

Odpowiedź na leczenie immunoglobulinami ludzkimi u chorych z CIDP o typowym i atypowym przebiegu

Edyta Dziadkowiak, Marta Nowakowska-Kotas

Klinika i Katedra Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Różna odpowiedź na leczenie u pacjentów z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) może sugerować odmienności w etiopatogenezie u poszczególnych chorych. W artykule omówiono typową i atypową postać CIDP, ze szczególnym uwzględnieniem statusu pacjentów pod względem wykrywanych przeciwciał, z następczym wyodrębnieniem różnych postaci choroby z przewidywaną odpowiedzią na leczenie. Nieprawidłowe rozpoznanie CIDP ma znamienne implikacje dla rokowania i leczenia. Oznaczenie przeciwciał patogennych dla CIDP pomaga w planowaniu terapii. Istotne jest wyodrębnienie grupy chorych z krótkim czasem trwania okna skuteczności leczenia immunoglobulinami, a także grupy z opornością na immunoglobuliny. W pierwszej grupie można osiągnąć efekt terapeutyczny po zwiększeniu dawki i frakcjonowaniu leku.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (2), 70–75

Słowa kluczowe: przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, przeciwciała przeciwko białkom węzła Ranviera i okolicy okołowęzłowej, terapia immunoglobulinami

WPROWADZENIE

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) jest zróżnicowana i według najnowszych doniesień zależy przede wszystkim od fenotypu klinicznego, który można podzielić na typowy i nietypowy oraz od obecnych u chorego przeciwciał.

POSTACIE CHOROBY

Do typowej postaci CIDP należy postać czuciowo-ruchowa o przewlekłym początku, symetrycznym rozkładzie objawów, zwykle bardziej proksymalnym niż dystalnym [1–3]. U około 16% pacjentów z typową postacią CIDP początek jest nagły (CIDP o nagłym początku; *acute-onset CIDP*), z największym nasileniem objawów w okresie krótszym niż 2 miesiące [3, 4].

Wśród nietypowych postaci CIDP można wyróżnić: postać z przewagą objawów czuciowych (*sensory predominant CIDP*), w tym postać przewlekłą immunologiczną czuciową (CISP, *chronic immune*

sensory polyradiculopathy), postać z przewagą objawów ruchowych (*motor predominant CIDP*), w tym postać aksonalną ruchową (MAMA, *multifocal acquired motor axonopathy*), z przewagą objawów w odcinkach dystalnych (dystalna nabyta symetryczna polineuropatia demielinizacyjna [DADS, *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy*]), postać niesymetryczną (wielogniskowa nabyta neuropatia czuciowo-ruchowa, zespół Lewis-Sumnera [MADSAM, *multifocal acquired demyelinating sensory i motor neuropathy*]) i ogniskową (z zajęciem jednego lub większej liczby nerwów w jednej kończynie, z objawami zajęcia splotu ramiennego lub lędźwiowo-krzyżowego) [1, 5, 6].

Obecnie przyjmuje się, że fenotypy CIDP mogą się zmieniać, to znaczy postacie niesymetryczne mogą przechodzić w bardziej typową symetryczną odmianę CIDP [7–9].

PRZECIWCIAŁA STWIERDZANE W CIDP

U chorych z nietypową odmianą CIDP, jaką jest dystalna nabyta symetryczna polineuropatia de-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Edyta Dziadkowiak, Klinika i Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 213, Wrocław, e-mail: edyta.dziadkowiak@umed.wroc.pl
Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0012

mielinizacyjna, można stwierdzić izotyp IgM, IgG lub IgA gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *gammopathy of undetermined significance*). W tej grupie nie stwierdza się przeciwciał przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), czyli chorobę u takich pacjentów określa się jako IgG/IgA/IgM z nieobecnyimi przeciwciałami przeciwko MAG (MGUS IgG/IgA/IgM — MAG–) [9, 10]. W ostatnich latach w grupie pacjentów z nietypowym fenotypem klinicznym CIDP wyodrębniono fenotyp z przeciwciałami Ig4 przeciwko białkom węzła Ranviera i okolicy okołowęzłowej. Przeciwciała te są skierowane przeciwko różnym komórkowym białkom adhezyjnym, zlokalizowanym w węźle lub w pobliżu węzła Ranviera. Wyróżnia się między innymi białka okołowęzłowe — kontaktyń 1 (CNTN1), białko związane z kontaktyną typu 1 (CASPR1), izoformę neurofascyny 155 (NF155) oraz białka węzłowe — izoformy neurofascyny 140 i 186 (NF140 i NF186). Węzłowe izoformy neurofascyny to białka błony aksonalnej, które podlegają ekspresji w węźle Ranviera, skupiają kanały sodowe i wchodzą w interakcje z gliomedyną i cząsteczkami adhezyjnymi neuronów [7, 11–13]. Oprócz wymienionych przeciwciał w nietypowych postaciach CIDP stwierdzono również przeciwciała przeciwko podjednostkom NF-H neurofilamentów, należących do klasy białek cytoszkieletowych, przeciwciała przeciwko tubulinie i przeciwciała przeciwko gangliozydom (anty-LM1, anty-GM1/LM1, anty-GD1b/LM1) [14, 15].

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE W ZALEŻNOŚCI OD FENOTYPU

Uważa się, że w klasycznej postaci CIDP, czy też w postaciach seronegatywnych, na steroidoterapię, plazmaferezę i immunoglobuliny reaguje odpowiednio 51–68%, 67–80% i 78–80% pacjentów [9, 13, 16, 17]. W przypadkach opornych podjęto próby stosowania rytuksymabu z raportowaną dobrą odpowiedzią w 64–100% przypadków, cyklofosfamidu (64% dobrych odpowiedzi) oraz bortezomibu (75% dobrych odpowiedzi) [18].

W postaciach atypowych odsetek pacjentów dobrze reagujących na standardowe leczenie jest bardzo zróżnicowany. W odniesieniu do postaci

DADS ocenia się, że 64% pacjentów odpowiada na jedną z form terapii, w MADSAM — 67%, w postaci czysto czuciowej CIDP — 90%, a w postaci czysto ruchowej CIDP — 88% [8]. Na steroidoterapię najchętniej odpowiadają pacjenci z „czysto” ruchową postacią CIDP (43%), a na immunoglobuliny — pacjenci z postacią MADSAM (42%) oraz DADS (50%) [8]. W atypowych postaciach CIDP odpowiedź na rytuksymab, cyklofosfamid i bortezomib analizowano w małych badaniach retrospektywnych, obejmujących nawet mniej niż 10 pacjentów, dlatego siła dowodu z nich wynikająca jest niska. Wyniki tych prac sugerują jednak dobrą odpowiedź pacjentów z MADSAM na rytuksymab oraz, w mniejszym stopniu, na cyklofosfamid [18, 19]. Przy czym odpowiedź na leki drugiej linii zależy od czasu, jaki upłynął od rozpoznania choroby do momentu wdrożenia leczenia [18].

Podsumowanie dotychczasowych doniesień na temat skuteczności leczenia w zależności od fenotypu klinicznego CIDP przedstawiono w tabeli 1 [7].

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ZALEŻNIE OD STATUSU IMMUNOLOGICZNEGO PACJENTA

Szczególne znaczenie w określeniu oporności na leczenie immunoglobulinami ma status immunologiczny pacjenta. Ocenia się, że obecnie u około 25% pacjentów z CIDP można stwierdzić przeciwciała wyjaśniające zachorowanie [20]. Najczęściej są to przeciwciała przeciwko białkom węzła Ranviera i okolicy okołowęzłowej, w przypadku CIDP są to między innymi przeciwciała anty-CNTN1, anty-NF155 i anty-NF140/186 [13, 20]. Jednak z powodu ich relatywnie niskiej częstości występowania (np. ocenia się częstość występowania przeciwciał anty-NF155 na 7% wszystkich przypadków z CIDP) [21], pomimo wysokiej swoistości dla CIDP (wynoszącej 0,93–1) [13, 21], czułość diagnostyczna przeciwciał węzłowych/okolicy okołowęzłowej w CIDP jest niska i wynosi 0,09–0,45 dla anty-NF155 i 0,01 dla przeciwciał anty-NF186 [21, 22]. Jednakże pacjenci oporni na standardowe leczenie cechują się częstszym występowaniem przeciwciał przeciwko węzłom Ranviera i okolicy okołowęzłowej [1, 23].

Tabela 1.

Skuteczność leczenia w zależności od fenotypu klinicznego przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*) (wg [7])

Fenotyp CIDP		Odpowiedź na leczenie	
Typowy	Czuciowo-ruchowa	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza	
	O nagłym początku	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza	
Nietypowy	Przeważająca czuciowa	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza	
	Przeważająca ruchowa	Skuteczne immunoglobuliny, pogorszenie po kortykosteroidach	
	Przeważająca dystalna	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza (jeśli nie występują przeciwciała anti-MAG)	
	Niesymetryczna	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza	
	Ogniskowa	Skuteczne kortykosteroidy, immunoglobuliny, plazmafereza	
Z przeciwciałami Ig4 przeciwko białku węzła Ranviera i okolicy węzłowej	Przeciwciała przeciwko	Kontaktynie 1 (CNTN1)	Częściowa odpowiedź na kortykosteroidy, słaba odpowiedź na immunoglobuliny, potencjalnie dobra odpowiedź na rytuksymab
		Białku związanemu z kontaktyną typu 1 (CASPR1)	Słaba odpowiedź na immunoglobuliny, potencjalnie dobra odpowiedź na rytuksymab
		Izoformie neurofascyny 155 (NF155)	Częściowa odpowiedź na kortykosteroidy, słaba odpowiedź na immunoglobuliny, potencjalnie dobra odpowiedź na plazmaferezę i rytuksymab
		Białku węzłowemu — izoformom mu-neurofascyny 140 i 186 (NF140 i NF186)	Częściowa odpowiedź na kortykosteroidy i immunoglobuliny, potencjalnie dobra odpowiedź na rytuksymab

(MAG, *myelin-associated glycoprotein*) — glikoproteina związana z mieliną

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ZALEŻNIE OD WYBRANYCH PARAMETRÓW KLINICZNYCH

Kuwahara i wsp. [15] wykazali, że u pacjentów z całkowitą remisją istotnie częściej występowały podostry początek, symetryczne objawy, brak zaniku mięśni oraz nieprawidłowości w badaniu neurograficznym — zmiany demielinizacyjne dominowały w częściach dystalnych nerwów obwodowych, w zakresie włókien czuciowych stwierdzano nieprawidłową odpowiedź czuciową w nerwie pośrodkowym i prawidłową odpowiedź czuciową w nerwie łydkowym (z ang. *abnormal median — normal sural responses*). Chorzy ci charakteryzowali się również dobrą odpowiedzią na indukujące leczenie kortykosteroidami. Dobre rokowanie korelowało też z młodszym wiekiem zachorowania. Złe rokowanie wiązało się ze stwierdzanym w badaniach neurograficznych uszkodzeniem aksonalnym, brakiem odpowiedzi

ruchowej i czuciowej oraz krótkotrwałym efektem terapeutycznym po leczeniu podtrzymującym immunoglobulinami. Również brak remisji stwierdzano w grupie chorych na CIDP, u których w badaniu neurograficznym wykazano blok przewodzenia i/lub nieprawidłową dyspersję czasową odpowiedzi ruchowej w pniu nerwu, bez nieprawidłowości w odcinku dystalnym badanego nerwu [24, 25].

Dodatkowym badaniem diagnostycznym, którego wynik może być także markerem prognostycznym, jest ultrasonografia nerwu. Härtig i wsp. [26] stwierdzili dobre rokowanie u chorych, u których w badaniu ultrasonograficznym (USG) uwidoczono zmiany hipoechogenne w nerwie odzwierciedlające aktywny proces zapalny.

Istotne jest wyodrębnienie pacjentów z krótkim oknem skuteczności leczenia immunoglobulinami od grupy chorych z opornością na immunoglobu-

liny, ponieważ w pierwszej grupie efekt terapeutyczny zostanie osiągnięty po zwiększeniu dawki oraz częstości podawania leku. Podkreśla się, że odpowiedź na leczenie immunoglobulinami zależy od dawki leku, która nie powinna być uniwersalna dla wszystkich chorych [27, 28]. Poszukuje się biomarkerów warunkujących dobór optymalnego dawkowania. W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o chorych na CIDP, u których nawroty choroby były związane z obniżeniem stężenia IgG w surowicy. Debs i wsp. [29] przedstawili grupę chorych na CIDP, opornych na kortykosteroidy i plazmaferezę, odpowiadających na immunoglobuliny, ale z czasem trwania okna skuteczności krótszym niż 15 dni i wymagających stosowania dawki podtrzymującej 3,5 g/kg mc./miesiąc przez 10 miesięcy w celu uzyskania efektu terapeutycznego. W tej grupie chorych stężenie IgG w surowicy wykorzystywano jako dodatkowy marker przy podejmowaniu decyzji o dawce i częstości podawania leku [29].

U pacjentów z CIDP zależną od immunoglobulin ludzkich podawanych dożylnie (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) alternatywą w terapii podtrzymującej może być immunoglobulina ludzka podawana podskórnie (SCIg, *subcutaneous immunoglobulin*). Profil farmakokinetyczny jest różny dla tych dwóch form podania immunoglobulin. Dożylne immunoglobuliny podaje się w dużym bolusie co 3–4 tygodnie, co skutkuje cyklicznymi wahaniami stężenia immunoglobulin. Początkowo wysokie stężenia immunoglobulin mogą powodować ogólnoustrojowe działania niepożądane, zaś w okresie końca dawki przy niskim stężeniu immunoglobulin może dojść do nasilenia objawów choroby. Podskórne immunoglobuliny podaje się w mniejszej dawce tygodniowej, co warunkuje niemal stacjonarne ich stężenie. Do działań niepożądanych SCIg należą odczyny miejscowe; swędzenie, zaczerwienie, obrzęk [30, 31].

Farmakokinetyka immunoglobulin, w tym okres półtrwania, są stałe podczas kolejnych kursów

Tabela 2.

Działanie niepożądane leków o udowodnionej skuteczności w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej

Lek	Działania niepożądane	
	Charakter	Opis
Kortykosteroidy		Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przyrost masy ciała, osteoporoza, zwiększona podatność na zakażenia, zaburzenia psychiczne
Immunoglobuliny	Miejscowe	Ból i rumień w miejscu podania
	Ogólnoustrojowe	Objawy grypopodobne, zmęczenie, bóle mięśni i kostno-stawowe, reakcje anafilaktyczne (u chorych ze znacznym niedoborem IgA)
	Układowe	Układ nerwowy: aseptyczne zapalenie mózgu, udar niedokrwienny/krwotoczny mózgu Układ krwionośny: zakrzepowe zapalenie żył, zatorowość płucna, zaburzenia rytmu serca, zawał serca Układ oddechowy: obturacja dróg oddechowych Układ krwiotwórczy: hemoliza krwinek, trombocytopenia, anemia, limfadenopatia Układ moczowy: niewydolność nerek
Plazmafereza		Mrowienie/drętwienie (parestezje) i skurcze mięśni kończyn (spowodowane obniżeniem stężenia jonów wapnia), pokrzywka, zawroty głowy, nudności, wymioty, hipotonia Niehemolityczne reakcje poprzetoczeniowe, przeniesienie zakażenia (HBV, HCV, HIV) Posocznica Zatrucie cytrynianem Ostre potransfuzyjne uszkodzenie płuc
Rytuksymab		Objawy grypopodobne, nudności, pokrzywka, hipotonia, neutropenia, świąd
Cyklofosfamid		Zapalenie trzustki, leukopenia, wymioty, nudności, procesy rozrostowe

HBV (*hepatitis B virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus nabytego niedoboru odporności

podawania leku u tych samych chorych, jednak istotnie różnią się osobniczo [32].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW O UDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI W CIDP

Potwierdzoną skuteczność w leczeniu CIDP wykazują kortykosteroidy, immunoglobuliny podawane dożylnie lub podskórnym, plazmafereza. Niektóre doniesienia wskazują również na skuteczność rytuksymabu i cyklofosfamidu [16, 18, 33]. Działania niepożądane mogą jednak ograniczać stosowanie danej terapii indukującej i podtrzymującej (tab. 2).

W celu ograniczenia działań niepożądanych wskazane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki. Co najmniej raz w roku zaleca się próbę zmniejszenia dawki leku w terapii podtrzymującej, ponieważ u pacjenta mogło dojść do remisji.

PODSUMOWANIE

Nieprawidłowe rozpoznanie CIDP ma istotne znaczenie dla rokowania i leczenia. Brak efektu terapeutycznego po terapii indukowanej i podtrzymującej, o udowodnionej skuteczności w CIDP, wymaga weryfikacji rozpoznania.

Oznaczenie przeciwciał patogennych dla CIDP jest pomocne nie tylko do celów diagnostycznych, ale także terapeutycznych.

Ważne jest wyodrębnienie grupy chorych z krótkim oknem skuteczności leczenia immunoglobulinami z grupy chorych z opornością na immunoglobuliny, ponieważ w pierwszej grupie efekt terapeutyczny może zostać osiągnięty po zwiększeniu dawki i frakcjonowaniu leku.

Działania niepożądane, stwierdzane szczególnie często podczas leczenia kortykosteroidami, oraz przeciwwskazania do konkretnego rodzaju terapii mają istotne znaczenie w procesie wyboru terapii, szczególnie podtrzymującej.

PIŚMIENNICTWO

- Hagen KM, Ousman SS. The immune response and aging in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroinflammation*. 2021; 18(1): 78, doi: [10.1186/s12974-021-02113-2](https://doi.org/10.1186/s12974-021-02113-2), indexed in Pubmed: [33752693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752693/).
- Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9): 973–985, doi: [10.1136/jnnp-2014-309697](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697), indexed in Pubmed: [25677463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677463/).
- Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2020; 143(11): 3214–3224, doi: [10.1093/brain/awaa265](https://doi.org/10.1093/brain/awaa265), indexed in Pubmed: [33155018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155018/).
- Patnaik AP, Mininni J, Porter NC, et al. A severe course of relapsing-remitting acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a young man. *Case Rep Neurol*. 2021; 13(1): 73–77, doi: [10.1159/000511956](https://doi.org/10.1159/000511956), indexed in Pubmed: [33708097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708097/).
- Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9): 973–985, doi: [10.1136/jnnp-2014-309697](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697), indexed in Pubmed: [25677463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677463/).
- Shimizu F, Sawai S, Sano Y, et al. Severity and patterns of blood-nerve barrier breakdown in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: correlations with clinical subtypes. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104205, doi: [10.1371/journal.pone.0104205](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104205), indexed in Pubmed: [25105500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105500/).
- Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019; 18(8): 784–794, doi: [10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9), indexed in Pubmed: [31076244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076244/).
- Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(2): 125–132, doi: [10.1136/jnnp-2018-318714](https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318714), indexed in Pubmed: [30297520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297520/).
- Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Italian CIDP Database study group. Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(10): 1092–1099, doi: [10.1136/jnnp-2020-323615](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323615), indexed in Pubmed: [32868387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868387/).
- Hayashi S, Nagamine S, Makioka K, et al. A case of severe chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance with alternating immunoglobulin class to IgM from IgA. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(9): 593–599, doi: [10.5692/clinicalneuroi.cn-000889](https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-000889), indexed in Pubmed: [27580763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580763/).
- Tang L, Huang Q, Qin Z, et al. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features. *J Neurol*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00415-020-09823-2](https://doi.org/10.1007/s00415-020-09823-2), indexed in Pubmed: [32266541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266541/).
- Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: Clinical relevance of IgG isotype. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7(1), doi: [10.1212/NXI.0000000000000639](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000639), indexed in Pubmed: [31753915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753915/).
- Delmont E, Brodovitch A, Kouton L, et al. Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera. *J Neurol*. 2020; 267(12): 3664–3672, doi: [10.1007/s00415-020-10041-z](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10041-z), indexed in Pubmed: [32676765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676765/).
- Terryberry JW, Thor G, Peter JB. Autoantibodies in neurodegenerative diseases: antigen-specific frequencies and intrathecal analysis. *Neurobiol Aging*. 1998; 19(3): 205–216, doi: [10.1016/s0197-4580\(98\)00049-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(98)00049-9), indexed in Pubmed: [9661995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9661995/).
- Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M, et al. Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(5): 573–575, doi: [10.1136/jnnp-2012-303440](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303440), indexed in Pubmed: [23138763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23138763/).
- Roux T, Debs R, Maisonobe T, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated dise-

- ases. *J Peripher Nerv Syst.* 2018; 23(4): 235–240, doi: [10.1111/jns.12287](https://doi.org/10.1111/jns.12287), indexed in Pubmed: [30203907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203907/).
17. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain.* 1996; 119 (Pt 4): 1055–1066, doi: [10.1093/brain/119.4.1055](https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1055), indexed in Pubmed: [8813270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813270/).
 18. Motte J, Fisse AL, Köse N, et al. Treatment response to cyclophosphamide, rituximab, and bortezomib in chronic immune-mediated sensorimotor neuropathies: a retrospective cohort study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021; 14: 1756286421999631, doi: [10.1177/1756286421999631](https://doi.org/10.1177/1756286421999631), indexed in Pubmed: [33747132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747132/).
 19. Shanmugarajah P, Rao DG, Hadjivassiliou M. 168 Rituximab in the treatment of multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM). *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.* 2012; 83(3): e1.125–e1, doi: [10.1136/jnnp-2011-301993.210](https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301993.210).
 20. Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Querol L. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32(5): 651–657, doi: [10.1097/WCO.0000000000000725](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000725), indexed in Pubmed: [31306213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306213/).
 21. Guo X, Tang L, Huang Q, et al. A systematic review and meta-analysis of autoantibodies for diagnosis and prognosis in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Front Neurosci.* 2021; 15: 637336, doi: [10.3389/fnins.2021.637336](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.637336), indexed in Pubmed: [34108854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108854/).
 22. Hu W, Xin Y, He Z, et al. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2018; 8(10): e01115, doi: [10.1002/brb3.1115](https://doi.org/10.1002/brb3.1115), indexed in Pubmed: [30240176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240176/).
 23. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(5): e149, doi: [10.1212/NXI.0000000000000149](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000149), indexed in Pubmed: [26401517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401517/).
 24. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(1): 66–70, doi: [10.1136/jnnp.2005.065441](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.065441), indexed in Pubmed: [16361595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361595/).
 25. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. *Autoimmune Dis.* 2014; 2014: 201657, doi: [10.1155/2014/201657](https://doi.org/10.1155/2014/201657), indexed in Pubmed: [24527207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527207/).
 26. Härtig F, Ross M, Dammeyer NM, et al. Nerve ultrasound predicts treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy — a prospective follow-up. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(2): 439–451, doi: [10.1007/s13311-018-0609-4](https://doi.org/10.1007/s13311-018-0609-4), indexed in Pubmed: [29435815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435815/).
 27. Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2021; 28(1): 286–296, doi: [10.1111/ene.14501](https://doi.org/10.1111/ene.14501), indexed in Pubmed: [32876962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876962/).
 28. Khoo A, Frasca J, Schultz D. Measuring disease activity and predicting response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Biomark Res.* 2019; 7: 3, doi: [10.1186/s40364-019-0154-2](https://doi.org/10.1186/s40364-019-0154-2), indexed in Pubmed: [30805188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805188/).
 29. Debs R, Reach P, Cret C, et al. A new treatment regimen with high-dose and fractioned immunoglobulin in a special subgroup of severe and dependent CIDP patients. *Int J Neurosci.* 2017; 127(10): 864–872, doi: [10.1080/00207454.2016.1269328](https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1269328), indexed in Pubmed: [27918219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918219/).
 30. Beydoun SR, Sharma KR, Bassam BA, et al. Individualizing therapy in CIDP: a mini-review comparing the pharmacokinetics of Ig with SCIg and IVIg. *Front Neurol.* 2021; 12: 638816, doi: [10.3389/fneur.2021.638816](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.638816), indexed in Pubmed: [33763019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763019/).
 31. Beydoun SR, Sharma KR, Bassam BA, et al. Individualizing therapy in CIDP: a mini-review comparing the pharmacokinetics of Ig with SCIg and IVIg. *Front Neurol.* 2021; 12: 638816, doi: [10.3389/fneur.2021.638816](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.638816), indexed in Pubmed: [33763019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763019/).
 32. Fokkink W, Koch B, Ramakers C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous immunoglobulin G maintenance therapy in chronic immune-mediated neuropathies. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(4): 709–716, doi: [10.1002/cpt.693](https://doi.org/10.1002/cpt.693), indexed in Pubmed: [28378901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378901/).
 33. Posa A, Emmer A, Kornhuber M. Severe CIDP-MGUS responsive to rituximab. *Heliyon.* 2020; 6(6): e04230, doi: [10.1016/j.heliyon.2020.e04230](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04230), indexed in Pubmed: [32596526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596526/).