Aktuálne trendy v diagnostike a liečbe CIDP

MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD., prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.
Centrum pre zriedkavé autoimunitne podmienené a neurodegeneratívne ochorenia, Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) predstavuje heterogénnu skupinu imunitne podmienených senzitívne-motorických demyelinizačných polyneuropatií s postupne progredujúcim alebo relaps-remitujúcim priebehom. Z hľadiska stanovenia diagnózy CIDP má významnú úlohu práve trvanie a rozvoj príznakov ≥ 8 týždňov, hoci časť pacientov môže mať akútny začiatok mylne pripomínajúci Guillainov-Barrého syndróm. Zlatým štandardom v diagnostike naďalej zostávajú vodivostné štúdie s cieľom potvrdiť demyelinizáciu periférnych nervov. Napriek pokroku v diagnostických kritériách a testoch robí zriedkavosť, heterogénna prezentácia, nedostatok vysoko špecifických diagnostických testov, ako aj absencia krvných biomarkerov diagnostiku CIDP náročnou. Odlíšenie CIDP od iných (demyelinizačných) neuropatií, najmä v prípade podozrenia na variant CIDP, si vyžaduje dôkladné znalosti diferenciálnej diagnózy, dostupnosti diagnostických testov a interpretácie diagnostických nálezov. Európska neurologická akadémia (EAN) a Spoločnosť pre periférne nervy (PNS) uverejnili revidované usmernenie o diagnostike a liečbe CIDP v roku 2021. Existuje dostatok dôkazov o liečbe CIDP imunomodulačnými liekmi, ale prispôsobenie najlepšieho liečebného režimu konkrétnemu pacientovi je naďalej častou výzvou. Cieľom tohto prehľadu je poskytnúť aktuálny pohľad na diagnostiku a liečbu CIDP, kde okrem zaužívaných diagnostických a terapeutických prístupov možno v prípade vysoko aktívnej alebo refraktérnej formy CIDP zvažovať iné formy autoimunitne podmienených (napr. nodo-/paranodopatie) alebo iných (napr. hereditárnych) neuropatií a následne zvážiť aj nekonvenčné možnosti liečby.

Kľúčové slová: CIDP, diagnostika, liečba, diagnostické kritériá, nové možnosti liečby.

Current trends in the diagnosis and treatment of CIDP

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) represents a heterogeneous group of immune-mediated sensory-motor demyelinating polyneuropathies, with a progressive or relapsing-remitting course. It is the duration and development of symptoms for ≥ 8 weeks that is important for the diagnosis of CIDP, although some patients may have an acute onset erroneously resembling Guillain-Barré syndrome. Conduction studies to confirm peripheral nerve demyelination remain the gold standard in diagnosis. The rarity, heterogeneous presentation, lack of highly specific diagnostic tests as well as the absence of blood biomarkers make the diagnosis of CIDP challenging. The European Academy of Neurology (EAN) and the Peripheral Nerve Society (PNS) published revised guidelines on the diagnosis and treatment of CIDP in 2021. Despite advances in diagnostic criteria and tests, several challenges remain. Differentiating CIDP from other (demyelinating) neuropathies, especially when variant CIDP is suspected, requires a thorough understanding of the differential diagnosis, available diagnostic tests, and interpretation of diagnostic findings. There is ample evidence for the treatment of CIDP with immunomodulatory drugs, but tailoring the best treatment regimen to the individual patient remains a frequent challenge. The

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:
Not applicable.

Consent for publication:
Not applicable.

Cit. zkr: ***Neurol. praxi.* 2025;26(5):373-384**
https://**doi.**org/**10.36290/neu.2025.016**
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2025
Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2025

MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.
koprusakova@gmail.com

aim of this review is to provide an up-to-date perspective in the diagnosis and treatment of CIDP, where, in addition to established diagnostic and therapeutic approaches, other forms of autoimmune-mediated (e.g. nodo-/paranodopathies) or other (e.g. hereditary) neuropathies can be considered in the case of highly active or refractory CIDP, and consequently, non-conventional treatment options may also be considered.

Key words: CIDP, diagnosis, treatment, diagnostic criteria, new treatment options.

Úvod

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je najčastejšou chronickou imunitne podmienenou zápalovou polyneuropatiou a zahŕňa niekoľko podtypov, ktoré patria k spektru kauzálne liečiteľných neuropatií. Podľa definície Európskej federácie neurologických spoločností a Spoločnosti pre periférne nervy (EFNS/PNS 2010) je CIDP definovaná ako progredujúca alebo relaps-remitujúca senzitívne-motorická primárne demyelinizačná polyneuropatia s progredujúcim alebo relaps-remitujúcim priebehom v trvaní viac ako osem týždňov, pričom má elektrofyziologický alebo patologický dôkaz o demyelinizácii periférneho nervu a reaguje na imunosupresívnu alebo imunomodulačnú liečbu (Lehman et al., 2019).

Epidemiológia

Ročná incidencia má zásluhou zlepšujúcej sa diagnostiky stúpajúci trend a predstavuje asi 0,5 – 1/100 000 obyvateľov. Prevalencia CIDP sa v rôznych geografických oblastiach líši a pohybuje sa od 0,8 do 8,9/100 000 osôb (Lehman et al., 2019; Brun et al., 2022). Dôvody tejto zjavnej heterogenity môžu byť viaceré a súvisia zrejme s genetickými a environmentálnymi vplyvmi, ako aj s uplatňovanými diagnostickými kritériami. K nástupu ochorenia môže dôjsť v akomkoľvek veku, ale častejšie sa to stane v strednom veku (40 – 60 rokov) a dvakrát častejšie u mužov ako u žien (Broers et al., 2019; Van den Bergh et al., 2013; Johnsen et al., 2000). Ochorenie nevynecháva ani detskú populáciu, kde sa prevalencia uvádza 0,2/100 000 detí (Iijima et al., 2008), pričom u detí až v 51 % prípadov prevládajú atypické formy CIDP (Lukawska et al., 2021).

Etiopatogenéza

CIDP je forma chronickej neuropatie, ktorá je pravdepodobne spôsobená heterogénnymi imunitne sprostredkovanými procesmi (Dziadkowiak et al., 2022). Presné mechanizmy neuropatie pri klasickej demyelinizácii vyvolanej makrofágmi zostávajú nejasné napriek tomu, že tento proces je v CIDP dlhodobo uznávaný (Burn, 2004; Dalakas, 2011; Dyck, 1982). Klasická demyelinizácia vyvolaná makrofágmi je základom patogenézy CIDP a vyskytuje sa u niektorých pacientov s klasickou formou CIDP a CIDP variantmi. Včasné ultraštrukturálne štúdie s použitím bioptických vzoriek od pacientov s CIDP preukázali odstránenie morfologicky normálnych myelínových lamiel cytoplazmatickými procesmi makrofágov (Hu et al., 2021; Koike et al., 2021). Poškodenie myelínu je vyvolané najmä aktiváciou protilátok závislých od komplementu. Novšie štúdie tiež poukazujú na fagocytózu makrofágmi bez účasti komplementu. Makrofágy rozpoznávajú špecifické miesta myelinizovaných vlákien ako počiatočný cieľ demyelinizácie. Miesto, ktoré si makrofágy vyberajú na začatie rozpadu myelínu, sa nachádza v okolí nodálnych alebo internódových oblastí. Zdá sa teda, že systém komponentov rozlišujúcich medzi nodálnymi a paranodálnymi oblasťami zohráva kľúčovú úlohu v správaní makrofágov, ktoré iniciujú fagocytózu myelínu (Ikeda et al., 2019). Nedávne štúdie viedli ku koncepcii nodopatie alebo paranodopatie. Preukázali sa mechanizmy iniciované autoprotilátkami proti proteínom paranodálneho spojenia (neurofascín 155 a kontaktín 1). Charakteristickými patologickými znakmi u pacientov s takýmito protilátkami sú paranodálna disekcia vyplývajúca z naviazania imunoglobulínu IgG4 na paranodálne spojenia a absencia demyelinizácie vyvolanej makrofágmi (Ikeda et al., 2019). Protilátky proti proteínom Ranvierovho uzla a paranodálnych oblastí sa preukázali približne u 10 % pacientov s diagnózou CIDP, ktorí vykazujú atypické klinické fenotypy a nedostatočnú odpoveď na štandardnú liečbu CIDP. Protilátky sú namierené proti rôznym bunkovým adhezívnym proteínom, ktoré sa nachádzajú v Ranvierovom uzle alebo v jeho blízkosti (Bunschoten et al., 2019; Koike 2018). Rozdiely v distribúcii lézií a opravných procesoch Schwannových buniek môžu určovať rozdiely medzi podtypmi. Predpokladá sa, že pri typickej CIDP dochádza k prednostnému postihnutiu proximálnych a distálnych nervových segmentov, zatiaľ čo pri MADSAM je výrazné postihnutie centrálnych nervových segmentov. Tieto zistenia naznačujú, že v prvom prípade prevažuje humorálna imunita nad bunkovou, keďže nervové korene a nervovosvalové spojenia sú zbavené krvno-nervovej bariéry (Burns, 2004; Bunschoten et al., 2019; Querol et al., 2017).

Klinické príznaky a symptómy

Klinické prejavy CIDP môžu byť veľmi variabilné a zahŕňajú typické aj atypické klinické varianty. Na základe nových odporúčaní EAN/PNS 2021 rozlišujeme CIDP klasickú a varianty CIDP.

Typická CIDP sa prejavuje ako symetrická senzitívne-motorická neuropatia s postihnutím proximálnych a distálnych svalov končatín, s chýbajúcimi alebo zníženými šľachovo-okosticovými reflexmi. Slabosť je zvyčajne symetrická na všetkých štyroch končatinách proximálne aj distálne. Senzitívne príznaky sa majú vyskytovať aspoň na dvoch končatinách.

Varianty CIDP, ktoré sa predtým označovali ako atypické varianty CIDP, sú špecifické klinické syndrómy, ktoré majú rovnaké príznaky podporujúce demyelinizáciu, reagujú na rovnakú terapiu, a preto sa považujú za rovnaké spektrum ochorení ako typická senzitívne-motorická CIDP. Varianty CIDP sa delia do niekoľkých skupín, a to na základe distribúcie svalovej slabosti a porúch citlivosti (Tab. 1).

Multifokálny variant CIDP, známy aj ako multifokálna získaná demyelinizačná senzitívna a motorická neuropatia (MADSAM) alebo Lewisov-Sumnerov syndróm, je charakterizovaný asymetrickou proximálnou a distálnou slabosťou najmenej dvoch končatín a senzitívnymi prejavmi v rovnakej multifokálnej distribúcii (Lewis et al., 1982; Berg-Vos et al., 2000).

Postihuje prevažne periférne nervy na horných končatinách, hoci môžu byť postihnuté aj na dolných končatinách, pričom postihnutie kraniálnych nervov je pri tomto fenotype častejšie (Oh et al., 1997; Rajabally et al., 2009).

Fokálny variant CIDP je zriedkavý a podobný multifokálnej CIDP, ale senzitívne a motorické príznaky sú obmedzené len na jednu končatinu.

Pri distálnom variante CIDP, označovanom aj ako distálna získaná demyelinizačná symetrická neuropatia (DADS), sa slabosť a senzitívne príznaky vyskytujú prevažne na dolných končatinách (Maisonobe et al., 1996; van den Bergh et al., 2021).

Senzitívny variant CIDP sa manifestuje senzitívnymi príznakmi na horných a dolných končatinách bez prejavov slabosti. Ak je splnené ktorékoľvek z kritérií motorického vedenia, klasifikuje sa ako CIDP s prevahou senzitívnej poruchy. Až u 70 % pacientov, ktorí sa spočiatku prezentovali senzitívnym fenotypom CIDP, sa časom vyskytla slabosť a nakoniec sa vyvinul typický senzitívne-motorický fenotyp CIDP (Doneddu et al., 2019).

Motorický variant CIDP je charakterizovaný symetrickou proximálnou a distálnou slabosťou na horných a dolných končatinách bez akýchkoľvek senzitívnych príznakov. Ak sa prostredníctvom NCS zistia akékoľvek senzitívne abnormality, klasifikuje sa ako motoricky dominantná CIDP (Van den Bergh et al., 2021).

CIDP s akútnym začiatkom

Časť pacientov (cca 16 %) môže mať akútny začiatok CIDP pripomínajúci akútnu zápalovú demyelinizačnú polyneuropatiu (AIDP), t.j. demyelinizačnú formu GBS, ktorá sa vyvinie za < 8 týždňov. Táto jednotka sa klasifikuje ako CIDP s akútnym nástupom (A-CIDP). V počiatočných štádiách ochorenia sa prejavuje prekrývaním klinických a elektrofyziologických nálezov s GBS, ale po dvoch mesiacoch nasleduje chronický priebeh. Diagnóza CIDP s akútnym začiatkom by sa mala zvážiť v prípade, ak u pacienta po ôsmych týždňoch od začiatku ochorenia dôjde opäť k zhoršeniu stavu alebo ak sa zhoršenie vyskytne trikrát alebo častejšie. Najmä ak je pacient naďalej schopný samostatnej chôdze, nemá dysfunkciu kraniálnych nervov alebo má elektrofyziologické nálezy, ktoré by mohli byť zlučiteľné s CIDP, je potrebné nastavenie pacienta na udržiavaciu liečbu (Ruts et al., 2010; Mansour et al., 2020).

Diagnostika CIDP

Včasné stanovenie diagnózy a začatie liečby CIDP je nevyhnutné, aby sa znížilo riziko trvalého postihnutia nervu v dôsledku sekundárneho axonálneho poškodenia (Hughes et al., 2017; Eftimov et al., 2013).

Zlatým štandardom v diagnostike CIDP naďalej zostáva elektrofyziológia, a to konkrétne kondukčné štúdie (NCS) s vyšetrením vodivosti periférnych nervov s cieľom potvrdiť ich demyelinizáciu. V každodennej praxi môže byť náročné určiť, či potenciálne „demyelinizačný" nález na NCS znamená skutočnú demyelinizáciu periférnych nervov alebo či pochádza z inej príčiny, napríklad zo zníženej rýchlosti vedenia motorickým nervom (MNCV) s nízkym akčným potenciálom (CMAP) v dôsledku straty veľkých axonálnych vlákien.

V roku 2021 uverejnila Európska neurologická akadémia (EAN) a Spoločnosť pre periférne nervy (PNS) rozsiahle revidované usmernenie o diagnostike a liečbe CIDP. V tomto revidovanom usmernení (v porovnaní s predchádzajúcim z roku 2010) nahrádzajú termín „atypické formy CIDP" termínom „varianty CIDP", pretože predstavujú dobre definované klinické entity. Nové odporúčania redukujú úrovne diagnostickej istoty z troch (určitá, pravdepodobná a možná) na dve – CIDP a možná CIDP (Van den Bergh et al., 2021). Detailne sa rozoberajú elektrodiagnostické kritériá špecifické pre jednotlivé varianty CIDP, čo znamená, že pacienti so senzitívnym alebo motorickým fenotypom môžu spĺňať kritériá (možnej) CIDP napriek tomu, že nie sú splnené kritériá motorického alebo senzitívneho postihnutia.

Zásluhou zdokonalenia laboratórnej diagnostiky a identifikovania nových biomarkerov sa od CIDP odčlenila skupina chronicky prebiehajúcich autoimunitných polyneuropatií, pri ktorých je patologický proces sústredený na oblasť Ranvierových zárezov – tzv. nodo-/paranodopatie (Van den Bergh et al., 2021; Turčanová Koprušáková et al., 2023).

Usmernenie zdôrazňuje, že diagnostický proces je komplexný a že na stanovenie diagnózy CIDP je potrebná kombinácia klinických, elektrofyziologických a niekedy aj pomocných laboratórnych alebo zobrazovacích nálezov.

Diferenciálna diagnostika CIDP

K nesprávnej diagnóze môže dôjsť najmä vtedy, keď má pacient príznaky, ktoré zodpovedajú niektorému z variantov CIDP, preto je dôležité rozpoznať tieto fenotypy a vedieť ich odlíšiť od iných ochorení. Najmä axonálne neuropatie závislé od dĺžky, demyelinizačné anti-MAG neuropatie alebo hereditárne neuropatie môžu byť ľahko nesprávne diagnostikované ako distálna CIDP, najmä ak ide o rozsiahle axonálne poškodenie, ktoré by mohlo viesť aj k spomaleniu vedenia (v závislosti od amplitúdy). Prehľad klinických charakteristík typickej CIDP a CIDP variantov, tzv. „red flags", a dôležitých aspektov pre diferenciálnu diagnózu je uvedený v tabuľke 1.

Diagnostické kritériá

Diagnóza CIDP zahŕňa kombináciu klinických prejavov, diagnostických testov, najmä vodivostných štúdií (NCS), laboratórnych testov vrátane vyšetrenia likvoru (CSF), zobrazovacích vyšetrení, v niektorých prípadoch biopsie nervu a odpovede na liečbu. V priebehu rokov bolo publikovaných mnoho diagnostických kritérií, ale vo všeobecnosti sa za najpoužívanejší a najpresnejší súbor považuje prvá revízia kritérií Európskej federácie neurologických spoločností a Spoločnosti pre periférne nervy (EFNS/PNS) z roku 2010 (Van den Bergh et al., 2010; Van den Bergh et al., 2021).

Druhá revízia tohto usmernenia EAN/PNS uverejnená v roku 2021 má o niečo nižšiu citlivosť, ale vyššiu špecificitu pri diagnostike CIDP a odlíšení axonálnych neuropatií (Doneddu et al., 2022). Okrem toho sa v revízii zavádzajú elektrodiagnostické kritériá špecifické pre jednotlivé varianty, čo znamená, že pacienti so senzitívnym alebo motorickým fenotypom môžu spĺňať kritériá (možnej) CIDP napriek tomu, že nie sú splnené kritériá pre motorické a senzitívne postihnutie.

Elektrofyziológia a kondukčné štúdie (NCS)

NCS sú kľúčové pre preukázanie elektrofyziologických abnormalít, ktoré podporujú demyelinizáciu periférneho nervu. Elektrofyziologické kritériá silno alebo slabo podporujúce demyelinizáciu sú podrobne uvedené v tabuľke 2 (van Doorn In et al., 2024).

Existuje silná podpora pre demyelinizáciu, ak sú splnené kritériá motorického vedenia

Tab. 1. *Klinická charakteristika a diferenciálna diagnostika klasickej CIDP a jej variantov (upravené podľa van Doorn et al., 2024)*

Fenotyp	Slabosť	Senzitívne prejavy	Red flags	Diferenciálna diagnostika
Typická CIDP	Symetrická Všetky 4 končatiny	≥ 2 končatiny	Začiatok < 4 tt Motorické príznaky >> senzitívne Slabosť distálna >> proximálna Ataxia Postihnutie hlavových nervov a/alebo bulbárne príznaky Prítomnosť M proteínu Zlá odpoveď na liečbu IVIg	GBS AI nodo-/paranodopatie (anti-NF155, anti-CNTN1, anti-CASPR1) CANOMAD (ak v kombinácii s oftalmoplégiou – anti-NF155, anti-CASPR1) antiNF140/186, antiCASPR1 Monoklonálna gamapatia (POEMS, AL amyloidóza, mnohopočetný myelóm) Prehodnoť diagnózu CIDP!
Multifokálny variant Fokálny variant	Multifokálna distribúcia ≥ 2 končatiny Iba 1 končatina alebo nerv	≥ 2 končatiny Multifokálna distribúcia V distribúcii 1 alebo viacerých nervov	DM Bolesť Žiadne senzitívne prejavy v blízkosti úžin Postihnutý 1 nerv	Diabetická radikulopatia, plexopatia Neuropatia pri vaskulitíde (mononeuritis multiplex) Diabetická polyradikulopatia/plexopatia Amyotrofická neuralgia Kryoglobulinémia MMN, MND Úžinové syndrómy HNPP (pozitívna RA, viaceré nervy v blízkosti úžin) Tumor periférneho nervu (schwannóm, perineurióm, neurofibróm, lymfóm) Úžinové syndrómy
Distálny variant	Distálna Dominantne DK	≥ 2 končatiny	M proteín Anti-MAG protilátky DM Pozitívna RA neuropatie Bolesť a/alebo asymetria	Anti-MAG IgM neuropatia, POEMS, mnohopočetný myelóm, kryoglobulinémia Diabetická neuropatia Hereditárna neuropatia demyelinizačná (CMT1, CMTX1, CMT4, metachromatická leukodystrofia, adrenomyeloneuropatia, Refsumova choroba, ATTR polyneuropatia) Vaskulitická neuropatia, kryoglobulinémia
Motorický variant	Symetrická Všetky 4 končatiny	Žiadne	Asymetria Bulbárne prejavy Pozitívna RA neuropatie Zvýšená CK Normálne RŠO Fluktuácia/kolísanie príznakov	Ochorenie motorického neurónu Ochorenie motorického neurónu Myasténia gravis Hereditárne motorické neuropatie Spinálna muskulárna atrofia Porfýrie Zápalové myopatie Ochorenia NM spojenia (MG, LEMS)
Senzitívny variant	Žiadna	Symetrická Všetky 4 končatiny	Bolesť Pozitívna RA Ataxia Normálne motorické CMAP a senzitívne SNAP DM Chemoterapia Pomalá progresia	Neuropatie tenkých vlákien Hereditárne senzitívne neuropatie CANVAS, lézia zadných povrazcov (deficit vit. B_{12}, medi, syfilis, paraneoplastický prejav) CISP Diabetická polyneuropatia Toxické neuropatie (po chemoterapii, nadužívaní vit. B_6) Idiopatické senzitívne neuropatie

ATTR – amyloidná transtyretínová polyneuropatia; CANOMAD – chronická ataktická neuropatia s oftalmoplégiou, prítomnosťou IgM paraproteínu, chladových aglutinínov a disialosylových protilátok; CANVAS – syndróm mozočkovej ataxie, neuropatie a vestibulárnej areflexie; CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia; CISP – chronická zápalová senzitívna polyradikulopatia; CK – kreatínkináza; CMAP – komplexný motorický akčný potenciál; CMT – Charcot-Marie-Tooth polyneuropatia; CSF – cerebrospinálny likvor; DM – diabetes mellitus; GBS – Guillain-Barré syndróm; HNPP – hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám; IVIg – intravenózne imunoglobulíny; LEMS – Lambertov-Eatonov myastenický syndróm; LP – lumbálna punkcia; MG – myasténia gravis; MMN – multifokálna motorická neuropatia; MND – ochorenie motorického neurónu; MRI – magnetická rezonancia; NCS – vodivostné štúdie; NM – nervovosvalové; PNS – periférny nervový systém; RA – rodinná anamnéza; POEMS – syndróm polyneuropatie, organomegálie, endokrinopatie, monoklonálny proteín a kožné zmeny; RŠO – šľachovo-okosticové reflexy; SNAP – senzitívny akčný potenciál; SSEP – somatosenzitívne evokované potenciály; tt – týždne; vit. - vitamín

v najmenej dvoch nervoch s distálnymi negatívnymi vrcholovými amplitúdami CMAP 1,0 mV alebo vyššími. Dôvodom tejto amplitúdovej hranice je, že axonálna strata môže znížiť rýchlosť nervového vedenia, ak sú poškodené najrýchlejšie vodivé axóny. Vo všeobecnosti by sa všetky príznaky, ktoré podporujú demyelinizáciu, mali interpretovať opatrne, ak je distálna amplitúda CMAP < 1,0 mV, preto oficiálne nebudú spĺňať kritériá demyelinizácie.

Medzi pozoruhodné zmeny oproti predchádzajúcemu usmerneniu patrí odstránenie

rozdielov medzi „definitívnymi" a „pravdepodobnými" blokmi vedenia a ich zjednotenie do jedinej kategórie – bloky vedenia. Okrem toho už nie sú zahrnuté bloky vedenia pri vyšetrovaní n. tibialis a prah pre časovú disperziu CMAP n. tibialis bol upravený tak, že je potrebné aspoň 100 % predĺženie trvania CMAP.

Senzitívne kritériá sa zmenili z výlučne podporných na neoddeliteľnú súčasť elektrodiagnostických kritérií. Kritériá senzitívneho demyelinizačného vedenia sú teraz povinné pre možnú senzitívnu CIDP, zatiaľ čo abnormality senzitívneho vedenia sa vyžadujú pri typickej CIDP a ostatných variantoch CIDP s výnimkou motorického fenotypu CIDP, kde by malo byť senzitívne vedenie normálne aspoň v štyroch nervoch (van Doorn In et al., 2024). Kompresia nervu v oblasti fyziologických úžin môže spôsobiť fokálne abnormality podobné tým, ktoré sa pozorujú pri demyelinizačných neuropatiách, preto by sa pri hodnotení elektrofyziologických abnormalít nemali brať do úvahy (Padua et al., 2004; Rajabally et al., 2011).

Technické ťažkosti, ako napríklad submaximálna stimulácia, ko-stimulácia s ko-registráciou alebo anastomózy (napr. Martinova-Gruberova), môžu spôsobiť zdanlivé zníženie amplitúdy/plochy CMAP. Tieto zníženia môžu byť mylne identifikované ako blok vedenia alebo môžu zakryť skutočné zníženie amplitúdy/arey CMAP, čo spôsobí prehliadnutie bloku vedenia.

Absencia vĺn F môže byť spôsobená inými stavmi, ako sú radikulopatie alebo plexopatie, a nie je špecifická pre CIDP, preto musí byť toto kritérium prítomné v kombinácii s jedným ďalším kritériom nervového vedenia v inom nerve.

Mnohé výhrady pri interpretácii nálezov NCS zdôrazňujú potrebu neurofyziologických odborných znalostí, najmä keď sa príznaky, ktoré podporujú demyelinizáciu, zistia len v jednom alebo dvoch nervoch (Allen et al., 2018). Ak sa testuje príliš málo nervov alebo segmentov nervov, môže to viesť k nesprávnej diagnóze. V usmernení EAN/PNS z roku 2021 sa odporúča testovať aspoň: n. medianus, n. ulnaris (so stimuláciou pod lakťom), n. peroneus a n. tibialis na jednej strane. Ak nie sú splnené kritériá vodivosti, navrhovaným ďalším krokom je testovanie tých istých nervov na opačnej strane a rozšírenie meraní n. medianus a n. ulnaris aj v axile a Erbovom bode. Znaky demyelinizácie sú častejšie na nervoch horných končatín, najmä v proximálnych segmentoch medzi lakťom a Erbovým bodom, v porovnaní s nervami na dolných končatinách (Lucke et al., 2019; Rajabally et al., 2011).

Dôležitou výzvou je interpretovať výsledky NCS v klinickom kontexte, pretože nálezy nervového vedenia, ktoré sú v usmerneniach definované ako silne podporujúce demyelinizáciu, nie sú ekvivalentné klasickej demyelinizácii zistenej v nervovej biopsii. V podstate sú tieto nálezy markermi funkčného narušenia alebo spomalenia saltatórneho vedenia myelinizovaných axónov, ktoré môže byť primárne demyelinizačné, ale môže byť aj primárne axonálne, napr. prostredníctvom dezorganizácie v Ranvierových uzloch (Uncini et al., 2015; Turčanová Koprušáková et al., 2023).

Ďalšími ochoreniami, ktoré môžu spĺňať elektrodiagnostické kritériá CIDP, sú preto autoimunitné nodopatie, multifokálna moto-

Tab. 2. *Elektrofyziologické kritériá pre typickú CIDP a varianty CIDP (upravené podľa van Doorn et al., 2024)*

Motorické kondukčné kritériá	
Silno podporujúce demyelinizáciu	Aspoň 1 kritérium z nasledujúcich: ■ distálna latencia CMAP predĺžená o ≥ 50 % nad ULN aspoň v 2 nervoch ■ rýchlosť vedenia CMAP znížená aspoň o ≥ 30 % pod LLN aspoň v 2 nervoch ■ minimálna latencia FW predĺžená o ≥ 20 % nad ULN (o ≥ 50 %, ak je amplitúda CMAP ≤ 80 % LLN) aspoň v 2 nervoch ■ FW nevýbavná aspoň v 2 nervoch, ak distálna amplitúda CMAP ≥ 20 % + ≥ 1 ďalší demyelinizačný parameter ≥ 1 ďalšom nerve ■ kondukčný blok: ≥ 30 % redukcia proximálnej amplitúdy oproti distálnej, ak distálna amp ≥ 20 % LLN ≥ 2 nervoch (okrem n. tibialis), alebo v 1 nerve, ak prítomný + ďalší demyelinizačný parameter v inom nerve (okrem absencie FW) ■ abnormálna temporálna disperzia: ≥ 30 % medzi proximálnym a distálnym trvaním CMAP (v prípade n. tibialis ≥ 100 %) aspoň v 2 nervoch ■ trvanie distálneho CMAP predĺžené ≥ 1 nerve + ≥ 1 ďalší demyelinizačný parameter ≥ 1 ďalšom nerve
Slabo podporujúce demyelinizáciu	Kritériá ako v „silno podporujúcich demyelinizáciu", ale iba v 1 nerve Okrem kritéria g)
Senzitívne kondukčné kritériá	
SNAP abnormality	Aspoň 1 z nasledujúcich ≥ 2 nervoch: ■ predĺžená distálna latencia SNAP ■ znížená amplitúda SNAP ■ spomalenie rýchlosti vedenia pod LLN
Senzitívne kondukčné kritériá	Rýchlosť SNAP < 80 % LLN (ak amp SNAP > 80 % LLN) alebo < 70 % LLN (ak amp SNAP < 80 % LLN) aspoň v 2 nervoch Ušetrený n. suralis: abnormálny SNAP n. medianus alebo n. radialis, normálny SNAP n. suralis (ak vylúčený SKT)
Kritériá špecifické pre varianty CIDP	
Typická CIDP	Splnené motorické kondukčné kritériá a SNAP abnormality
Multifokálny/fokálny variant	Splnené motorické kondukčné kritériá a SNAP abnormality Ak zmeny len na 1 končatine a v 1 nerve – možná fokálna CIDP
Distálny variant	Splnené motorické kondukčné kritériá (na HK) a SNAP abnormality Ak zmeny CMAP a SNAP len na DK – možná distálna CIDP
Dominante senzitívny variant Senzitívny variant	Splnené motorické kondukčné kritériá a SNAP abnormality Ak splnené senzitívne kondukčné kritériá a motorické kondukčné kritériá v norme vo ≥ 4 nervoch – čisto senzitívna CIDP
Dominantne motorický variant Motorický variant	Splnené motorické kondukčné kritériá a SNAP abnormality Ak splnené motorické kondukčné kritériá a senzitívne kondukčné kritériá v norme vo ≥ 4 nervoch – čisto motorická CIDP

CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia; CMAP – komplexný motorický akčný potenciál; DK – dolné končatiny; FW – F-vlna; HK – horné končatiny; LLN – dolný limit normy; NCS – vodivostné štúdie; SKT – syndróm karpálneho tunela; SNAP – senzitívny akčný potenciál; ULN – horný limit normy

rická neuropatia (MMN), dedičné neuropatie s demyelinizačnými znakmi (demyelinizačné a intermediárne typy, hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovej obrne), Guillainov-Barrého syndróm (GBS), polyneuropatie spojené s monoklonálnymi gamapatiami (anti-MAG neuropatia), amyloidóza, neuropatie vyvolané liekmi, vaskulitické neuropatie a lumbosakrálne radikulo-plexo-neuropatie (van Doorn et al., 2024).

Evokované potenciály

Dôkazy podporujúce použitie somatosenzitívnych evokovaných potenciálov (SSEP) sú stále veľmi obmedzené a SSEP už nie sú súčasťou podporných kritérií pre CIDP (van den Bergh et al., 2021).

Zobrazovacie metódy

Ultrazvuk (UZ) a magnetická rezonancia (MRI) s kontrastom môžu byť užitočné na posúdenie proximálnejších segmentov nervov a nervových koreňov, ktorých postihnutie je náročnejšie a niekedy až nemožné objektívne vyšetriť pomocou dostupných elektrofyziologických metód. Viditeľná segmentálna alebo difúzna hypertrofia nervov, ktorá sa považuje za ukazovateľ procesov demyelinizácie a remyelinizácie, sa väčšinou nachádza v ramennom pletenci a/alebo proximálnych segmentoch n. medianus (Goedee et al., 2017). Zhrubnutie nervov a/alebo hyperintenzívne zmeny po podaní kontrastu však nie sú špecifické pre CIDP, pretože sa môžu vyskytovať aj pri iných ochoreniach, ako je diabetes mellitus, amyotrofická neuralgia, vaskulitída, hereditárna demyelinizačná alebo intermediárna polyneuropatia Charcot-Marie-Tooth (CMT) (Breiner et al., 2017; Loewenbruck et al., 2018). Ultrazvuk nervov sa v poslednom desaťročí stal cenným diagnostickým nástrojom pri hodnotení chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie. Toto neinvazívne zobrazovanie sa môže použiť na meranie plochy priečneho prierezu nervu (CSA) s cieľom odhaliť zväčšenie nervu (koreňa), ktoré sa zistilo u 69 – 100 % pacientov s CIDP (Herraets et al., 2020; Matsuoka et al., 2004; Zaidman et al., 2009; Sugimoto et al., 2013).

Okrem toho môže byť ultrazvuk nervov užitočný aj pri usmerňovaní biopsie nervu a pomáha pri monitorovaní progresie ochorenia alebo odpovede na liečbu. V multicentrickej štúdii bola variabilita medzi pozorovateľmi dobrá, keďže rozdiely v meraniach CSA medzi vyšetrujúcimi boli malé (Telleman et al., 2019).

Ultrazvuk periférnych nervov a koreňov je podľa nových odporúčaní EAN/PNS 2021 zahrnutý do podporných kritérií pre CIDP, pretože môže byť užitočný pri identifikácii pacientov, ktorí nespĺňali (úplne) elektrodiagnostické kritériá, a môže zvýšiť diagnostickú istotu (Tab. 3) (Herraets et al., 2020; Goedee et al., 2017; Grimm et al., 2017).

V niektorých prípadoch môže byť nápomocná MRI brachiálneho a lumbosakrálneho plexu, ktorá odhalí hypertrofiu nervových koreňov, zvýšenú intenzitu signálu pri natívnej MRI alebo pri použití kontrastu (Goedee et al., 2017; Goedee et al., 2018). MRI možno zvážiť, ak pacienti s podozrením na CIDP spĺňajú kritériá „možnej" CIDP a výsledky ultrazvukového vyšetrenia nie sú prínosné alebo ultrazvuk nervov nie je k dispozícii. Prevažná časť nemocníc má prístup k MRI, ale existuje veľká variabilita s ohľadom na pozorovateľa, dokonca aj medzi skúsenými hodnotiteľmi (van Rosmalen et al., 2020; Oudeman et al., 2020; Jomier et al., 2020).

Nedostatok objektívnych hraničných hodnôt je tiež hlavným obmedzením MRI – len niekoľko štúdií použilo objektívnu hraničnú hodnotu pre abnormálny priemer nervového koreňa na hodnotenie MRI plexu (Lozeron et al., 2016; Tanaka et al., 2013).

Vyšetrenie mozgovomiechového moku

Vyšetrenie mozgovomiechového moku (CSF) môže byť veľmi užitočným diagnostickým nástrojom, ak nie sú úplne splnené diagnostické kritériá alebo na vylúčenie iných diagnóz. Až 90 % pacientov s typickou CIDP má v CSF zvýšenú koncentráciu bielkovín v kombinácii s normálnym počtom bielych krviniek (Dyck et al., 1975; McCombe et al., 1987).

U pacientov s variantom CIDP, ako je multifokálna CIDP, je však zvýšenie koncentrácie bielkovín v CSF menej časté alebo len mierne (Rajabally et al., 2009). Na druhej strane zvýšená koncentrácia bielkovín v CSF nie je špecifická pre CIDP, pretože pacienti s diabetes mellitus alebo hereditárnymi demyelinizačnými neuropatiami môžu tiež vykazovať mierne zvýšenú koncentráciu bielkovín (Kobessho et al., 2008).

Koncentrácie bielkovín v CSF majú tendenciu stúpať s vekom, preto v záujme zníženia rizika nesprávne stanovenej diagnózy sa v nedávnych odporúčaniach navrhuje zvýšiť hraničnú hodnotu bielkovín v CSF na 0,6 g/l u pacientov starších ako 50 rokov (Breiner et al., 2019). V jednej štúdii sa zistilo, že pri týchto hraničných hodnotách bola senzitivita zvýšenia bielkovín v CSF 68 % (Liberatore et al., 2020). Zatiaľ nie je známe, aká je špecificita vyšších hodnôt bielkovín v CSF (> 1,0 g/l) pre diagnózu CIDP. Ak sa zistí zvýšený počet leukocytov (> 10/mm^3), malo by sa uvažovať o infekčnej alebo malígnej príčine. Mierne zvýšený počet leukocytov (10 – 50/mm^3) bol však zaznamenaný až u 11 % pacientov s CIDP, čo naznačuje, že tento nález nemusí nevyhnutne vylúčiť diagnózu (Press et al., 2003; Lucke et al., 2018).

Počet leukocytov vyšší ako 50/mm^3 je u pacientov s CIDP veľmi zriedkavý a núti k ďalšiemu vyšetrovaniu alternatívnych príčin, ale jednoznačne CIDP nevylučuje. V jednej štúdii sa zistilo, že u 57 % pacientov s mierne zvýšenými leukocytmi sa vyskytol (sub)akútny začiatok ochorenia, pričom počet leukocytov sa časom spontánne znížil (Lucke et al., 2018). Vyšetrenie CSF u pacientov s CIDP, ktorí už spĺňajú klinické a elektrodiagnostické kritériá, má len obmedzenú pridanú hodnotu, pokiaľ nie sú prítomné príznaky základného infekčného alebo malígneho ochorenia vrátane rýchleho začiatku a priebehu ochorenia (van den Bergh et al., 2021).

Vyšetrenie autoprotilátok

V posledných rokoch je úloha autoprotilátok pri zápalových demyelinizačných neuropatiách ako diagnostických a prognostických biomarkerov jednou z najzaujímavejších tém laboratórneho výskumu a poznatky sa rýchlo rozširujú. Boli identifikované IgG protilátky proti neurofascínu 155 (NF155), 140 (NF140) a 186 (NF186), kontaktínu-1 (CNTN1) a kontaktínom asociovanému proteínu 1 (CASPR1). Odhaduje sa, že 25 – 40 % pacientov s CIDP nesie protilátky, ktoré sú namierené proti určitým štruktúram periférneho nervu, ale cieľové antigény u väčšiny pacientov s CIDP zostávajú neznáme. Pacienti s (para)nodálnymi protilátkami majú zvyčajne agresívnejší a (sub)akútnejší priebeh a často zle reagujú

na IVIg, preto sa v usmernení odporúča testovať protilátky u pacientov, ktorí nereagujú na liečbu prvej línie, najmä ak majú atypické príznaky, ako sú bolesť, tras a závažná ataxia (Querol et al., 2017; Vural et al., 2018; Collet et al., 2023; Turčanová Koprušáková et al., 2023).

Rutinné testovanie na protilátky sa zatiaľ neodporúča, ale v Európe a Japonsku je čoraz bežnejšie. Treba však poznamenať, že na testovanie autoprotilátok sa používajú rôzne techniky s rôznym diagnostickým výkonom a nie každá testovacia technika je bežne dostupná alebo spĺňa normy kvality.

EAN/PNS 2021 odporúča klasifikovať „autoimunitné nodopatie" ako samostatné ochorenie. Toto odlíšenie je založené na ich jedinečných klinických znakoch, patofyziologických rozdieloch a slabej odpovedi na IVIg (van den Bergh et al., 2021).

Skríning na monoklonálne proteíny (M-proteín) vrátane imunofixácie sa odporúča u všetkých pacientov s klinickým podozrením na CIDP (van den Bergh et al., 2021).

V prípade, že nedôjde k odpovedi na liečbu a je prítomný distálny fenotyp, malo by sa zvážiť opakovanie analýzy M-proteínu a vyšetrenie protilátok proti glykoproteínu asociovanému s myelínom (MAG), aby sa znížilo riziko nesprávnej diagnózy. V dvoch predchádzajúcich štúdiách, ktoré zahŕňali spolu 113 pacientov, bolo identifikovaných šesť pacientov, ktorí spĺňali diagnostické kritériá CIDP a boli pozitívni na anti-MAG protilátky bez paraproteinémie IgM (Sakamoto et al., 2017; Pascual-Goni et al., 2019).

Biopsia nervu

Biopsia nervu je užitočná pri podozrení na CIDP, ak ju nie je možné dokázať pomocou NCS, zobrazovacích metód a/alebo vyšetrenia CSF. Tiež môže pomôcť v odlíšení CIDP od iných neuropatií, najmä vtedy, ak nereagujú na konvenčnú liečbu a zvažuje sa alternatívna diagnóza (vaskulitická neuropatia, amyloidóza, sarkoidóza, neurolymfomatóza, nádory nervo-

Tab. 3. *Nálezy pomocných vyšetrovacích metód podporujúce/nepodporujúce diagnózu CIDP*

Diagnostický test	Nálezy typické pre CIDP	Kedy testovať	Chyby a omyly
LP	Proteinorachia Normálna koncentrácia buniek	Ak podozrenie na infekciu a malignitu Ak splnené klinické kritériá pre CIDP, ale slabo podporujúce nálezy na NCS	Proteinorachia prítomná aj pri DM Koncentrácia bielkovín v CSF sa môže zvyšovať s vekom Ak splnené klinické a NCS kritériá, nie je potrebná LP LP nemá prídavný diagnostický význam, ak pacient nespĺňa klinické a NCS kritériá pre CIDP
UZ PNS	Zväčšenie CSA priemeru periférnych nervov, koreňov, brachiálneho plexu	Ak podozrenie na fokálnu kompresiu nervu Ak NCS nálezy slabo podporujú CIDP pri splnení klinických kritérií, alebo na vylúčenie CIDP	Nie je možné odlíšiť CIDP od iných zápalových a hereditárnych PNP (MMN, CMT, vaskulitída) Vyžaduje erudíciu a skúsenosť v UZ hodnotení nervov Nemá prídavný diagnostický benefit, ak nie sú splnené klinické a NCS kritériá pre CIDP
MRI	Hypertrofia alebo patologický enhancement cervikálnych/lumbálnych koreňov alebo CB/LS plexu	Diferenciálna diagnostika, ak podozrenie na patologický proces v spinálnej mieche	Vyžaduje erudíciu a skúsenosť v MRI hodnotení PNS Vysoká variabilita medzi hodnotiacimi Nemá prídavný diagnostický benefit, ak nie sú splnené klinické a NCS kritériá pre CIDP
Biopsia nervu	Cibuľovité formácie, makrofágmi indukovaná demyelinizácia a remyelinizácia nervových vlákien	Vysoké (klinické) podozrenie na CIDP, ale nemožnosť potvrdenia CIDP pomocou NCS, laboratórne alebo zobrazením PNS Ak podozrenie na vaskulitídu, amyloidózu, sarkoidózu, tumory PNS	Vysoké riziko trvalého poškodenia bioptizovaného nervu Známky demyelinizácie často nie sú zachytené pri biopsii, čo vedie k nízkej diagnostickej výťažnosti
Skríning M-proteín	Nie je prítomný (žiadne monoklonálne protilátky)	U všetkých pacientov, ak podozrenie na CIDP Opakovať v prípade, keď pacient nereaguje na terapiu, hlavne ak distálny variant CIDP alebo ataxia	Monoklonálne M-proteíny sú často prítomné, ale nemajú vždy klinický význam (MGUS)
Autoprotilátky	Žiadne	V prípade klinických známok, tzv. red flags: tremor, ataxia Ak žiadna/nedostatočná odpoveď na liečbu Ak pozitivita IgM, doplň vyšetrenie anti-MAG protilátok	Nemajú prínos u pacientov s dobrou odpoveďou na liečbu Analýza protilátok asociovaných s nodo-/paranodopatiami musí byť realizovaná v špecializovaných laboratóriách
SSEP	Žiaden/limitovaný dôkaz o ich prínose pri CIDP	Ak klinicky prítomná senzitívna CIDP (CISP), ak senzitívna ataxia a normálne nálezy pri vyšetrení CMAP a SNAP	Senzitivita pre CIDP nie je známa, nie sú odporúčané SSEP, iba v prípade podozrenia na CISP

CIDP – chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia; CISP – chronická zápalová senzitívna polyradikulopatia; CK – kreatínkináza; CMAP – komplexný motorický akčný potenciál; CMT – Charcot-Marie-Tooth polyneuropatia; CSF – cerebrospinálny likvor; DM – diabetes mellitus; GBS – Guillainov-Barrého syndróm; HNPP – hereditárna neuropatia so sklonom k tlakovým obrnám; IVIg – intravenózne imunoglobulíny; LEMS – Lambertov-Eatonov myastenický syndróm; LP – lumbálna punkcia; MG – myasténia gravis; MMN – multifokálna motorická neuropatia; MND – ochorenie motorického neurónu; MRI – magnetická rezonancia; NCS – vodivostné štúdie; NM – nervovosvalové; PNS – periférny nervový systém; POEMS – syndróm polyneuropatie, organomegálie, endokrinopatie, monoklonálny proteín a kožné zmeny; RA – rodinná anamnéza; RŠO – šľachovo-okosticové reflexy; SNAP – senzitívny akčný potenciál; SSEP – somatosenzitívne evokované potenciály; UZ – ultrasonografia

vých pošiev). Biopsia sa štandardne realizuje z povrchových senzitívnych nervov, ako je n. suralis alebo n. peroneus superficialis. Nálezy, ktoré podporujú CIDP, sú cibuľové formácie (spôsobené demyelinizáciou a remyelinizáciou), tenké myelinizované axóny a perivaskulárne kolekcie makrofágov (Sommer et al., 2005; Vallat et al., 2003). Nálezy z nervovej biopsie však často nie sú špecifické alebo dokonca chýbajú v klinicky stredne závažných alebo miernych prípadoch, čo vedie k pomerne nízkej diagnostickej výťažnosti (Lee et al., 2023).

Liečba CIDP

Medzi lieky prvej voľby patria imunoglobulíny podávané intravenózne (IVIg) alebo subkutánne (SCIg), kortikosteroidy (KS) podávané perorálne alebo intravenózne a výmena plazmy (PF) (Oaklander et al., 2017; van den Bergh et al., 2021). Až 81 % pacientov vykazuje zlepšenie príznakov pri liečbe prvej línie (Cocito et al., 2010).

Liečba KS

EAN/PNS 2021 liečbu CIDP kortikosteroidmi silno odporúča (van den Bergh et al., 2021). Najlepší liečebný režim KS nie je známy. Pozorovacie štúdie a bohaté skúsenosti z klinickej praxe jednoznačne naznačujú, že kortikoidy sú pri liečbe CIDP účinné. Denné perorálne dávky KS sú: prednizón alebo prednizolón v dávke 60 mg, metylprednizolón 48 mg. Kortikoidy sú po stabilizácii stavu pomaly redukované až na najnižšiu účinnú dávku v priebehu 6 až 8 mesiacov v závislosti od klinickej odpovede a možných vedľajších účinkov. Hoci niektoré centrá uprednostňujú začať s dennou dávkou 1 až 2 mg/kg prednizolónu, neexistujú dôkazy, že táto vyššia dávka je lepšia. Efekt zvyčajne nastupuje po niekoľkých týždňoch.

Alternatívou k denným KS môže byť pulzná liečba p. o. alebo i. v. kortikosteroidmi. Existujú dôkazy z otvorených následných štúdií alebo randomizovaných kontrolovaných štúdií, že pulzná liečba kortikosteroidmi (40 mg/deň perorálneho dexametazónu alebo 500 mg/deň intravenózneho metylprednizolónu podávaných denne 4 dni v mesiaci počas 6 mesiacov) môže vyvolať častejšiu a dlhšiu remisiu ako denné podávanie perorálnych kortikosteroidov (Eftimov et al., 2012; Nobile-Orazio et al., 2015; van Lieverloo et al., 2018). Pri pulznej terapii sa vyskytuje menej vedľajších účinkov a rýchlejšia odpoveď na liečbu v porovnaní s dennou liečbou perorálnymi kortikosteroidmi.

U niektorých pacientov s CIDP môže dôjsť po liečbe KS k zhoršeniu stavu, najmä u pacientov s motorickou CIDP (Doneddu et al., 2019; Donaghy et al., 1994; Pegat et al., 2020). Preto sa kortikosteroidy u týchto pacientov neodporúčajú ako prvá voľba.

Je dobre známe, že dlhodobá liečba KS môže vyvolať významné vedľajšie účinky, preto je potrebné pacientov starostlivo monitorovať. Malo by sa zvážiť pridanie liečby kalciom a bisfosfonátmi. Potenciálne vedľajšie účinky kortikosteroidov (napr. osteoporóza, žalúdočné vredy, diabetes, katarakta, avaskulárna nekróza dlhých kostí, arteriálna hypertenzia) môžu prevážiť nad prínosom z liečby pri ochorení s nízkou mierou postihnutia, preto liečbu prispôsobujeme podľa individuálnych potrieb pacienta.

Liečba IVIg

Na základe usmernení EFNS/PNS 2010 a EAN/PNS 2021 sa liečba IVIg pri CIDP silne odporúča.

Indukčná liečba IVIg sa podáva v dávke 2 g/kg počas 2 – 5 dní. U niektorých pacientov je potrebné podanie zopakovať, a to dvakrát až päťkrát v dávke 1 g/kg každé tri týždne, buď kým sa stav pacienta zlepší, alebo sa rozhodne, že je liečba IVIg neúčinná. Klinické skúsenosti naznačujú, že druhý cyklus 2 g/kg niekoľko týždňov po prvom cykle môže byť dostatočný na rozhodnutie, či je IVIg účinný (Allen et al., 2021; Lunn et al., 2016; Nobile-Orazio et al., 2020; Oaklander et al., 2017; van den Bergh et al., 2021).

Udržiavaciu liečbu IVIg potrebuje väčšina pacientov. Najčastejšie používaný režim udržiavacej liečby IVIg v klinických štúdiách je 1 g/kg každé tri týždne (Hughes et al., 2008; Latov et al., 2010), ale v klinickej praxi by sa mali zvážiť nižšie dávky a dlhšie intervaly liečby, aby sa udržalo maximálne trvalé zlepšenie (napr. 0,4 – 1 g/kg každé 2 – 6 týždňov) (Lunn et al., 2016; Kuitwaard et al., 2017; Rajabally et al., 2019). Ak pri aktívnom ochorení dochádza pred podaním ďalšej kúry k zhoršeniu neurologického stavu, odporúča sa skrátenie intervalov medzi podaním dávok IVIg alebo zvýšenie dávky IVIg (van den Bergh et al., 2021).

Ak je pacient klinicky stabilný, odporúča sa znížiť dávku IVIg (napr. o 25 % na infúziu), predĺžiť interval liečby alebo liečbu ukončiť. Na základe klinických skúseností by sa to mohlo robiť každých šesť až dvanásť mesiacov počas prvých dvoch až troch rokov liečby a potom menej často (napr. každý rok až každé dva roky) (van den Bergh et al., 2021).

Úvodná liečba IVIg sa obvykle podáva v nemocnici, v dennom stacionári alebo v zdravotníckom zariadení. Udržiavacie infúzie IVIg sa zvyčajne môžu podávať v dennom stacionári, infúznom centre alebo v niektorých krajinách doma s náležitým monitorovaním.

SCIg

Účinnosť SCIg v porovnaní s placebom bola preukázaná v dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách (štúdia PATH na 172 pacientoch) (van Schaik et al., 2019) a v jednej randomizovanej kontrolovanej štúdii u pacientov s CIDP, ktorí reagovali na liečbu IVIG (Markvardsen et al., 2013). Neexistuje dostatočný dôkaz, že vyššia dávka (0,4 g/kg týždenne) je lepšia ako nižšia dávka SCIg (0,2 g/kg týždenne) (van Schaik et al., 2018), avšak bola opísaná nižšia miera relapsov v skupine s vyššou dávkou (Markvardsen et al., 2017). Preto by dlhodobé dávkovanie malo byť individualizované a prispôsobené tak, aby sa našla optimálna dávka pre každého pacienta.

Pri prechode z IVIg na SCIg je rozumné začať používať rovnakú priemernú dávku (1 : 1), ktorá zodpovedá podaniu týždennej dávky. Ak účinok nie je dostatočný, dávku je potrebné zvýšiť. Ak je dávka vysoká (> 20 – 30 g/infúziu), možno dávku rozdeliť, zvýšiť frekvenciu alebo použiť viacero injekčných miest pri podkožnej aplikácii. Pri výbere SCIg alebo IVIg by sa mali zvážiť aj osobné preferencie pacientov.

SCIg sa odporúčajú ako udržiavacia liečba CIDP, pričom účinok je porovnateľný s IVIg. Dávka by sa mala prispôsobiť individuálnym potrebám pacienta. SCIg by sa nemali používať ako indukčná liečba CIDP.

Medzi argumenty, ktoré uprednostňujú SCIg, patria samostatnosť a pohodlie domácej liečby, vyhnutie sa vnútrožilovej kanylácii a možno menej systémových vedľajších účinkov. Medzi nevýhody SCIg patria lokálne vedľajšie účinky (podkožný opuch a bolesť) a častejšie infúzie.

Tab. 4. *Liečba CIDP a hodnotenie efektu liečby*

Liečba	Kedy začať	Ako dávkovať	Kedy hodnotiť odpoveď na liečbu	Nežiaduce účinky
IVIg	Indukčná liečba a následne udržiavacia liečba Pri významnom zneschopnení, ak je potrebné rýchle zlepšenie stavu Ak kontraindikácia liečby KS	Nasycovacia dávka 2,0 g/kg počas 2 – 5 dní Udržiavacia dávka 0,4 – 1,0 g/kg à 3 tt	Ak indukčná terapia po 3 – 6 tt Ak udržiavacia terapia po 2 – 5 cykloch Pravidelne pri znižovaní dávok	Riziko HŽT Bolesti hlavy Kožný výsyp
SCIg	Alternatíva k udržiavacej terapii IVIg Ak opakované stavy zhoršovania/fluktuácie medzi i. v. podaniami Ak NÚ súvisiace s i. v. podávaním liečby Preferencia a väčšia autonómia pacienta	0,4 g/kg týždenne Frekvencia podávania sa líši 1 – 3× do týždňa až po 1× za 2 tt		Menej systémových NÚ v porovnaní s IVIg Aplikácia lieku pacientom Nie sú schválené ako indukčná terapia
Kortikosteroidy	Ako indukčná a udržiavacia terapia Ak kontraindikácia IVIg	Pulzný dexametazón 40 mg 4 dni po sebe à 4 tt počas 6 mesiacov Pulzná terapia metylprednizolónom i. v. 1,0 g à 3 tt počas 6 mesiacov Prednizolón 60 mg p. o. denne s postupným znižovaním dávky počas 6 – 8 mesiacov	Po 2 – 3 mesiacoch	NÚ súvisiace s dlhodobým užívaním KS Nutná profylaxia osteoporózy Riziko zhoršenia príznakov pri čisto motorickej forme CIDP a zlepšenie po IVIg
Plazmaferéza	Bez odpovede na prvolíniovú liečbu (IVIg, KS) Rýchla progresia AI podmienené nodo-/paranodopatie	Nie je stanovený protokol na liečbu CIDP	Po 2 – 4 tt	Relatívne bezpečná, riziko súvisiace so zavedením centrálneho i. v. vstupu (infekcia, trombóza) Nevhodné na dlhodobú udržiavaciu liečbu

AI – autoimunitné; CIDP chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia; HŽT – hlboká žilová trombóza; i. v. – intravenózne; IVIg – intravenózne imunoglobulíny; KS – kortikosteroidy; NÚ – nežiaduce účinky; p. o. – perorálne; SCIg – subkutánne imunoglobulíny; tt – týždne

IVIg verzus kortikosteroidy

IVIg a KS (perorálne alebo intravenózne) sú liečbou prvej voľby pri CIDP. Pri výbere terapie by sa mala zvážiť: krátkodobá a dlhodobá účinnosť, riziká, jednoduchosť aplikácie, ako aj vek pacienta. IVIg môže byť vhodnejší, ak sa vyžaduje rýchlejší nástup účinku liečby v kratšom čase alebo ak sú (relatívne) kontraindikácie pre KS. Existujú určité náznaky, že pulzné KS môžu byť vhodnejšie z hľadiska dlhodobej účinnosti liečby, dlhšieho trvania remisie, alebo keď je IVIg cenovo nedostupný, alebo nie je k dispozícii. V krátkodobom horizonte nie je žiadny alebo len malý rozdiel v porovnaní s perorálnym prednizolónom alebo dlhodobým zlepšením po intravenóznom metylprednizolóne (dôkaz s vysokou mierou istoty). Klinické zlepšenie po IVIg však môže byť rýchlejšie a zdá sa, že adherencia k liečbe po IVIg je lepšia ako po intravenóznom metylprednizolóne (Nobile-Orazio et al., 2012). Nežiaduce účinky dlhodobej liečby sú pravdepodobne v prospech IVIg (reálne skúsenosti z klinickej praxe). Pulzná intravenózna liečba KS však môže zvýšiť mieru a trvanie remisie po šiestich mesiacoch v porovnaní s IVIg (Nobile-Orazio et al., 2015). Štúdia porovnávajúca podávanie štandardného perorálneho prednizolónu oproti pulznej liečbe dexametazónom nepreukázala rozdiel v miere remisie (van Schaik et al., 2010).

Plazmaferéza

Plazmaferéza v liečbe CIDP je v účinnosti porovnateľná s IVIg a KS. Úvodná liečba sa môže začať piatimi výmenami plazmy počas dvoch týždňov, potom by sa mal interval výmeny plazmy stanoviť individuálne. Podľa dôkazov so strednou istotou (dve štúdie, 59 účastníkov) priniesla výmena plazmy dvakrát týždenne viac krátkych (tri alebo štyri týždne) zlepšení ako v prípade placeba. V najväčšej observačnej štúdii s PF malo komplikácie 3,9 % pacientov. Výmena plazmy si vyžaduje dobrý cievny prístup a špecializované vybavenie. U pacientov s ťažkým cievnym prístupom, ktorí vyžadujú viacnásobnú výmenu v krátkom čase, sa môže použiť katéter zavedený do neperiférnej žily. Tieto nevýhody spôsobujú, že výmena plazmy aj napriek svojej účinnosti a relatívnej bezpečnosti je až treťou možnosťou chronickej liečby CIDP po IVIg a KS (Mehndiratta et al., 2015; Mörtzell Henriksson et al., 2016).

Na základe zvolenej liečebnej modality sa terapeutická odpoveď často prejaví po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch. Nedostatočné dávkovanie alebo trvanie liečby však môže viesť k terapeutickej neúčinnosti, čo zdôrazňuje dôležitosť poskytnutia dostatočného času na nástup účinku liečby. Optimálne načasovanie hodnotenia liečby a dávkovanie je uvedené v tabuľke 4.

Hodnotenie odpovede na liečbu

Včasné a dôsledné hodnotenie odpovede na liečbu je nevyhnutné, pretože slabá odpoveď na liečbu je dôvodom na prehodnotenie diagnózy CIDP a zmenu liečby. Je potrebné zdôrazniť, že stabilizácia príznakov po indukčnej liečbe by sa vo všeobecnosti nemala považovať za dôkaz účinnosti, pretože pri väčšine iných príčin (axonálnych) neuropatií sa očakáva, že príznaky zostanú nezmenené dlhšie obdobie. V skupine pacientov, ktorým bola nesprávne

Tab. 5. *Nástroje na objektívne zhodnotenie efektu liečby CIDP*

Škála	Meranie	Modalita (rozsah)	Minimálny klinicky významný rozdiel [a]
Zneschopnenie (disability)	I-RODS INCAT-DS	Dotazník (0 – 48) Vyšetrujúcim hlásené skóre disability (0 – 10) pre HK (0 – 5) a DK (0 – 5)	Zvýšenie ≥ 4 body Pokles ≥ 1 bod
Poškodenie (impairment)	mISS škála Sila stisku MRC skóre	Vyšetrujúcim zaznamenané skóre (0 – 33) Dynamometer Sumačné MRC skóre (0 – 60)[c]	Pokles ≥ 2 body Martin Vigorimeter Zvýšenie sily stisku ≥ 8 – 14 kPa[b] Jamar dynamometer Zvýšenie sily stisku o ≥ 10 % ≥ 2 – 4 body

[a]Zmeny na objektivizáciu zlepšenia neboli ešte dostatočne validované, ale tieto „cut-offs" pre zlepšenie sú bežne používané v klinických štúdiách.
[b]Vyššie hodnoty zvyšujú špecificitu.
[c]Zahŕňa abdukciu v ramene, flexiu v lakti, extenziu zápästia, flexiu v bedre, extenziu v kolene, dorzálnu flexiu nohy.
I-RODS – Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale; INCAT-DS – Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale; mISS – modified INCAT sensory sum; MRC – Medical Research Council

diagnostikovaná CIDP a bola im podávaná imunomodulačná liečba, 85 % z nich uviedlo, že sa „cítili lepšie" (Allen et al., 2015). Bolo to bez akýchkoľvek objektívnych meraní, len na základe vnímania zlepšenia pacientom, čo ukazuje, aké dôležité je zahrnúť objektívne merania na (ne)preukázanie odpovede na liečbu. Odporúča sa, aby sa odpoveď na liečbu hodnotila pomocou štandardizovaných škál postihnutia a zhoršenia zdravotného stavu (Tab. 5) (van den Bergh et al., 2021). Použitie minimálnych klinicky významných rozdielov (MCID) na definovanie významného zlepšenia alebo zhoršenia môže byť užitočné, ale nevylučuje bežné denné alebo nevýznamné výkyvy (van Veen et al., 2022).

Ďalšie liečebné stratégie a perspektívne nové možnosti liečby CIDP

Hoci je prvolíniová liečba účinná u väčšiny osôb s CIDP, stále sa hľadajú aj iné možnosti liečby. Odôvodnenia sú viaceré a zahŕňajú predovšetkým refraktérnosť na liečbu prvej línie, reziduálnu invaliditu pri CIDP, vedľajšie účinky dostupnej liečby, ako aj, čo je diskutabilnejšie, ich cenu a dostupnosť, najmä ak sa vyžaduje dlhodobá liečba (Rajabally et al., 2017; Rajabally et al., 2024).

Imunosupresívne lieky

Hoci existujú len dôkazy s veľmi nízkou istotou, na základe odporučenia EAN/PNS 2021 sa pri zlyhaní konvenčnej terapie, nedostatočnej účinnosti alebo opakovaných exacerbáciách odporúča pridať do liečby azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín, mykofenolát mofetil alebo rituximab, a to v prípade zlyhania preukázateľne účinnej liečby alebo ako doplnkovú liečbu (van den Bergh et al., 2021).

Azatioprín a mykofenolát mofetil sa často používajú pri CIDP ako IVIg alebo KS šetriace lieky. Hoci existujú len veľmi obmedzené dôkazy zo sérií kazuistík, cyklofosfamid, cyklosporín a rituximab možno zvážiť u pacientov, ktorí nedostatočne reagujú alebo sú refraktérni na konvenčnú liečbu.

Neodporúča sa používať alemtuzumab, bortezomib, etanercept, fampridín, fludarabín, imunoadsorpciu, interferón alfa, abatacept, natalizumab a takrolimus (van den Bergh et al., 2021).

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

Dôkazov o pozitívnom účinku transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) je nedostatok. Na základe sérií prípadov, hoci sa o nich zriedkavo uvažuje, môže byť transplantácia autológnych krvotvorných kmeňových buniek účinná pri refraktérnom ochorení s nízkou úmrtnosťou a vysokou mierou remisie. Keďže pri transplantácii existuje významná morbidita a riziko úmrtia, táto liečba by sa mala zvažovať len ako posledná možnosť v špecializovaných centrách (Burt et al., 2021; van den Bergh et al., 2021).

Rituximab

Rituximab je protilátka, ktorá sa zameriava na antigén CD20 na B-bunkách, čo vedie k deplécii B-buniek. Uvádza sa, že je účinný u pacientov, ktorí nereagujú na konvenčnú liečbu, najmä u pacientov s autoimunitnou nodopatiou (Querol et al., 2014), ktorá bola podľa odporúčaní EAN/PNAS 2021vylúčená z klasifikácie CIDP. Niektorí autori pozorovali zníženie koncentrácií autoprotilátok IgG4 u pacientov liečených rituximabom. V súčasnosti prebiehajú randomizované klinické štúdie s cieľom určiť účinnosť a bezpečnosť rituximabu u pacientov s CIDP reagujúcich na IVIg a u pacientov s refraktérnou CIDP s (para)nodálnymi protilátkami alebo bez nich (Mehreen et al., 2023).

Blokátory FcRn

Monoklonálne protilátky zamerané na novorodenecký Fc receptor (FcRn) sa s úspechom skúšali aj pri iných autoimunitných ochoreniach, napr. myasténia gravis. Pôsobia tak, že znižujú väzbu endogénneho imunoglobulínu vrátane patogénneho na FcRn. Táto znížená väzba neguje ochranný účinok FcRn na endogénne imunoglobulíny pred lyzozomálnou degradáciou, a teda znižuje ich životnosť v sére, čo má následne priaznivý vplyv na základné ochorenie sprostredkované autoprotilátkami. Do tejto skupiny patrí napr. efgartigimod, humanizovaný IgG1 Fc fragment blokujúci FcRn, ktorý v júni 2024 schválila FDA ako novú liečbu CIDP u dospelých na základe údajov z kľúčovej štúdie ADHERE fázy 3, kde došlo k významnému zníženiu relapsu ochorenia v porovnaní s placebom. Aktuálne prebiehajú štúdie s ďalšími monoklonálnymi protilátkami blokujúcimi FcRn receptor ako potenciálne účinnou liečbou CIDP (napr. nipokalimab, batoklimab).

Inhibítory komplementovej dráhy

Aktivácia komplementu bola zaznamenaná aj u pacientov s CIDP. Inhibícia komplementu, ktorá bola úspešná pri iných poruchách sprostredkovaných autoprotilátkami, je tiež potenciálnou budúcou terapeutickou stratégiou pri CIDP. V štádiu výskumu je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C1 pôsobiaca v proximálnej časti klasického komplementového systému (**SAR445088**). Selektívnou inhibíciou C1-komplexu potláča následnú aktiváciu komplementu, čo môže zabrániť zápalovým procesom, ktoré sú príčinou CIDP. Táto selektívna inhibícia môže okrem toho ponúknuť lepší bezpečnostný profil ako inhibítory komplementu zamerané na C5 zložku, najmä pokiaľ ide o infekčné komplikácie.

Záver

Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia je získaná autoimunitná neuropatia, ktorej patogenéza nie je ešte úplne objasnená. Pri jej vzniku sa potvrdila účasť autoreaktívnych T- a B-lymfocytov, zložiek komplementu, zápalových chemokínov, cytokínov a protilátok proti rôznym glykoproteínovým a glykolipidovým nervovým štruktúram. Objav autoprotilátok proti proteínom Ranvierovho uzla a paranodálnej oblasti u pacientov s atypickou CIDP potvrdzuje jej patogenetickú rôznorodosť. Napriek viacerým problémom je diagnóza CIDP založená na súbore klinických a elektrodiagnostických kritérií a v prípade pochybností na pomocných laboratórnych a zobrazovacích vyšetreniach. Kondukčné štúdie zostávajú najužitočnejším nástrojom na odhalenie znakov, ktoré podporujú demyelinizáciu, pokiaľ sa testy vykonávajú a interpretujú správne. Súčasná prvolíniová liečba CIDP založená na dôkazoch zahŕňa intravenózne a subkutánne imunoglobulíny, kortikosteroidy a výmenu plazmy a je účinná u väčšiny pacientov. V prípade zlyhania preukázateľne účinnej liečby možno v indikovaných prípadoch zvážiť ako prídavnú liečbu azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín, mykofenolát mofetil alebo rituximab. Priaznivý efekt rituximabu sa opakovane preukázal pri nodo-/paranodopatiách s pozitivitou IgG4 protilátok. Transplantácia autológnych krvotvorných kmeňových buniek môže byť účinná pri refraktérnych formách CIDP, ak sa podáva v špecializovaných centrách. Medzi perspektívne nové možnosti liečby CIDP patria blokátory FcRn receptorov a inhibítory komplementu. Rozšírenie terapeutického arzenálu zvyšuje potrebu včasného a správneho stanovenia diagnózy CIDP a hľadania spoľahlivých biomarkerov na hodnotenie účinku liečby.

LITERATÚRA

1. Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve.* 2018;57(4):542-549. doi:10.1002/mus.25997.

2. Berg-Vos R, Berg L, Franssen H, et al. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: A distinct clinical entity? Neurology. 2000;54(1):26 doi:10.1212/WNL.54.1.26.

3. Breiner A, Qrimli M, Ebadi H, et al. Peripheral nerve high-resolution ultrasound in diabetes. *Muscle Nerve.* 2017;55(2):171-178. doi:10.1002/mus.25223.

4. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve.* 2019;60(2):180-183. doi:10.1002/mus.26488.

5. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, et al. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2019;52(3-4):161-172. doi:10.1159/000494291.

6. Brun S, de Sèze J, Muller S. CIDP: Current Treatments and Identification of Targets for Future Specific Therapeutic Intervention. *Immuno.* 2022;2(1):118-131. https://doi.org/10.3390/immuno2010009.

7. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh P, Cornblath DR, van Doorn P. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol.* 2019;18:784-794.

8. Burns TM. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch. Neurol.* 2004;61:973-975. doi:10.1001/archneur.61.6.973.

9. Burt RK, Tappenden P, Balabanov R, et al. The cost effectiveness of immunoglobulin vs. Hematopoietic stem cell transplantation for CIDP. *Front Neurol.* 2021;12:645263. doi:10.3389/fneur.2021.645263.

10. Collet R, Caballero-Avila M, Querol L. Clinical and pathophysiological implications of autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Rev. Neurol.* 2023;179(8):831-843. doi:10.1016/j.neurol.2023.02.064.

11. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7:507-517. doi.org/10.1038/nrneurol.2011.12.

12. Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:778-783.

13. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. data from the Italian CIDP database. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2019;90(2):125-132. doi:10.1136/jnnp-2018-318714.

14. Doneddu PE, De Lorenzo A, Manganelli F, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2021 EAN/PNS and 2010 EFNS/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg.* 2022;1:329357. doi:10.1136/jnnp-2022-329357.

15. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(11):621-637.

16. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann. Neurol.* 1982;11:136-141. doi.org/10.1002/ana.410110205.

17. Dziadkowiak E, Waliszewska-Prosół M, Nowakowska-Kotas M, et al. Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:179. https://doi.org/10.3390/ijms23010179.

18. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexametha sone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012;78:1079-1084.

19. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001797. https://doi.org/10.1002/14651858.

20. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1307-1313. doi:10.1111/ene.13380.

21. Goedee HS, van der Pol WL, Hendrikse J, van den Berg LH. Nerve ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(5):526-533. doi:10.1097/WCO.0000000000000607.

22. Grimm A, Rattay TW, Winter N, Axer H. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol.* 2017;264(2):243-253. doi:10.1007/s00415-016-8305-y.

23. Gurčík L, Špalek P, Turčanová Koprušáková M, et al. CIDP – dlhodobé skúsenosti s diagnostikou a liečbou v Slovenskej republike. *Neurológia.* 2024;19(1):13-21.

24. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology.* 2020;2020:3. doi:31959710 DOI: 10.1212/wnl.0000000000008978.

25. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study. *Neurology.* 2020;95(12):e1745-e1753. doi:10.1212/WNL.0000000000010369.

26. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:136-144.

27. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD002062. doi:10.1002/14651858.CD002062.pub4.

28. Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1040-3. 10.1136/jnnp.2007.128132.

29. Ikeda S, Koike H, Nishi R, et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90:988-996. doi.org/10.1136/jnnp-2019-320741.

30. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnosis of polyneuropathy. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 2000;30(6):339-351. doi:10.1016/S0987-7053(00)00237-9.

31. Jomier F, Bousson V, Viala K, et al. Prospective study of the additional benefit of plexus magnetic resonance imaging in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):181-187. doi:10.1111/ene.14053.

32. Kobessho H, Oishi K, Hamaguchi H, Kanda F. Elevation of cerebrospinal fluid protein in patients with diabetes mellitus is associated with duration of diabetes. *Eur Neurol.* 2008;60(3):132-136. doi:10.1159/000144083.

33. Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology.* 2018;91:1051-1060. doi.org/10.1212/WNL.0000000000006625.

34. Koike H, Katsuno M. Macrophages and autoantibodies in demyelinating diseases. *Cells.* 2021;10:844. doi.org/10.3390/cells10040844.

35. Kuitwaard K, Fokkink WR, Brusse E, et al. Maintenance IV immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating poly radiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22:425-432.

36. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 2010;67:802-807.

37. Lee LY, Tan CY, Wong KT, Goh KJ, Shahrizaila N. Diagnostic yield of nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. *J Clin Neurosci.* 2023;107:40-47. doi:10.1016/j.jocn.2022.11.017.

38. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90:981-987.

39. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982;32(9):958-964. doi:10.1212/WNL.32.9.958.

40. Liberatore G, Manganelli F, Cocito D, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating poliradiculoneuropathy: data from the Italian CIDP database.

J Peripher Nerv Syst. 2020;25(2):152-161. doi:10.1111/jns.12378.
41. Loewenbruck KF, Dittrich M, Bohm J, et al. Practically applicable nerve ultrasound models for the diagnosis of axonal and demyelinating hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN). *J Neurol.* 2018;265(1):165-177. doi:10.1007/s00415-017-8687-5.
42. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci.* 2016;360:170-175. doi:10.1016/j.jns.2015.11.048.
43. Lucke IM, Peric S, van Lieverloo GGA, et al. Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2018;23(1):49-54. doi:10.1111/jns.12250.
44. Lucke IM, Wieske L, van der Kooi AJ, van Schaik IN, Eftimov F, Verhamme C. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2019;24(2):174-179. doi:10.1111/jns.12325.
45. Łukawska M, Potulska-Chromik A, Lipowska M, et al. Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience. *Front Neurol.* 2021 Jul 2;12:667378. doi: 10.3389/fneur.2021.667378.
46. Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21:33-37.
47. Maisonobe T, Chassande B, Vérin M, Jouni M, Léger JM, Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1996;61(1):36-42. doi:10.1136/jnnp.61.1.36.
48. Mansour M, Ouerdiene A, Bedoui I, Kacem A, Zaouali J, Mrissa R. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerves and respiratory tract involvement: A case report. *Clin Case Rep.* 2020 Jul 24;8(11):2199-2203. doi: 10.1002/ccr3.3087.
49. Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20:836-842.
50. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 2004;219(1-2):15-21. doi:10.1016/j.jns.2003.11.011.
51. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain.* 1987;110(6):1617-1630. doi:10.1093/brain/110.6.1617.
52. Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD003906. doi:10.1002/14651858.CD003906.pub4.
53. Mondelli M, Aretini A, Arrigucci U, et al. Clinical findings and electrodiagnostic testing in 108 consecutive cases of lumbosacral radiculopathy due to herniated disc. *Neurophysiol Clin.* 2013;43(4):205-215. doi: 10.1016/j.neucli.2013.05.004.
54. Mortzell Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(1):2-15. doi:10.1016/j.transci.2016.01.003
55. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:493-502.
56. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:729-734.
57. Nobile-Orazio E, Pujol S, Kasiborski F, et al. An international multi center efficacy and safety study of IqYmune in initial and mainte nance treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: PRISM study. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:356-365.
58. Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.
59. Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *J Peripher Nerv Syst.* 1997;2(4):362-369.
60. Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology.* 2020;94(1):e62-e74. doi:10.1212/WNL.0000000000008697.
61. Padua L, Caliandro P, Aprile I, et al. Occurrence of nerve entrapment lesion in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(5):1140-1144. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.007.
62. Pascual-Goni E, Martin-Aguilar L, Lleixa C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):6155. doi:10.1038/s41598-019-42545-8.
63. Pegat A, Boisseau W, Maisonobe T, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:162-170.
64. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol.* 2003;23(4):259-267. doi:10.1023/A:1024532715775.
65. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology.* 2014;82(10):879-886. doi: 10.1212/WNL.0000000000000205.
66. Querol L, Siles AM, Alba-Rovira R, et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-14853-4.
67. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve.* 2009;39(2):206-220. doi:10.1002/mus.21199.
68. Rajabally YA, Narasimhan M. Electrophysiological entrapment syndromes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011;44(3):444-447. doi:10.1002/mus.22146.
69. Rajabally YA, Narasimhan M. Distribution, clinical correlates and significance of axonal loss and demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2011;18(2):293-299. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03138.x.
70. Rajabally YA, Afzal S. Clinical and economic comparison of an individualised immunoglobulin protocol vs. standard dosing for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2019;266:461-467.
71. Rajabally YA, Afzal S, Loo LK, Goedee HS. Application of the 2021 EAN/PNS criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2022;93(12):1247-1252. doi:10.1136/jnnp-2022-329633.
72. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology.* 2010 May 25;74(21):1680-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e07d14.
73. Sakamoto Y, Shimizu T, Tobisawa S, Isozaki E. Chronic demyelinating neuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody without any detectable M-protein. *Neurol Sci.* 2017;38(12):2165-2169. doi:10.1007/s10072-017-3133-0.
74. Sommer C, Koch S, Lammens M, Gabreels-Festen A, Stoll G, Toyka KV. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology.* 2005;65(12):1924-1929. doi:10.1212/01.wnl.0000188879.19900.b7.
75. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2013;260(10):2580-2587. doi:10.1007/s00415-013-7021-0.
76. Tanaka K, Mori N, Yokota Y, Suenaga T. MRI of the cervical nerve roots in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a single-institution, retrospective case-control study. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003443. doi:10.1136/bmjopen-2013-003443.
77. Telleman JA, Herraets IJT, Goedee HS, et al. Nerve ultrasound: a reproducible diagnostic tool in peripheral neuropathy. *Neurology.* 2019;92(5). doi:10.1212/WNL.0000000000006856.
78. Turčanová Koprušáková M, Šveda K, Grofik M, et al. Nodopatie a paranodopatie – nový pohľad na diagnostiku a terapiu imunitne podmienených polyneuropatií. *Neurológia.* 2023;18(2):101-107.
79. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2015;86(11):1186-1195. doi:10.1136/jnnp-2014-310097.
80. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve.* 2003;27(4):478-485. doi:10.1002/mus.10348.
81. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/peripheral nerve society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force-second revision. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3556-3583. doi:10.1111/ene.14959.
82. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. 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 – first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-363. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
83. van Doorn IN, Eftimov F, Wieske L, et al. Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Adults: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2024 Feb 14;20:111-126. doi: 10.2147/TCRM.S360249.
84. van Lieverloo GGA, Peric S, Doneddu PE, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *J Neurol.* 2018;265(9):2052-2059. doi:10.1007/s00415-018-8948-y.
85. van Rosmalen MHJ, Goedee HS, van der Gijp A, et al. Low interrater reliability of brachial plexus MRI in chronic inflammatory neuropathies. *Muscle Nerve.* 2020;61(6):779-783. doi:10.1002/mus.26821.
86. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):35-46. doi:10.1016/S1474-4422(17)30378-2.
87. van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e590.
88. van Veen R, Wieske L, Lucke I, et al. Assessing deterioration using impairment and functional outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a post-hoc analysis of the immunoglobulin overtreatment in CIDP trial. *J Peripher Nerv Syst.* 2022;27(2):144-158. doi:10.1111/jns.12497.
89. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies against the node of Ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Front Immunol.* 2018;9:1029. doi:10.3389/fimmu.2018.01029.
90. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normal and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve.* 2009;40(6):960-966. doi:10.1002/mus.21431.