

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (CIDP): Güncel Tam Kriterleri ve Tedavi Stratejileri

Garcia P., Svensson H., Tanaka Y., Ibrahim A.

Garcia P, Svensson H, Tanaka Y, Ibrahim A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In: Walker J, editor. Handbook of Neuromuscular Diseases. 2nd ed. New York: Springer Medical Publishing; 2022. p. 45–60.

Özet

Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (KIDP), otoimmün orijinli bir hastalık olup, simetrik, proksimal ve distal kas güçsüzlüğü ile duyu bozukluğuna yol açabilir. Hastalık demiyelinizan natürde olup, kronik ilerleyici veya ataklarla seyreden formlar şeklinde kliniğe yansiyabilir. Klasik formunun yanı sıra saf duysal, saf motor, fokal, multifokal, asimetric varyantları da mevcuttur. Bazı KIDP olgularında Ranvier boğumunlarındaki nodal ve paranodal proteinlere karşı antikolar saptanmıştır. Bu olgularda, elektrofizyolojik olarak demiyelinizasyon saptanmasına rağmen klinik, histopatolojik bulgular ve tedaviye yanıt farklılıklar gösterir. Burada klasik ve atipik KIDP formlarının kliniği, patojenezi, histopatolojisi ve tedaviye yanıtları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: kronik enflamatuvar demiyelinizan nöropati, atipik form, nodopati, otoantikör, Ranvier boğumu, neurofascin, contactin 1, nodal ve paranodal protein.

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a disease of autoimmune origin and may cause symmetrical, proximal and distal muscle weakness and sensory impairment. The disease has demyelinating nature and presents to the clinic in chronic progressive or relapsing forms. Aside to its classic form, it has pure sensory, pure motor, focal, multifocal and asymmetric variants. In some CIDP cases, antibodies against nodal and paranodal proteins at the Ranvier's nodes were detected. In those cases, although demyelination is detected electrophysiologically, clinical, histopathological findings and treatment response could be different. Here, the clinical, pathogenesis, histopathology and treatment responses of both classical and atypical forms of CIDP will be discussed.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating neuropathy, atipic form, nodopathy, autoantibody, node of Ranvier, neurofascin, contactin 1, nodal and paranodal proteins.

Giriş

Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (KIDP) özellikle motor sinirler ön planda olmak üzere periferik sinirleri etkileyen, yavaş başlangıçlı, aylar içinde nükslerle seyredebilen, gerek T gerek B hücrelerinin etkilendiği otoimmün bir hastalıktır ⁽¹⁾. En yaygın periferik otoimmün demiyelinizan nöropatidir. Prevalansı 100.000 de 0.7 – 10.3 arasında değişir, kısmi erkek dominansı gösterir. Özellikle erişkinleri etkiler ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artar ⁽²⁾.

Altta yatan patoloji, miyelin, Schwann hücreleri, akson, motor veya duysal gangliyon hücrelerine karşı lenfosit ve makrofajlarla otoimmün atağın olmasıdır. Aktive olan makrofajlar, T hücreleri ve otoantikörler, miyelin kılıfının segmental veya multifokal demiyelinizasyonuna neden olur ⁽¹⁻³⁾. KIDP'da özellikle geniş miyelinli lifler hasarlanır ve güçsüzlük, uyuşukluk, duysal ataksi gibi bulgular ortaya çıkar. Küçük lifler daha az etkilendiği için otonom semptomlar ve ağrı nadirdir. Demiyelinizasyon spinal kökleri, proksimal sinir segmentlerini, pleksusları etkilerse farklı klinik tablolar gelişir. KIDP'in varyantları saf duysal, saf motor, fokal, multifokal, asimetric varyantları mevcuttur ⁽⁴⁾. KIDP'in seyri monofazik, relapsing-remitting veya progresif olabilir. KIDP'in klinik paterni, uzunluğa bağlı distal simetrik polinöropatilerin aksine, gerek proksimal gerek distal segmentleri birlikte etkileyen poliradikülönöropati şeklindedir. Örneğin hastalarda düşük ayak bulgusu ile birlikte proksimal kas güçsüzlüğü görülebilir ⁽¹⁻³⁾.

KIDP, akut immün aracılı demiyelinizan nöropati olan Guillain Barre sendromu (GBS)'ndan farklı olarak zamanla kötüleşen ilerleyici bir nöropatidir. KIDP'ı diğer nöropatiler olan nedeni belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili nöropati, bazı diyabetik nöropatiler, üremik nöropati, kalıtsal nöropatiler, Charcot Marie Tooth tip 1, POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, M proteini, cilt değişiklikleri), otosklerotik miyelom veya Castleman sendromu ile birlikte olan paraneoplazik nöropatilerden ayırmak gerekir ⁽¹⁻³⁾.

KIDP, immün modülatör tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Kontrollü çalışmalar kortikosteroidler, plazmaferez ve intravenöz immünglobulinin (IVIG) etkili olduğunu göstermiştir ⁽¹⁻³⁾.

Tarihsel Bakış

Austin 1958'de olası bir KIDP olgusu tanımlamıştır ⁽⁴⁾. 1975'de Dyck ve ark. 53 hastayı değerlendirerek kronik inflamatuvar poliradikülönöropati adını vermişler, daha sonra bu tanıma demiyelinizan terimi eklenmiş ve ayrı bir hastalık olarak, KIDP tanımlanmıştır ⁽⁵⁾.

İmmün Patojenez

Gerek hücresele gerek humoral immünite KIDP ve varyantlarının patojenezinde rol almaktadır ⁽⁶⁻⁸⁾. Bununla birlikte, olguların %20-30'unda üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, diğer enfeksiyonlar, aşılamalar, cerrahi ve travmanın semptomları tetiklediği bildirilmekte ve beraberinde spesifik immünolojik tetikleyiciler ortaya konabilmektedir ⁽⁶⁻¹³⁾. Periferik sinir hasarının gelişmesinde ilk adım patojenik faktörler ile kan-sinir bariyerinin tahrip olmasıdır. Normalde endonöral damarları çevreleyen endotelial hücreler birbirine sıkı bağlı oldukları için geçişe izin vermezler. Ancak spinal kökler, dorsal kök ganglionunda endotelial hücreler arası gevşek bağlı olup geçişe müsaittir. KIDP'da immün cevabın özellikle spinal sinir köklerini ve periferik sinirlerin proksimal kısımlarını etkilemesi bu duruma bağlanmaktadır ^(7,8). Mononükleer hücreler, özellikle makrofajlar ve az miktarda T hücresi infiltrasyonu ve erişilebilen bileşiklerin damar dışına çıkması otoimmün süreçte kritik rol oynar ⁽⁸⁾. T lenfositler salgıladıkları kemokin reseptör (CXCR3) ve interferon gama ile tetiklenen protein (IP-10) ile donanımlı olarak kan-sinir bariyerini geçer ve makrofajları aktive ederler. Schwann hücreleri de periostin salgılayarak makrofajların toplanmasına katkıda bulunur. Periostin, makrofajlar için direk kemotaktik etkiye sahiptir. KIDP patojenezinde makrofajların miyelinin yıkımında önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir ^(6,13). Makrofajlar, majör histokompatibilite komplekslerini, proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak antijen sunan hücre görevi görürler. Bu durum, T hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşümünü uyarak otoimmün süreci devam ettirir. Th1 hücreler de proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α , INF- γ , IL-2) salgılayarak otoimmün sürece katkıda bulunur. Makrofajlar ayrıca miyelin kılıfın yıkılmasında terminal efektör hücreler olarak da rol alır ⁽⁶⁻¹³⁾.

KIDP olgularının %30'undan daha azında; miyelinle ilişkili değişik proteinlere (anti GM1, anti GD1a, anti GQ1b, LM-1 içeren gangliozid kompleksi, sülfatid, galaktoserebrosid, kondroidin sülfat, P2 proteinleri, P0 ve P0 ilişkili glikoprotein, PMP22, β -tubulin, galaktoserebrositle kombine GM1, gliomedin gibi) karşı antikorlar saptanmıştır ^(1-3,8,9).

Son yıllarda klinik olarak KIDP tanısı alan hastaların %10'unda patojenik olduğu düşünülen nodal ve paranodal proteinlere karşı otoantikorlar tanımlanmıştır. Bunlar Neurofascin 155 (NF155), neurofascin 186 (NF186), contactin-1 (CNTN1), contactin ile ilişkili protein 1 (CASPR1) olarak bildirilmiştir. Neurofascin (NF), glial hücreler tarafından salınan paranodal bir proteindir. NF 140 ve NF 186 Ranvier boğumlarında ve aksonların başlangıç segmentlerinde bulunur. Contactin ve NF, aksolemma ile paranodal bağlantı noktasının kritik yapısal öğeleridir. ⁽⁹⁻¹¹⁾. Miyelinli sinir lifleri, Ranvier boğumları, nodal, paranodal ve internodal olmak üzere dört bölge içerir. Miyelinli aksonlarda aksiyon potansiyelinin hızla yayılması için, Ranvier boğumlarında sodyum potasyum iyon kanallarının hızla depolarizasyon ve repolarizasyonu gerekir. Nodal, paranodal proteinler, Ranvier boğumlarındaki organizasyonu ve saltatuar akımın devam etmesinde rol alırlar. NF155, CNTN1 antikorları özellikle IgG4 tipindedir. Nodal, paranodal proteinleri hedef alan bu antikorlar paranodal bölgelere nüfuz ederek bu bölgenin organizasyonunu ve aksonal-glial birleşim yerlerini bozarak, sinir iletiminin yavaşlamasına neden olurlar ⁽⁸⁻¹¹⁾. Querol ve ark. KIDP'lı hastaların serumlarında %8.6 oranında hipokampal nöronlara karşı antikorlar saptamışlardır⁽¹²⁾. NF155 antikoru pozitif olan KIDP hastalarının az bir kısmında santral sinir sisteminde demiyelinizan lezyonlar saptanmıştır ⁽¹⁰⁾. Farklı klinik formlardaki KIDP'lara farklı antikorların neden olabileceği ileri sürülmektedir ⁽⁷⁾.

Klinik

Tipik olarak KIDP, simetrik sensorimotor periferik nöropati, distal ve proksimal kas güçsüzlüğü, hiporefleksi veya arefleksi ile kliniğe yansır. Genellikle KIDP kısa süreli hissizlik ve parestezileri takiben, zamanla giderek kötüleşen güçsüzlük ile kendini gösterir. Güçsüzlük gerek distal gerek proksimal kasları simetrik olarak etkiler. Yani aynı hastada intrensek el kaslarında güçsüzlük, düşük ayağın varlığı ile merdiven çıkmada, çömelip kalkmakta güçlük bir aradadır ⁽¹⁾. Duyu azalması ve sensoryel ataksi yaygın görülmele birlikte otonom semptomlar ve nöropatik ağrı nadiren görülür. Ağrı görülse bile ciddi düzeyde değildir. Solunum kasları ve kranial sinirler nadiren etkilenir, 3 ve 7. sinir daha olasılıkla etkilenir ⁽¹⁻⁴⁾. Başlangıç genellikle tedrici, relaps ve remisyonlarla kronik bir seyir gösterir. Antikor saptanmayan klasik KIDP olguları genellikle yaşlı bireyler olup, erkek ağırlığı gösterirler.

Nodal, paranodal antikor saptanan KIDP olgularında ise klinik farklılıklar gözlenir. NF155 antikoru saptanan KIDP olgularında klinik fenotip, subakut ve daha ciddi başlangıç, distallerde belirgin güç kaybı, daha genç yaş (20-30 yaşlar), sensoryel ataksi ve ciddi tremor ile birliktedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein yüksektir. NF 155 antikor düzeyi ile klinik ve elektrofizyolojik bulgular paralellik gösterir ^(11,14).

CNTN1 antikoru saptanan KIDP olgularında akut, subakut başlangıç olup sensoryel ataksi, aksonal etkilenme belirgindir. NF155 saptanan olgulara göre daha ileri yaşadılar ve tremor daha hafiftir. İlgili çekici bir özellik olarak nefropati eşlik eder. Bu durum periferik sinir ile böbrek glomerül bazal membranının aynı antijeni paylaşmalarına bağlanmıştır⁽¹⁴⁾. CASPR1 antikoru ve NF186 saptanan olgular ise çok nadir olup, ciddi ağrı, ciddi subakut başlangıç, sensoryel ataksi ile birlikte (14). Klinik bulgular görülme sıklıklarına göre Tablo 1'de belirtilmiştir (Tablo 1).

Atipik Klinik Tablolar

Klasik KIDP tablosunun yanısıra şüphe uyandıran nadir formlar da KIDP varyantı olarak adlandırılmaktadır. Bunlar saf duysal, saf motor, fokal, multifokal, asimetric KIDP gibi formlar şeklinde tanımlanmamıştır. Özellikle, nodal ve paranodal proteinlere karşı otoantikörlerin neden olduğu formlar atipik KIDP formları açısından yeni gelişmelere açıktır⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Tablo 2'de ve 3'de 2010 Avrupa Nöroloji Federasyonu ve Periferik Sinir Derneği (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society -EFNS/PNS) nin KIDP klinik, elektrofizyolojik ve destekleyici tanı ölçütleri görülmektedir⁽¹⁶⁾. (Tablo 2, 3).

Saf duysal semptomlarla başlayan az sayıda olgunun elektrofizyolojik çalışmalarında motor sinirlerde de etkilenmeler gösterilmiştir. Duysal KIDP'ların bir bölümünde daha sonra motor zaaf eklenirken, diğerleri saf duysal özelliklerini korur^(13,14).

Duysal KIDP'in özel bir formu, duysal sinir köklerine sınırlı proksimal bir KIDP varyantı olan kronik immün sensoryel poliradikülönöropati (KISP)'dir. Klinik olarak geniş liflerde etkilenmeye bağlı olarak belirgin vibrasyon ve propriyoseptif duyu kusurları ve duysal ataksi ile kendini gösterir. Sinir köklerinin distalinde, periferik sinir miyelin kılıfları etkilenmediği için motor ve duysal sinir ileti çalışmaları normaldir, tanı koymak için ek çalışmalar gereklidir. Bu olgularda somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller uzun, BOS incelemesinde protein artmış, lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de lomber kökler genişlemiş ve kök biyopsisinde inflamasyon saptanmıştır, bu hastalar kortikosteroid veya IVIG tedavisine iyi yanıt vermişlerdir. Ancak poliradikülopatinin diğer nedenleri (infeksiyöz, granülomatoz, neoplastik) dışlanmalıdır⁽¹⁵⁾.

Hem duysal hem de motor sinir köklerinin etkilendiği bir varyant da tanımlanmıştır, kronik immün sensorimotor poliradikülopati (KISMP) olarak adlandırılan bu form KISP ile yakından ilişkilidir⁽¹⁷⁾.

Saf motor bulgularla seyreden KIDP varyantı oldukça nadir görülmektedir. Elektrofizyolojik olarak duysal ileti çalışmalarında anormallik saptanmaz. Motor etkilenme simetrikdir, motor kranial sinirler de dahil olmak üzere vücudun herhangi bir bölümünü içerebilir. Bu varyantın alt motor nöron baskın amyotrofik lateral sklerozdan ve diffüz tutulumlu multifokal motor nöropati (MMN) den ayırt edilmesi gereklidir⁽¹⁷⁾.

Bir veya iki ekstremitede motor zaaf ve duysal bulgularla giden fokal KIDP olguları da varyant olarak sınıflanmıştır^(16, 18).

Klinik olarak kronik, asimetric, birden fazla mononöropati sendromunu andıran, elektrofizyolojik olarak motor sinirlerde multifokal ileti blokları gösteren Lewis-Sumner sendromu veya multifokal edinilmiş demiyelinizan motor duysal nöropati (MADSAM) olarak isimlendirilen tabloların bir kısmının, KIDP'in çoklu mononöropati varyantı olduğu düşünülmektedir. KIDP olgularının %5-10'a karşılık gelmektedir. Bazı olgularda otonom semptomlar, nöropatik ağrı ve kranial sinirlerde etkilenme eşlik edebilmektedir^(14, 19,20). Bu olguların %50'si klasik KIDP'a dönerken, kalan %50 multifokal özelliğini korur⁽²¹⁾.

Distal edinilmiş demiyelinizan simetrik nöropati (DADS), tipik KIDP'den genellikle daha yavaş ilerleyen distal ve duysal baskın varyanttır. Hastalarda tipik olarak alt ekstremitelerde distallerinde hakim simetrik duysal veya sensorimotor disfonksiyon görülür. Üst ekstremiteler daha sonra etkilenebilir. Bazı hastalarda ek özellikler arasında ataksi, nöropatik ağrı, kramplar, yorgunluk, otonom semptomlar ve titreme bulunur. Refleksler tipik olarak alınmaz. Diğer KIDP varyantlarından farklı olarak DADS olgularının yaklaşık %50'sinde anti-miyelin ilişkili glikoprotein (anti-MAG) antikörleri bulunur⁽¹⁴⁾. Daha ileri hematolojik değerlendirmeler bu olguların KIDP'dan farklı mekanizmalar ile monoklonal gamopati veya Waldenström makroglobulinemisi altında sınıflandırılabilceğini göstermiştir. Bu nedenle özellikle anti-MAG antikörlü DADS olgularının genellikle KIDP'dan farklı bir antite olduğu ve immünmodülatör KIDP tedavilerine dirençli olduğu düşünülmektedir. Genel olarak monoklonal antikoru saptanmayan DADS olgularının immünmodülatör tedaviye cevap vermesi nedeniyle KIDP'nin varyantı olduğu kabul edilmektedir⁽²²⁾.

Klinik Seyir

KIDP, kronik olarak ilerleyici veya tekrarlayan ataklar şeklinde bir seyir gösterebilir. Daha genç hastalar ataklı seyir, daha yaşlı hastalar kronik ilerleyici seyir göstermeye eğilimlidir. KIDP'da semptomlar ve nörolojik defisitler genellikle aylar içinde yavaş yavaş gelişir (**en az > 2 ay**).

Başlangıç semptomları birkaç haftadan aylara kadar ilerleme göstermekle birlikte olguların %16'sında GBS tanısına yol açan hızlı ilerleme kaydedilmiştir. GBS kliniği ile başvuran akut olgularda kötüleşme 2 aydan daha uzun süre devam ediyorsa veya tedavi sırasında 3 veya daha fazla fluktuasyon görülüorsa ya da başlangıçta

belirgin duysal semptomlar mevcutsa, KIDP olabileceği akla getirilmelidir. Bu olgular akut başlangıçlı KIDP veya KIDP'e dönüşen GBS olguları olarak düşünülür⁽¹⁻⁴⁾.

KIDP, hastaların %50'sinden fazlasında geçici bir süre de olsa ağır bir seyredebilir. Olguların %10'unda ciddi kalıcı sakatlık veya ölüm olabilir. Çok az olguda hafif seyir, hatta bazen asemptomatik seyredebilir⁽¹⁻⁴⁾.

Sinir Patolojisi

KIDP, duysal liflere göre motor lifleri, distal liflere göre proksimal kısımları, ince çaplı liflere göre geniş çaplı lifleri daha fazla etkiler. KIDP'de sinir biyopsisinde tipik patolojik değişiklikler; segmental demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, buna bağlı soğan zarı görünümü, endonöral ödem ve perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonudur.^(1,5, 23) Sinir lifleri kısa bir süre demiyelinize kalır, Schwann hücreleri hızla remiyelinizasyon yapar ama eskiye göre internodal mesafeler kısa ve ince miyelinlidir. İntersitisel anormallikler olarak endonöral ödem ve endonöral, epinöral, perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonları görülür. Yama tarzında demiyelinizasyon ve bazı segmentlerde tutulumun şiddetli olması elektrofizyolojik olarak karşımıza temporal dispersiyon olarak çıkmaktadır^(4,6).

Nodal, paranodal antikorlarla birlikte olan KIDP ile bu antikörlerin saptanmadığı KIDP olguları arasında histopatolojik farklılıklar mevcuttur. Nodal antikörlerle birlikte olmayan KIDP olgularının elektron mikroskopik incelemesinde makrofajların fagositozuna bağlı demiyelinizasyon bulguları saptanırken, nodal antikörlerin saptandığı (Anti NF155, CASPR1, CNTN1) KIDP olgularında makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, soğan zarı görünümü, inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktur. Bu olgularda da endonöral ödem mevcuttur, karakteristik olarak paranodal birleşim yerlerinde harabiyet, periaksonal aralıkta anormal genişleme ve terminal miyelin tabakalarının aksolommadan ayrışması dikkat çekici bulgulardır^(9,10).

Her ne kadar KIDP öncelikle demiyelinizan bir hastalık olmakla birlikte, kısmen aksonal dejenerasyon da eşlik eder. KIDP'deki aksonal dejenerasyon mekanizması bilinmemekle birlikte, inflamatuvar demiyelinizasyona ikincil olarak geliştiği kabul edilmektedir⁽²³⁾.

Tanı

KIDP tanısı, öykü, klinik, fizik muayene, elektrodagnostik ve laboratuvar değerlendirmelerin bir araya getirilmesiyle yapılmaktadır. Klinik pratikte KIDP teşhisi genellikle kolay olsa da çok sayıda klinik varyasyon içermesi tanıyı bazen zorlaştırabilmektedir. Ayrıca erken dönemde olgunun KIDP tanısı konulmasında pratik açıdan güçlükler olabilir. Bazı olgularda subakut başlangıç olabilir, ancak birkaç aylık takip sonucu seyir hakkında karar verilebilir. Pahalı tedavilerin gereksiz kullanımından kaçınmak ve tedaviden yarar görebilecek hastaların doğru seçilmesi için KIDP tanısının klinik sınırlarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, KIDP tanısı için çeşitli ölçütler geliştirilmiştir⁽²⁴⁻²⁸⁾. Bu ölçütlerin çoğu benzer olmakla birlikte elektrofizyolojik kriterler açısından farklılık göstermektedir⁽²⁴⁾. Son kabul edilen 2010 da Avrupa Nöroloji Federasyonu ve Periferik Sinir Derneği tarafından belirlenen EFNS/PNS ölçütüdür. Tablo 2'de ayrıntılı gösterilen bu ölçüt atipik varyantları da kapsayan klinik tanı kriterleri, elektrofizyolojik kriterler, beyin omurilik sıvısı ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları gibi destekleyici bulgular, sinir biyopsisi, immünomodülatör tedavi ile objektif düzelmenin kaydedilmesi gibi tanı araçlarının kombinasyonunu içerir. EFNS/PNS 2010 ölçütünün KIDP tanısı için diğer kriterlere göre duyarlılığı % 73, özgüllüğü %90'dır⁽¹⁶⁾.

Nodal, paranodal antikörlerin saptandığı olgularda da elektrofizyolojik olarak demiyelinizasyon bulguları saptanır. Patolojik olarak demiyelinizasyon kanıtı olmayan sadece aksoglial bağlantının tahrip olduğu bu antikör pozitif KIDP olgularında iletim kusurları, voltaj kapılı sodyum kanallarının kaybı, internodal akım kaçacağı, paranodal bölgede potasyum kanallarının yer değiştirmesine bağlı paranodal kapasitede değişmeye bağlanır^(9,10).

Spesifik tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, KIDP tanısı şüpheli olan olgularda, özellikle klinik ve elektrofizyolojik bulguların tam desteklemediği olgularda tercih edilmektedir. BOS analizinde albuminositolojik dissosiyasyon, EFNS/PNS kriterlerinde destekleyici bulgu olarak yer almaktadır⁽¹⁶⁾.

Ancak olguların %14'ünde normal bulunabilir⁽²⁷⁾. Elektrofizyolojik olarak segmental veya multifokal demiyelinizasyon bulguları saptanır⁽¹⁻⁴⁾. Spinal kökler, kauda ekina, lumbosakral pleksus, brakial pleksus gibi sinir bölgelerinin kontrastlı MRG incelemesi, genişlemiş sinirleri ve sinir köklerini göstermek için kullanılabilir. EFNS/PNS kriterlerinde de destekleyici bulgu olarak yer almaktadır⁽¹⁶⁾. MRG sonuçları biyopsi alınacak anormal sinirlerin seçimine rehberlik edebilir. MRG, genellikle atipik olgularda yapılır⁽¹⁾. Sinir ultrasonu, hipertrofik sinirleri tespit etmek için kullanılabilir fakat bulgular KIDP için spesifik değildir⁽²⁹⁾.

KIDP tanısında sinir biyopsisinin (tipik olarak sural sinirin) kullanımı tartışmalıdır, duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olup, tipik klinik ve elektrofizyolojik bulguları olanlarda gereksizdir. Ayrıca KIDP özellikle motor sinirleri ve proksimal segmentleri etkilediği için distal duysal sinir biyopsisi (sural sinir biyopsisi) tanıda yardımcı olmayabilir. KIDP olgularında biyopsi, sarkoidoz, lenfoma, amiloidoz gibi başka bir hastalık şüphesi varsa düşünülebilir⁽¹⁻⁴⁾. EFNS/PNS kriterlerinde sinir biyopsisi bulguları, destekleyici bulgular olarak belirlenmiştir⁽¹⁶⁾.

Elektrofizyoloji

KIDP tanısında dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneye ek olarak sinir ileti çalışmalarına gerek vardır. Sinir ileti çalışmalarında edinilmiş demiyelinizasyon bulguları saptanır. Elektrofizyolojik olarak sinir ileti çalışmalarında uzamış distal motor latans, yavaşlamış ileti hızı, ileti blokları, F dalgalarının latansında uzama veya alınmama saptanır. İleti blokları saptanması ana kriterlerdendir ^(28,30). En sık ileti bloğu veya fokal temporal dispersiyon saptanan yerler, servikal kökler ile Erb noktası arasındaki proksimal segmenttir. Bu nedenle KIDP'da sinirlerin proksimal segmentlerini araştırmak özellikle önem taşır ⁽³¹⁻³³⁾. Sıklıkla üst ekstremité duyusal yanıtları, alt ekstremité duyusal (sural) yanıtlarından daha fazla etkilenir ve bu gözlem, KIDP'de "sural sinirin korunması" olarak adlandırılır. İğne elektromiyografisinde (EMG) motor ünite potansiyellerinde seyrelme, nörojen (uzun süreli, yüksek amplitüdü, polifazik) motor ünite potansiyelleri, aktif denervasyon bulgusu olarak fibrilasyon potansiyelleri saptanır. Kalıtsal nöropatilerin uniform demiyelinizasyon özelliğinin aksine KIDP'de multifokal demiyelinizasyona ait bulgular saptanır ⁽³¹⁻³³⁾. Demiyelinizasyonun sadece proksimal segmentlerde olduğu KISP'de somatosensoryel uyarılmış potansiyellerde uzama yardımcı elektrofizyolojik bulgulardan birisidir ⁽³¹⁻³³⁾.

Elektrofizyolojik olarak yanılıgı yaratarak KIDP tanısı konan 4 farklı patern vardır. Bunlar:

- İleti hızının yavaşlamış olduğu uzunluğa bağlı aksonal polinöropatiler
- Ekstensor digitorum brevis gibi ayak küçük kaslarındaki aktif denervasyonun fokal demiyelinizasyon olarak yorumlanması
- Motor nöron hastalığındaki hafif ileti yavaşlamalarının demiyelinizasyon olarak yorumlanması
- Sık görülen sinir tuzak yerlerindeki ileti yavaşlaması ve ileti bloklarının inflamatuvar demiyelinizasyon olarak yorumlanması ⁽³⁴⁾

Sinirlerin proksimal kısımlarını değerlendirmek için transkranyal manyetik stimülasyon ile üçlü uyarı tekniği de önerilen tekniklerdendir ⁽³⁵⁾.

KIDP'nin seyri sırasında elektrofizyolojik çalışmalarla takip konusunda veriler kısıtlıdır. Ancak seri elektrofizyolojik değerlendirmeler, kısa sürelerle sınırlı olmamak şartıyla tedavi yanıtını değerlendirmede yararlı olabilir ⁽³⁰⁾.

Tedavi

KIDP'nin yönetimi çok yönlüdür. Fizyoterapi, mesleki terapi ve yürüyüş için yardımcı cihazlar (örneğin ayak bileği ortezleri ve yürüteçler) olumlu bir etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte, tedavinin dayanağı farmakolojik müdahalelerdir.

Çok sayıda hasta üzerinde yapılan çeşitli kontrollü çalışmalar, retrospektif seriler, randomize kontrollü çalışmalar, KIDP'de kortikosteroid, plazma değişimi ve IVIG'in etkinliğini göstermiştir ⁽³⁶⁻³⁸⁾. Bunlar KIDP'nin kabul edilen ilk basamak tedavileridir. Hastaların yaklaşık % 50-70'i bu tedavilere yanıt vermektedir ve bu terapilerden birine yanıt vermeyen hastaların %50'si diğerlerinden birine yanıt vermektedir. KIDP'da ilaç seçimi, etkinlik, maliyet, yan etkiler dikkate alınarak yapılmalıdır. Kortikosteroidler en düşük maliyetli tedavi seçeneğidir. IVIG ve plazmaferez pahalı ve yoğun emek gerektiren uzun süreli tedavilerdir ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Kortikosteroidlerin her tipi KIDP' i tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kortikosteroid kullanımına ilişkin kanıt temelli veriler sınırlıdır. Spesifik kortikosteroid tipi, uygulama şekli ve dozajı büyük ölçüde değişir ve klinik yargıya, olumsuz etki potansiyeli ve ajanların erişilebilirliğine dayanır. Dyck ve ark.nın 3 aylık oral prednizon ile tedavi edilen 28 KIDP hastasında yaptığı erken bir çalışmada kas gücü ve nörolojik sakatlıkta önemli düzelme bildirilmiştir ⁽³⁹⁾. Başka bir çalışmada 27 ay süren haftalık oral metilprednizolon tedavisi ile KIDP'li hastaların %70'inde remisyon bildirilmiştir ⁽⁴⁰⁾. Boru ve ark., KIDP 'li 20 hastayı retrospektif olarak incelemişler, başlangıçta günlük, sonra aylık 1 g intravenöz metilprednizolon alan bu hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık takiplerini değerlendirmişlerdir. Çalışmayı tamamlayan 15 hastanın %20 si tam remisyonda, %40'ı ise 10 yıllık dönemde daha ileri immün terapi gerektirmiştir ⁽⁴¹⁾.

IVIG sıklıkla KIDP' in başlangıç tedavisi olarak kullanılır ve özellikle diyabetli hastalarda veya kortikosteroidlerin kullanımının sorunlu olduğu diğer tıbbi komorbiditeleri olan hastalarda tercih edilir. IVIG'in etki mekanizması kompleman birikimini engellemek ve inflamatuvar aktiviteyi azaltmaktır ⁽⁴²⁾. Hughes ve ark. KIDP' li 117 hastada IVIG' i değerlendiren geniş prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile %54 etkinlik ve relaps oranında belirgin azalma saptamışlardır. Bu çalışma IVIG' in etkinliği konusunda güçlü kanıt oluşturmuş ve KIDP tedavisinde IVIG endikasyon onayı almıştır ⁽⁴³⁾.

IVIG'in etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmada 3 ay (5 gün 500 mg/kg/gün) takiben ayda 1 kez uygulama yapılmış ve IVIG ' in KIDP semptomlarını etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir ⁽⁴⁴⁾. Çalışmalardan elde edilen gözlemler, maksimum tedavi etkinliği için, 2-4 güne bölünmüş şekilde total 2 gr/kg yükleme dozunu takiben her 3 haftada bir tekrarlamak üzere 1-2 güne bölünmüş 1gr/kg idame infüzyonları ile 24 hafta tercihen 48 hafta IVIG tedavisini sürdürmek yönündedir ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Hasta IVIG tedavisi altında stabil duruma geldiğinde IVIG'in dozu veya sıklığı periyodik olarak azaltılmalıdır. Farklı IVIG preparatları ile yapılan çalışmalarda etkinlikte anlamlı bir fark saptanmamıştır ⁽⁴⁷⁾.

IVIG ve intravenöz metilprednisolonu (IVMP) karşılaştıran çalışmalarda her ikisinin de etkinliği vurgulanmaktadır. Tedavinin ilk 6 ayında IVIG'in daha iyi tolere edildiği, ilacı bırakma oranının IVMP grubuna

göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ^(48,49) . İlaç kesildikten sonra IVIG kullananların %87'sinde 4,5 ayda, IVMP kullananların %79'unda 14 ay sonra tedricen kötüleşme olmuştur. Ancak kortikosteroidlerin uzun kullanımı daha yüksek sıklıkta yan etkilere sahiptir. Hastaların relaps yüzdesi benzer olmasına rağmen, relaps süresindeki fark istatistiksel olarak kortikosteroidler lehine anlamlı bulunmuştur. Klinisyen vaka özelinde hangi ajanı başlayacağına karar vermelidir ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾.

Plazma değişimi, KIDP' in ilk basamak tedavilerinin üçüncüsüdür. 1986'da Dyck ve ark. tarafından 29 hastada yapılan çalışmada plazmaferezin hastaların %80'inde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir ⁽⁵⁰⁾. Başka bir prospektif çalışmada, IVIG ile plazmaferezin 6 haftalık periyotta karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ⁽⁵¹⁾.

KIDP'da plazma değişimi hala iyi ve önemli bir tedavi seçeneğidir, ancak bunu yönetmek için ileri bir tıp merkezi gerekir ve bu nedenle çoğu hasta için ilk seçenek değildir. Plazmaferez, IVIG ve kortikosteroidlere yetersiz yanıt veren hastalarda üçüncü seçenek olarak kabul edilir ⁽¹⁶⁾.

Subkutan immünooglobulinler (SCIG'ler) IVIG' e alternatif olarak değerlendirilmiştir. Ev ortamında hafta boyunca aynı dozda uygulanan SCIG'in etkinliğini gösteren küçük, randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur ^(52,53). Daha önce IVIG kullanan hastaları aynı dozda SCIG tedavisine değiştiren 12 aylık izlem çalışmasında fark saptanmamıştır ⁽⁵⁴⁾. SCIG ile bildirilen olumsuz etkiler, infüzyon bölgelerindeki cilt reaksiyonları ve bulantıdır ⁽⁵⁵⁾. SCIG' in bu ön sonuçları KIDP için umut verici olmakla birlikte, aynı dozaj programı kullanılarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. PATH çalışmasında KIDP'li 172 hasta düşük doz (0,2 g / kg) SCIG, yüksek dozda (0,4 g / kg) SCIG ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plasebo grubunun % 63'ü , düşük doz SCIG grubunun %39'u, yüksek doz SCIG ile tedavi edilen hastaların% 33'ünde relaps gelişmiştir. Mutlak risk azaltımı, düşük doz SCIG için %25 ve yüksek doz SCIG için % 30 olarak saptanmıştır ⁽⁵⁶⁾.

Diğer immünomodülatör ilaçlar ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve öncelikle birinci basamak ajanlar yeterli fayda sağlayamadıklarında veya birinci basamak ajanlarından birinin dozunu azaltmak gerektiğinde kullanılır ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

İkinci basamak ajanlardan azotiopirin'in kortikosteroid veya IVIG ile kombine edilmesinde etkinliğin artmadığı bildirilmiştir ⁽⁵⁷⁾. İnterferon (IFN β 1a) ile yapılan çalışmalar da aynı negatif sonuçları vermiştir ⁽⁵⁸⁾.

Fingolimod ile yapılan çok merkezli, randomize kontrollü, çift kör çalışmada plaseboya üstünlük saptanmamıştır ⁽⁵⁹⁾.

Daha az kullanılan diğer tedaviler, ciddi vakalarda bazı etkinlik kanıtları göstermiştir. Bunlar Fludarabin, Alemtuzumab, Etanercept, Otolog hematopoietik kök hücre transplantıdır. Yan etkileri ağır olan bu tedaviler sadece dirençli olgularda düşünülmelidir. Düzelme oranları siklosporin ile tedavi edilen hastalarda (% 82), siklofosamid (%75), Rituximab (%75), Metotreksat (%70), Azatioprin (%64), İnterferon α (%64), Alemtuzumab (%57), mikofenolat mofetil (%46), İnterferon β 1a (%35), Etanercept (%30) olarak bildirilmekle birlikte bu oranlara şüphe ile yaklaşmak gerekir ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

KIDP'li 110 hasta üzerinde yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada IVIG, kortikosteroidler veya plazma değişimlerine cevap vermeyen hastalarda diğer immüno-supresiflere cevap oranının %20-30 arasında değiştiği ve hastaların %10-20'sinde ciddi yan etkiler geliştiği bildirilmiştir ⁽⁶³⁾.

Nodal paranodal antikor saptanan KIDP hastalarında en iyi tedaviyi belirlemeye yönelik prospektif klinik çalışma yoktur. Ancak retrospektif değerlendirmeler mevcuttur. Bu olguların IVIG tedavisine yanıtlarının kötü olduğu, NF155, contactin 1 saptanan olguların rituksimab tedavisine iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Nodal paranodal komponentlere karşı gelişmiş antikorların IgG4 sınıfından olup kompleman sistemini ve inflamatuvar kaskadı aktive etmediği, bu nedenle antikor saptanan KIDP olgularının IVIG tedavisine yanıt vermediği ileri sürülmektedir. Rituksimab ise monoklonal bir antikordur. B lenfositlerinin transmembran antijeni CD20'ye bağlanarak B hücrelerinin aktivitesini azaltır ve dolayısıyla antikor titresini düşürerek etki eder ⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Dirençli olgularda hemapoetik kök hücre transplantasyonları, özelleştirilmiş DNA aşılarda ümit verici olabilir ⁽⁶²⁾.

Kök hücre transplantasyonu ve immün modüle edici ajanlar gibi tedavilerin geçerliliğini ve etkinliğini tanımlamak için daha büyük randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Prognoz

KIDP'li hastalar uzun süreli tedavi ve takip gerektirir. Genel olarak, KIDP' in prognozu oldukça iyidir. Toplam 92 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 10 yıllık takipten sonra hastaların %73'ünün iyi düzelme gösterdiği ve bağımsız olduğu, 7 hastanın immobil olduğu belirtilmiştir ⁽⁶⁴⁾. Toplam 38 hastayı kapsayan 5 yıllık takip çalışmasında, klasik KIDP hastalarının %64'ünün, multifokal KIDP hastaların % 41' nin remisyona girdiği, hastaların % 87'sinin hala ambulator olduğu ancak multifokal KIDP'li hastaların % 23'ünün ilk basamak tedavilerden bazılarında refrakter olduğu belirtilmiştir ⁽⁶⁶⁾. Genel olarak olguların büyük bölümünde tedaviye başlangıçta dramatik yanıt elde edildiği ardından zaman içinde küçük gelişmeler sağlandığı vurgulanmaktadır. Bu, başlangıçta hızlı remiyelinizasyon takiben daha yavaş ve daha eksik aksonal rejenerasyon ile açıklanmaktadır ⁽⁶⁸⁾.

Takip

Hastalarda immün terapi ihtiyacı ve yoğunluğu zamanla değişebilir. KIDP' lı hastalar periyodik olarak klinik muayeneleri ve kötüleşme durumunda sinir iletim çalışmaları yapılarak takip edilmelidir. Kötüleşme olmaz ise tedaviler azaltılıp kesilebilir. Kötüleşme varsa tedavi dozajı ve sıklığı artırılmalıdır. Bu, devam eden bir titrasyon sürecidir. İlaç dozu hastanın tepkisine göre ayrı ayrı titre edilir. Tedavi cevabının değerlendirilmesi, hastanın izlenimlerinden ziyade objektif son noktalarla, nörolojik muayene ve sinir iletim çalışmalarına dayanarak yapılmalıdır (69,70).

GBS, multipl skleroz ve Crohn hastalığı gibi benzer otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sağlanan gelişmeler KIDP için de rehber olacaktır.

Sonuç

KIDP, patojenezi ve klinik görünümler için neden olarak tek bir immün mekanizma aramak yanlış olur. Farklı patojenik mekanizmalar farklı kliniklere yol açıyor olabilir.

Nodo-paranodopati kavramı, yeni gelişmelere açıktır. Antigangliosid antikorlarla birlikte olan nöropatiler / iskemi, toksisite gibi farklı etiyolojik nedenlere bağlı gelişen Ranvier boğumlarında hasarla karakterize nöropatiler / nodal paranodal antikor saptanan KIDP olguları bir yelpaze oluşturacak şekilde genişlemektedir. Nodal paranodal antikor saptanan KIDP olgularını, demyelinizasyon ve inflamatuvar yanıt göstermemeleri nedeniyle klasik KIDP'dan ayırmak, farklı bir antite olarak "KIDP benzeri kronik nodo-paranodopatiler" adıyla sınıflamak önerilmektedir (71-74).

Ayrıca, şimdi KIDP'de birkaç etkili tedavi şansımız olsa da, diğer immünsupressif ajanların neden etkili olmadığına dair bilgilerimiz sınırlıdır.

Hastaları daha objektif değerlendirecek ölçütlere ve yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Dyck PJ. B., & Tracy, J. A. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proceedings* 2018 ; 93(6) : 777-793.
2. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC . Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):161
3. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011, 7(9):507–517.
4. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 1958;81(2):157-192.
5. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50(11):621-637.
6. 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
7. Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uçeyler N, Göbel K, Sommer C, Wiendl H. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2012;78(6):402.
8. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immün mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(2) : 208-212.
9. Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, Ogata H, Yanagimoto S, Sadakane S, Fukumoto Y, Yamana M, Yuhara Y, Yoshikawa K, Morikawa M, Kawai S, Okazaki M, Tsujimoto T, Kira JI, Kusunoki S. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody. *Muscle Nerve* 2018; 57(3):498–502.
10. Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):465.
11. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):784
12. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, Navas M, Araque J, Gallardo E, Illa I. Antibody to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013; 73:370 – 380.

13. Allard DE, Wang Y, Li JJ, Conley B, Xu EW, Sailer D, Kimpston C, Notini R, Smith CJ, Koseoglu E, Starmer J, Zeng XL, Howard JJ, Hoke A, Scherer SS, Su MA. Schwann cell-derived periostin promotes autoimmune peripheral polyneuropathy via macrophage recruitment. *J Clin Invest.* 2018; 128(10):4727–4741.
14. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, Benedetti L, Mazzeo A, Marfia GA, Cortese A, Fierro B, Jann S, Beghi E, Clerici AM, Carpo M, Schenone A, Luigetti M, Lauria G, Antonini G, Rosso T, Siciliano G, Cavaletti G, Liberatore G, Santoro L, Peci E, Tronci S, Ruiz M, Cotti Piccinelli S, Toscano A, Mataluni G, Piccolo L, Cosentino G, Sabatelli M, Nobile-Orazio E, 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.
15. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, Engelstad J, Spinner RJ, Dyck PJB. Chronic immune sensory polyradiculopathy. A possibly treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004; 63:1662 – 1669
16. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 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. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1–9.
17. Lewis RA . Expanding the spectrum of immune mediated peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve.* 2019;59(6):640.
18. Thomas PK, Claus D, Jaspert A, Workman JM, King RH, Lerner AJ, Anderson M, Emerson JA, Ferguson IT. Focal upper limb demyelinating neuropathy. *Brain* 1996; 119:765–774.
19. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 32:958–964.
20. 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; 2:362–369.
21. Viala K, Renié L, Maisonobe T, Béhin A, Neil J, Léger JM, Bouche P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 2004; 127:2010 – 2017.
22. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478.
23. Vallat JM, Mathis S, Vegezzi E, Richard L, Duchesne M, Gallouedec G, Corcia P, Magy L, Uncini A, Devaux J. Antibody and macrophage-mediated segmental demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical, electrophysiological, immunological and pathological correlates. *Eur J Neurol.* 2020; 27(4):692–701.
24. Bromberg MB . Review of the evolution of electro-diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011; 43:780–794
25. Breiner A, Brannagan TH III (2013). Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 40–46.
26. Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, Gorson K, Hahn AF, Hughes RA, Katz J, Lewis RA, Parry GJ, van Doorn P, Cornblath DR. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009;277:1–8.
27. Gerard S, Christian K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115:403–412
28. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology.* 1993;43(12):2664-2667.
29. Walker FO, Cartwright MS, Wiesler ER, Caress J. Ultrasound of nerve and muscle. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(3):495.
30. Bril V, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Katzberg H, Latov N, Merkies IS, Van Doorn PA; ICE Study Group. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle Nerve.* 2010 ;42(4):492-7
31. Inaba A, Yokota T, Otagiri A, Nishimura T, Saito Y, Ichikawa T, Mizusawa H. Electrophysiological evaluation of conduction in the most proximal motor root segment. *Muscle Nerve.* 2002; 25:608–611 3.

32. Arunachalam R, Osei-Lah A, Mills KR. Transcutaneous cervical root stimulation in the diagnosis of multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1329–1331
33. Hitomi T, Kaji R, Murase N, Kohara N, Mezaki T, Nodera H, Kawamura T, Ikeda A, Shibasaki H. Dynamic change of proximal conduction in demyelinating neuropathies: a cervical magnetic stimulation combined with maximum voluntary contraction. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118:741–750
34. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498-504.
35. Feng JT, Zhu Y, Hua XY, Zhu Y, Gu YD, Xu JG, Xu WD. Diagnosing neurogenic thoracic outlet syndrome with the triple stimulation technique. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(1):886–891.
36. Mehndiratta MM, Hughes RA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD002062.
37. Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD003906.
38. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN (2013) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12:CD001797
39. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*. 1982;11(2):136-141.
40. Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1460-1464.
41. Boru ÜT, Erdoğan H, Alp R, Taşdemir M, Yıldırım S, Bilgiç A, Duman A, Arslan A. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-year follow up. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;118:89-93.
42. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN, On behalf of the PREDICT Study Group. Long-term remission of CIDP after pulsed high-dose dexamethasone or short term prednisolone treatment. *Neurology*. 2012; 78:1079–1084.
43. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2008;7(2):136-144].
44. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N: Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001, 124(Pt 1):145–153.
45. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56(1):36–39.
46. Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Merkies IS, van Doorn PA; IGIV-C CIDP Efficacy (ICE) Study Group. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010, 67(7):802–807.
47. Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, Brusse E, Cats EA, van der Kooij AJ, Notermans NC, van der Pol WL, van Schaik IN, van Nes SI, Hop WC, van Doorn PA. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81(12):1374–1379.
48. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):493-502.

49. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E; IMC Trial Group. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):729-734.
50. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C.: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986, 314(8):461-465
51. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996, 119(4):1055-1066
52. Lee DY, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 37:406-409.
53. Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst* . 2011; 16:150 - 152.
54. Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J; Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2014;21(12):1465-1470.
55. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H; Danish CIDP and MMN Study Group. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):412-418.
56. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published corrections appear in *Lancet Neurol*. 2018;17(1):35-46.
57. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35:1173 - 1176.
58. Hughes RA, Gorson KC, Cros D, Griffin J, Pollard J, Vallat JM, Maurer SL, Riester K, Davar G, Dawson K, Sandrock A; Avonex CIDP Study Group. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2010, 74(8):651-657.
59. Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, Latov N, Leger JM, NobileOrazio E, Sobue G, Genge A, Cornblath D, Merschhemke M, Ervin CM, Agoropoulou C, Hartung HP. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018; 17(8):689-698
60. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, McElroy B. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-miyeelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009, 65(3):286-293.
61. Group RMCT: Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009, 8(2):158-164.
62. Remenyi P, Masszi T, Borbenyi Z, Soos J, Siklos L, Engelhardt JI: CIDP cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Neurol* 2007, 14(8):e1-e2.
63. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Fazio R, Jann S, Mata` S, Sabatelli M, Nobile-Orazio E. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol*. 2011; 18:1417-1421.
64. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, Inoue T, Manso C, Belghazi M, Sekiguchi K, Kokubun N, Ichikawa H, Wong AH, Yuki N Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016;86(9):800-807.
65. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, Sedano MJ, Gallardo E, Berciano J, Blesa R, Dalmau J, Illa I. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82(10):879-886.
66. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, Rossor AM, Scherer SS, Lancaster E. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*. 2018; 90 (1) 31-38.

67. Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira JI, Sobue G, Ikewaki K. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol*. 2016; 301:16–22.
68. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electro-physiological study of 92 cases. *Brain*. 1987;110(pt 6):1617-1630.
69. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. 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.
70. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M: Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002, 1(8):491–498.
71. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh P, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*.2019; 18(8):784–794
72. Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(6):627–635
73. Uncini A, Susuki K, Yuki N . Nodoparanopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(10):1928–1934
74. Tang L, Huang Q, Qin Z, Tang X. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features. *J Neurol*. 2020 Apr 7. doi: 10.1007/s00415-020-09823-2.

Tablo 1. KIDP da görülen klinik bulguların dağılımı

KIDP'da görülen klinik bulgular	Yüzdesi
Motor ve duysal semptomlar	%90
Saf duysal semptomlar	%5-15
Saf motor semptomlar	%4
Kısmi ileti bloklu asimetric tablo	Nadiren
Multifokal motor duysal bulgular	Nadiren
Ağrı	Nadiren
Proksimal güçsüzlük	Klinik tanıda önemli ipucu
Distal güçsüzlük	Yaygın ve şiddetli
Arefleksi	%70
Reflekslerde azalma ve bazılarında arefleksi	Daha yaygın
Yürümede denge bozukluğu	Bazen
Üst ekstremitte tremoru	Bazen
Kranial sinir bulguları	Nadiren
Solunum yetmezliği	Nadiren
Yorgunluk	%80
Otonom bulgular	Hafif düzeyde

Tablo 2: KIDP EFNS/PNS 2010 Tanı Kriterleri

Klinik kriterler

a. Tipik KIDP

- Tüm ekstremitelerde kronik ilerleyen, adım adım veya tekrarlayan simetrik proksimal ve distal zayıflık ve duysal disfonksiyon.
- Bulguların 2 ayı aşan sürede gelişmesi.
- Tüm ekstremitelerde arefleksi veya refleks azalması

b. Atipik KIDP

- Aşağıdakilerden biri, (a) 'da olduğu gibi seyir (etkilenmemiş uzuvlarda tendon refleksleri normal olabilir)
- Ağırlıklı olarak distal (DADS)
- Asimetrik (MADSAM) veya (Lewis-Sumner sendromu)
- Fokal (brakiyal veya lumbosakral pleksusun etkilenmesi veya üst yada alt ekstremitelerde bir veya daha fazla periferik sinirin etkilenmesi)
- Saf motor
- Saf duysal

c. Dışlama kriterleri

- Borrelia burgdorferi enfeksiyonu (Lyme hastalığı) difteri, ilaç veya toksinlere bağlı nöropatiler
- Herediter demiyelinizan nöropatiler
- Belirgin sfinkter bozukluğu
- Multifokal motor nöropati.
- POEMS sendromu, osteosklerotik miyelom, diyabetik ve diyabetik olmayan lumbosakral radikülopleksionöropatiler, lenfoma ve amiloidoz.

Elektrofizyolojik Kriterler

Kesin:

Aşağıdakilerden en az biri:

- İki sinirde Motor distal latansın normalin üst sınırının %50 üstünde uzaması (karpal tünel sendromundan dolayı median sinir hariç)
- İki sinirde Motor ileti hızının normalin alt sınırının %30 altında yavaşlaması
- İki sinirde F latansının normalin üst sınırının %30 üstünde uzaması (Bu sinirlerde BKAP negatif tepe amplitüdü normalin alt sınırının %80 nine eşit ya da daha az ise F latansının %50 ve üstünde uzaması kabul edilir)
- İki sinirde F dalgasının yokluğu (Bu sinirlerin BKAP negatif tepe amplitüdü normalin alt sınırının %20' sinden fazlaysa bu bulgulara bir veya daha fazla sinirde bir veya daha fazla demiyelinizan bulguların eklenmesi kabul edilir)
- İki sinirde Parsiyel motor ileti bloğu varsa : BKAP negatif tepe amplitüdü normalin alt sınırının %20' sinden fazlaysa proksimal ve distal BKAP negatif tepe amplitüdüleri arasında %50 'i aşan amplitüd düşmesi)
- Veya bir sinirde parsiyel ileti bloğuna eşlik eden diğer bir yada daha fazla sinirde demiyelinizan bulguların eklenmesi
- İki veya daha fazla sinirde Anormal temporal dispersiyon (BKAP'ın proksimal ve distal negatif pikleri arasındaki sürede %30'dan fazla artış)
- Bir veya daha fazla sinirde Distal BKAP süresinde artma (ilk negatif pikin başlangıcı ile son negatif pikin taban çizgisine dönmesi arasındaki süre) (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) + Bir veya daha fazla sinirde demiyelinizan parametre.

Muhtemel

- İki sinirde Proksimal BKAP negatif pik amplitüdünde distale göre % 30 ve üzerinde amplitüd azalması, (posterior tibial sinir hariç) (BKAP negatif pik amplitüdü normalin alt sınırının %20' sinden fazlaysa)
- Veya bir sinirde ileti bloğuna diğer bir yada daha fazla farklı sinirde demiyelinizan parametrenin eklenmesi

Olası

- Yalnızca bir sinirde kesin bulgu varsa

Destekleyici Kriterler

- Yüksek BOS proteini, lökosit sayısı <10 mm³ (Albuminositolojik dissosiasyon)
- MRG anomalileri : Lumbosakral veya servikal sinir rootlarında veya brakial yada lumbosakral pleksuslarda, kauda ekinada hipertrofi ve/veya gadolinium kontrast tutulumu
- Sural kurtulma (Anormal median veya radial duysal aksiyon potansiyeli amplitüdülerine karşın sural duysal potansiyelin normal olması)
- Duysal ileti hızının normalin alt sınırının %80 ni aşan yavaşlaması (Eğer duysal potansiyel amplitüdüleri normalin alt sınırının %80'den düşükse ise duysal ileti hızının %70 i aşan yavaşlaması)
- Santral sinir sistemi hastalığı olmaksızın gecikmiş somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller
- İmmünmodulator tedaviye objektif iyi yanıt alınması
- Sinir biyopsisinde elektron mikroskopu veya dalga lif analizi ile demiyelinizasyon ve / veya remiyelinizasyonun kesin kanıtlarının gösterilmesi

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli BOS: Beyin omurilik sıvısı MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Dirsek çevresinde ulnar sinirde motor ileti bloğu olarak dikkate alınmaz. Erb noktası ile el bileği arasında en az %50 amplitüd düşmesi muhtemel ileti bloğu için gereklidir. Isı avuç içinde en az 33°, eksternal malleolusta 30° de idame ettirilmelidir.

Tablo 3: KIDP Tanı Algoritması

<p>1. Kesin KIDP Klinik kriterlere ilave olarak</p> <ul style="list-style-type: none">• Kesin elektrodiagnostik kriterler• Muhtemel elektrodiagnostik kriterler + En az bir destekleyici kriter• Olası elektrodiagnostik kriterler + En az iki destekleyici kriter
<p>2. Muhtemel KIDP Klinik kriterlere ilave olarak Muhtemel elektrodiagnostik kriterler Olası elektrodiagnostik kriterler + En az bir destekleyici kriter</p>
<p>3. Olası KIDP Klinik kriterlere ek olarak Olası elektrodiagnostik kriterler</p>
<p>4. Başka hastalıklara sekonder KIDP (kesin, muhtemel, olası) + Başka bir hastalık</p>