



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE,
MICROCHIRURGICHE E MEDICHE**

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria
Cronica (CIDP) in età pediatrica:
studio epidemiologico nel Nord Sardegna**

Relatore

Prof. STEFANO SOTGIU

Tesi di Laurea di:

ILARIA ONIDA

ANNO ACCADEMICO 2016-2017

INDICE

Introduzione

Polineuropatie

Cenni di anatomia e fisiologia del SNP
Neuropatie infiammatorie demielinizzanti

Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica (CIDP)

Epidemiologia
Eziopatogenesi
Sintomatologia
Prognosi
Diagnosi
Criteri diagnostici
Terapia
Bambini e CIDP
CIDP: malattia rara

Acquisizioni recenti: CIDP e autoanticorpi paranodali

Implicazioni cliniche e terapeutiche

Studio epidemiologico sulla CIDP pediatrica nel Nord Sardegna

Obiettivi
Soggetti e metodi
Risultati
Confronti in letteratura
Conclusioni

Bibliografia

INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi si articola in quattro sezioni.

Nella prima parte verranno esposti concetti generali circa l'organizzazione anatomica e funzionale del sistema nervoso periferico in condizioni fisiologiche, per passare poi alla trattazione delle caratteristiche fisiopatologiche del danno, con particolare riferimento alle polineuropatie a carattere immunomediato, con danno prevalentemente demielinizzante.

Nella seconda parte ci si addenterà nell'esposizione della complessa polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), analizzandone gli aspetti epidemiologici, eziopatogenetici, clinici, diagnostici, prognostici, terapeutici ed assistenziali.

Nella terza parte saranno trattate le più recenti acquisizioni circa l'associazione tra CIDP e anticorpi nodali e paranodali, la cui scoperta ha consentito l'identificazione di specifici sottogruppi di malattia con peculiarità fisiopatologiche, cliniche e terapeutiche, che differiscono dalle varianti sieronegative.

Ed infine, nella quarta parte, si esporrà uno studio epidemiologico condotto dal reparto di Neuropsichiatria Infantile di Sassari, circa l'incidenza e prevalenza della CIDP nella popolazione pediatrica sarda, dimostrando tassi tra i più alti, se confrontati con i dati esistenti a riguardo in letteratura, sia a livello nazionale sia a livello globale.

POLINEUROPATIE

Per polineuropatia^{1,2,3} si intende una condizione clinica caratterizzata dalla sofferenza diffusa di molteplici nervi periferici, indotta da variabile causa, tra cui si può distinguere l'eziologia infiammatoria disimmune, piuttosto che quelle infettiva, metabolica, nutrizionale o paraneoplastica.

Nelle polineuropatie l'interessamento è spesso bilaterale e simmetrico.

Cenni di anatomia e fisiologia del SNP

Il sistema nervoso periferico (SNP) è costituito dall'insieme di nervi che mettono in connessione il sistema nervoso centrale (SNC) con la periferia corporea, costituendo una fitta rete che garantisce la trasmissione di impulsi elettrici corrispondenti alle afferenze sensitive e alle efferenze motorie ed autonome.

I nervi sono costituiti da una componente ectodermica, gli assoni e le cellule di Schwann, e da una connettivale.

Gli assoni sono gli elementi principali, rappresentati da fibre sia motorie sia sensitive, derivanti dai motoneuroni di second'ordine troncoencefalici e spinali, dai neuroni dei gangli sensitivi e dei gangli autonomi.

Le fibre nervose vengono distinte in base alla presenza o meno di rivestimento mielinico in:

- fibre mieliniche → rappresentano circa 1/5 delle fibre periferiche del SNP. La guaina mielinica di rivestimento è rappresentata dalle cellule di Schwann, attraverso ripetuti avvolgimenti della propria membrana cellulare intorno all'assone; la giunzione tra due cellule di Schwann attigue lascia scoperto un segmento di fibra, denominato nodo di Ranvier, che è alla base della cosiddetta conduzione saltatoria dell'impulso nervoso, che garantisce una notevole velocizzazione della conduzione nervosa, che può superare difatti i 100 m/s.
- fibre amieliniche → rappresentano 4/5 delle fibre periferiche del SNP, nello specifico costituendo i rami post-gangliari del sistema nervoso vegetativo e gran parte della sensibilità termica, tattile e dolorifica non discriminativa. Sono sprovviste di rivestimento mielinico e la loro velocità di conduzione è compresa tra 0,5 e 2 m/s.

Il tessuto connettivale presente nei nervi è organizzato in 3 principali strati strutturalmente diversi:

- endonevrio, strato più interno, costituito da connettivo lasso, che riveste le singole fibre nervose;
- perinevrio, formato da lamelle di cellule appiattite frammiste a fibrille collagene ed elastiche, separa in fascicoli distinti le fibre nervose e, in virtù della presenza di “*tight junctions*”, svolge anche una funzione di barriera ematoneurale;
- epinevrio, strato più esterno che avvolge il nervo e a livello prossimale continua direttamente con la dura madre che riveste le radici spinali. Nello spessore dei 3 strati sono localizzati i “*vasa nervorum*”, che provvedono alla vascolarizzazione delle fibre, attraverso una fitta rete anastomotica.

Il danno nervoso periferico può essere classificato secondo Seddon in 3 gradi di severità: neuroaprassia, assonotmesi e neurotmesi.

Nella forma più lieve di danno, la neuroaprassia, dovuta a stiramento o compressione del nervo, si ha rallentamento o blocco della conduzione nervosa in assenza di danno assonale. Per la temporanea anossia ischemica e blocco della pompa Na⁺/K⁺-ATPasi, si realizza una sintomatologia costituita da sintomi motori deficitari e sensitivi parestesici o algici. Il recupero può avvenire nell’arco di pochi minuti.

Nell’assonotmesi si verifica una perdita della continuità dell’assone con conseguente degenerazione walleriana distale alla lesione. La sintomatologia è costituita da anestesia e paralisi del territorio di distribuzione del nervo. Il recupero è legato alla rigenerazione dell’assone, che avviene con una velocità di 1-2 mm al giorno.

Nella forma più grave di danno, la neurotmesi, l’interruzione dell’assone si associa a interruzione delle guaine connettivali del nervo: se il danno è limitato all’endonevrio e al perinevrio, si può ancora avere un parziale recupero, talora con fenomeni di reinnervazione anomala; se il danno coinvolge anche l’epinevrio, le possibilità parziali di recupero sono legate alla terapia chirurgica di sutura dei monconi.

Sul piano istopatologico si distinguono 3 processi:

- la degenerazione walleriana è la conseguenza dell’interruzione dell’assone. Consiste nella degenerazione del tratto distale dell’assone,

associata a degenerazione della guaina mielinica. La successiva proliferazione delle cellule di Schwann lungo il tratto distale del nervo funge da “binario” alla lenta rigenerazione assonale. Le cause di lesione assonale possono essere: traumatiche acute (ferite da taglio, lesione da moncone osseo post-frattura) o croniche (sindrome da intrappolamento, compressioni da ernia discale o da tumori) e ischemiche (neuropatia diabetica).

- La degenerazione distale retrograda è la conseguenza di una lesione o sofferenza neuronale primitiva con difetto nel trasporto assonale. Ciò produce dapprima degenerazione assonale e poi mielinica nella parte più distale delle fibre, con successiva progressione del danno in senso prossimale. Tale quadro è caratteristico delle polineuropatie tossiche e carenziali.
- La degenerazione segmentaria periassile di Gombault deriva invece da una lesione o sofferenza primitiva delle cellule di Schwann, su base metabolica, infiammatoria o tossica. L'assone mantiene, almeno inizialmente, la sua continuità, mentre si ha degenerazione mielinica in uno o più nodi di Ranvier: si innesca una alterazione primaria della struttura della guaina con scompattamento della laminazione e quindi sua dissociazione e fagocitosi da parte dei macrofagi. Tale quadro è caratteristico delle polineuropatie disimmuni.

Quando la noxa patogena colpisce in modo selettivo la guaina mielinica ma lascia integro l'assone, il reperto elettrofisiologico tipico è rappresentato dalla riduzione della velocità di conduzione del nervo, dalla dispersione temporale delle risposte motorie e sensitive e dalla presenza di blocchi di conduzione; questi ultimi insorgono qualora la demielinizzazione colpisca un segmento di fibra esteso a più di tre internodi. La perdita della funzione metabolica svolta dalle cellule di Schwann porta in un secondo tempo a sofferenza assonale.

Neuropatie infiammatorie demielinizzanti

Le poliradiculoneuropatie infiammatorie demielinizzanti⁴ sono un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie acquisite del SNP a carattere immunomediato, con danno prevalentemente demielinizzante.

Si tratta dunque di un gruppo di patologie del sistema nervoso periferico la cui causa dipende da una aggressione del sistema immunitario del paziente, diretta verso antigeni del nervo periferico. In taluni casi l'eziologia autoimmune è solo

supposta, in base a dati anatomico-patologici e di risposta alla terapia immunomodulante ed immunosoppressiva, in altri è stata dimostrata con certezza la presenza di anticorpi diretti verso antigeni presenti sulla mielina o sull'assone del nervo periferico.

Generalmente sono forme miste, nelle quali tutte le componenti (motoria, sensitiva e vegetativa) del tronco nervoso sono coinvolte. Tuttavia, esistono anche forme prevalentemente motorie, prevalentemente sensitive o esclusivamente motorie.

In base al decorso si distinguono una forma acuta ("*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*" o AIDP), più frequentemente definita come sindrome di Guillain-Barrè, dal nome degli autori che la descrissero per primi, e forme croniche, le quali rappresentano un gruppo clinicamente eterogeneo di malattie rare e talora invalidanti che si differenziano, pur riconoscendo lo stesso target, cioè il nervo, per alcune caratteristiche cliniche e per decorso e prognosi. È importante sottolineare che le forme croniche sono tutte considerate in ambito nazionale come malattie rare. Si tratta di patologie potenzialmente curabili, anche se con farmaci spesso costosi: di conseguenza si correlano a significative problematiche di appropriatezza e di farmacoeconomia.

Tra le forme croniche, le più comuni sono la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), la neuropatia motoria multifocale (MMN) e la polineuropatia associata a gammopatia monoclonale di significato sconosciuto (MGUS-P).

La maggior parte di queste affezioni viene diagnosticata usando solo criteri clinici ed elettrofisiologici, fatta eccezione per la MGUS-P che richiede anche il rilevamento di una gammopatia monoclonale IgM.

I criteri diagnostici per la MMN sono piuttosto restrittivi, essendo una malattia piuttosto omogenea in termini di presentazione clinica e trattamento.

Al contrario, i criteri diagnostici per la CIDP sono sufficientemente ampi da includere tutti i pazienti che potrebbero trarre beneficio dal trattamento immunomodulante. Questa situazione fa sì che la CIDP sia un disordine molto eterogeneo, in cui coesistono varianti tipiche e atipiche di malattia, varianti sieronegative e sieropositive a specifici autoanticorpi, oltre all'esistenza di una notevole variabilità, nelle caratteristiche cliniche, di decorso e di risposta alle varie terapie immunomodulanti, che amplia ulteriormente lo spettro di questa rara ma complessa malattia.

È proprio sulla CIDP che il presente lavoro si concentra.

POLINEUROPATIA DEMIELINIZZANTE INFIAMMATORIA CRONICA (CIDP)

È stata denominata in passato «Guillain-Barré cronica», polineuropatia ricorrente sensibile alla terapia steroidea, neurite ipertrofica recidivante, polineuropatia cronica recidivante, sebbene sia più comunemente nota “*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*” (CIDP).

Si tratta di una rara malattia acquisita dei nervi periferici su base immunomediata con interessamento misto, sensitivo-motorio, caratterizzata da una graduale e progressiva perdita di forza muscolare e/o alterazioni della sensibilità a livello di braccia e gambe che si sviluppano nel corso di due o più mesi.

Epidemiologia

La CIDP è una patologia rara. La prevalenza è 1/200.000 nei bambini e 1-9/100.000 negli adulti, anche se la frequenza è probabilmente sottostimata.

Tutte le età possono essere colpite, infatti l'esordio può collocarsi sia in età infantile, sia adolescenziale, adulta o avanzata, con un picco di incidenza tra la 5^a e la 6^a decade di vita, e non sembrano esistere differenze significative fra i due sessi.

In Italia, sulla base di uno studio⁵ eseguito in Piemonte e Valle d'Aosta nel 2007, la prevalenza è di 3,58/100.000 (criteri AAN), mentre l'incidenza risulta di 0,36/100.000/anno; il picco si registra nell'età tra i 60-80 anni.

I tassi di prevalenza riscontrati in Italia (Piemonte-Valle d'Aosta) sembrano più elevati di quelli emersi da studi relativi a Giappone, Australia, Inghilterra, ma inferiori a quelli rilevati in Norvegia (7.7/100.000).

Eziopatogenesi

È considerata una neuropatia periferica con aspetti di demielinizzazione segmentale e multifocale, che può indurre col tempo anche perdita assonale, ad origine immunomediata: questa origine sembra essere avvalorata dalle somiglianze cliniche e neurofisiologiche con la forma cronica di neurite allergica sperimentale indotta negli animali di laboratorio mediante iniezioni di mielina

periferica, dalla presenza di infiltrati infiammatori formati da linfociti T e macrofagi nei nervi periferici e dalla favorevole risposta alla terapia con steroidi, plasmateresi, immunoglobuline endovena o immunosoppressori.

La malattia non deve essere considerata una cronicizzazione di un episodio acuto di SGB.

Generalmente nella CIDP mancano in anamnesi infezioni recenti: si rileva una storia positiva di infezione delle vie respiratorie superiori o del tratto GI o vaccinazioni nei 6 mesi precedenti solo nel 32% dei pazienti.

In tal senso differisce dalla SGB, la quale è da intendersi propriamente come malattia immunologica post-infettiva: infatti essa viene in genere scatenata da eventi infettivi, che precedono di giorni o settimane l'esordio clinico. In realtà è stata identificata anche una correlazione epidemiologica con altre affezioni sistemiche, tra cui sarcoidosi, LES, linfoma di Hodgkin, o con eventi scatenanti chirurgici o ancora con le vaccinazioni.

L'insorgenza della SGB è spesso correlata a recente infezione da "*Campylobacter jejuni*" (in genere intestinale) o altri batteri-virus (l'evidenza di una infezione nei trenta giorni precedenti l'insorgenza della patologia è stimata, in alcune casistiche, nel 90% dei pazienti), scatenando una reazione immunitaria che si ripercuote anche verso antigeni self.

Quindi l'ipotesi patogenetica si basa fondamentalmente su un meccanismo di mimetismo molecolare e cross-reazione, per cui l'infezione scatena la risposta immunitaria specifica, sia anticorpale sia cellulo-mediata, verso antigeni infettivi che hanno però somiglianza molecolare con antigeni self, che verranno coinvolti dalla reazione difensiva: nello specifico si innesca un'aggressione verso la mielina e/o il nervo e le loro componenti.

Nella CIDP il "*primum movens*" della reazione immunomediata è meno chiaro, così come non è noto l'autoantigene mielinico bersaglio.

Anche in questo caso è comunque probabile che intervengano sia meccanismi immunocellulari sia umorali.

In realtà, a differenza della GBS, nella CIDP non vi è evidenza definitiva di anticorpi specifici associati alla malattia, o, più precisamente, anticorpi circolanti diretti contro la tubulina, il ganglioside GM1, i sulfatidi o la proteina P0 sono stati segnalati, ma la loro reale importanza rimane incerta. Per cui la patogenesi sembra non essere chiaramente anticorpo-mediata. D'altro canto, appannaggio dell'ipotesi di un effettivo coinvolgimento di un meccanismo umorale vi è l'efficace risposta al trattamento con plasmateresi e/o immunoglobuline endovena, sebbene minore rispetto alla SGB.

L'ipotesi più accreditata è che si stabilisca una reazione diretta contro antigeni glicolipidici e proteici della mielina: le proteine P2, P0⁶ e PMP22 (proteina mielinica periferica 22)⁷ sono possibili candidati. È possibile che in prima istanza intervenga l'immunità cellulo-mediata, con lo stabilirsi di un infiltrato infiammatorio costituito da macrofagi e linfociti T CD4+ e CD8+, responsabile di un aumento locale delle citochine proinfiammatorie (TNF α , IFN γ) e rottura della BEN (barriera emato-neurale), aumento della permeabilità e passaggio di auto-anticorpi nell'endonevrio che attaccano la mielina.

Le fibre di maggior lunghezza sono quelle maggiormente esposte al danno e pertanto risultano essere quelle coinvolte sempre più precocemente e gravemente delle altre. Questo spiega il perché i sintomi d'esordio siano localizzati agli arti, più spesso agli inferiori.

Sintomatologia

L'esordio clinico è insidioso o subacuto e il peggioramento si protrae raggiungendo il suo acme in un periodo superiore alle 8 settimane (a differenza delle 2-3 settimane della SGB). Possono seguire periodi di remissione spontanea, di mesi o anni, con successive ricadute che tendono ad essere più gravi dell'episodio iniziale.

Clinicamente la presentazione è quella di una neuropatia mista, sensitivomotoria, sebbene la compromissione motoria sia in genere il sintomo più rilevante: il coinvolgimento motorio si palesa con astenia progressiva riferita simmetricamente a carico della muscolatura degli arti superiori e/o inferiori sia prossimale sia distale, crescente difficoltà nella deambulazione per deficit di forza e diminuzione o assenza dei riflessi.

La compromissione dei nervi cranici è meno frequente rispetto alla SGB, si realizza in un 5-30% dei pazienti, ma è possibile la diplegia facciale o l'ipostenia dei muscoli facciali o masticatori e la disartria; non raro un fine tremore posturale e un edema papillare. È talora riferita diplopia.

Il coinvolgimento autonomico è di lieve-moderata entità e si realizza solo nei casi più gravi. Prevede la comparsa di tachicardia o bradicardia, aritmie, ipotensione ortostatica, disturbi sfinterici, ritenzione urinaria, stitichezza fino a ileo paralitico.

Sono stati osservati anche sintomi gravi quali quadriplegia, coinvolgimento del SNC e dei muscoli respiratori, fino all'insufficienza respiratoria e alla morte, fortunatamente rari.

Sebbene l'interessamento motorio sia quello dominante, può coesistere nel 50% dei casi una compromissione sensitiva rappresentata da parestesie e dolore neuropatico, con distribuzione "a guanto" e/o "a calza".

Talora è possibile palpare i tronchi nervosi periferici ipertrofici (11% dei casi): i nervi colpiti possono essere palpati a livello sottocutaneo sotto forma di cordoni duri e bozzuti a causa dei ripetuti fenomeni di demielinizzazione e rimielinizzazione che provocano un progressivo inspessimento della fibra per interposizione di collagene e fibroblasti tra le lamelle circonfenziali delle cellule di Schwann (aspetto a bulbo di cipolla).

La CIDP si associa talvolta a diverse altre affezioni: diabete (2,5%), neoplasie (7,5%, tra cui linfoma, melanoma), infezioni virali (6,5%, tra cui epatite C, HIV), malattie intestinali infiammatorie, trapianto d'organo o malattie connettivali.

Il decorso⁸ può essere variabile:

- Monofasico (15% dei casi), lentamente peggiorativo per un periodo superiore a 6 mesi, e poi con remissione completa;
- recidivante (34%): l'andamento è fluttuante (con ricadute e remissioni); i pazienti con decorso recidivante-remittente hanno una prognosi migliore e rispondono meglio alla terapia;
- progressivo a gradini (34%);
- lentamente progressivo (15%).

Relativamente alle forme pediatriche è importante precisare che nei bambini l'esordio è più rapido e il quadro clinico più debilitante nella fase acuta; il decorso più frequente è quello recidivante-remittente con una ripresa dalle singole ricadute che è solitamente eccellente.

Mentre la maggior parte dei soggetti con CIDP ha un esordio insidioso, con peggioramento nell'arco di oltre 8 settimane, ci sono pazienti alla fine diagnosticati con CIDP che manifestano un esordio acuto simile a quello della sindrome di Guillain-Barré (SGB): questo può verificarsi fino al 16% di tutti i pazienti con CIDP.

Come distinguiamo dunque la CIDP ad esordio acuto dalla SGB? La CIDP ad esordio acuto in un paziente inizialmente diagnosticato come affetto da SGB è probabile se il paziente:

- ha presentato sintomi non gravi, tanto da non aver necessitato di ventilazione artificiale;
- non ha manifestato disfunzione di un nervo cranico;
- ha esibito sintomi sensoriali prominenti;

- ha presentato anomalie elettrofisiologiche simili a quelle tipiche di CIDP.

In realtà solo l'osservazione del paziente nel tempo può effettivamente chiarire se il decorso clinico è quello di SGB o di CIDP: quest'ultima è infatti accertata se il deterioramento continua per più di 2 mesi dall'esordio o se si verificano ≥ 3 fluttuazioni correlate al trattamento.

Nella pratica clinica, in ogni caso, gli interventi terapeutici possono essere avviati prima che il paziente raggiunga un punto temporale specifico che distingue tra queste entità.

Prognosi

Sebbene la lesione primitiva e fondamentale sia ai danni della componente mielinica, col tempo anche la componente assonale può essere coinvolta, con importanti implicazioni cliniche e prognostiche. Infatti, nel puro danno mielinico, nel quale il rapporto trofico tra nervo e muscolo è conservato, sarà sufficiente il completamento del processo di rimielinizzazione per raggiungere il pieno recupero funzionale; invece, nel caso in cui coesista un danno assonale, il recupero funzionale è affidato al più lento e difficoltoso processo di rigenerazione assonale, quasi mai completo.

La prognosi della CIDP è molto più grave della SGB: l'11% decede per complicanze legate alla malattia, e dei rimanenti pazienti il 4% guarisce, il 60% è in grado di riprendere il lavoro malgrado evidenti segni neurologici, l'8% è autonomo, ma non è più in grado di riprendere il lavoro, il 28% è confinato a letto o alla sedia a rotelle. Talvolta si associano segni di compromissione focale del SNC, come avviene nei rari casi in cui si osservano anche lesioni demielinizzanti centrali.

Diagnosi

La possibilità di una CIDP deve essere ricercata con cura, poichè tali forme morbose sono frequentemente sensibili alla terapia. La diagnosi⁹ si basa sulla visita neurologica con l'esame obiettivo neurologico, sullo studio elettrofisiologico, sui dati liquorali e sulla biopsia del nervo surale.

Studio elettrofisiologico → è di fondamentale importanza per la diagnosi. La sensibilità diagnostica dello studio delle velocità di conduzione aumenta se il numero di nervi motori esaminati è superiore a quattro, se vengono valutati anche i segmenti prossimali e se viene affiancato dallo studio delle conduzioni sensitive.

Tale studio rivela un quadro di demielinizzazione multifocale non uniforme:

- la velocità di conduzione motoria è rallentata in più tronchi nervosi.
- blocchi di conduzione nervosa si possono evidenziare con la stimolazione prossimale dei nervi motori. Come noto, la conduzione saltatoria si basa sull'integrità della guaina mielinica, la quale funge da isolante elettrico, permettendo alle correnti elettrotoniche generate a livello di un nodo di Ranvier di raggiungere il nodo successivo con intensità sufficiente a superare la soglia di depolarizzazione. Se la lesione interessa 2 o 3 nodi contigui, l'impulso si arresta con un blocco di conduzione.
- la latenza dell'onda F, la quale informa rispetto allo stato delle radici nervose (applicando uno stimolo molto intenso che arriva fino alla radice) è allungata.
- i potenziali di azione sensitive sono di ampiezza ridotta.

Elettroencefalografia e tecniche correlate

Le tecniche che si avvalgono della stimolazione elettrica delle fibre nervose periferiche, divenute con il tempo di uso sempre più frequente per la loro affidabilità, consentono l'esplorazione sia dei segmenti distali (elettroencefalografia motoria e sensitiva) che di quelli prossimali (riflesso H, onda F, riflesso di ammiccamento) del sistema nervoso periferico.

Elettroencefalografia motoria

Le fibre nervose motorie vengono stimulate in almeno due punti del tronco di un nervo, mentre la risposta muscolare (potenziale d'azione muscolare composto, CMAP) è registrata da un unico punto di uno stesso muscolo innervato dal nervo in esame. Lo stimolo, rettangolare, della durata di 0,1-0,2 msec, in genere erogato attraverso elettrodi di superficie (con l'anodo posto 2-3 cm prossimalmente al catodo) deve essere di intensità sovramassimale (superiore del 20-30% a quella capace di determinare una risposta massimale), in modo tale che tutte le fibre a conduzione più rapida siano attivate. Anche la registrazione viene normalmente eseguita con elettrodi di superficie: in particolare, l'elettrodo attivo viene posto sul ventre muscolare in corrispondenza della zona di placca motoria, quello indifferente sul tendine (derivazione ventre muscolare-tendine). Si ottiene così un potenziale difasico con componente iniziale a polarità negativa di cui vengono presi in considerazione ampiezza, latenza e durata. L'ampiezza CMAP, espressa in mV, è misurata dalla linea di base al picco negativo o picco-a-picco e riflette il numero delle fibre attivate, la durata corrisponde al tempo,

espresso in msec, che va dall'inizio al picco negativo (durata della fase negativa) o al ritorno all'isoelettrica (durata totale) ed è indice della sincronia di attivazione delle fibre, la latenza indica il tempo (espresso in msec) che va dall'artefatto da stimolo all'inizio della fase negativa.

La velocità di conduzione viene calcolata in metri al secondo (m/sec) dividendo la distanza in millimetri tra due punti di stimolazione (prossimale e distale; ad esempio: gomito e polso, stimolando le fibre dei nervi mediano o ulnare) per la differenza tra le latenze dei potenziali evocati nelle due sedi di stimolazione. È necessario che forma e ampiezza dei potenziali muscolari evocati da stimolazione nelle diverse sedi siano il più possibile simili e che la temperatura superficiale dell'arto sia mantenuta a 36-38°C, in quanto la velocità delle fibre nervose periferiche, sia motorie che sensitive, diminuisce con il diminuire della temperatura (1,2-2,4 m/sec/1°C).

Elettroencefalografia sensitiva

Lo studio elettroencefalografico sensitivo può essere attuato secondo due tecniche: ortodromica e antidromica.

Nella tecnica ortodromica il nervo viene stimolato distalmente ed il potenziale evocato registrato prossimalmente: in particolare, la stimolazione può essere effettuata o per mezzo di elettrodi ad anello posti intorno alle dita (come, nel caso del nervo mediano, al I°, II° o III° dito) o di ago-elettrodi posti vicino al nervo (come, nel caso del nervo surale, al malleolo laterale). Lo stimolo, di breve durata (0,1-0,2 msec), deve essere di intensità sovramassimale, superiore, cioè, a quella capace di evocare la risposta di maggior ampiezza. La registrazione dei potenziali di nervo può essere effettuata con elettrodi di superficie, ma di solito viene eseguita con ago-elettrodi e si avvale del ricorso all'elaborazione elettronica di media (averaging), a causa della bassa ampiezza (dell'ordine, al massimo, di alcune decine di μV) dei potenziali stessi.

Nella tecnica antidromica lo stimolo viene applicato in una sede prossimale del nervo (ad esempio, al polso) ed il potenziale è registrato in una sede distale (ad esempio, alle dita, con elettrodi ad anello). Il limite della tecnica antidromica risiede nel fatto che, al fine di evitare la costimolazione di fibre motorie, non sempre viene impiegata un'intensità sovramassimale: l'ampiezza del potenziale evocato non risulta pertanto un parametro pienamente affidabile.

Come per il potenziale evocato muscolare, anche per il potenziale di nervo i parametri principali sono costituiti dall'ampiezza e dalla latenza. L'ampiezza viene generalmente misurata picco-a-picco. La latenza nella metodica antidromica viene misurata all'inizio della fase negativa, mentre nella metodica ortodromica corrisponde al primo picco positivo.

APPLICAZIONI CLINICHE DELL'ELETTROENCEFALOGRAFIA

I valori della velocità di conduzione dipendono dal grado di mielinizzazione e dal diametro degli assoni. Nel soggetto normale tali valori variano da un minimo di 40-45 m/sec ad un massimo di 75-80 m/sec a seconda del nervo stimolato (la velocità di conduzione è maggiore di circa 10 m/sec nei nervi dell'arto superiore e nei distretti

prossimali) e dell'età (i valori alla nascita sono circa la metà di quelli a 15-20 anni, età in cui iniziano a decrescere progressivamente).

L'ampiezza dei potenziali evocati, muscolare e di nervo, è espressione del numero di fibre nervose attivate dalla stimolazione; in particolare, l'ampiezza della componente principale (trifasica, rapida) del potenziale sensitivo ottenuto per via ortodromica, deriva da fibre di grande diametro (oltre i 7 μ). Anche l'ampiezza del potenziale di nervo diminuisce con l'età (a 70 anni è circa la metà di quella osservabile a 20 anni).

I principali indici elettroencefalografici di sofferenza nervosa periferica sono la riduzione di ampiezza delle risposte evocate ed il rallentamento della velocità di conduzione delle fibre nervose più rapide.

L'indagine elettroencefalografica fornisce elementi utili per la classificazione delle polineuropatie che possono essere distinte in due categorie principali: assonali e demielinizzanti.

Il *danno assonale* comporta una diminuzione significativa dell'ampiezza del potenziale cui può associarsi una riduzione della velocità di conduzione proporzionale alla perdita numerica di fibre. Rientrano tra le neuropatie da prevalente danno assonale le neuropatie alcoliche, uremiche, la maggioranza dei casi di neuropatie tossiche e su base carenziale, alcuni casi di neuropatie diabetiche e paraneoplastiche.

Il *danno della guaina mielinica* si manifesta, in generale, con aumento del tempo di conduzione: pertanto, il reperto elettroencefalografico in caso di neuropatia con sola demielinizzazione segmentale (evenienza, peraltro, rara) è costituito unicamente da un rallentamento della velocità senza alcuna variazione di ampiezza del potenziale evocato. La riduzione della velocità è dovuta ad un notevole aumento del tempo di conduzione internodale che può superare i 500 μ s (nelle fibre normali è circa 20 μ s). Nella maggioranza dei casi, tuttavia, alla demielinizzazione segmentale si associa degenerazione assonale, con conseguente diminuzione anche dell'ampiezza del potenziale evocato ed un rallentamento della velocità superiore al 40% del valore medio, cioè superiore a quello derivante dalla sola perdita numerica di fibre.

Il *blocco di conduzione* è un altro aspetto tipico delle neuropatie demielinizzanti ed è definito come l'incapacità degli impulsi a propagare attraverso un segmento di assone strutturalmente intatto. Nella pratica clinica si può affermare la presenza di un blocco di conduzione quando si registra una significativa riduzione (più del 50%) dell'ampiezza (o dell'area) del potenziale d'azione evocato per stimolazione in una sede prossimale rispetto a quello evocato per stimolo distale.

Rientrano tra le neuropatie da prevalente danno della guaina mielinica la poliradicoloneuropatia acuta di Guillain-Barré, la poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica, la polineuropatia in corso di mieloma, la forma tipo I di malattia di Charcot-Marie-Tooth, alcuni casi di polineuropatia diabetica e paraneoplastica.

Risposta F

È una risposta muscolare di bassa ampiezza, a latenza tardiva, causata dall'attivazione antidromica di un contingente (circa il 5%) di motoneuroni, in seguito ad una stimolazione sovramassimale di un nervo motore.

L'onda F è facilmente evocabile da qualsiasi muscolo distale degli arti. Nella pratica clinica il parametro principale di valutazione è costituito dalla latenza della risposta (misurata dall'artefatto dello stimolo all'inizio della deflessione iniziale, qualunque ne sia la polarità).

Lo studio dell'onda F trova la sua indicazione in patologie radicolari localizzate ed in quadri di interessamento diffuso del sistema nervoso periferico con particolare compromissione dei tratti radicolari (quali, ad esempio, sindrome di Guillain-Barrè, poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica).

Esame del liquor → la puntura lombare mostra una dissociazione albumino-citologica, cioè all'esame citochimico del liquor si trovano pochissime cellule e un aumento significativo delle proteine (iperproteinorachia), che fondamentalemente simboleggia un danno di barriera indicativo di coinvolgimento della radice nervosa, spesso con valori superiori al grammo/litro, anche se in alcuni casi possono essere normali o solo lievemente aumentate.

All'isoelectrofocusing o all'immunoblotting nel liquor si possono evidenziare bande oligoclonali, talvolta presenti anche nel sangue.

Biopsia del nervo → utile per la conferma del sospetto diagnostico. Il nervo selezionato per la biopsia deve essere clinicamente ed elettrofisiologicamente interessato e di solito è il surale, ma occasionalmente il nervo motore peroneale superficiale, radiale superficiale o gracile.

Il quadro è caratterizzato da un cronico processo di demielinizzazione e rimielinizzazione, associato alla presenza di infiltrati infiammatori in sede perivascolare, in genere endoneurale, o più raramente perineurale o epineurale, costituiti da macrofagi, linfociti, cellule mononucleate con citoplasma abbondante e alcune plasmacellule, un edema subperineurale ed endoneurale.

L'analisi delle singole fibre con la tecnica del *teasing* mostra frequenti demielinizzazioni segmentarie che rappresentano il marker anatomo-patologico della malattia. La demielinizzazione, da un punto di vista morfologico, inizia con una alterazione della laminazione mielinica e dilatazione degli spazi internodali; poi si osserva una demielinizzazione paranodale, cioè una progressiva decomposizione della mielina a partire dal nodo di Ranvier, fino a giungere ad una fase di demielinizzazione estesa. Le cellule di Schwann sopravvissute insieme a nuove cellule proliferanti si incaricano della rimielinizzazione del nervo.

La cronicità del processo è sottolineata dalla frequente disposizione delle cellule di Schwann "a bulbo di cipolla", dovuta a fenomeni di demielinizzazione e

rimielinizzazione per i ripetuti tentativi di riparazione. In alcuni casi la proliferazione concentrica delle cellule di Schwann è così marcata da creare un quadro di neuropatia ipertrofica, molto simile, sul piano morfologico, a quello che si osserva nelle neuropatie ereditarie sensitivomotorie.

Non sono rari i segni di sofferenza assonale, con degenerazione walleriana delle fibre nervose e gruppi (clusters) di piccoli assoni, finemente rimielinizzati, espressione di un processo rigenerativo in atto.

Risonanza magnetica → La risonanza magnetica potenziata con gadolinio delle radici spinali e dei plessi brachiale e lombare può essere considerata come metodica supportiva per la diagnosi. Ciò che si rileva nei pazienti affetti da CIDP è una iperintensità del plesso brachiale nelle sequenze T2-pesate, enhancement con gadolinio e ipertrofia delle radici spinali o dei plessi nei pazienti con decorso recidivante-remittente e lunga durata di malattia (reperti compatibili con infiammazione attiva).

La diagnosi differenziale prevede l'esclusione di neuropatie su base ereditaria (malattia di Charcot-Marie-Tooth) e polineuropatie croniche acquisite (gammopatie monoclonali, neuropatie tossiche, neuropatia diabetica).

Criteri diagnostici

Nel tempo sono stati creati diversi insiemi di criteri diagnostici per l'inquadramento della CIDP, ma la sensibilità e la specificità di ciascuno variano. In quasi tutti i set di criteri diagnostici per la CIDP, la diagnosi si basa su una combinazione di caratteristiche cliniche, elettrodiagnostiche e di laboratorio con l'aggiunta di criteri di esclusione per eliminare altri disturbi che possono mimare la CIDP. In pratica, i criteri per la CIDP sono stati più strettamente indirizzati al rilevamento della demielinizzazione dei nervi periferici.

Tra i più accreditati si ricordano:

- i criteri della “*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*” (EFNS/PNS)¹⁰, pubblicati nel 2006 e aggiornati nel 2010, che includono criteri clinici ed elettrodiagnostici che sono stati utilizzati con successo in studi clinici successivi. Secondo uno studio¹¹ del 2009, applicando i criteri EFNS/PNS a 151 pazienti con CIDP di quattro centri europei sono stati riportati sensibilità dell'81% e specificità del 96%.

Attualmente i criteri clinici-elettrofisiologici della EFNS/PNS rappresentano un ottimo compromesso tra sensibilità e specificità e sono considerati i più utili per la pratica clinica e la cura del paziente.

- i criteri di Koski¹², risalenti al 2009. A riguardo sono descritte in letteratura una sensibilità dell'83% e una specificità del 97%.
- i criteri AAN (*"American Academy of Neurology"*)¹³, i più datati, elaborati difatti nel 1991, e attualmente considerati i meno sensibili, potendo sottostimare incidenza e prevalenza.

Criteri EFNS/PNS

Si avvalgono di criteri clinici, di inclusione e di esclusione, di criteri elettrodiagnostici e di criteri di supporto.

Criteri clinici di inclusione

- a) CIDP tipica (entrambi i criteri devono essere soddisfatti):
 1. *"Chronically progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least 2 months; cranial nerves may be affected"* (debolezza cronica progressiva, graduale, o ricorrente simmetrica prossimale e distale e disfunzione sensoriale di tutte le estremità, che si sviluppa in almeno 2 mesi; i nervi cranici possono essere colpiti);
 2. *"Absent or reduced tendon reflexes in all extremities"* (riflessi tendinei assenti o ridotti in tutte le estremità).
- b) CIDP atipica, ancora considerata CIDP ma con caratteristiche diverse dalla variante tipica (uno dei seguenti parametri deve essere rispettato, o altrimenti come in (a) sebbene i riflessi tendinei possano essere normali negli arti non affetti):
 1. *"Predominantly distal (distal acquired demyelinating symmetric, DADS)"*, prevalentemente distale;
 2. *"Asymmetric (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM, or Lewis–Sumner syndrome)"*, asimmetrica;
 3. *"Focal (e.g., involvement of the brachial or lumbosacral plexus or of one or more peripheral nerves in one upper or lower limb)"*, focale;
 4. *"Pure motor"*, motorio puro;

5. “Pure sensory (including chronic immune sensory polyradiculopathy affecting the central process of the primary sensory neuron)”, sensitivo puro.

Sulla base di questa descrizione emerge la distinzione tra varie forme cliniche di malattia, inserite nella definizione di CIDP atipica¹⁴:

- Neuropatia simmetrica distale demielinizzante acquisita: caratterizzata da lieve astenia distale e alterazioni sensitive prevalentemente distali; è di solito più lentamente progressiva della CIDP tipica.
- Sindrome di Lewis-Sumner: è un disturbo senso-motorio ad interessamento multifocale, in cui si ha perdita sensoriale e debolezza nelle aree di innervazione di singoli nervi, con presentazione asimmetrica che spesso inizia agli arti superiori. Gli studi diagnostici sulla conduzione del nervo confermano il coinvolgimento focale del nervo. Buona è la risposta ai corticosteroidi.
- CIDP sensoriale pura: si presenta con anomalie sensoriali (parestesie e disestesie), dolore e scarso equilibrio con un'andatura anormale. Nonostante la mancanza di debolezza, gli studi sulla conduzione nervosa dimostrano un significativo rallentamento anche della conduzione motoria e altre caratteristiche demielinizzanti.
- CIDP motoria pura: presenta debolezza e perdita dei riflessi senza perdita di sensibilità. Il coinvolgimento dei nervi motori e il risparmio di fibre sensoriali sono presenti nelle valutazioni cliniche ed elettrodiagnostiche. Risponde meglio alle Ig e.v.

PRINCIPALI VARIANTI FENOTIPICHE DELLA CIDP¹⁵ e PREVALENZA STIMATA	
<i>Typical CIDP</i>	51%
<i>Sensory CIDP</i>	4-35%
<i>MADSAM</i>	6-15%
<i>Chronic immune sensory polyradiculopathy</i>	5-12%
<i>Motor CIDP</i>	4-10%
<i>DADS</i>	2-17%
<i>Acute onset CIDP</i>	2-16%
<i>Focal CIDP</i>	1%

Criteri clinici di esclusione

1. *“Borrelia burgdorferi infection (Lyme disease), diphtheria, drug or toxin exposure probably to have caused the neuropathy”*; infezione da *“Borrelia burgdorferi”* (malattia di Lyme), difterite, esposizione a droghe o tossine che possano causare neuropatia;
2. *“Hereditary demyelinating neuropathy”*; neuropatia demielinizzante ereditaria;
3. *“Prominent sphincter disturbance”*; prominente disturbo sfinterico;
4. *“Diagnosis of multifocal motor neuropathy”*; diagnosi di neuropatia motoria multifocale;
5. *“IgM monoclonal gammopathy with high titre antibodies to myelin-associated glycoprotein”*; gammopatia monoclonale a IgM con alti titoli anticorpali di glicoproteina associata alla mielina;
6. *“Other causes for a demyelinating neuropathy including POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma, diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy; PNS lymphoma and amyloidosis may occasionally have demyelinating features”*; altre cause di una neuropatia demielinizzante compresa la sindrome POEMS, il mieloma osteosclerotico, la neuropatia lombosacrale diabetica e non diabetica; la sindrome neurologica paraneoplastica (PNS) nel linfoma e l'amiloidosi possono occasionalmente presentare caratteristiche demielinizzanti.

Criteri elettrodiagnostici

Per applicare questi criteri, vengono testati i nervi mediano, ulnare (stimolato sotto il gomito), peroneo (stimolato sotto la testa del perone) e tibiale monolateralmente. Se i criteri non sono soddisfatti, gli stessi nervi vengono testati sull'altro lato. Le temperature devono essere mantenute ad almeno 33° C al palmo e 30° C al malleolo esterno (punti di buona pratica).

[CMAP, potenziale d'azione muscolare composto; ULN, limite superiore dei valori normali; LLN, limite inferiore dei valori normali.]

1. CIDP definita (almeno uno dei seguenti criteri deve essere soddisfatto):
 - a) *“Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome)”*; prolungamento della latenza motoria distale $\geq 50\%$ superiore all'ULN in due nervi (escludendo il mediano al polso per una possibile neuropatia da sindrome del tunnel carpale);

- b) *“Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves”*; riduzione della velocità di conduzione motoria $\geq 30\%$ inferiore a LLN in due nervi;
- c) *“Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN values)”*; prolungamento della latenza dell'onda F $\geq 30\%$ sopra ULN in due nervi ($\geq 50\%$ se l'ampiezza del picco negativo del CMAP distale $< 80\%$ dei valori di LLN);
- d) *“Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN + ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve”*; assenza di onde F in due nervi se questi nervi hanno ampiezze del picco negativo del CMAP distale $\geq 20\%$ di LLN più almeno un altro parametro di demielinizzazione in almeno un altro nervo;
- e) *“Partial motor conduction block, defined by a $\geq 50\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve”*; blocco parziale di conduzione motoria, definita da una riduzione dell'ampiezza $\geq 50\%$ del picco negativo del CMAP prossimale rispetto al distale, se il picco negativo del CMAP distale $\geq 20\%$ di LLN, in due nervi o in un nervo più almeno un altro parametro di demielinizzazione in almeno un altro nervo;
- f) *“Abnormal temporal dispersion, defined by a $> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP in ≥ 2 nerves”*; dispersione temporale anormale, definita da un aumento della durata tra i picchi negativi prossimale e distale del CMAP di $> 30\%$ in almeno 2 nervi;
- g) *“Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) + ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve”*; durata del CMAP distale (intervallo tra l'inizio del primo picco negativo e ritorno alla linea di base dell'ultimo picco negativo) aumentata in almeno un nervo (mediano $\geq 6,6$ ms, ulnare $\geq 6,7$ ms, peroneo $\geq 7,6$ ms, tibiale $\geq 8,8$ ms) più almeno un altro parametro di demielinizzazione in almeno un altro nervo.

2. CIDP probabile:

"≥30% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to the distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP ≥ 20% of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥1 other demyelinating parameter in ≥1 other nerve"; ≥30% di riduzione dell'ampiezza del picco del CMAP prossimale rispetto al distale, escluso il nervo tibiale posteriore, se il picco negativo del CMAP distale risulta ≥ 20% di LLN, in due nervi, o in un nervo più almeno un altro parametro di demielinizzazione in almeno un altro nervo.

3. CIDP possibile:

"As in 1 (Definite CIDP) but in only one nerve"; come in 1 (CIDP definitiva) ma in un solo nervo.

Criteria di supporto

1. *"Elevated CSF protein with leukocyte count <10/mm³"*; elevate proteine nel fluido cerebrospinale con conta leucocitaria <10/mm³;
2. *"MRI showing gadolinium enhancement and/or hypertrophy of the cauda equina, lumbosacral or cervical nerve roots, or the brachial or lumbosacral plexuses"*; risonanza magnetica con presa di contrasto al gadolinio e/o ipertrofia della cauda equina, delle radici nervose lombosacrali o cervicali, o dei plessi brachiale o lombosacrale.
3. *"Abnormal sensory electrophysiology in at least one nerve"*; elettrofisiologia sensoriale anormale in almeno un nervo:
 - a) *"Normal sural with abnormal median (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome) or radial sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes"*; normale ampiezza del potenziale d'azione nervoso sensitivo (SNAP) nel nervo surale con anomalità nel mediano (esclusa la neuropatia mediana al polso nella sindrome del tunnel carpale) o radiale;
 - b) *"Conduction velocity <80% of lower limit of normal (<70% if SNAP amplitude <80% of lower limit of normal)"*; velocità di conduzione <80% del limite inferiore di normalità (<70% se l'ampiezza del SNAP <80% del limite inferiore di normalità);
 - c) *"Delayed somatosensory evoked potentials without central nervous system disease"*; potenziali evocati somatosensoriali ritardati in assenza di malattia del sistema nervoso centrale.

4. *“Objective clinical improvement following immunomodulatory treatment”*; miglioramento clinico oggettivo dopo trattamento immunomodulatorio;
5. *“Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fibre analysis”*; biopsia nervosa che mostra prove inequivocabili di demielinizzazione e/o rimielinizzazione mediante microscopia elettronica o analisi delle fibre con tecnica “teasing”.

Categorie diagnostiche

Sulla base di quanto esposto, i criteri EFNS/PNS clinici, elettrodiagnostici e di supporto consentono infine di poter inquadrare i pazienti come affetti da CIDP definita, probabile o possibile.

“Definite CIDP”: si parla di CIDP definita quando si realizza una delle seguenti situazioni:

- *“Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and definite CIDP by electrodiagnostic criteria”*; CIDP tipica o atipica secondo i criteri clinici di inclusione, in assenza dei criteri di esclusione, e CIDP definita secondo i criteri elettrodiagnostici;
- *“Probable CIDP + at least one supportive criterion”*; CIDP probabile più almeno un criterio di supporto;
- *“Possible CIDP + at least two supportive criteria”*; CIDP possibile più almeno due criteri di supporto.

“Probable CIDP”: si parla di CIDP probabile quando si realizza una delle seguenti situazioni:

- *“Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and probable CIDP by electrodiagnostic criteria”*; CIDP tipica o atipica secondo i criteri clinici di inclusione, in assenza dei criteri di esclusione, e CIDP probabile secondo i criteri elettrodiagnostici;
- *“Possible CIDP + at least one supportive criterion”*; CIDP possibile più almeno un criterio di supporto.

“Possible CIDP”: si parla di CIDP possibile quando si realizza la seguente situazione:

- *“Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and possible CIDP by electrodiagnostic criteria”*; CIDP tipica o

atipica secondo i criteri clinici di inclusione, in assenza dei criteri di esclusione, e CIDP possibile secondo i criteri elettrodiagnostici.

Criteri di Koski

Per la diagnosi di CIDP idiopatica, i criteri di Koski richiedono che vengano soddisfatti i seguenti parametri:

- *“Chronic polyneuropathy, progressive for at least eight weeks”*; polineuropatia cronica e progressiva per almeno 8 settimane;
- *“No serum paraprotein and no genetic abnormality”*; assenza di paraproteine nel siero e di anomalie genetiche.

Più almeno uno dei 2 seguenti:

- *“Recordable compound muscle action potentials in at least 75% of motor nerves and either abnormal distal latency or abnormal motor conduction velocity or abnormal F wave latency in >50 percent of motor nerves”*; potenziali d'azione muscolari composti registrabili in almeno il 75% dei nervi motori e latenza anormale distale o velocità di conduzione motoria anormale o latenza anomala dell'onda F in >50% dei nervi motori.
- *“Symmetric onset or symmetric exam and weakness in all four limbs and proximal weakness in at least one limb”*; esame iniziale simmetrico o esame simmetrico e debolezza in tutti e quattro gli arti e debolezza prossimale in almeno un arto.

Criteri AAN

Parametri clinici: tutti i seguenti criteri devono essere rispettati:

- *“Motor or sensory deficit in one or more limb for at least two months”*; deficit motorio o sensitivo in uno o più arti per almeno 2 mesi;
- *“Clinical manifestation over at least two months”*; manifestazioni cliniche persistenti per almeno 2 mesi;
- *“Absent or reduced tendon reflexes in all extremities”*; riflessi tendinei assenti o ridotti in tutte le estremità.

Parametri elettrofisiologici: almeno 3 dei seguenti devono essere soddisfatti:

- *“Partial block conduction in at least one motor nerve”*; parziale blocco di conduzione in almeno un nervo motorio;

- *“Reduced conduction velocity in at least two motor nerves”*; ridotta velocità di conduzione in almeno due nervi motori;
- *“Prolonged distal latency in at least two motor nerves”*; prolungata latenza distale in almeno 2 nervi motori;
- *“Absence of F wave or prolonged F wave latency in at least two motor nerves”*; assenza di onde F o prolungata latenza dell’onda F in almeno 2 nervi motori.

Parametri laboratoristici e bioptici: entrambi devono essere soddisfatti:

- *“Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fiber analysis”*; biopsia nervosa che mostra evidenze inequivocabili di demielinizzazione e rimielinizzazione mediante microscopia elettronica o analisi delle fibre;
- *“Elevated CSF protein with leukocyte count <10/mm³, VDRL negative”*; elevate proteine nel fluido cerebrospinale con conta leucocitaria <10/mm³, VDRL negativa.

Terapia

Gli obiettivi della terapia sono: bloccare i processi autoimmuni per arrestare l’infiammazione e la demielinizzazione e prevenire il danno assonale secondario.

Quando trattare? L’approccio consigliato consiste in:

- Sola osservazione stretta (ogni 2-4 settimane) nei pazienti con sintomatologia lieve che non interferisce (o solo leggermente) con le attività della vita quotidiana;
- Trattare i pazienti in cui la sintomatologia compromette la vita quotidiana o progredisce rapidamente.

A tal proposito sono disponibili diverse strategie terapeutiche.

Steroidi¹⁶→ La terapia steroidea per os è in genere efficace ed è in grado di produrre un miglioramento significativo dopo alcune settimane, sfruttando prednisone alla dose iniziale di 60-100 mg al giorno (1,5 mg/Kg/die nei bambini), per scalare successivamente a 40-50 mg a giorni alterni, dopo almeno 4-8 settimane di terapia. Il trattamento steroideo deve essere mantenuto a lungo: in caso di risposta clinica, il dosaggio del cortisone va lentamente ridotto con il mantenimento della dose minima efficace per uno o due anni, prima di

considerarne la sospensione. Nei casi più resistenti, può essere associato a terapia immunosoppressiva sistemica, utilizzando come prima scelta l'azatioprina (seconda scelta ciclofosfamide).

Per i pazienti che cominciano con gli steroidi è necessario un trattamento di almeno 12 settimane dalla dose iniziale prima di considerarlo inefficace e quindi cambiare terapia.

I due corticosteroidi comunemente usati sono prednisone e prednisolone: entrambi sono generalmente indicati come compresse orali. Il prednisone viene convertito in prednisolone nel fegato in modo che l'effetto dei due farmaci sia fondamentalmente lo stesso. Un altro corticosteroide, il desametasone, è più potente ed è usato in dosi più piccole.

L'esperienza da ampi studi non randomizzati suggerisce che i corticosteroidi siano benefici, ma l'utilizzo a lungo termine causa seri effetti collaterali.

Plasmaferesi¹⁷ → è di efficacia dimostrata e può essere ripetuta nel tempo (4-5 in due settimane da ripetersi ogni 2-3 mesi).

L'efficacia della plasmaferesi è osservabile nei 2/3 dei pazienti, sebbene possa correlarsi a rapido aggravamento delle condizioni cliniche del paziente dopo i cicli terapeutici. Per tale ragione la plasmaferesi dovrebbe essere considerata solo come trattamento iniziale della CIDP nei casi in cui sia necessario ottenere un rapido miglioramento clinico; in seguito dovrebbe essere sostituita con altre terapie.

Immunoglobuline → Più recentemente sono state utilizzate le immunoglobuline per via endovenosa, con ottimi risultati, al dosaggio di 2 gr/Kg in 2-5 giorni eventualmente ripetibili ogni 30-40 giorni. La durata del trattamento è variabile in rapporto alla risposta clinica, ed in alcuni casi il trattamento può essere prolungato per molti mesi o addirittura per anni.

L'efficacia della terapia con immunoglobuline ad alto dosaggio per via endovenosa è ben documentata in letteratura e risulta paragonabile ai risultati ottenibili con steroidi e plasmaferesi, assicurando un miglioramento clinico della durata di 2-6 settimane; si tratta di effetti purtroppo limitati nel tempo, pertanto si configura come una terapia da ripetere ciclicamente con personalizzazione dello schema terapeutico in termini di frequenza e dosi.

Recentemente, per pazienti già trattati e ben responsivi alle immunoglobuline endovena, è stata proposta la somministrazione per via sottocutanea

conservando gli stessi dosaggi della terapia endovenosa di mantenimento: si configura come un approccio particolarmente comodo per il paziente che può beneficiare dei risultati di tale terapia con l'autosomministrazione a domicilio¹⁸.

Oltre 2/3 dei pazienti risponde positivamente ad uno di questi trattamenti o alla combinazione delle tre strategie terapeutiche: spesso l'associazione steroidi / Ig-e.v. ha fornito risultati eccellenti anche in casi particolarmente gravi.

Molti schemi posologici possono essere utilizzati, dipendentemente dalla severità del quadro clinico, dall'età del paziente e dalle potenziali controindicazioni a ciascuna di queste metodiche: ad esempio, per la CIDP motoria pura le linee guida suggeriscono il ricorso a Ig-e.v., preferite rispetto agli steroidi, risultati dannosi sulla base di diversi studi¹⁹.

L'evidenza di un quadro clinico refrattario ai classici schemi terapeutici deve suggerire l'ipotesi che possa trattarsi non di CIDP ma di una neuropatia su base ereditaria o paraneoplastica.

I casi refrattari sono trattati con l'immunosoppressione intensiva. Gli agenti immunosoppressivi sono spesso usati insieme ai corticosteroidi per ridurre la necessità di Ig-e.v. o plasmaferesi o per trattare i pazienti che non hanno risposto a nessuno di questi trattamenti. Si tratta dunque di un approccio di seconda linea che prevede il ricorso a: azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate, IFN-beta, ciclosporina A, rituximab.

Sembrerebbe anche che discreti vantaggi possano essere ottenuti mediante fisiochinesiterapia, la quale interverrebbe non in maniera diretta modificando i meccanismi fisiopatologici della malattia, ma stimolando la conservazione e l'aumento della forza muscolare del paziente e rallentando o prevenendo la progressione verso l'invalidità, tanto da essere annoverata tra i "Good practice points" nelle Linee Guida EFNS 2006.

La terapia della CIDP è pertanto piuttosto complessa e, in rapporto alla notevole variabilità clinica e prognostica, prevede sempre una personalizzazione della terapia, con possibilità di modificazioni dello schema adottato a seconda dell'evoluzione del quadro; di conseguenza ogni paziente va seguito e monitorato nel tempo^{20,21}.

I vantaggi e gli svantaggi dovrebbero essere spiegati al paziente che dovrebbe essere coinvolto nel processo decisionale.

Bambini e CIDP

L'approccio terapeutico alla CIDP pediatrica segue gli stessi presidi di immunomodulazione previsti per l'adulto.

Secondo uno studio²² recente, del 2017, condotto su un gruppo di 10 pazienti (età 4-16; 6 femmine/4 maschi), tutti inizialmente trattati con Ig-e.v., 6 risposero, mentre nei 4 non rispondenti si sono ottenuti miglioramenti notevoli con prednisione orale ad alte dosi con somministrazioni bisettimanali: ciò dimostra che la terapia con corticosteroidi orali si pone come trattamento alternativo alle Ig-e.v. nella CIDP pediatrica. Si ritiene che futuri studi sarebbero necessari per chiarire meglio l'efficacia e la sicurezza comparativa dei corticosteroidi orali rispetto alle Ig-e.v. nella CIDP pediatrica.

Quando ad un bambino viene diagnosticata la CIDP viene inevitabilmente coinvolta l'intera famiglia. Sebbene sia un processo lungo e impegnativo, dall'80 al 90% dei pazienti guarisce completamente.

Studi sul recupero mostrano che un atteggiamento positivo contribuisce notevolmente al risultato, oltre a strategie aggiuntive per mantenere il più possibile una "vita normale" per il paziente e il resto della famiglia.

Quali comportamenti è consigliabile adottare:

- Mantenere la routine generale il più possibile simile a quella precedente all'esordio della malattia. Conservare le regole e le responsabilità.
- Rispondere alle domande e alle curiosità del bambino. Ogni sentimento che il bambino esprime dovrebbe essere discusso e riconosciuto.
- Consentire al paziente di partecipare alle decisioni mediche. Se un bambino riesce a gestirlo, partecipare alle scelte di trattamento può essere estremamente utile per il suo sviluppo emotivo e per l'acquisizione di senso di responsabilità e capacità di ragionamento. Pianificare le decisioni, descrivere sensazioni fisiche a medici e infermieri, imparare ad adattarsi alle interazioni sociali, imparare a comunicare i propri limiti, sono acquisizioni che fanno sentire il bambino meno impotente.

CIDP: malattia rara

Il sistema nazionale sanitario, sulla base dell'Allegato 1 del Decreto Ministeriale n. 279/2001, si pone a tutela delle malattie rare, con cui si intende un insieme di affezioni caratterizzate da una prevalenza non superiore ai 5 casi su 10.000 individui, generalmente gravate da invalidità, difficoltà diagnostiche che possono spesso richiedere tempistiche molto lunghe o il ricorso ad indagini a volte sofisticate e ad alto costo, e talvolta mancanza o scarsità di specifici presidi terapeutici.

Gli accertamenti necessari per la diagnosi vengono realizzati in specifici centri di riferimento specializzati della Rete Nazionale Malattie Rare, verso i quali devono essere indirizzati i pazienti da parte del primo medico (pediatra, medico di medicina generale o specialista) che elabori l'ipotesi di malattia rara.

Una volta formulata la diagnosi di malattia rara, il paziente sarà esentato dalla partecipazione alle spese sanitarie relative, cioè sarà esentato dal pagamento del ticket per accedere alle prestazioni necessarie al monitoraggio, al trattamento e alla prevenzione di ulteriori complicazioni della malattia, così come sarà esentato dalle spese per le indagini, spesso genetiche, da estendere ai propri familiari.

L'esenzione può essere ottenuta dall'Azienda sanitaria locale di pertinenza dallo stesso paziente, sulla base di un certificato che attesti la diagnosi di malattia rara rilasciata dal centro specializzato.

La CIDP risponde ai requisiti per poter essere inquadrata come malattia rara e il codice di esenzione relativo è RF0180.

ACQUISIZIONI RECENTI: CIDP E AUTOANTICORPI PARANODALI

Come ampiamente descritto nei paragrafi precedenti, l'esistenza di reperti patologici e radiologici di infiammazione nei nervi e nelle radici nervose, accanto alla risposta favorevole alle terapie immunitarie (immunoglobuline per via endovenosa e plasmateresi) osservate nella maggior parte dei pazienti con CIDP, suggeriscono un contributo patogenetico di fattori umorali, inclusi gli autoanticorpi. La scoperta di autoanticorpi specifici per la malattia risulterebbe particolarmente utile nel fornire indizi fisiopatologici per approfondire la nostra comprensione della CIDP ma, soprattutto, fornirebbe biomarcatori che potrebbero essere utili per la diagnosi, la prognosi e un'appropriata scelta della terapia.

Tuttavia, nonostante le evidenze cliniche e sperimentali e nonostante gli intensi sforzi per scoprire autoanticorpi specifici legati alla CIDP, gli antigeni bersaglio nella maggior parte dei pazienti con questa affezione rimangono sconosciuti.

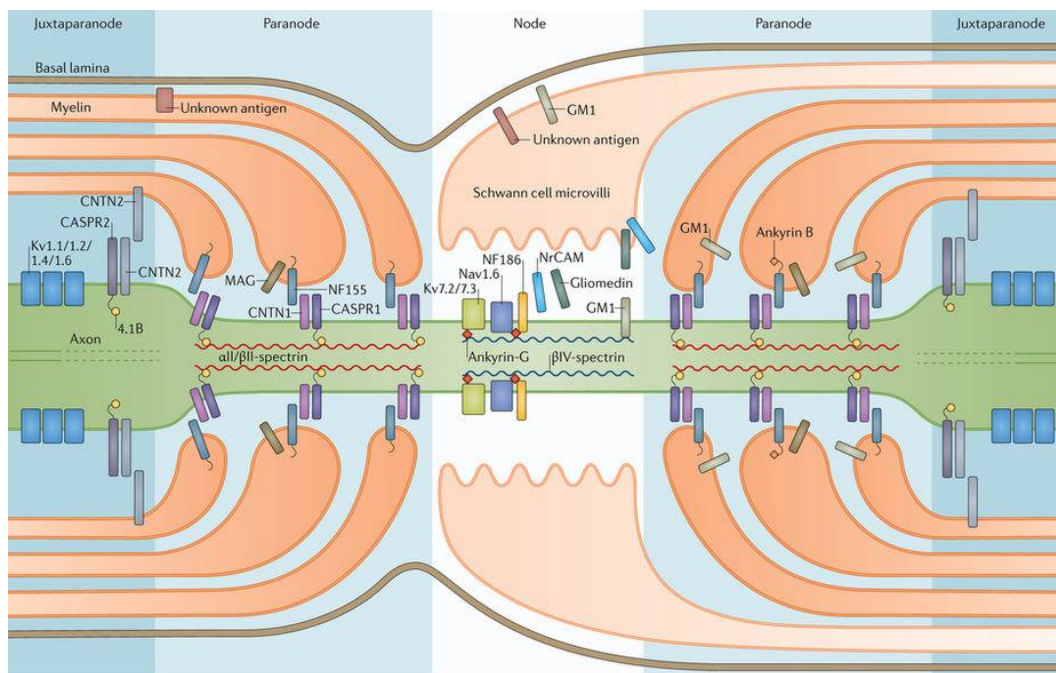
Solo di recente, dal 2013, in ristretti sottoinsiemi di pazienti con CIDP sono stati scoperti degli autoanticorpi IgG4 che avrebbero come bersaglio specifiche proteine espresse a livello del nodo di Ranvier e delle regioni paranodali.

Questa scoperta ha rivelato distinti sottoinsiemi di malattia, che erano rimasti inosservati prima che questi anticorpi fossero descritti e che differiscono in termini di presentazione clinica (fenotipi), caratteristiche anatomopatologiche (dissezione paranodale, distacco di loop della mielina e perdita di bande trasversali), meccanismi fisiopatologici (rottura del complesso CNTN1 - CASPR1 - NF155) e implicazioni terapeutiche (efficacia della terapia mediante deplezione delle cellule B) rispetto ai pazienti sieronegativi: appare dunque come una scoperta utilissima per guidare le scelte terapeutiche, la prognosi e il follow-up in questi sottogruppi di pazienti.

I nodi di Ranvier, quei siti di discontinuità del rivestimento mielinico delle fibre nervose, sono strutture critiche per la conduzione saltatoria degli impulsi nelle fibre nervose mielinizzate. Queste ultime (come schematicamente raffigurato nella figura alla pagina seguente) sono strutture piuttosto complesse dal punto di vista strutturale, molecolare e funzionale, che possiamo considerare come organizzate in quattro compartimenti, identificati in base alla loro composizione e funzione molecolare: il nodo, la regione paranodale, la regione iuxta-paranodale e la regione internodale.

Quelle di maggior interesse, in relazione alla CIDP, sono le regioni paranodali, le quali fiancheggiano immediatamente i nodi di Ranvier e sono i siti in cui i bordi della guaina mielinica (“*paranodal loops*”, anse paranodali) aderiscono strettamente all'assone tramite giunzioni “*septate-like*” (giunzioni adesive specializzate, anche denominate bande trasversali).

Figura 1: il nodo di Ranvier¹.



Nature Reviews | Neurology

La figura mostra la struttura e le componenti molecolari chiave del nodo di Ranvier, comprese quelle bersaglio di autoanticorpi nelle neuropatie autoimmuni. Le molecole di adesione (NF186, NF155, NrCAM, CNTN1, CNTN2, CASPR1, CASPR2 e MAG) mediano l'attacco assogliale. I canali ionici (Kv7.2 / 7.3, Kv1.1 / 1.2 / 1.4 / 1.6 e Nav1.6) mediano la propagazione del potenziale d'azione. Le molecole di adesione e i canali ionici sono tutti collegati al citoscheletro da proteine, incluse “ankyrins” e “spectrins”. “Gliomedin” è un costituente della matrice extracellulare che stabilizza la struttura dell'area nodale.

CASPR, proteina associata a contactina; CNTN, contactina; Kv, canale del potassio voltaggio-dipendente; MAG, glicoproteina associata alla mielina; Nav, canale del sodio voltaggio-dipendente; NF, neurofascina; NrCAM, molecola di adesione delle cellule neuronali.

¹ **Figure 1: The node of Ranvier.**

Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications.* Nat Rev Neurol. 2017

La formazione di giunzioni “septate-like” prevede il ruolo fondamentale di tre molecole di adesione cellulare: la contactina-1 (“*contactin-1*” o CNTN1), la proteina-1 associata alla contactina (“*contactin-associated protein-1*” o CASPR1) e la neurofascina (“*neurofascin splice variant 155*” o NF155). CNTN1 e CASPR1 sono espresse dai neuroni e formano un complesso che si lega a NF155 (la loro controparte gliale) a livello paranodale. Questo complesso consente la suddivisione in compartimenti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (Nav1.6) nei nodi e dei canali voltaggio-dipendenti del potassio (Kv1.1 / 1.2 / 1.4 / 1.6) nell’area iuxtaparanodale.

Data la loro importanza per la conduzione nervosa, è fortemente verosimile che nodi e paranodi siano siti di patologia nella CIDP e altre neuropatie infiammatorie croniche, zone che sono dunque da considerarsi come potenziali sedi di antigeni bersaglio multipli ed eterogenei.

I primi articoli che in letteratura suggeriscono la presenza di anticorpi contro le strutture del nodo di Ranvier in pazienti con CIDP sono stati pubblicati nel 2011, in due articoli che descrivono un aumento dei titoli di anticorpi anti-neurofascina in pazienti con GBS e CIDP²³, e confermati da uno studio²⁴ spagnolo del 2012, il quale ha messo in luce che fino a un terzo dei pazienti con CIDP mostra evidenza di reattività IgG contro le strutture del nodo di Ranvier, nello specifico CNTN-1, NF155, CASPR1, segnalando anche per primo una chiara associazione tra specifici autoanticorpi e caratteristiche cliniche della CIDP.

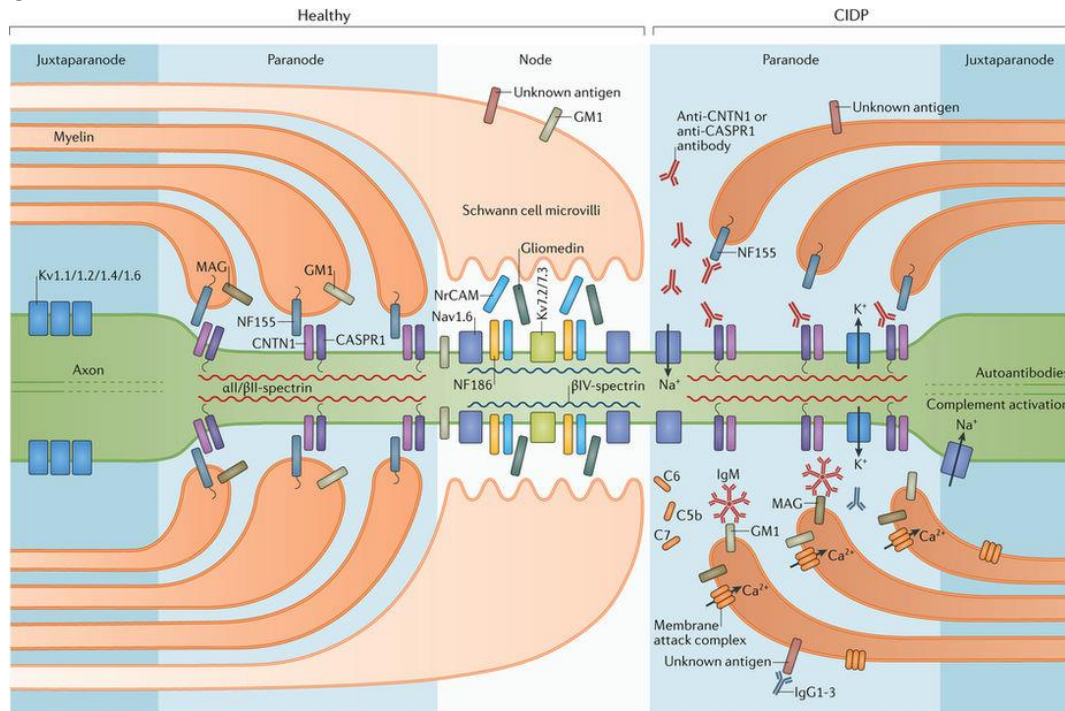
Anticorpi anti-CNTN1²⁵→ I pazienti positivi a tali autoanticorpi condividono un fenotipo aggressivo della malattia, con esordio acuto, coinvolgimento prevalentemente motorio, età avanzata all'esordio, evidenza di denervazione alla prima elettromiografia (EMG) e, soprattutto, una scarsa risposta alle immunoglobuline endovena.

Gli anticorpi anti-CNTN1 sono prevalentemente IgG4, un isotipo che non attiva efficientemente il complemento o le cellule infiammatorie. Questa scoperta potrebbe spiegare le scarse risposte di questi pazienti alle immunoglobuline endovena.

Come schematicamente raffigurato nella figura alla pagina seguente, gli autoanticorpi IgG4 che si legano a CNTN1 nella regione paranodale interrompono i legami del complesso CNTN1 - CASPR1 - NF155 e rompono le giunzioni “septate-like” e la giunzione asso-gliale. Risultati simili sono stati osservati negli animali dopo il trasferimento passivo di anticorpi anti-CNTN1, suggerendo fortemente che gli anticorpi IgG4 anti-CNTN1 siano essi stessi

patogeni, senza la necessità di coinvolgere cellule infiammatorie o complemento, e che causino la malattia smantellando la giunzione asso-gliale paranodale e conducendo a perdita di bande trasversali, distacco terminale di loop mielinici, allargamento nodale e perdita assonale.

Figura 2: meccanismi patogenetici coinvolgenti anticorpi paranodali associati alla CIDP².



Nature Reviews | Neurology

Queste evidenze hanno suggerito la possibilità di aggiungere alla storica distinzione dicotomica delle neuropatie periferiche (in demielinizzanti o assionali) la nuova categoria di “nodo-paranodopatia autoimmune”²⁶ al fine di caratterizzare meglio questi disturbi, che dal punto di vista patogenetico si discostano per diversi aspetti dalla classica CIDP: la lesione del nervo è dovuta allo smantellamento del paranodo, la de-remielinizzazione segmentaria è assente e il meccanismo patogenetico non è infiammatorio.

Dunque, il termine nodo-paranodopatia classificherebbe più adeguatamente i disturbi dei nervi periferici causati da un attacco autoimmune diretto e limitato alla regione nodale, integrando la classificazione tradizionale delle neuropatie periferiche.

² **Figure 2: Pathogenic mechanisms involving antibodies associated with autoimmune neuropathies.** Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications.* Nat Rev Neurol. 2017

Anticorpi anti-NF155^{27,28}→ Un rapporto²⁹ pubblicato nel 2012 ha riscontrato elevati titoli di anticorpi IgG4 anti-NF155 in <3% dei pazienti con CIDP. Questi pazienti condividevano diverse caratteristiche cliniche: età più giovane all'esordio della CIDP, debolezza distale predominante, tremore di alta ampiezza e bassa frequenza, atassia con caratteristiche cerebellari, caratteristiche demielinizzanti all'EMG e risposte scarse alle immunoglobuline endovena.

Altri autoanticorpi→ Nelle relazioni pubblicate, fino al 40% dei pazienti con CIDP mostra positività ad anticorpi contro componenti dei nervi mielinizzati. All'interno di questo gruppo, i pazienti che presentano anticorpi ben caratterizzati con una chiara correlazione clinico-immunologica, come gli anticorpi anti-CNTN1 o anti-NF155, rappresentano <10% di tutti i pazienti con CIDP. Questa disparità sottolinea che molti altri target di antigeni devono essere ancora caratterizzati a livello nodale, paranodale, dei microvilli delle cellule di Schwann o della mielina.

In una piccola percentuale dei casi sono stati identificati anche anticorpi IgG4 anti-CASPR1, ma hanno una bassa frequenza nei pazienti con CIDP, un suggerimento che richiederebbe conferma in coorti di pazienti con CIDP grandi e ben caratterizzate.

Implicazioni cliniche e terapeutiche

Anche se la percentuale di pazienti in cui possono essere rilevati specifici autoanticorpi è bassa, il riconoscimento di questi autoanticorpi identifica un sottogruppo di pazienti con CIDP che condividono un particolare fenotipo e caratteristiche cliniche che divergono da quelle dei pazienti sieronegativi, pertanto ha diverse implicazioni potenzialmente importanti per la diagnosi, la prognosi, la selezione del trattamento e il follow-up.

I pazienti con anticorpi contro le proteine paranodali spesso mostrano un'insorgenza aggressiva della malattia tale da far elaborare erroneamente un'iniziale diagnosi di SGB. Gli anticorpi contro CNTN1, nello specifico, sembrano essere associati a malattie aggressive, denervazione all'esordio e scarsa risposta alle Ig-e.v. I pazienti con anticorpi anti-NF155 si presentano con debolezza e tremore distali e rispondono scarsamente al trattamento con Ig-e.v.

Pertanto, l'individuazione precoce delle IgG4 paranodali e il monitoraggio dei loro titoli è particolarmente importante, in modo da prevedere il peggioramento clinico e aiutare la personalizzazione della terapia³⁰. Sebbene sia improbabile che

questi pazienti rispondano alle Ig-e.v., potrebbero comunque rispondere agli steroidi, ad altri farmaci immunosoppressori o alla plasmateresi. Nei pazienti che non rispondono a questi trattamenti convenzionali è possibile ottenere un ottimo risultato dalle terapie che riducono le cellule B (es. rituximab³¹), il che potrebbe impedire l'accumulo di permanenti danni nervosi, migliorando così la prognosi.

In generale, la presenza di autoanticorpi verso strutture paranodali deve essere sospettata in pazienti con poliradiculoneuropatia demielinizzante acuta, subacuta o cronica che presenta una qualsiasi delle caratteristiche associate descritte e le indagini per rilevare questi anticorpi dovrebbero essere considerate in pazienti con CIDP che non rispondono ai trattamenti standard.

STUDIO EPIDEMIOLOGICO SULLA CIDP NEL NORD **SARDEGNA**

Le caratteristiche epidemiologiche della CIDP sono ancora poco chiare poiché sono stati pubblicati a riguardo pochissimi studi.

La valutazione delle caratteristiche epidemiologiche della CIDP ha inoltre vari problemi metodologici:

- la CIDP è una malattia rara, per cui è necessario valutare popolazioni numerose per ottenere un numero adeguato di pazienti;
- non esiste un gold standard diagnostico e i criteri diagnostici esistenti sono relativamente complessi, non ampiamente accettati e mai formalmente convalidati;
- non c'è uniformità tra i vari set di criteri diagnostici: uno studio¹⁰ del 2009 ha mostrato che l'incidenza e la prevalenza sono variabili a seconda dei criteri diagnostici. A Rutland, Regno Unito, il 1° maggio 2008, la prevalenza della CIDP è stata di 4,77 / 100.000 sfruttando i criteri EFNS/PNS, ma solo 1,97 / 100.000 seguendo invece i criteri AAN. Allo stesso modo l'incidenza annuale è stata di 0,7 / 100.000 utilizzando i criteri EFNS e 0,35 utilizzando i criteri AAN.
- i confini clinici del disturbo non sono chiari in quanto sono descritte diverse comorbidità il cui significato patogenetico non è chiaro (es. diabete mellito, gammopatia monoclonale di significato indeterminato, epatite cronica attiva, ecc.). Questi aspetti possono spiegare le grandi differenze riscontrate negli studi pubblicati, riguardanti il tasso di prevalenza e anche le caratteristiche cliniche del disturbo.

Obiettivi

Lo scopo del nostro studio è di valutare le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della CIDP nella popolazione pediatrica sarda, con particolare attenzione alla provincia di Sassari.

È ben noto come in Sardegna si registrino tassi di incidenza e prevalenza particolarmente elevati rispetto alle casistiche nazionali e mondiali in relazione a numerose patologie immuno-mediate, tra le quali spiccano le tiroiditi autoimmuni, la sclerosi multipla, il diabete mellito di tipo I.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di dimostrare come il medesimo trend epidemiologico possa essere applicabile anche alla CIDP pediatrica.

Soggetti e metodi

Per ragioni di confronto con altri studi, tutti i casi considerati sono stati bambini e adolescenti sotto i 19 anni che sono stati diagnosticati consecutivamente come affetti da CIDP dopo il 2005 nella provincia di Sassari.

La popolazione residente nella provincia di Sassari appartenente alla fascia d'età compresa tra 0-19 anni è di 82.018 (fonte: Censimento 2016).

La diagnosi di CIDP si basava, come precedentemente esposto, su:

- a) criteri di ricerca dell'American Academy of Neurology (AAN)
- b) criteri della Federazione europea delle società neurologiche / società dei nervi periferici (EFSN / PNS)
- c) criteri di Koski.

Sulla base di questi parametri diagnostici sono stati identificati ben 9 casi, sebbene solo 6 sui 9 pazienti inizialmente selezionati abbiano soddisfatto tutti e tre i diversi set di criteri diagnostici.

Questi 6 pazienti, su cui si basa la nostra casistica, sono rappresentati da 5 maschi e 1 femmina, di età compresa tra 3 e 17 anni, le cui generalità vengono riassunte nella seguente tabella.

GENERALITA'					
INIZIALI COGNOME E NOME	SESSO	PROVENIENZA	DATA DI NASCITA	ANNO D'ESORDIO	ETA' ALL'ESORDIO
C.M.	M	Sennori (SS)	13/01/1998	2010	12 anni
C.S.	M	Sassari	08/03/2001	2016	15 anni
M.M.	M	Bono (SS)	05/10/1999	2016	17 anni
M.R.	M	Alghero	09/09/2001	2005	8 anni e 10 mesi
N.C.	F	Sennori (SS)	20/11/2002	2007	5 anni
P.C.	M	Sassari	23/10/2001	2005	3 anni e 10 mesi

Analizziamo schematicamente, con le seguenti tabelle, l'inquadramento diagnostico dei nostri 6 pazienti sulla base dei diversi set di criteri diagnostici.

Criteri EFNS/PNS:

Criteri clinici

Pz	TIPICA		ATIPICA				
	Chronically, progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least two months; cranial nerves maybe affected	Absent or reduced tendon reflexes in all extremities	Predominantly distal	Asymmetric	Focal	Pure motor	Pure sensory
C.M.	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO
C.S.	SI	NO	NO	0 (NOT PERFORMED)	NO	SI	NO
M.M.	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO
M.R.	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
N.C.	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
P.C.	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO

Criteria elettrodiagnostici (1)

Pz	DEFINITA							PROBABILE	POSSIBILE
	≥50% prolongation of motor distal latency above the ULN in two nerves	≥30% reduction of motor conduction velocity below the LLN in two nerves	≥20% prolongation of F-wave latency above the ULN in two nerves, or >50% if the amplitude of the distal negative peak CMAP is <80% of the LLN	Absence of F-waves in two nerves, if these nerves have amplitudes of distal negative peak CMAPs ≥20% of the LLN, plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	Partial motor conduction block, defined by a ≥50% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP is ≥20% of the LLN, in two nerves, or in one nerve plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	Abnormal temporal dispersion, defined by a >30% duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP in at least two nerves	Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in at least one nerve (median ≥6.6 ms, ulnar ≥6.7 ms, peroneal ≥7.6 ms, tibial ≥8.8 ms) plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	≥30% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to the distal, excluding the posterior tibial nerve, if the distal negative peak CMAP is ≥20% of LLN, in two nerves, or in one nerve plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	As in "Definite CIDP" but in only one nerve
C.M.	SI	SI	SI	SI	0	0	0	0	NO
C.S.	SI	NO	NO	NO	0	0	0	0	NO
M.M.	SI	NO	SI	SI	0	0	0	0	SI ≥30% reduction of motor conduction velocity below the LLN in right ulnar

Criteria elettrodiagnostici (2)

Pz	DEFINITA							PROBABILE	POSSIBILE
	≥50% prolongation of motor distal latency above the ULN in two nerves	≥30% reduction of motor conduction velocity below the LLN in two nerves	≥20% prolongation of F-wave latency above the ULN in two nerves, or >50% if the amplitude of the distal negative peak CMAP is <80% of the LLN	Absence of F-waves in two nerves, if these nerves have amplitudes of distal negative peak CMAPs ≥20% of the LLN, plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	Partial motor conduction block, defined by a ≥50% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP is ≥20% of the LLN, in two nerves, or in one nerve plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	Abnormal temporal dispersion, defined by a >30% duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP in at least two nerves	Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in at least one nerve (median ≥6.6 ms, ulnar ≥6.7 ms, peroneal ≥7.6 ms, tibial ≥8.8 ms) plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	≥30% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to the distal, excluding the posterior tibial nerve, if the distal negative peak CMAP is ≥20% of LLN, in two nerves, or in one nerve plus at least one other demyelinating parameter (meeting any of the definite criteria) in at least one other nerve	As in "Definite CIDP" but in only one nerve
M.R.	SI right SPE, left SPE	SI right, SPE, left median, right ulnar, left ulnar	0	0	0	0	0	0	NO
N.C.	SI left SPE, right SPE, right median, right SPI	SI right SPE, left SPE, left SPI, right SPI	0	0	0	0	0	0	NO
P.C.	SI right SPE, left SPE, right SPI, left SPI, right median, right ulnar	SI right SPE, left SPE, right SPI, left SPI, right median, right ulnar	0	0	0	0	0	0	NO

Criteria di supporto

Pz	Elevated CFS protein with leukocyte count <10/mm ³	MRI showing gadolinium enhancement and/or hypertrophy of the cauda equina, lumbosacral or cervical nerve roots, or the brachial or lumbosacral plexus	Normal sural with abnormal median or radial sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes	Conduction velocity <80% of lower limit of normal (<70% if SNAP amplitude <80% of lower of normal)	Delayed somatosensory evoked potentials without central nervous system disease	Objective clinical improvement following immunomodulatory treatment	Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fiber analysis
C.M.	SI	NO					0
C.S.	SI	NO	NO		NO	SI	0
M.M.	SI	NO	SI			SI	0
M.R.	SI	SI				SI	0
N.C.	SI	SI					
P.C.	SI	SI				SI	0

Criteria di Koski

Pz	Chronic polyneuropathy, progressive for at least two months	No serum paraprotein	No genetic abnormality	Abnormal distal latency or abnormal motor conduction velocity or abnormal F wave latency in >50% of motor nerves	Symmetric onset or symmetric exam and weakness in all four limbs and proximal weakness in at least one limb
C.M.	SI	SI	SI	SI (VCM)	NO
C.S.	NO	SI	0	SI (ABL)	SI
M.M.	SI	SI	0	SI (AFL)	NO
M.R.	SI	SI	SI	SI Abnormal distal latency	NO
N.C.				SI	
P.C.		SI	0	SI right SPE, left SPE, right SPI, left SPI, right median, right ulnar	NO

Criteria AAN

Pz	Clinici			Elettrodiagnostici (almeno 3)				Laboratoristici biopsici	
	Motor or sensory deficit in one or more limb for at least two months	Clinical manifestation over at least two months	Absent or reduced tendon reflexes in all extremities	Partial block conduction in at least one motor nerve	Reduced conduction velocity in at least two motor nerves	Prolonged distal latency in at least two motor nerves	Absence of F wave or prolonged F wave latency in at least two motor nerves	Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fiber analysis	Elevated CFS protein with leukocyte count <10/mm ³ , VDRL negative
C.M.	SI	SI	SI	0	SI	SI	SI	0	SI
C.S.	NO	SI	NO	0	NO	SI	NO	0	SI
M.M.	SI	SI	SI	0	SI	SI	SI	0	SI
M.R.	SI	SI	SI	0	SI right, SPE, left median, right ulnar, left ulnar	SI right SPE, left SPE	0	0	SI
N.C.	SI	SI	SI	0	SI right SPE, left SPE, right SPI	SI left SPE, right SPE, right median, right SPI	0		SI
P.C.	SI	SI	SI	0	SI right SPE, left SPE, right SPI, left SPI, right median, right ulnar	SI right SPE, left SPE, right SPI, left SPI, right median, right ulnar	0	0	SI

CATEGORIE DIAGNOSTICHE

Paziente	Typical	Atypical	DEFINITE CIDP	PROBABLE CIDP	POSSIBLE CIDP
	Both of the criteria	One of the following, but otherwise as in typical CIDP (tendon reflexes may be normal in unaffected limbs)	Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and definite CIDP by electrodiagnostic criteria; or probable CIDP plus at least one of supportive criterion or possible CIDP plus at least two supportive criteria	Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and probable CIDP by electrodiagnostic criteria; or possible CIDP plus at least one supportive criterion	Typical or atypical CIDP by clinical inclusion criteria, no clinical exclusion criteria, and possible CIDP by electrodiagnostic criteria
C.M.		X	X		
C.S.		X	X		
M.M.	X		X		
M.R.	X		X		
N.C.	X		X		
P.C.		X	X		

Risultati

Il 31 dicembre 2016 (giorno di prevalenza), il tasso di cruda prevalenza era 7,32 / 100.000 abitanti (IC 95% 2,68-15,92).

Nel periodo di dodici anni (1 gennaio 2005 - 31 dicembre 2016) il tasso medio di incidenza annuale era di 0,87 / 100.000 (IC 95% da 0,40 a 1,66), con un rapporto maschi-femmine di 5: 1.

Dei 6 casi, 3 (50%) risultavano affetti da CIDP definita tipica e 3 (50%) da CIDP definita atipica.

Il decorso clinico si presentava recidivante-remittente in 1 caso (definito tale se sono stati osservati almeno due episodi di rapido peggioramento, dimostrabili sintomaticamente o attraverso un esame clinico e con o senza trattamento, della durata superiore a 7 giorni, dopo un periodo di stabilità o miglioramento di almeno 4 settimane) e monofasico cronico in 5 casi (definito tale se i criteri clinici per la CIDP sono stati raggiunti e il disturbo è rimasto stabile o migliorato per almeno 6 mesi, senza ulteriori ricadute durante il follow-up).

Al giorno della prevalenza, la disabilità era lieve in 5 casi (83,4%) e moderata in 1 caso (16,6%), indicando una buona risposta alla terapia immunomodulante o una tendenza della CIDP ad avere un decorso più mite nei nostri casi.

Confronti in letteratura

Rispetto ad altri studi epidemiologici a livello mondiale^{32,33,34,35}, i tassi di incidenza e prevalenza della CIDP in provincia di Sassari sono superiori a quelli osservati nella maggior parte degli studi precedenti, come dimostra schematicamente la seguente tabella⁵.

CRUDE PREVALENCE RATES FOR CIDP: COMPARISON OF THE LITERATURE					
Study area (ref)	Population	Prevalence rate (M+W) (95% CI)	Prevalence rate (M) (95% CI)	Prevalence rate (W) (95% CI)	Mean age at onset (y)
Japan	614 725	0.8 (0.3–1.9)	1.4 (0.4–3.6)	0.3 (0.01–1.7)	NR
New South Wales, Australia	5 995 544	1.9 (1.5–2.2)	2.2 (1.7–2.8)	1.6 (1.2–2.1)	53.5
SE England	3 717 638	1.2 (0.9–1.7)	NR	NR	54.4
Vest-Agder, Norway	155 464	7.7 (3.2–12.2)	14.7 (7.3–26.4)	5.0 (1.4–12.8)	48
Piemonte, Italy	4 334 225	3.6 (3.0–4.2)	5.0 (4.1–6.1)	2.2 (1.7–2.9)	59.6

M, men; NR, not reported; W, women
Prevalence rates are per 100 000 population

In Italia, il principale termine di paragone è rappresentato da uno studio relativo alla prevalenza e incidenza della CIDP in Piemonte-Valle d'Aosta, che mostra i seguenti dati.

Il tasso di prevalenza della CIDP in Piemonte e Valle d'Aosta era di 3.58 / 100.000 abitanti (95% CI 3.02 - 4.20).

Considerando i 95 pazienti la cui malattia è stata presentata nel periodo 1995-2001, il tasso medio di incidenza annuale è stato di 0,36 / 100000 abitanti (IC 95% da 0,29 a 0,44) ed era più alto tra gli uomini (0,51 (IC 95% 0,39-0,65)) rispetto alle donne (0,22 (IC 95% da 0,15 a 0,31)) (p <0,0001).

Il tasso di prevalenza in Piemonte e Valle d'Aosta era superiore a quello riscontrato dalla maggior parte degli studi (relativi alle popolazioni di Giappone, Australia, Inghilterra), ma inferiore a quello riportato nello studio della Norvegia settentrionale, corrispondente a 7.7/100.000 (95% CI 3.2-12.2).

Conclusioni

I tassi di prevalenza relativi alla provincia di Sassari, 7,32 / 100.000 abitanti (IC 95% 2,68-15,92), seppur inerenti alla sola popolazione pediatrica, risultano circa doppi rispetto a quelli piemontesi e di poco inferiori a quelli norvegesi, che rimangono attualmente i più elevati.

Emerge infine da tutti gli studi epidemiologici come la CIDP risulti essere più frequente tra gli uomini, un comportamento simile a quello osservato in altre neuropatie disimmuni, come la SGB e la neuropatia motoria con blocchi di conduzione multipli. La causa di questo risultato non è chiara, in particolare considerando la maggiore incidenza di disturbi immuno-correlati del sistema nervoso centrale nelle donne, come la sclerosi multipla.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Roberto Mutani, Leonardo Lopiano. *Il Bergamini di neurologia*.
- ² Corrado Angelini, Leontino Battistin. *Neurologia clinica*.
- ³ Carlo Loeb, Emilio Favale. *Neurologia di Fazio*.
- ⁴ Dario Cocito. *Clinica e terapia delle neuropatie disimmuni*.
- ⁵ Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, Mutani R, Calvo A, PARCIDP. *Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(12):1349-53.
- ⁶ Yan et al. *PO protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. 2001.
- ⁷ Gabriel et al. *Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy*. 2000.
- ⁸ Dyck P J, Lais A C, Ohta M, et al. *Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy*. Mayo Clin Proc 1975;50:621–637.
- ⁹ Latov, N. *Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies*. Nat. Rev. Neurol. 10, 435–446 (2014).
- ¹⁰ EFNS TASK FORCE European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. *Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision*. European Journal of Neurology 2010.
- ¹¹ Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA. *Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population*. Muscle Nerve. 2009;39(4):432.
- ¹² Koski CL, Baumgarten M, et al. *Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. J Neurol Sci. 2009.
- ¹³ Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*.
- ¹⁴ Nobile-Orazio, E. 2013 Peripheral Nerve Society Meeting PNS Presidential Lecture. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and*

variants: where we are and where we should go. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 19, 2–13 (2014).

¹⁵ Mathey e al. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype.* JNNP, 2015.

¹⁶ Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. *Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 29;11:CD002062.

¹⁷ Mehndiratta, M. M., Hughes, R. A. & Pritchard, J. *Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* Cochrane Database Syst. Rev. 8, CD003906 (2015).

¹⁸ D Cocito et al. *Subcutaneous "bolus" immunoglobulin dose in CIDP.*

¹⁹ Good Practice Point European Guidelines 2010.

²⁰ Viala, K. et al. *A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.* *J. Peripher. Nerv. Syst.* 15, 50–56 (2010).

²¹ Lewis RA. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* *Curr Opin Neurol.* 2017 Oct;30(5):508-512.

²² Harada Y, Herrmann DN, Logigian EL. *Pediatric CIDP: Clinical Features and Response to Treatment.* *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017 Dec;19(2):57-65.

²³ Yan, W. X., Mathey, E., Yiannikas, C. & Pollard, J. *Antineurofascin antibodies are present in patients with peripheral demyelinating neuropathies and mediate changes in nerve conduction in animals.* *J. Peripher. Nerv. Syst.* 15, 288–289 (2010).

²⁴ Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. *Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications.* *Nat Rev Neurol.* 2017. Sep;13(9):533-547.

²⁵ Querol, L. et al. *Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* *Ann. Neurol.* 73, 370–380 (2013).

²⁶ Uncini A, Vallat JM. *Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Dec 16.

²⁷ Querol, L. et al. *Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg.* *Neurology* 82, 879–886 (2014).

-
- ²⁸ Vallat, J.-M. et al. *Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-neurofascin 155 antibodies*. *Neuromuscul. Disord.* 27, 290–293 (2016).
- ²⁹ Man, J. K. et al. *Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies*. *Neurology* 79, 2241–2248 (2012).
- ³⁰ Illa I. ARTHUR ASBURY LECTURE: *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical aspects and new animal models of autoimmunity to nodal components*. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Dec;22(4):418-424. doi: 10.1111/jns.12237. Epub 2017 Nov 15. Review. PubMed.
- ³¹ Querol, L. et al. *Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins*. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2, e149 (2015).
- ³² Kusumi M, Nakashima K, Nakayama H. et al. *Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan*. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:169–174.
- ³³ McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. *Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia*. *Ann Neurol.* 1999;46(6):910.
- ³⁴ Lunn M P T, Manji H, Choudhary P P, et al. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in South-East England*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677–680.
- ³⁵ Mygland A, Monstad P. *Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway*. *Eur J Neurol* 2001;8:157–165.