nella terapia. [6]

La CIDP è considerata una malattia autoimmune mediata dall'immunità umorale e/o cellulare contro antigeni delle cellule di Schwann non ancora definiti. Anche se alcuni pazienti hanno riportato infezioni pregresse prima dell'insorgenza dei sintomi neurologici, non sono stati identificati né il bersaglio né il trigger della risposta autoimmune e non è stato individuato nessun agente infettivo come causa della malattia. Tuttavia, l'eziologia autoimmune è supportata dall'efficacia dei trattamenti che mirano al sistema immunitario, come lo scambio plasmatico, e dalla presenza di una risposta infiammatoria nel sangue e nei nervi periferici, visibile attraverso biopsie e studi sierologici. [2]

Le biopsie dei nervi periferici includono un ampio spettro di cambiamenti patologici, quali anomalie, edema, demielinizzazione, formazione di bulbi di cipolla, degenerazione assiale e infiltrati infiammatori perivascolari o endoneuriali di macrofagi e linfociti T. [2]

La rottura della BNB rappresenta un precursore critico dell'infiammazione e del successivo danno nervoso. In condizioni fisiologiche, la BNB impedisce il libero movimento di fattori solubili come le proteine del siero dal sangue nell'ambiente microscopico del nervo. Tuttavia, durante la loro attivazione i linfociti T si legano

alle cellule endoteliali, interagiscono con le molecole di adesione e sono in grado di attraversare la BNB, influenzandone anche la permeabilità per consentire l'ingresso di molecole normalmente limitate, incluso l'accesso agli anticorpi all'endonevrio. Durante il decorso della malattia, i linfociti T continuano a secernere mediatori infiammatori, come le metalloproteinasi della matrice e citochine o chemochine proinfiammatorie, contribuendo all'aumento della permeabilità della BNB e all'attivazione della risposta immunitaria all'interno del nervo. [2]

Sebbene i linfociti T auto-reattivi siano in gran parte eliminati durante la selezione nel timo, alcuni possono sfuggire nella periferia e causare malattie autoimmuni. Nella CIDP, ci sono indicatori che la risposta cellulare immunoregolatoria coinvolta nel controllo dell'attivazione immunitaria eccessiva o inappropriata sia compromessa. Questo si manifesta con una riduzione del numero di cellule T regolatorie circolanti che, di conseguenza, quando si trovano isolate sono meno efficaci nel sopprimere le risposte proliferative rispetto a quelle dei controlli sani. [2]

Le biopsie del nervo surale della CIDP mostrano che le cellule infiammatorie infiltranti includono linfociti T di vario tipo e macrofagi, che esprimono citochine proinfiammatorie all'interno del nervo, amplificando la risposta immunitaria. I macrofagi in particolare sono le cellule infiammatorie infiltranti dominanti e formano ammassi intorno ai vasi endoneurali; hanno anche un ruolo importante nelle fasi finali della demielinizzazione. Nelle biopsie nervose, i macrofagi sono stati visti insinuarsi tra le spirali della membrana plasmatica delle cellule di Schwann e distruggere le lamelle di mielina estendendo processi allungati tra le lamelle. [2]

Le attuali ricerche sulla specificità degli autoanticorpi, non solo nella CIDP, stanno spostando il focus dalle proteine della mielina compatta a quelle della mielina non compatta, che include il nodo di Ranvier, il paranodo e lo juxtapanodo. Le proteine axo-gliali sono cruciali per la formazione e il mantenimento del nodo di Ranvier e delle regioni paranodali degli assi mielinizzati, in quanto formano e mantengono le giunzioni paranodali, servono per la segregazione dei canali ionici e per la conduzione efficiente del nervo.

Tutto ciò è essenziale per una conduzione saltatoria efficace agendo come una barriera membranosa per limitare la diffusione laterale dei canali ionici, garantendo che il Na^+ sia concentrato al nodo e il K^+ al juxtaparanodo. Quest'area viene attaccata dal sistema immunitario in diverse neuropatie, recentemente definite 'nodo-paranodo-patie'. Tuttavia, non si sono ancora identificati con certezza questi anticorpi nella CIDP e il/i bersaglio/i rimangono ignoti. Al contrario, sono stati descritti recentemente anticorpi contro diverse proteine situate nelle regioni nodali in una piccola minoranza di pazienti. [2]

Sebbene sia necessario ulteriore lavoro per esaminare il significato fisiopatologico dei target antigenici nella CIDP, qualsiasi interruzione della funzione nodale probabilmente interferisce con la normale eccitabilità nervosa e con i potenziali di membrana, interferendo sulla conduzione saltatoria e sulla funzione dei canali ionici. A supporto di ciò, gli studi sull'eccitabilità assonale nei pazienti con CIDP hanno rivelato una serie di risultati che dimostrano un'eccezionale eccitabilità della membrana e un potenziale di membrana aberrante. L'alterata funzione assonale può riflettere l'interferenza degli anticorpi con il nodo di Ranvier. La rimozione degli anticorpi dalla circolazione o l'interferenza con i meccanismi effettori degli anticorpi tramite immunoterapia potrebbero facilitare il recupero dell'interruzione nodale. [2]

4 Diagnosi

Diagnosticare con certezza la CIDP è difficile a causa dell'eterogeneità dei sintomi.

I parametri per indagare la presenza di CIDP comprendono: debolezza simmetrica (prossimale e distale) e disfunzione sensoriale degli arti inferiori e/o superiori, che si siano sviluppate nell'arco di almeno 2 mesi in modo progressivo e graduale o recidivante, e presenza di areflessia o iporeflessia in tutte le estremità. [3]

Per poter diagnosticare la CIDP, i potenziali pazienti devono presentare anomalie nella conduzione nervosa che suggeriscano una possibile demielinizzazione degli assoni, anche se spesso gli esami riguardanti la conduzione nervosa possono essere di difficile interpretazione, per cui è complicato trovare risultati che indichino un pattern di demielinizzazione associabile con sicurezza alla CIDP.

4.1 Criteri diagnostici

L'approvazione di criteri diagnostici conformi e univoci è stata messa in discussione più volte e i parametri sono stati analizzati e rivisti nel corso degli anni. Sono stati comparati diversi set di criteri diagnostici in più studi che coinvolgevano sia pazienti affetti da CIDP che pazienti con altre neuropatie come la SLA e il diabete neuropatico, usati come controllo.

È più semplice diagnosticare la CIDP in pazienti affetti dalla forma tipica della malattia, mentre in pazienti che presentano fenotipi atipici è fin troppo comune che la diagnosi iniziale sia errata (fino al 50% dei casi). [4] È fondamentale che la diagnosi venga eseguita il prima possibile poiché iniziare precocemente la terapia aumenta le possibilità di prevenire danni agli assoni e disabilità permanenti. [2]

Nell'articolo "Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy" pubblicato sulla rivista "Brain" nel 2020 sono state considerate diverse serie di criteri diagnostici, tra cui le linee guida dell'American Academy of Neurology e dell'European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS). [4]

Anche se i criteri più attendibili per la diagnosi risultano quelli proposti da EFNS/PNS, bisogna comunque tenere conto che essi sono basati su studi che utilizzavano gruppi di controllo costituiti da pazienti con chiari fenotipi di neuropatie assonali o malattie dei motoneuroni, invece che un controllo “ideale” composto da individui con CIDP sospetta ma non ancora diagnosticata [4], quindi la specificità dei parametri è stata probabilmente sovrastimata. Tutti i test diagnostici devono essere contestualizzati secondo il caso clinico specifico, considerando anche quali potrebbero essere altre cause alternative di neuropatie demielinizzanti.

I criteri elettrodiagnostici normalmente usati per la CIDP, suddivisi in quattro principali classi (Albers & Kelly, AAN, Bahron et al, Nicolas et al) [3], si basano su varie combinazioni di anomalie della conduzione nervosa. Tali anomalie comprendono velocità di conduzione motoria (CV) più bassa dei limiti inferiori di normalità, latenza motoria distale (DL) maggiore dei limiti superiori di normalità e latenza F (tempo trascorso tra il momento in cui viene stimolato un nervo e il momento in cui si verifica la risposta elettrica corrispondente nei muscoli innervati da quel nervo) irregolare; ai fini della diagnosi sono significative anche la presenza di blocchi della conduzione (CB) o di dispersione temporale (TD). [3] La TD è valutata confrontando la durata del potenziale d'azione motorio composto (CMAP) prossimale derivato con la durata del potenziale d'azione motorio composto distale (DCMAP). La dispersione del DCMAP non è ancora stata studiata sistematicamente nella CIDP ma è stata riportata in alcuni pazienti con la polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP) [3] e potrebbe costituire un nuovo utile parametro elettrodiagnostico nei pazienti in cui si sospetta CIDP.

Le latenze molto prolungate delle onde F minime (o addirittura la loro assenza) possono essere considerate indicatori di demielinizzazione, pur non essendo evidenze particolarmente specifiche della malattia, specialmente in alcuni nervi come il nervo fibulare.

I criteri delineati dall'EFNS/PNS possono essere affiancati da test di altro tipo non ancora inclusi nelle linee guida ufficiali.

Tra i test che ancora non compaiono ufficialmente tra le linee guida, la maggiore accuratezza diagnostica è stata ottenuta grazie agli studi della conduzione nervosa (NCS) [4], che possono essere affiancati da test aggiuntivi come analisi cliniche ed elettrofisiologiche del liquido cerebrospinale (CSF) [3], imaging a risonanza magnetica (MRI), biopsie dei nervi e potenziali evocati somatosensoriali (SEPs). Spesso la diagnosi di CIDP è supportata anche dalla presenza di dissociazione citoalbuminamica (condizione in cui ci sono discrepanze tra i livelli delle proteine, tra cui principalmente l'albumina, e delle cellule nel liquido cerebrospinale) e risposta positiva all'immunoterapia. [3]

Tuttavia, per quanto riguarda l'osservazione di anomalie patologiche con esami diversi dagli NCS, le evidenze scientifiche a supporto sono ancora limitate. I risultati degli studi svolti finora, infatti, hanno solo evidenziato delle correlazioni tra la CIDP e i risultati di alcuni esami, senza però delineare dei criteri diagnostici sufficientemente precisi e specifici esclusivamente per la CIDP. Di conseguenza i risultati dei vari esami diagnostici vanno interpretati con cautela. La combinazione e il numero di test necessari per la diagnosi dipendono dalla specificità del fenotipo clinico, dei test immunologici e di supporto, dalla patogenesi e dalla risposta al trattamento. [4]

4.2 Test diagnostici

Nell'articolo sopracitato si sono discusse le insidie nella diagnosi della CIDP ed è stata esaminata la qualità dei diversi test diagnostici, tra cui anche alcuni introdotti di recente come ecografie dei nervi e test per gli anticorpi, non ancora inclusi nelle linee guida analizzate. [4]

Per diagnosticare la CIDP è fondamentale identificare i segni della demielinizzazione attraverso analisi della conduzione nervosa. La demielinizzazione che si individua attraverso gli esami elettrofisiologici non è equivalente alla demielinizzazione rilevata tramite biopsie dei nervi, ma è piuttosto indicazione di un'interruzione funzionale o di un rallentamento della conduzione saltatoria. [4]

La demielinizzazione rilevata esclusivamente in segmenti in cui è più probabile che un nervo venga compresso o intrappolato in punto di passaggio anatomico

stretto, causando sintomi quali dolore, formicolio, intorpidimento o debolezza, non dovrebbero essere considerati a sostegno della diagnosi di CIDP, poiché anche la sola compressione può portare a demielinizzazione [4] non dissimile a quella che si riscontra nei pazienti affetti dalla malattia.

A seconda della quantità e della specificità nell'analisi della demielinizzazione, si può formulare una diagnosi certa, probabile o possibile secondo i criteri EFNS/PNS. [4]

Una diagnosi certa o definitiva prevede la presenza di almeno due porzioni demielinizzate in due nervi diversi, una diagnosi probabile prevede due probabili blocchi della conduzione o un probabile blocco e una porzione demielinizzata in un altro nervo, mentre una diagnosi possibile prevede una porzione demielinizzata in un nervo. [4]

I test diagnostici possono presentare alcune insidie ed errori nella diagnosi. Una delle problematiche è costituita dal fatto che, per quanto i criteri elettrofisiologici siano molto accurati nella descrizione e nella diagnosi delle neuropatie demielinizzanti, tali criteri sono soddisfatti anche in altre patologie. [4]

I seguenti test diagnostici opportunamente svolti potrebbero portare ad una diagnosi accurata.

Ampiezza del CMAP

L'ampiezza del CMAP è una misura dell'attività elettrica generata da un muscolo in risposta alla stimolazione di un nervo motorio e riflette la somma delle risposte di tutte le fibre muscolari attivate dal nervo stimolato. È un indicatore della funzione nervosa e può essere un parametro utile anche per il monitoraggio della progressione della malattia.

Spesso, se viene persa una porzione estesa di un assone, soprattutto se si tratta di un assone più largo e veloce, questo può condizionare la velocità di conduzione misurata nei test. Per ovviare a ciò, molti criteri prevedono che per effettuare la diagnosi di CIDP i pazienti rientrino entro certi parametri per l'ampiezza del CMAP. In generale, le porzioni demielinizzate dovrebbero essere identificate e

analizzate con maggiore accuratezza nelle regioni che presentino un'ampiezza del CMAP inferiore a 1 mV. [4]

L'interpretazione delle riduzioni nell'ampiezza del CMAP e dei blocchi di conduzione dovrebbe essere particolarmente accurata nelle traiettorie dei nervi adiacenti, poiché potrebbero avvenire co-stimolazione e co-registrazione.

In uno studio condotto nel 2002, in cui sono stati comparati pazienti affetti da CIDP con pazienti affetti da altre neuropatie come la SLA e la polineuropatia distale simmetrica (DP) e con pazienti affetti da sindromi di dolore muscolo-scheletrico non neuropatico (MSP) (vasta gamma di disturbi muscolo-scheletrici causati da tensione muscolare, infiammazione articolare, lesioni muscolari o scheletriche e altri fattori), usati come controllo, si è concluso che la durata del DCMAP, nonostante sia un criterio elettrodiagnostico per la CIDP altamente specifico e utile nella ricerca, ha una sensibilità troppo bassa per poter essere applicabile nelle diagnosi cliniche. Infatti, se criteri di questo tipo venissero applicati pedissequamente, si rischierebbe di non riconoscere i sintomi della malattia in alcuni pazienti che potrebbero quindi non ricevere un adeguato trattamento.

Alcune anomalie interpretative possono portare a una diagnosi fallace, come l'interpretazione errata dell'allungamento delle latenze distali e il rallentamento delle velocità dovute a gravi perdite neuronali, segni demielinizzanti su segmenti soggetti a compressione (nervo mediano, ulnare e fibulare), il prolungamento della durata del CMAP distale con valori di soglia impropri o l'assenza di potenziali F nelle prove di conduzione nervosa. In alcuni casi ci può essere una sottodiagnosi, ad esempio se i test vengono effettuati su troppi pochi segmenti nervosi. [4]

NCS

Gli NCS sensoriali non sono ancora inclusi tra i criteri elettrodiagnostici ma possono supportare i criteri considerati dalle linee guida ENFS/PNS [4]. I pazienti in cui sono state analizzate lesioni da demielinizzazione in nervi puramente sensoriali presentano comunque anomalie motorie che porterebbero a diagnosticare la CIDP; resta però un numero non definito di pazienti che non

soddisfano i criteri elettrofisiologici per ricevere almeno la diagnosi di possibile CIDP, per questo motivo in passato sono stati proposti anche criteri diagnostici alternativi per questo specifico fenotipo della CIDP. [4]

Gli NCS per diagnosticare la CIDP si concentrano sulla presenza di anomalie della conduzione nei segmenti distali del nervo, più affetti rispetto al tronco nervoso nella CIDP tipica.

Nella pratica clinica l'ordine e l'estensione degli NCS variano ampiamente. Se vengono testati troppi pochi segmenti nervosi si potrebbe incorrere in una diagnosi inefficace. Le linee guida raccomandano di testare prima i nervi mediano e ulnare di un avambraccio e i nervi fibulare e tibiale di una gamba ma, in caso di sospetta CIDP, potrebbe essere opportuno iniziare le analisi a partire dai nervi mediano e ulnare fino al punto di Erb, includendo le onde F, in quanto la demielinizzazione potrebbe trovarsi più spesso nelle braccia, inclusi i segmenti più prossimali (sopra il gomito) vicini al punto di Erb, che nelle gambe. Determinare un blocco della conduzione del punto di Erb può essere un compito complesso, con un maggiore rischio di stimolazione submassimale a causa della profondità dei nervi e dell'assenza di siti più prossimali per verificare la riduzione di ampiezza del CMAP; una stimolazione ottimale nel punto di ERB è specialmente importante in quanto l'ampiezza delle riduzioni del CMAP nei soggetti sani usati come controllo possono essere particolarmente consistenti a causa della dispersione temporale fisiologica data dalla lunghezza dei nervi delle braccia. L'ampiezza del CMAP nei muscoli distali delle gambe inoltre è spesso troppo bassa per poter essere interpretata correttamente, mentre la parte prossimale non è accessibile per gli NCS. Le riduzioni nell'ampiezza del CMAP prossimale e la dispersione temporale nelle gambe dovrebbero essere interpretate in modo particolarmente rigoroso. [4]

È difficile fare NCS nelle radici nervose e nelle porzioni prossimali dei nervi periferici se la trasmissione dell'impulso è compromessa nei segmenti nervosi distali. La demielinizzazione nelle radici può essere infatti stimata solo quando la conduzione nervosa viene preservata nel tronco nervoso e nella porzione distale. In questi casi, le linee guida della EFNS/PNS suggeriscono l'utilizzo di MRI, che

può ovviare a tale inconveniente e dimostrare ipertrofia anomala dei nervi. Nella diagnosi della CIDP tipica, gli NCS e l'MRI della radice nervosa sono complementari e valutano rispettivamente la demielinizzazione nella terminazione nervosa distale e nella radice del nervo. [1]

Nel caso in cui gli NCS non presentino particolari anomalie, latenze molto prolungate delle onde F minime (o la loro assenza) possono essere utili per la diagnosi, specialmente se i sintomi clinici suggeriscono la CIDP ma gli studi della conduzione nervosa distale non presentano anomalie evidenti.

Le prove di conduzione nervosa in alcuni casi possono portare a diagnosi errate perché altre malattie potrebbero soddisfare gli stessi criteri elettrodiagnostici, come ad esempio la neuropatia motoria multifocale (MMN) o alcune neuropatie ereditarie con caratteristiche demielinizzanti. [4]

MRI

Sono stati fatti diversi studi negli ultimi 10 anni per comprendere l'efficacia dell'MRI nella diagnosi della CIDP. L'MRI e le risonanze o ecografie dei nervi possono essere strumenti utili per studiare regioni che verrebbero "trascurate" negli NCS, come i segmenti prossimali del plesso brachiale e del plesso lombosacrale. In entrambe le tecniche, uno dei parametri principali è l'ipertrofia del nervo, che non rappresenta però un fenomeno esclusivo delle neuropatie infiammatorie acquisite come la CIDP. [4]

Se gli esami di imaging non vengono interpretati attentamente, c'è infatti il rischio che la diagnosi sia errata o poco accurata perché i nervi risultano ingrossati anche nella vasculite, nel diabete mellito, nella nevralgia amiotrofica e nella CMT. La sensibilità della MRI è inoltre sconosciuta e c'è una variabilità intra- e inter-osservatore significativa nella valutazione qualitativa delle MRI. [4] Per questi motivi, in alcuni casi le ecografie nei nervi sono migliori delle MRI per diversi aspetti, avendo una maggiore accuratezza diagnostica. [4]

Ecografie del nervo

Diversi studi hanno riportato allargamenti dell'area nella sezione del nervo dalle ecografie. In particolare, gli studi effettuati sul plesso brachiale e sul nervo mediano sono stati quelli con le misurazioni migliori per discriminare tra CIDP e neuropatie assonali di altro tipo [4], anche se gli studi che hanno dato i risultati più significativi avevano considerato come controllo solo pazienti che avevano già ricevuto una diagnosi inequivocabile di neuropatie assonali o SLA, mentre negli studi in cui c'era solo il sospetto che i pazienti potessero avere neuropatie infiammatorie acquisite hanno mostrato che, nonostante l'alta sensibilità delle ecografie dei nervi, la specificità di questo tipo di esami era più bassa.

Potenziali evocati e tecnica di tripla stimolazione nervosa

I potenziali evocati somato-sensoriali (PESS o SSEP) e la tecnica di tripla stimolazione nervosa (TST) possono essere d'aiuto per diagnosticare la CIDP, anche se le evidenze scientifiche a riguardo sono ancora limitate e non abbiamo informazioni precise sulla sensibilità di questi test.

I SSEP possono essere usati per indagare il funzionamento di tutto il pattern sensoriale, incluse le radici dei nervi. Sono stati eseguiti diversi studi a riguardo, da cui risulta che nella maggior parte dei pazienti con la CIDP si sono effettivamente rilevati danni nei nervi sensoriali prossimali grazie ai SSEP, ma nessuno degli studi ha usato i SSEP come primo metodo d'indagine diagnostica o ha testato l'utilità diagnostica dei SSEP in pazienti non pretrattati, per cui il loro ruolo nella diagnosi della CIDP è limitato ai casi in cui sono soddisfatti anche i criteri elettrodiagnostici. Nonostante ciò, da alcuni studi si è visto che anche nei pazienti con un fenotipo puramente sensoriale, che non soddisfacevano i criteri elettrofisiologici, erano coinvolte le radici nervose, quindi nella pratica clinica i SSEP dovrebbero essere considerati nei pazienti che presentano atarassia e areflessia puramente sensoriale e non soddisfano i criteri elettrodiagnostici. [2]

Anche i potenziali evocati motori potrebbero avere un ruolo rilevante per misurare la demielinizzazione; sono stati applicati infatti già in diversi studi esplorativi in cui è stato evidenziato che nella CIDP i tempi di conduzione periferica risultano

molto prolungati e in alcuni casi anche i tempi della conduzione centrale sono alterati, ma non sono ancora state fatte indagini sull'accuratezza diagnostica di questo tipo di esame.

La TST può essere uno strumento diagnostico specifico per esaminare le radici dei nervi in posizione prossimale al punto di Erb e include l'uso dei potenziali evocati motori. Può dimostrare blocchi della conduzione motoria distale anche se i pazienti non soddisfano i criteri elettrodiagnostici. La TST, quindi, potrebbe aumentare la sensibilità con cui si diagnostica la malattia, anche se non è ancora stata studiata a specificità di questa tecnica. [4]

Biopsia dei nervi

La biopsia dei nervi potrebbe costituire un altro strumento per la diagnosi della CIDP.

Una combinazione di studi autoptici, di risonanza magnetica e di ecografia ha dimostrato che le lesioni infiammatorie nella CIDP si verificano prevalentemente nelle radici spinali, nei tronchi nervosi prossimali e nei plessi principali ma possono anche essere disseminate in tutto il SNP. Tuttavia, a causa della relativa inaccessibilità dei nervi prossimali e delle radici nervose, la maggior parte delle biopsie viene prelevata dal nervo surale, che risulta più facilmente accessibile. [2] Anche se questo sito è distante dall'attività infiammatoria più evidente, dalle biopsie del nervo surale sono risultati cambiamenti patologici quali edema, demielinizzazione, bulbi cipolliferi (risultato di ripetuti cicli di demielinizzazione e rimielinizzazione del nervo periferico), degenerazione assiale e infiltrati infiammatori perivascolari o endoneuriali di macrofagi e linfociti T. [4] Tali esiti sono stati riportati nel in più di metà delle biopsie nei pazienti che soddisfacevano i criteri diagnostici, ma anche in questo caso i campioni studiati erano troppo piccoli e solo alcuni degli studi a riguardo si servivano di un gruppo di controllo. [4]

Conta degli autoanticorpi

Un altro pilastro nella ricerca sulla CIDP negli ultimi decenni è stata la conta degli autoanticorpi, ma solo recentemente sono stati documentati pazienti affetti da

CIDP con anticorpi che colpivano i nodi di Ranvier e le regioni paranodali. La scoperta di questi anticorpi ha posto una maggiore attenzione sul ruolo degli anticorpi in qualità di biomarcatori diagnostici e prognostici. [4]

Fino al 25% dei pazienti con la CIDP mostra evidenza di autoanticorpi circolanti contro gli antigeni delle strutture dei nervi periferici, incluse le regioni nodali e paranodali; gli autoanticorpi che prendono di mira specificamente le regioni nodali e paranodali sono presenti in circa il 10% dei pazienti. In generale, la presenza di questo tipo di anticorpi è associata a uno sviluppo della CIDP progressivo subacuto, per cui spesso viene diagnosticata la sindrome di Guillain-Barré, ed a una risposta poco efficace alle immunoglobuline rispetto agli altri pazienti. Tuttavia, non è ancora chiaro se tali anticorpi abbiano un ulteriore ruolo, oltre a colpire le proteine nodali e paranodali. [4]

Quali siano le tecniche migliori per testare la presenza degli anticorpi nodali e paranodali è ancora oggetto di ricerca. In ogni caso, è diffusa l'opinione che sia opportuno usare almeno due diverse tecniche diagnostiche nel ricercare gli autoanticorpi, in quanto i pazienti che presentano questo particolare fenotipo ricevono terapie diverse da quelle classiche per la CIDP.

Sono ancora in corso numerosi studi per la standardizzazione della conta degli autoanticorpi e per capire quale possa essere l'accuratezza diagnostica dei test degli autoanticorpi in pazienti con CIDP sospetta [4], per poi eventualmente introdurla come pratica clinica standard. Inoltre, la sensibilità è attualmente bassa quindi anche in questo caso sono presenti rischi di diagnosi errata o sottodiagnosi. [4]

5 Terapia

Il trattamento della CIDP mira a controllare i sintomi, rallentare la progressione della malattia e migliorare la funzione nervosa, prevenendo l'insorgenza di disabilità permanenti. Spesso coinvolge l'uso di terapie immunosoppressive, come steroidi o immunoglobuline intravenose, per ridurre l'attività del sistema immunitario e prevenire ulteriori danni alla mielina; alcune persone possono anche beneficiare di terapie immunomodulanti a lungo termine.

La CIDP si presenta con fenotipi diversi e per questo motivo anche le risposte alle terapie possono essere diverse: alcuni pazienti guariscono o subiscono un rallentamento nella progressione della malattia, ma resta una piccola porzione di pazienti in cui la malattia progredisce nonostante le terapie. [5]

La malattia inizialmente può essere trattata in diversi modi a seconda della gravità, della presenza di disturbi concomitanti, accessibilità venosa, potenziali effetti collaterali, disponibilità e costi. [5] Nella prima fase, secondo le linee guida stilate dall'EFNS/PNS e dall'American Academy of Neurology il trattamento prevede la somministrazione di corticosteroidi, immunoglobuline intravenose e plasmateresi. La somministrazione di immunoglobuline sottocutanee costituisce una nuova opzione per i pazienti con la CIDP che potenzialmente potrebbe aumentarne l'indipendenza e migliorare la tolleranza. [5] Oltre all'approccio farmacologico, può essere benefico un approccio interdisciplinare che comprenda anche la gestione del dolore, l'allenamento con sovraccarichi e la riabilitazione assistita con strumenti per la deambulazione.

Corticosteroidi

I corticosteroidi vengono usati nella terapia già da diversi decenni ma non sono mai stati testati su larga scala, anche se hanno dato risultati positivi in trial brevi con campioni ridotti.

Non è ancora stato stabilito quale possa essere il regime ottimale per trattare la CIDP con corticosteroidi. Nei trattamenti ormonali di questo tipo, se prolungati, c'è un alto rischio di effetti collaterali legati alla dose e alla durata del trattamento,

quali osteoporosi e fratture (particolarmente problematica nei pazienti che presentano difficoltà nella deambulazione), soppressione surrenale e sindrome di Cushing, iperglicemia, ipertensione, disturbi psichiatrici, cataratte, aumento di peso e immunodepressione. Si è visto che sia un regime in cui viene somministrata una dose standard di ormoni che un regime ad alto dosaggio sono egualmente efficaci per quanto riguarda esclusivamente la cura della malattia, ma il secondo presenta più effetti collaterali; in aggiunta, dosi ormonali somministrate a intermittenza per endovena hanno mostrato un rischio ancora minore di effetti collaterali. [5] La terapia può durare fino a 12 settimane prima di poter determinare se il paziente risponde.

I pazienti con CIDP a dominanza motoria possono mostrare deterioramento clinico dopo il trattamento con corticosteroidi. Anche i pazienti con CIDP tipica, evidenza di demielinizzazione focale e ridotte anomalie elettrofisiologiche sensoriali sembrerebbero più inclini a deteriorarsi con il trattamento con corticosteroidi, sebbene queste associazioni debbano essere confermate in un campione più ampio. [2]

Immunoglobuline

Le immunoglobuline sono state molto più studiate rispetto agli altri trattamenti. L'effetto terapeutico che hanno sui pazienti con CIDP è attribuito alla loro attività antinfiammatoria, in quanto probabilmente riducono le risposte proinfiammatorie regolando l'azione dell'inibitore FcγRIIB sui macrofagi effettori.

La somministrazione intravenosa di immunoglobuline (IVIg) ha dato risposte positive in più della metà dei pazienti in diversi trial clinici. Tali trial erano strutturati in due fasi distinte: per 24 settimane si effettuava un confronto incrociato tra pazienti a cui venivano somministrate IVIg e pazienti a cui veniva somministrato un placebo, poi i pazienti che rispondevano alle IVIg venivano nuovamente randomizzati e gli venivano somministrate ancora IVIg oppure il placebo; trascorse le 24 settimane si sono osservati miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti a cui erano state somministrate le IVIg, valutabili secondo l'Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score. Nella maggior parte dei pazienti il miglioramento si verificava tra la terza e

la sesta settimana, ma in alcuni l'INCAT score ha continuato a migliorare nel corso delle 24 settimane. [5]

Il trattamento con IVIg ha presentato un rischio solo del 6% di effetti collaterali gravi (potenziale ipersensibilità, meningite asettica, edema polmonare non cardiogenico, emolisi, insufficienza renale solo nei pazienti con preesistenti problemi ai reni) ed è stato associato solo con effetti collaterali lievi e transitori (mal di testa, nausea, brividi, febbre), verificatisi nella metà dei pazienti. [5] Il trattamento con IVIg è da preferire nei pazienti con CIDP puramente motoria in quanto presentano meno effetti collaterali.

È ancora oggetto di dibattito qualesia la dose ottimale per trattare la CIDP con IVIg e sono tutt'ora in atto ricerche per ottenere linee guida più precise circa la somministrazione. La dose consigliata attualmente nella pratica clinica è nel range 0,4-1,2 g/kg ogni 2-6 settimane; in alcuni casi la dose e l'intervallo tra una dose e l'altra vengono individualizzati sulla base della risposta dei pazienti. [5]

Non esiste ancora un approccio standardizzato per stabilire quando sia opportuno interrompere il trattamento, in linea generale si cerca di ridurre la dose di IVIg nei pazienti che sono rimasti stabili per più di 6 mesi. [5]

Oltre al trattamento con IVIg, un'altra opzione è la somministrazione sottocutanea di immunoglobuline o SCIg, che può essere una valida alternativa in quanto può essere somministrata autonomamente dai pazienti a casa. La SCIg al momento è stata studiata nella sua applicazione solo da trial brevi, ma è stata comunque approvata come terapia di mantenimento negli adulti con la CIDP, trattati in precedenza con IVIg con una risposta positiva.

Una metanalisi ha valutato 8 diversi studi che confrontavano l'IVIg e la SCIg in pazienti con neuropatie autoimmuni (tra cui anche pazienti affetti dalla neuropatia multifocale motoria e dalla CIDP), senza trovare differenze per quanto riguarda la forza fisica dei pazienti alla fine dei cicli di somministrazione, tuttavia il rischio di effetti collaterali lievi (febbre, mal di testa, nausea) era più basso del 28% con la SCIg. [5]

Plasmaferesi terapeutica

La plasmaferesi terapeutica o TPE è una procedura che fa passare il sangue del paziente attraverso un dispositivo medico che rimuove il plasma e lo sostituisce con un altro fluido (solitamente albumina). In genere durante la terapia ci si astiene da altri trattamenti farmacologici per evitare che i farmaci siano rimossi dall'organismo assieme al plasma. Il trattamento richiede un accesso venoso periferico o un catetere venoso centrale (può portare a complicazioni come infezioni e pneumotorace). [5]

La plasmaferesi dovrebbe essere considerata come terapia iniziale nei pazienti gravi in cui è necessaria una risposta immediata, mentre nei casi meno acuti solo se questi non rispondono né all'IVIg né ai corticosteroidi.

Può essere efficace a breve termine nel migliorare la disabilità determinata dalla CIDP, se eseguita due volte a settimana. Può avere effetti benefici molto considerevoli in quanto alcuni pazienti che prima non erano più in grado di stare in piedi possono addirittura riacquistare la capacità di camminare. L'American Society for Apheresis prescrive che il plasma scambiato nei pazienti con la CIDP abbia un volume di 1-1,5 volte il volume totale del plasma e che il trattamento sia fatto tre volte a settimana fino a che non si riscontrano miglioramenti, dopodiché la terapia deve essere continuata con cadenza settimanale o mensile. [5]

Gli effetti collaterali includono affaticamento, nausea, spossatezza, parestesia periorale e alle estremità, reazioni allergiche e ipotensione. Solo nel 3,9% dei casi si sono riscontrate complicazioni più serie, che comprendono aritmie, crisi convulsive, anomalie nella concentrazione degli elettroliti (anemia, ipocalcemia, ipomagnesemia) e emorragie (coagulopatie) di causa ignota. [5]

Altre opzioni

Ci sono pazienti affetti da CIDP che non rispondono bene alle terapie descritte in precedenza.

Un'opzione potrebbe essere l'utilizzo di farmaci normalmente impiegati nel trattare la sclerosi multipla, in quanto è anch'essa una patologia in cui si presenta demielinizzazione.

Gli studi sull'efficacia di altri farmaci, come l'azatioprina, il metotressato, la ciclosporina e il micofenolato, sono ancora in corso, in quanto i dati ottenuti con i pochi studi eseguiti finora sembrano contrastanti.

In alcuni casi si sono ottenuti risultati positivi attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali che colpivano i linfociti o i monociti. Attualmente anche il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è oggetto di studio per curare i pazienti che risultano refrattari alle prime terapie.

6 Conclusioni

In conclusione, la CIDP, essendo una malattia rara e con una patofisiologia molto eterogenea, rappresenta una sfida clinica e diagnostica complessa nel campo della neurologia. Dalle informazioni sintetizzate in questo elaborato, emerge chiaramente che la CIDP è caratterizzata da una vasta gamma di fenotipi clinici, risultati prognostici variabili e ancora poche opzioni di trattamento. Nonostante i progressi nella comprensione della sua patofisiologia e nell'identificazione di opzioni terapeutiche, rimangono ancora molti interrogativi.

Gli studi analizzati evidenziano l'importanza di un approccio personalizzato nella gestione dei pazienti, che tenga conto delle loro specifiche caratteristiche cliniche e delle risposte individuali alla terapia. Emerge inoltre la necessità di una maggiore standardizzazione dei criteri diagnostici e di analisi dell'efficacia del trattamento, per garantire una migliore uniformità nella pratica clinica e una valutazione più accurata dei risultati.

La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sullo sviluppo di trattamenti nuovi e migliorati e sull'acquisizione di una comprensione più approfondita dei meccanismi responsabili della CIDP. [6]

Le prospettive sono promettenti ed è auspicabile che gli sforzi futuri si focalizzino su approcci terapeutici quanto meno invasivi possibile, per migliorare l'efficacia del trattamento e ridurre al minimo gli effetti collaterali, garantendo una migliore qualità della vita per i pazienti.

Inoltre, vi è la necessità di studi più ampi e prolungati per valutare l'efficacia dei vari trattamenti e approfondire la nostra comprensione del legame tra la CIDP e altre malattie neurologiche. [6]

Bibliografia

- [1] Kuwabara S, Misawa S, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, *Adv Exp Med Biol*, 2019;1190:333-343
- [2] Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, Taylor BV, Dyck PJB, Kiernan MC, Lin CSY, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype, *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015 Sep;86(9):973-85
- [3] Thaisethawatkul P, Logigian EL, Herrmann DN, Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Neurology*, 2002 Nov 26;59(10):1526-32;
- [4] Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, Rajabally YA, Verhamme C, Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *Brain*, 2020 Dec 5; 143(11):3214-3224
- [5] Ryan M, Ryan SJ, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Considerations for Diagnosis, Management, and Population Health, *Am J Manag Care*, 2018 Sept 25;24(17 Suppl):S371-S379
- [6] Tsoumanis P, Kitsouli A, Stefanou C, Papathanakos G, Stefanou S, Tepelenis K, Zikidis H, Tsoumani A, Zafeiropoulos P, Kitsoulis P, Kanavaros P, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Evaluation of the Visual Evoked Potentials: A Review of the Literature, *Medicina (Kaunas)*, 2023 Dec 13;59(12):2160