

Lek. Małgorzata Łukawska

**Tytuł: „Diagnostyka kliniczno-elektrofizjologiczna przewlekłej zapalnej
polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Promotor: dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik

Klinika Neurologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

Słowa kluczowe

- w języku polskim – przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, badanie elektrofizjologiczne, kryteria elektrofizjologiczne CIDP
- w języku angielskim – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, nerve conduction study, electrophysiological criteria CIDP

Pragnę serdecznie podziękować

Mojemu promotorowi Pani Dr hab. n. med. Annie Potulskiej-Chromik

za poświęcony czas, cenne wskazówki oraz wszechstronną pomoc w przygotowaniu tej pracy.

Kierownikowi Kliniki Pani Prof. dr hab. n. med. Annie Kosterze-Pruszczyk

za nieustającą inspirację, wyjątkową pasję poszerzania wiedzy i okazywaną na każdym etapie powstawania tej pracy pomoc i wsparcie.

Zespołowi Pracowni Elektrofizjologicznej Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

za wspieranie strony technicznej i diagnostycznej projektu.

Dziękuję Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego

za pomoc w przeprowadzeniu badania.

Za ogromne wsparcie prywatne w czasie całego procesu pracy chciałabym szczególnie podziękować Rodzicom, Bratu Michałowi, Grzegorzowi Koniuszewskiemu,

Krzysztofowi Nieporęckiemu, Karolinie Czeczko, Natalii Szejko, Beacie Witeckiej-Durce, Katarzynie Zielińskiej, Magdalenie Jankowskiej, Karolinie Ciekańskiej

oraz wszystkim Bliskim.

Wykaz publikacji będących podstawą cyklu tematycznego pracy doktorskiej.

Publikacje	Rodzaj pracy	IF	MEiN
Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Marta Lipowska, Dorota Hoffman-Zacharska, Beata Olchowik, Magdalena Figlerowicz, Karolina Kanabus, Edyta Rosiak, Anna Kostera-Pruszczyk: Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience. Front Neurol. 2021;12:667378. doi: 10.3389/fneur.2021.667378	praca oryginalna	4,086	100
Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk: Difficulties of CIDP Diagnosis. Am J Biomed Sci & Res. 2021;11(4):325-327. doi: 10.34297/AJBSR.2021.11.001653.	praca poglądowa	-	5
Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Krzysztof Sendrowski, Beata Olchowik, Anna Kostera-Pruszczyk: Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci. Neurol Dziec 2017;26(53):71-74. doi: 10.20966/chn.2017.53.414	opis przypadku	-	11
Sumaryczna punktacja		4,086	116

Spis treści

STRONA TYTUŁOWA.....	1
SŁOWA KLUCZOWE.....	2
DEDYKACJE.....	3
WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ	4
SPIS TREŚCI.....	5
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	6
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	7
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	12
WSTĘP	16
ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	20
KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC	22
PODSUMOWANIE I WNIOSKI	40
OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ LUB ETYCZNEJ.....	43
OŚWIADCZENIA WSZYSTKICH WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI	44
BIBLIOGRAFIA	58

Wykaz stosowanych skrótów

CIDP - *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

ENG - elektroneurografia

EMG - elektromiografia

GBS - *Guillain-Barre syndrome*, zespół Guillaina-Barrego

EFNS/PNS - *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society*

IVIg - *intravenous immunoglobulin*, immunoglobuliny dożylnie

SCIg - *subcutaneous immunoglobulin*, immunoglobuliny podskórne

GKS - glikokortykosteroidy

PE - *plasma exchange*, zabiegi plazmaferez

mRS – *the Modified Rankin Scale*, zmodyfikowana Skala Rankina

TNF α - *tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworów α

IFN γ - interferon gamma

IL-2 - interleukina 2

IP-10 - *interferon gamma-induced protein 10*, białko indukowane przez interferon 10

MIP3 β - *macrophage inflammatory protein 3 β* , białko zapalne makrofagów 3 β

CTN1 - *contactin-1*, kontaktyna 1

Caspr1 - *contactin associated protein 1*, białko związane z kontaktyną 1

NF155 – *neurofascin 155*, neurofacyna 155

NF140/186 – *neurofascin 140/186*, neurofacyna 140/186

AIDP - *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna

CMT - *Charcot-Marie-Tooth disease*, choroba Charcot-Marie-Tooth

CMAP - *compound muscle action potential*, złożony potencjał ruchowy

dCMAP - *distal CMAP duration*, czas trwania dystalnej odpowiedzi M

SNAP – *sensory nerve action potential*, potencjał czuciowy

AMNS – *abnormal median/normal sural SNAP*, nieprawidłowy SNAP nerwu pośrodkowego przy prawidłowym SNAP nerwu łydkowego

ASNM - *abnormal sural/normal median SNAP*, nieprawidłowy SNAP nerwu łydkowego przy prawidłowym SNAP nerwu pośrodkowego

USG – *ultrasonography*, ultrasonografia

MRI - *magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny

STRESZCZENIE

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jest rzadką, niejednorodną polineuropatią nabytą o podłożu autoimmunologicznym. Typowa postać choroby charakteryzuje się postępującym przez ponad 8 tygodni niedowładem i/lub zaburzeniami czucia oraz hipo- lub arefleksją. Do tej pory nie udało się znaleźć swoistego markera choroby, dlatego diagnoza stawiana jest przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego oraz badań elektrofizjologicznych (elektroencefalografii – ENG - i elektromiografii - EMG). Warto zaznaczyć, że do tej pory opublikowano 15 różnych kryteriów rozpoznawania CIDP, co może świadczyć o trudnościach diagnostycznych i niejednorodnym obrazie klinicznym tej polineuropatii autoimmunologicznej.

Choroba występuje głównie u dorosłych, rzadko wśród dzieci. W przypadku najmłodszej grupy pacjentów w diagnostyce CIDP największe trudności sprawia diagnostyka różnicowa, ponieważ wśród dzieci większość neuropatii ma podłoże genetyczne. Co więcej, bardziej dynamiczny przebieg choroby, zdarzający się częściej w tej grupie wiekowej niż u osób dorosłych wymaga różnicowania z zespołem Guillaina-Barrego (*Guillain-Barre syndrome*, GBS). Kolejnym wyzwaniem diagnostycznym u dzieci chorujących na CIDP jest diagnostyka atypowych wariantów choroby, których charakter w najmłodszej grupie pacjentów nie został jak dotąd wyczerpująco poznany i opisany.

Leczeniem pierwszego rzutu zgodnie z najnowszymi wytycznymi CIDP EFNS/PNS z 2021 roku są cykliczne wlewy dożylnie immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) bądź glikokortykosteroidy (GKS) w formie doustnej lub dożylniej. Warto podkreślić, że w Polsce dostępna jest od niedawna postać immunoglobulin podawanych podskórnym (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, co znacząco poprawia jakość życia chorych, gdyż ogranicza cykliczne hospitalizacje. W razie braku skuteczności można podawać terapię łączoną IVIg i GKS, gdyż wówczas obserwuje się wzmocniony efekt przeciwzapalny. Do tej pory nie została przeprowadzona wystarczająca liczba prób klinicznych z lekami immunosupresyjnymi (często są nimi: azatiopryna, metotreksat), w przypadkach lekoopornych zalecana jest próba leczenia rytuksymabem. Zabiegi plazmaferez (*plasma exchange*, PE) są aktualnie rzadko stosowane z uwagi na działania niepożądane.

Rokowanie szczególnie wśród pacjentów pediatrycznych jest dobre, z remisją całkowitą bądź częściową u większości chorych po zastosowanym leczeniu. Warto natomiast podkreślić, że zwłaszcza w grupie chorych najmłodszych brak wczesnej i trafnej diagnozy może mieć dramatyczne konsekwencje pod postacią utrwalonych niedowładów kończyn górnych i dolnych, powodujących zaburzenia chodu i sprawności rąk, rzadziej także utrwalonych objawów ze strony nerwów czaszkowych.

Cykl zawiera jeden opis przypadku pacjentki, wyniki jednej pracy oryginalnej oraz jedną pracę poglądową.

Celem prac były:

1. Analiza fenotypu klinicznego z uwzględnieniem występowania typowych i atypowych wariantów obrazu klinicznego CIDP u dzieci oraz rozłożenia w tej grupie poszczególnych postaci choroby i dynamiki narastania procesu.
2. Analiza wyników badań ENG dzieci chorujących na CIDP ze szczególnym uwzględnieniem parametrów pomocnych w różnicowaniu z neuropatiami genetycznie uwarunkowanymi zgodnie z opracowanymi przez Nevo i wsp. w 2002 roku kryteriami rozpoznania dziecięcej postaci CIDP.
3. Podsumowanie i omówienie najczęstszych jednostek chorobowych istotnych w diagnostyce różnicowej CIDP u dzieci.
4. Ocena efektu zastosowanych opcji terapeutycznych CIDP u dzieci.

Material i metoda:

W przedstawionym opisie przypadku omówiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 4-letniej pacjentki z CIDP o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającym wieloletniej terapii skojarzonej. W pracy oryginalnej przedstawiono grupę 37 dzieci z CIDP. Badanie to prezentuje jedną z największych grup populacji dziecięcej z CIDP wśród niewielu wcześniej opublikowanych. Dokonano retrospektywnej analizy między innymi przebiegu klinicznego, wyników badań ENG, z uwzględnieniem porównania spełniania elektrofizjologicznych kryteriów rozpoznania dziecięcej postaci CIDP opracowanych przez Nevo i wsp. w 2002 roku i aktualnych wówczas kryteriów rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku, schematów leczenia oraz ich skuteczności.

Z kolei praca poglądowa dotyczyła przede wszystkim krytycznej oceny wykonywanej standardowo diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej poszczególnych wariantów atypowych, których podział był zgodny z aktualnymi wówczas kryteriami rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku.

Wyniki:

Na przykładzie 4-letniej pacjentki z CIDP omówiono możliwości intensyfikacji leczenia - w tym przypadku, choć odpowiedź na IVIg była bardzo dobra, korzystny efekt utrzymywał się początkowo krócej niż 3 tygodnie, nawet mimo dołączenia doustnych leków immunosupresyjnych. Pokazano, że niekiedy konieczna jest wieloletnia terapia skojarzona, z wyższą niż standardowo i stopniowo redukowaną dawką podtrzymującą IVIg, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego.

W pracy oryginalnej przedstawiono retrospektywną analizę objawów klinicznych, nieprawidłowości elektrofizjologicznych, sposobów leczenia i rokowanie u 37 dzieci w wieku 3,5–17 lat z ostatecznym rozpoznaniem CIDP (18 dziewcząt, 19 chłopców). Pacjentów podzielono na 3 podgrupy wiekowe tj. 0–4 lat, 4–13 lat i 13–18 lat. Szczegółowo oceniano także dynamikę procesu, czynniki wyzwalające proces zapalny, czas od pierwszych objawów do postawienia właściwej diagnozy. Okres obserwacji wynosił od 10 do 222 miesięcy.

W postaci klasycznej objawy rozwijają się dłużej niż 8 tygodni – w przedstawionej grupie stwierdzano u 30/37 chorych (81,1%), natomiast 4/37 pacjentów (10,8%) miało przebieg ostry (<4 tygodni), a 2/37 pacjentów (5,4%) przebieg podostry (4-8 tygodni). Bardziej dynamiczny postęp choroby był częściej obserwowany u młodszych dzieci (<4 lat i w wieku 4-13 lat). Typowy przebieg choroby obserwowano u 18/37 pacjentów (48,6%), u pozostałych chorych stwierdzano warianty atypowe: dystalny - 12/37 dzieci (32,4%), czysto motoryczny u 5/37 pacjentów (13,5%), a jeden pacjent miał wariant czysto sensoryczny (1/37, 2,7%).

U wszystkich pacjentów wykonywano badanie ENG. Kryteria elektrofizjologiczne dziecięcej postaci CIDP opublikowane w 2002 r. przez Nevo i wsp. zostały spełnione u 26/37 (70,3%) pacjentów, a 7/37 (18,9%) pacjentów spełniało kryteria możliwego CIDP. Kryteria rozpoznania CIDP EFNS/PNS z 2010 roku zaproponowane głównie dla pacjentów dorosłych zostały spełnione u 35/37 pacjentów (94,6%).

Przebieg kliniczny był porównywalny między grupami wiekowymi. U większości dzieci (26/37, 70,3%) maksymalny wynik w zmodyfikowanej Skali Rankina (*the Modified Rankin Scale*, mRS) podczas całej obserwacji wyniósł 3, jednak sześciu pacjentów (16,2%) nie było w stanie samodzielnie chodzić.

W trakcie całej obserwacji leczonych IVIg było 23/37 chorych (62,2%), monoterapię GKS stosowano u 22/37 pacjentów (59,5%), natomiast terapię łączoną IVIg i GKS otrzymywało 6/37 (16,2%). U 12/37 pacjentów (32,4%) konieczne było zastosowanie leków immunosupresyjnych, w tym azatiopryny, ale także metotreksatu i rytuksymabu. Jeden pacjent był leczony zabiegami plazmaferezy. Całkowitą remisję uzyskano u 19/37 pacjentów (51,4%), remisję z objawami resztkowymi lub minimalnym deficytem zaobserwowano u 4/37 pacjentów (10,8%), natomiast 14/37 pacjentów (37,8%) w trakcie analizy kontynuowało leczenie ze stopniową poprawą.

W pracy pogładowej przedstawiono trudności diagnostyczne spotykane w przypadku CIDP, omówiono wieloczynnikową przyczynę tego zjawiska, w tym zróżnicowany obraz kliniczny, szczególnie wprowadzający w błąd w nietypowych wariantach, pułapki elektrodiagnostyczne oraz obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Wnioski:

1. Obraz kliniczny i przebieg CIDP u dzieci jest dość podobny do występującego w wieku dorosłym, jednak u młodszych pacjentów choroba ta ma charakter bardziej dynamiczny. U dzieci częściej niż u dorosłych, nawet u około 50%, zdarzają się warianty atypowe choroby.
2. Kryteria elektrofizjologiczne dla dziecięcej postaci CIDP opracowane przez Nevo i wsp. w 2002 roku są pomocne w różnicowaniu polineuropatii zapalnych od częściej występujących w młodszym wieku neuropatii genetycznie uwarunkowanych.
3. Oprócz neuropatii genetycznie uwarunkowanych, w przypadkach CIDP o ostrym bądź podostrym przebiegu, częstszych u dzieci niż u dorosłych, należy brać pod uwagę GBS.
4. U dzieci chorujących na CIDP leczenie IVIg jest aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdorazowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. Niektórzy pacjenci wymagają intensyfikacji leczenia w postaci wyższych i częstszych podań podtrzymujących dawek IVIg oraz politerapii. Rokowanie w pediatrycznym CIDP jest dobre, z resztkowymi, przeważnie niewielkimi, objawami lub całkowitą remisją u większości pacjentów, co również przedstawiano w mniejszych grupach w piśmiennictwie.

Podsumowując, należy podkreślić, że wczesna diagnoza i właściwa terapia są kluczowym postępowaniem poprawiającym jakość życia pacjentów.

ABSTRACT

Clinical and electrophysiological characteristics of children with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a rare heterogeneous autoimmune acquired polyneuropathy. The typical form of the disease is characterized by progressive for more than 8 weeks weakness and/or sensory symptoms and hypo- or areflexia. To date no specific marker has been found, therefore the diagnosis is made mainly on clinical features and nerve conduction studies results (NCS). It is worth mentioning that so far 15 different criteria for the diagnosis of CIDP have been published, which may indicate diagnostic difficulties and a heterogeneous clinical presentation of this autoimmune polyneuropathy.

The disease occurs mainly in adults, rarely in children. In the youngest group of patients the difficult part of diagnosing of CIDP is the differential diagnosis because most childhood neuropathies are hereditary. Furthermore, the more dynamic course of the disease, occurring more often in this age group than in adults, needs to be differentiated from Guillain-Barre syndrome (GBS). Another diagnostic challenge in childhood CIDP is the diagnosis of atypical variants of the disease, which have not been fully understood and described in the youngest group of patients.

The first-line treatment, according to the latest 2021 EFNS/PNS guideline for CIDP, are intravenous immunoglobulin (IVIg) or oral/intravenous corticosteroids therapy. It is worth emphasizing that subcutaneous immunoglobulin (SCIg) has recently been available in Poland as maintenance of the treatment after stabilization with IVIg, which significantly improves the patients' quality of life, as it reduces frequent hospitalizations. If the response to these treatments is insufficient both IVIg and corticosteroids can be given as a combined therapy because an enhanced suppression of proinflammatory effect has been noticed. So far, there has not been a sufficient number of clinical trials with immunosuppressive drugs (most commonly used are: azathioprine, methotrexate). In drug-resistant cases, a trial of treatment with rituximab is recommended. Plasma exchange (PE) is currently rarely performed due to side effects.

The prognosis, especially among pediatric patients, is good, with complete or partial remission in most patients after treatment. However, it is worth emphasizing that, especially in children, the lack of an early and accurate diagnosis may have dramatic consequences with permanent weakness of the upper and lower limbs, causing gait disturbances and hands disability, less often also permanent palsy of the cranial nerves.

A series of publications includes one case report of the patient, the results of one original study and one review.

The aim of the study was:

1. Analysis of the clinical phenotype, including typical and atypical variants of CIDP in children with discussion about their frequency in the group and the dynamics of the disease process.
2. Analysis of electrophysiological results in children with CIDP, with particular emphasis on parameters helpful in differentiating CIDP from hereditary neuropathies according to the Childhood CIDP criteria Nevo et al. published in 2002.
3. Summary and discussion of the most common diseases important in the differential diagnosis of CIDP in children.
4. Evaluation of the treatment options effect in children with CIDP.

Material and method:

The presented case report discusses diagnostic and therapeutic difficulties in a 4-year-old patient with a severe, recurrent course of CIDP requiring many years of combined therapy. The original paper presents a group of 37 children with CIDP. This study presents one of the largest groups of the pediatric population with CIDP among the few previously published. We conducted a retrospective analysis of clinical symptoms, NCS results, including a comparison of the fulfillment of the Childhood CIDP electrophysiological criteria Nevo et al. published in 2002 and 2010 EFNS/PNS criteria for CIDP that were current back then, modes of treatment and their effectiveness. The review concerned mainly on the critical assessment of standard clinical and electrophysiological diagnostics, especially the differential diagnosis of atypical variants, the division of which was in accordance with the then current 2010 EFNS/PNS criteria for CIDP.

Results:

On the example of a 4-year-old patient with CIDP, the possibilities of intensifying treatment were discussed. In this case, although the response to IVIg was very good, the effect was initially maintained for less than 3 weeks, even despite the combined therapy with oral immunosuppressive drugs. It has been shown that sometimes long-term polytherapy is necessary, with a higher than standard and gradually reduced maintenance dose of IVIg, which allows for a very good stable neurological status.

The original paper presents a retrospective analysis of 37 children with CIDP aged 3,5–17 years with the final diagnosis of CIDP (18 girls, 19 boys). The group was divided into 3 age subgroups of patients, i.e. 0-4 years of age, 4-13 years of age and 13–18 years of age. The study includes detailed assessment of the disease dynamics, preceding event, time from the first symptoms to the correct diagnosis, the course of the disease, NCS results, treatment options and its effectiveness in each subgroup. The follow-up period ranged from 10 to 222 months. In the typical variant symptoms progress gradually over a period of more than 8 - in the presented group it was found in 30/37 patients (81,1%), while 4/37 patients (10,8%) had an acute onset (<4 weeks), and 2/37 patients (5,4%) had a subacute onset (4-8 weeks). More rapid disease progression was seen more frequently in younger children (<4 years and 4-13 years). The typical presentation of CIDP was observed in 18/37 patients (48,6%), others had atypical variants: distal - 12/37 children (32,4%), pure motor in 5 /37 patients (13,5%) and one patient had a pure sensory variant (1/37, 2,7%).

The NCS was performed in all children. The Childhood CIDP criteria by Nevo et al. 2002 were fulfilled as confirmed in 26/37 patients (70,3%) and 7/37 patients (18,9%) met the criteria of possible CIDP. The 2010 EFNS/PNS electrophysiological criteria for CIDP were fulfilled as definite in 35/37 patients (94,6%).

The clinical course was comparable between the age groups. Most children (26/37 patients, 70,3%) had a maximum modified Rankin Scale (mRS) score of 3 throughout follow-up, but six patients (16,2%) were unable to walk without assistance. None of the patients scored 5 on the mRS scale.

During the entire observation, 23/37 patients (62,2%) received IVIg treatment, while 22/37 patients (59,5%) received monotherapy with corticosteroids and 6/37 patients (16,2%) were treated with both IVIg and corticosteroids. The immunosuppressive drugs, including azathioprine, but also methotrexate and rituximab, were given to 12/37 patients (32,4%). One patient was treated with plasmapheresis. Remission with residual symptoms or minimal deficit was observed in 4/37 patients (10,8%), whereas 14/37 patients (37,8%) remained on treatment with gradual improvement.

The review presents the difficulties of diagnosis CIDP, discusses the multifactorial cause of this phenomenon, including the heterogenous clinical features, especially misleading in atypical variants, electrodiagnostic pitfalls and the objective assessment of response to treatment.

Conclusions:

1. The clinical features and course of childhood CIDP is quite similar to CIDP in adults, but in younger patients the disease is more dynamic. Atypical variants of the disease occur more often in children than in adults, even in about 50%.
2. The Childhood CIDP electrophysiological criteria by Nevo et al. 2002 are helpful in differentiating inflammatory polyneuropathy from hereditary neuropathies, which are more common in younger age.
3. Apart from hereditary neuropathies, the differential diagnosis of CIDP with the acute or subacute onset, which is more frequent in children than in adults, has to be differentiated from GBS.
4. In children with CIDP, IVIg is currently the most common first-line therapy with rapid improvement after each infusion, observed in the majority of patients. Some patients require intensification of treatment with higher and more frequent maintenance doses of IVIg and polytherapy. The prognosis in pediatric CIDP is good, with residual, mostly minor, symptoms or complete remission in most patients, which has also been reported in smaller groups in the literature.

In conclusion, it should be emphasized that early diagnosis and correct treatment is the most important in improving the quality of life of patients.

Wstęp

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP) jest niejednorodną polineuropatią nabytą o podłożu autoimmunologicznym i, podobnie jak inne neuropatie nabyte oraz neuropatie genetycznie uwarunkowane, należy do grupy chorób rzadkich. Choroby rzadkie z definicji występują u mniej niż 5 przypadków na 10 000 osób [1], natomiast szacuje się, że na świecie cierpi z ich powodu ponad 470 milionów ludzi [1]. Są to schorzenia o przewlekłym i ciężkim przebiegu, większość z nich ma podłoże genetyczne i pierwsze objawy pojawiają się w wieku dziecięcym bądź młodzieńczym. Postawienie właściwego rozpoznania u tych pacjentów często trwa dłużej, natomiast jest ono szczególnie istotne w przypadkach chorób, w których możliwe jest podjęcie leczenia i poprawa stanu pacjenta, jak CIDP.

Typowa postać choroby charakteryzuje się postępującym przez ponad 8 tygodni niedowładem i/lub zaburzeniami czucia oraz hipo- lub arefleksją. W procesie zapalnym CIDP biorą udział różne czynniki prozapalne, wśród najistotniejszych należy wymienić: makrofagi formujące klaster wokół naczyń, limfocyty T CD4+ i CD8+ oraz substancje prozapalne, w tym m.in. cytokiny: czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* , TNF α), interferon gamma (IFN γ), interleukina 2 (IL-2) oraz chemokiny: białko indukowane przez interferon (*interferon gamma-induced protein*, IP-10) i białko zapalne makrofagów 3 β (*macrophage inflammatory protein 3 β* , MIP3 β), a także czynniki układu dopełniacza [2]. W ostatnich latach u pacjentów z CIDP stwierdzano obecność przeciwciał przeciwko białkom występującym w obrębie przewężenia Ranviera i okołowęzłowych: kontaktynie 1 (*contactin-1*, CTN1), białku Caspr1 (*contactin associated protein 1*), neurofacynom 155 i 140/186 (*neurofascin 155*, NF155, *neurofascin 140/186*, NF140/186), jednak zgodnie z najnowszymi wytycznymi CIDP EFNS/PNS z 2021 roku przebieg choroby u chorych z wymienionymi przeciwciałami pozwala na ich wyodrębnienie i nie są one zaliczane do wariantów CIDP [3]. Do tej pory nie udało się znaleźć swoistego markera dla choroby, dlatego diagnoza stawiana jest przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego oraz badań elektrofizjologicznych (elektroencefalografii – ENG - i elektromiografii - EMG). Warto zaznaczyć, że do tej pory opublikowano 15 różnych kryteriów rozpoznawania CIDP, co może świadczyć o trudnościach diagnostycznych i niejednorodnym obrazie klinicznym tej polineuropatii autoimmunologicznej.

Należy dodać, że wprawdzie choroba występuje we wszystkich grupach wiekowych, jednak znacząco częściej u osób dorosłych, z częstością 0,67–1,9/100 000 [4,5,6], średnio w wieku 47,6 lat.

W przypadku najmłodszej grupy pacjentów w diagnostyce CIDP największe trudności sprawia diagnostyka różnicowa, ponieważ wśród dzieci większość neuropatii ma podłoże genetyczne [7], natomiast przewlekła zapalna polineuropatia jest rozpoznawana znacznie rzadziej - u 0,23–0,48/100 000, średnio w wieku 7,6 lat [8,9]. Co więcej, bardziej dynamiczny przebieg choroby, zdarzający się częściej w tej grupie wiekowej niż u osób dorosłych [8,10], może wskazywać także na ostrą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), jedną z postaci zespołu Guillaina-Barrego (*Guillain-Barre syndrome*, GBS). Jednostki te, choć do siebie podobne, różnią się zarówno dynamiką i morfologią objawów, jak i czasem utrzymywania się symptomów choroby, a przede wszystkim często wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego - terapia glikokortykosteroidami (GKS) skuteczna i zalecana w CIDP, w GBS nie jest wskazana. Warto podkreślić, że szczególnie w grupie chorych najmłodszych brak wczesnej i trafnej diagnozy może mieć dramatyczne konsekwencje pod postacią utrwalonych niedowładów kończyn górnych i dolnych, powodujących zaburzenia chodu i sprawności rąk, rzadziej także utrwalonych niedowładów ze strony nerwów czaszkowych. Kolejnym wyzwaniem diagnostycznym w grupie pacjentów poniżej 18 r.ż. chorujących na CIDP jest diagnostyka atypowych wariantów choroby, których charakter w najmłodszej grupie pacjentów nie został jak dotąd wyczerpująco poznany i opisany.

U dorosłych postać typowa CIDP (postępujący przez ponad 8 tygodni wiotki niedowład kończyn z zaburzeniami czucia i hipo-/arefleksją o przebiegu mono- bądź polifazowym) jest stosunkowo prostym do zdiagnozowania zespołem klinicznym, jednak taki postęp choroby w okresie występowania pierwszych objawów klinicznych obserwuje się jedynie u około połowy pacjentów [11]. Zdecydowanie trudniejszym procesem jest rozpoznanie CIDP u dzieci, gdzie nawet typowy obraz CIDP może być wstępnie zakwalifikowany jako neuropatia genetycznie uwarunkowana, przede wszystkim choroba Charcot-Marie-Tooth (*Charcot-Marie-Tooth disease*, CMT). Co więcej, występowanie nietypowych wariantów CIDP w populacji dziecięcej może być wyzwaniem zarówno w zakresie diagnostyki objawów klinicznych, interpretacji odchyleń w badaniu elektrofizjologicznym, a także braku odpowiedzi na standardowo stosowane leczenie.

Należy jednak dodać, że choć obowiązujące kryteria [3] mogą być stosowane w populacji dziecięcej, to ich opracowanie dotyczyło grup opierających się głównie na populacji dorosłych. Jedynymi do tej pory kryteriami diagnostycznymi CIDP dotyczącymi populacji dziecięcej były opracowane w 2002 roku kryteria Nevo i wsp. [10].

Jak już wspomniano, rozpoznanie CIDP stawiane jest nie tylko na podstawie obrazu klinicznego, ale także zmian w badaniu elektroneurograficznym. Aktualne kryteria elektrofizjologiczne uwzględniają zmiany o charakterze demielinizacji zarówno we włóknach ruchowych, jak i czuciowych nerwów obwodowych [3]. Zmiany te obejmują: zwolnienie szybkości przewodzenia, wydłużenie latencji końcowej, wydłużenie latencji fali F lub jej brak, obecność bloku przewodzenia częściowego lub całkowitego, nieprawidłową dyspersję czasową odpowiedzi mięśniowej M (*compound muscle action potential*, CMAP), wydłużenie dystalnej odpowiedzi mięśniowej (*distal CMAP duration*, dCMAP). Natomiast kryteria dziecięcej postaci CIDP opracowane przez Nevo i wsp. w 2002 roku [10] dodatkowo uwzględniają cechy w ENG odpowiadające niehomogennemu zajęciu włókien nerwowych, co bardziej przemawia za podłożem zapalnym niż genetycznym odchylen. Wspomniane nieprawidłowości w ENG to: różnica szybkości przewodzenia co najmniej 10 m/s między nerwami kończyn, dolnej i górnej, po tej samej stronie oraz niejednorodne zajęcie nerwów czuciowych w kończynach po tej samej stronie: nieprawidłowy potencjał czuciowy (*sensory nerve action potential*, SNAP) nerwu pośrodkowego lub nerwu promieniowego przy prawidłowym SNAP nerwu łydkowego (*abnormal median/normal sural SNAP*, AMNS) lub odwrotnie (*abnormal sural/normal median SNAP*, ASNM).

Dodatkowym parametrem pomocniczym w diagnostyce CIDP, choć niekoniecznym do rozpoznania choroby zgodnie z najnowszymi wytycznymi CIDP EFNS/PNS z 2021 roku [3], jest charakterystyczne dla neuropatii zapalnych rozszczepienie białkowo-komórkowe w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego. Pozostałe kryteria wspomagające rozpoznanie CIDP to: odpowiedź na leczenie oceniana przy pomocy skal funkcjonowania codziennego oraz powtarzalnego pełnego badania neurologicznego; diagnostyka obrazowa – ocena zajęcia zapaleniem nerwów obwodowych w ultrasonografii (*ultrasonography*, USG): pogrubienie nerwów, bądź rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) z kontrastem: pogrubienie lub nieprawidłowe wzmocnienie kontrastowe korzeni nerwów. Warto jednak podkreślić, że najnowsze kryteria EFNS/PNS z 2021 roku [3] wskazują na brak wystarczających danych w populacji dziecięcej na temat badań obrazowych (USG i MRI nerwów – badania te nie są zalecane jako pomocnicze przy stawianiu rozpoznania w tej grupie chorych) oraz, podobnie jak u dorosłych, brak jest wystandaryzowanych poziomów

białka i cytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym będących podstawą rozpoznania rozszczepienia białkowo-komórkowego (zależne od czynników dodatkowych jak wiek, choroby współistniejące, np. cukrzyca, przebyte operacji kręgosłupa).

Leczeniem pierwszego rzutu zgodnie z najnowszymi zaleceniami CIDP EFNS/PNS z 2021 roku [3] są cykliczne wlewy dożylnie immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) bądź sterydoterapia – GKS w formie doustnej lub dożylnej. Postać doustna GKS jest znacznie lepiej tolerowana u dzieci, natomiast należy pamiętać o długoterminowych skutkach ich przewlekłego stosowania, m.in. opóźnienie wzrostu. Jeżeli chodzi o leczenie IVIg, szczególnie u małych dzieci, ich stosowanie ma znaczącą przewagę nad zabiegami PE, które są aktualnie rzadko stosowane z uwagi na działania niepożądane. Warto podkreślić, że w Polsce dostępna jest od niedawna postać podskórna immunoglobulin (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) jako leczenie podtrzymujące po stabilizacji za pomocą IVIg, co znacząco poprawia jakość życia chorych, ograniczając cykliczne hospitalizacje. W razie braku skuteczności można stosować terapię łączoną IVIg i GKS, gdyż wówczas obserwuje się wzmocniony efekt przeciwzapalny. Do tej pory nie została przeprowadzona wystarczająca liczba prób klinicznych z lekami immunosupresyjnymi (często stosowane są: azatiopryna, metotreksat), w przypadkach lekoopornych zalecana jest próba leczenia rytuksymabem, nie cyklofosfamidem, z powodu mniejszej liczby działań niepożądanych.

Rokowanie szczególnie wśród pacjentów pediatrycznych jest dobre, z remisją całkowitą bądź częściową u większości chorych po zastosowanym leczeniu. W pracy McMillana i in. [8] na podstawie danych dotyczących obserwacji 20 dzieci: u 11/20 (55%) pacjentów stwierdzono całkowitą remisję, natomiast 9/20 (45%) chorych miało resztkowe objawy rezydualne.

Przedstawiany cykl prac będący podstawą pracy doktorskiej, analizuje diagnostykę kliniczną i elektrofizjologiczną dzieci chorujących na CIDP. Ponadto omówiono najczęściej stosowane schematy leczenia CIDP i ich potencjalną skuteczność oraz rokowanie wśród najmłodszych pacjentów. Cykl zawiera jeden opis przypadku pacjentki, wyniki jednej pracy oryginalnej oraz jedną pracę poglądową.

W przedstawionym opisie przypadku omówiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u 4-letniej pacjentki z CIDP o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającym wieloletniej terapii skojarzonej.

W pracy oryginalnej dokonano retrospektywnej analizy przebiegu klinicznego, wyników badań ENG, z uwzględnieniem porównania spełniania elektrofizjologicznych kryteriów rozpoznania CIDP (kryteria rozpoznania dziecięcej postaci CIDP opracowane przez Nevo i wsp. w 2002 roku [10] i aktualnych wówczas kryteriów CIDP EFNS/PNS z 2010 roku [12]), oraz badań dodatkowych w grupie 37 dzieci z CIDP. Podjęto próbę oceny najczęściej stosowanych w badanej grupie schematów leczenia oraz ich skuteczności. Badanie to przedstawia jedną z największych grup populacji dziecięcej chorującej na CIDP wśród niewielu wcześniej opublikowanych.

Z kolei praca pogładowa dotyczyła przede wszystkim krytycznej oceny wykonywanej standardowo diagnostyki kliniczno-elektrofizjologicznej z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej poszczególnych wariantów atypowych, których podział był zgodny z aktualnymi wówczas kryteriami CIDP EFNS/PNS z 2010 roku [12]. Dodatkowo omówiono najważniejsze pułapki diagnostyczne, w tym także te prowadzące do stawiania „nadrozpoznań” CIDP.

Podsumowując, należy podkreślić, że CIDP jest rzadką chorobą, ale najczęstszą możliwą do leczenia neuropatią na świecie [2], dlatego tak ważne jest wczesne postawienie właściwej diagnozy, co może prowadzić do szybkiego włączenia leczenia przyczynowego, a w konsekwencji do poprawy stanu ruchowego pacjenta. Prezentowany cykl prac jest próbą uzupełnienia niezwykle rzadko przedstawianej charakterystyki dziecięcej przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej.

Założenia i cel pracy

Obecnie brak jest aktualnych, odrębnych standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci chorujących na CIDP, ale większość neurologów kieruje się takimi wytycznymi opracowanymi dla osób dorosłych. Podstawą rozpoznania CIDP, jak wspomniano już wcześniej, jest wnikliwa ocena kliniczna wraz z analizą badania ENG. Ostatnie i jedyne do tej pory kryteria dziecięcej postaci CIDP zostały opublikowane w 2002 roku przez Nevo i wsp. [10] – uwzględniają one parametry elektrofizjologiczne mogące być pomocne w różnicowaniu neuropatii o podłożu zapalnym ze znacznie częściej występującymi poniżej 18 roku życia neuropatiami genetycznie uwarunkowanymi. W momencie publikacji pracy retrospektywnej aktualne były kryteria CIDP EFNS/PNS z 2010 roku [12] i to one były brane pod uwagę w ocenie chorych.

Celem prac były:

1. Analiza fenotypu klinicznego z uwzględnieniem występowania typowych i atypowych wariantów obrazu klinicznego CIDP u dzieci oraz rozłożenia w tej grupie poszczególnych postaci choroby i dynamiki narastania procesu.
2. Analiza wyników badań ENG dzieci chorujących na CIDP ze szczególnym uwzględnieniem parametrów pomocnych w różnicowaniu z neuropatiami genetycznie uwarunkowanymi zgodnie z opracowanymi przez Nevo i wsp. w 2002 roku kryteriami dziecięcej postaci CIDP [10].
3. Podsumowanie i omówienie najczęstszych jednostek chorobowych istotnych w diagnostyce różnicowej CIDP u dzieci.
4. Ocena efektu zastosowanych opcji terapeutycznych CIDP u dzieci.

Kopie opublikowanych prac

Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci

Treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Małgorzata Łukawska¹, Anna Potulska-Chromik¹, Krzysztof Sendrowski², Beata Olchowik², Anna Kostera-Pruszczyk¹

¹ Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DOI:10.20966/chn.2017.53.414

STRESZCZENIE

W poniższej pracy przedstawiono opis przypadku 4-letniej dziewczynki chorującej na przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP*) o ciężkim, nawrotowym przebiegu wymagającej wieloletniej politerapii skojarzonej. CIDP jest neuropatią autoimmunologiczną charakteryzującą się wieloogniskową demielinizacją włókien ruchowych i czuciowych. Objawy rozwijają się najczęściej w ciągu >8 tygodni. Na obraz kliniczny składają się niedowład mięśni ksoonych i odsiebnych kończyn i/lub zaburzenia czucia oraz hipo-/arefleksja. Lekami pierwszego rzutu u dzieci są dożylnie wlewy immunoglobulin (intravenous immunoglobulin, IVIg). W razie ciężkiego przebiegu i braku długotrwałej poprawy należy dołączyć glikokortykosteroidy, a następnie jeden z leków immunosupresyjnych. Rokowanie w CIDP u dzieci jest szczególnie dobre, z remisją lub minimalnymi objawami ubytkowymi u prawie wszystkich pacjentów, jednak czas potrzebny do długotrwałej poprawy bywa różnicowany.

Słowa kluczowe: przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, IVIg, glikokortykosteroidy

ABSTRACT

In this report we present a case of a 4-year-old girl suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with a severe recurrent course requiring long-term combined polytherapy. CIDP is an autoimmune neuropathy characterised by a multifocal demyelination of motor and sensory fibers. Symptoms develop during >8 weeks in most cases. The clinical presentation is weakness of proximal and distal muscles of limbs and/or sensory symptoms and hipo-/areflexia. First line treatment in childhood CIDP is intravenous immunoglobulin (IVIg). In case of a severe course and lack of long-term improvement, corticosteroids should be added, followed by one of the immunosuppressive drugs. CIDP in children has a good prognosis with a remission or minimal deficits in almost all cases, although the time needed for a long-term improvement may be varied.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, intravenous immunoglobulin, corticosteroids

WSTĘP

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) jest neuropatią o podłożu autoimmunologicznym, występującą u dzieci znacznie rzadziej niż neuropatie genetycznie uwarunkowane. W większości przypadków CIDP rozwija się stopniowo, w ciągu co najmniej 2 miesięcy, chociaż akurat u dzieci w około 20% przebieg jest ostry, krótszy niż 4 tygodnie, naśladujący zespół Guillain'a-Barrego (Guillain-Barre syndrome, GBS) [1]. Etiologia schorzenia pozostaje nieznana. Poprzedzająca pierwsze objawy infekcja, najczęściej dotycząca górnych dróg oddechowych, występuje średnio u około 25% dzieci [2]. W chorobie tej dochodzi do wieloogniskowej demielinizacji, zarówno włókien ruchowych, jak i czuciowych, co można potwierdzić w elektoneurografii (ENG). Klinicznie u pacjenta stwierdza się wiotki niedowład mięśni ksoonych i odsiebnych kończyn i/lub zaburzenia czucia oraz hipo- lub arefleksję. Aktualnie najczęściej stosowanym leczeniem pierwszego rzutu u dzieci z CIDP są dożylnie wlewy immunoglobulin (intra-

venous immunoglobulin, IVIg). Porównywalną skutecznością terapeutyczną cechują się glikokortykosteroidy (GKS), jednak ich stosowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. W razie niepowodzenia leczenia można stosować leczenie skojarzone, dołączyć lek immunosupresyjny, bądź zastosować plazmaferezę [1, 2]. Poniżej przedstawiamy przypadek kilkuletniej dziewczynki z nawracającymi zaburzeniami chodu oraz początkowo krótkotrwałą poprawą po leczeniu wraz z omówieniem aktualnych zasad prowadzenia leczenia CIDP.

OPIS PRZYPADKU

4-letnia dziewczynka bez obciążeń w wywiadzie rodzinnym, z prawidłowym rozwojem ruchowym, została przyjeta do Kliniki Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku z powodu obserwowanych od dwóch miesięcy zaburzeń chodu w postaci częstego potykania się, trudności z chodzeniem po schodach, wstawianiem z podłogi. Około miesiąc przed pojawieniem się pierwszych objawów przebiegała infekcję żołądkowo-jelitową.

W badaniu przedmiotowym obserwowano niedowład wiotki cztero kończynowy, bardziej nasilony w kończynach dolnych, arefleksję (z wyjątkiem obecnych obustronnie odruchów z mięśnia dwugłowego ramienia), chód na szerokiej podstawie i opadanie obu stóp. Siłę mięśniową w mięśniach obręczy barkowej oraz mięśniach kończyn dolnych oceniono na 2–3 w skali Lovetta. W tomografii komputerowej głowy (TK) nie stwierdzono zmian w strukturach OUN. Wykonano badanie elektoneurograficzne (ENG), stwierdzono wieloogniskowe uszkodzenie włókien czuciowych i ruchowych nerwów obwodowych z przewagą zmian demielinizacyjnych – wyniki jednego z późniejszych badań ENG przedstawiono w Tabeli I. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono cechy rozszczepienia białkowo-komórkowego (cytoza 1 w luł, ścieżenie białka 73 mg/dl). Rozpoznano „prawdopodobny zespół Guillaine-Barre’go” i włączono leczenie wlewaniami IVIg w standardowej dawce 2g/kg masy ciała oraz rehabilitację, po których obserwowano poprawę siły mięśniowej.

Po 9 tygodniach dziewczynka ponownie trafiła na oddział neurologii. Zgłaszała bóle kolan, ponownie trudności z chodzeniem po schodach, wstawianiem z podłogi. W badaniu neurologicznym stwierdzono osłabienie siły

mięśniowej w kończynach dolnych – w mięśniach odpowiadających za zgięcie grzbietowe w stawach skokowych 2 w skali Lovetta, natomiast w pozostałych mięśniach kończyn dolnych 3–4 w skali Lovetta, oraz chód na szerszej podstawie i niewielkie opadanie stóp. W ENG utrzymywały się cechy demielinizacji. Ponownie podano IVIg z poprawą kliniczną.

Po kolejnych 10 tygodniach stan pacjentki znowu znacznie się pogorszył – w ciągu 2 dni przestała samodzielnie chodzić, wyraźne osłabienie siły mięśniowej obserwowano również w kończynach górnych. Ponownie podano IVIg w dawce 2g/kg masy ciała w ciągu 5 dni i przekazano dziewczynkę do Kliniki Neurologii WUM.

W Klinice Neurologii na podstawie objawów, które rozwijały się przez ponad 2 miesiące, zmian wieloogniskowych we włóknach ruchowych i czuciowych o charakterze demielinizacyjnym, rozszczepienia białkowo-komórkowego w płynie mózgowo-rdzeniowym, istotnej i szybkiej poprawie po podaniu IVIg oraz występowania nawrotów objawów rozpoznano przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP). Dziewczynka uzyskała 6 punktów w skali INCAT – wymagała asekuracji jednej osoby w cza-

Tabela I. Wyniki badania elektoneurografii (ENG) pacjentki. *The results of the patient's electroneurography (ENG) examination.*

MOTOR NERVES:	Lat [ms]	SD	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD	Amp% [%]	SD	F-M [ms]	SD
Right Medianus									--	
Wrist - APB	3.5	3.3	2.9	-3.0						
Bel Elb - Wrist	8.2		1.6		25.5		-44			
Ab Elb - Bel Elb	10.3		0.8		26.2		-53			
Right Ulnaris									23.8	12.3
Wrist - ADM	3.3	4.6	3.5	-4.7						
Bel Elb - Wrist	9.7		2.5		18.0		-28			
Ab Elb - Bel Elb	13.3		2.4		19.4	-27.6	-4	-21.9		
Left Peroneus									--	
Ankle - EDB	4.8	1.9	1.2	-1.0						
Be knee - Ankle	13.5		0.9		19.0	-15.7	-23	-0.9		
Ab knee - Be knee	15.8		0.6		18.7		-40			
Right Peroneus									--	
Ankle - EDB	4.2	1.0	1.1	-1.1						
Be knee - Ankle	13.7		0.4		17.9	-16.1	-59	-3.0		
Ab knee - Be knee	17.0		0.5		14.5		18			
SENSORY NERVES:										
Right Medianus										
Dig II - Wrist	2.6	-0.7	19		51.4					
Right Ulnaris										
Dig V - Wrist	2.5	-0.7	10		51.9					
Left Suralis										
Ankle - Foreleg	3.2		3.8	-6.6	43.8	-5.1				
Right Suralis										
Ankle - Foreleg	--		--		--					

sie chodzenia oraz nie była w stanie wykonywać bardziej precyzyjnych ruchów rąk, takich jak zapisanie i odpinanie guzików. Do leczenia dołączono prednizon doustnie 10 mg/dz. Ze względu na krótki (2–3 tyg.) okres poprawy po IVIg dziewczynka wymagała przewlekłego podawania wlewów w pełnej dawce 2 g/kg m.c. co ok. 3 tygodnie. Do prednizonu dołączono azatioprynę w dawce 25 mg/dz.

Po 8 kolejnych cyklach IVIg uzyskano stabilny stan neurologiczny bez pogorszeń przed kolejnymi wlewami i zdecydowano o zmniejszeniu dawki IVIg z 2 g/kg m.c. do 1,6 g/kg m.c., a następnie do 1,3 g/kg m.c. podawanych w ciągu 2 dni. W tym czasie zmniejszono również stopniowo dawkę prednizonu do 5 mg/dz. Po 3 cyklach podawania IVIg w dawce 1,3 g/kg m.c., ze względu na minimalne objawy, odstąpiono od kolejnego wlewu IVIg. Niestety, po 3 tygodniach wystąpiło ponowne pogorszenie – podano IVIg, zwiększono również dawkę prednizonu do 10 mg/dz.

Aktualnie dziewczynka jest w stanie bardzo dobrym – chodzi samodzielnie, ma jedynie niewielkie trudności z chodzeniem na piętach, sprawnie wstaje z przysiadu, wykonuje precyzyjne czynności rękami. W skali INCAT oceniono pacjentkę na 1 punkt. Otrzymuje IVIg co 4 tygodnie, w dawce zmniejszanej o 0,5 g/kg m.c. przy każdym kolejnym wlewie. Ostatnia dawka wlewu wynosiła 5 g. Zakończono leczenie prednizonem, planowane jest także w najbliższym czasie całkowite odstawienie leczenia immunoglobulinami. Utrzymano dawkę azatiopryny 25 mg/dz. Łączny czas terapii wynosi obecnie 34 miesiące, a poprawa stanu klinicznego jest znaczna – w pierwszych miesiącach choroby funkcjonowanie dziewczynki odpowiadało 4 punktom w zmodyfikowanej skali Rankina, natomiast na ostatniej wizycie w Klinice Neurologii otrzymała 1 punkt w tej skali.

DISKUSJA

Poprawa po zastosowaniu leczenia immunomodulującego, a szczególnie szybko występująca po IVIg, jest na tyle charakterystyczna dla CIDP, że jest jednym z dodatkowych kryteriów przemawiających za rozpoznaniem tej choroby [3]. Obecnie brak jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu prowadzenia leczenia przewlekłego IVIg, choć zwykle po dawce nasycającej 2 g/kg m.c. dawki podtrzymujące podawane są w sposób zindywidualizowany i wynoszą 0,4–1,2 g/kg m.c. co 2–6 tygodni [3, 4]. Prezentowany przypadek kilkuletniej dziewczynki pokazuje, że czasem ciężki nawrotowy przebieg CIDP jest wskazaniem do stosowania znacznie bardziej intensywnego leczenia. Odpowiedź na IVIg naszej pacjentki była bardzo dobra, jednak korzystny efekt utrzymywał się początkowo krócej niż 3 tygodnie, nawet mimo dołączenia doustnych leków immunosupresyjnych.

Aktualnie brak jest odrębnych standardów postępowania terapeutycznego w CIDP u dzieci, ale większość neurologów kieruje się takimi wytycznymi opracowanymi dla osób dorosłych [3]. Istnieją dowody na skuteczność IVIg, GKS oraz leczenia plazmaferezami w leczeniu CIDP. IVIg jako terapia pierwszego wyboru istotnie częściej powoduje ustąpienie objawów – poprawa po leczeniu w grupie 45 pacjentów wystąpiła u 87,5% leczonych IVIg oraz 54,2% GKS [5].

Badanie PREDICT porównujące pulsoterapię wysokimi dawkami dexametazonu i prednizonu, który jest aktywnym metabolitem prednizonu zastosowanego u prezentowanej pacjentki, w standardowych dawkach wykazało podobną skuteczność obydwu terapii. Działania niepożądane były głównie łagodne w obu grupach i występowały z podobną częstością, z wyjątkiem częstszych zaburzeń snu i zmian twarzy o charakterze cushingoidalnym stwierdzanych u pacjentów leczonych prednizonem [6]. Warto podkreślić, że u dzieci długotrwałe stosowanie GKS może powodować wzrost masy ciała, objawy cushingoidalne, niedobór wzrostu, opóźnione dojrzewanie, osteopenię, bóle w nadbrzuszu, zaćmę, obniżenie odporności, gorsze gojenie się ran i zaburzenia nastroju [7]. U dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych, rzadko występują po GKS objawy takie jak nadciśnienie tętnicze czy hiperglikemia [8].

Ze względu na swój profil bezpieczeństwa IVIg są terapią pierwszej linii w CIDP u dzieci [3]. Ponieważ są degradowane po około 3–4 tygodniach i nie wykazują efektu kumulacyjnego [9], konieczne jest ich cykliczne podawanie. Aktualne zalecenia EFNS/PNS mówią, że w CIDP po uzyskaniu stabilnej poprawy dawka, a czasem również częstość jej podania, powinna być okresowo redukowana, aby ocenić, czy konieczne jest dalsze leczenie, a jeśli tak, to jaką dawką IVIg [3]. U niemal połowy pacjentów możliwa jest redukcja dawki IVIg o około 20% bez pogorszenia ich stanu klinicznego [10]. U naszej pacjentki konieczne było podawanie wysokiej dawki (2 g/kg m.c.) leku co ok. 3 tygodnie. W tej sytuacji wskazane jest dołączenie leku lub leków immunosupresyjnych, w tym wypadku wybrano prednizon i azatioprynę [3]. Dokładny mechanizm wzmożonego efektu przeciwwzapalnego nie został jeszcze poznany, podejrzewa się, że może uwzględniać hamowanie przez IVIg prozapalnych cytokin pobudzonych przez GKS [11].

Zapotrzebowanie na wysokie dawki IVIg jest indywidualne. Wykazano, że u dorosłych pacjentów z wieloogniskową neuropatią ruchową (multifocal motor neuropathy, MMN) nawroty związane były z obniżeniem się poziomu immunoglobuliny G (IgG) w surowicy [12]. Wśród chorych na CIDP zidentyfikowano grupę wymagających podawania dawki podtrzymującej sięgającej 3,5 g/kg m.c. na miesiąc przez średnio 10 miesięcy dla uzyskania efektu terapeutycznego. U tych pacjentów stężenie IgG w surowicy używane było jako dodatkowa wskazówka w podejmowaniu decyzji o dawkowaniu leku. Zakres wartości optymalnych IgG wahał się w zakresie od 29–35 g/L, również nawroty występowały przy zróżnicowanym poziomie od 19–26 g/L [13]. Wydaje się, że jedną z możliwych przyczyn konieczności stosowania wyższej niż zalecana standardowo dawki IVIg u naszej pacjentki mógł być jej profil metaboliczny. Mało jest danych dotyczących farmakokinetyki IVIg, jednak wiadomo, że u leczonych tym lekiem z powodu neuropatii zapalnych siła uścisku ręki tydzień po leczeniu koreluje z uzyskanym stężeniem IgG, a farmakokinetyka leku jest stała u poszczególnych pacjentów, choć osiągnięte stężenia IgG i czas półtrwania bardzo różnią się osobniczo [14].

U dzieci z CIDP IVIg są aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdoraz-

zowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest szczególnie dobre, z remisją lub minimalnymi objawami ubytkowymi u 70–100% pacjentów, jednak czas potrzebny do ustąpienia objawów bywa zróżnicowany [1, 2]. W przypadkach o ciężkim przebiegu, jak u naszej pacjentki, konieczna jest wieloletnia politerapia skojarzona, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego. U niektórych pacjentów, jak w prezentowanym przypadku, dawki IVIg muszą być wyższe niż standardowe, zaś redukcję dawek należy prowadzić stopniowo zachowując stałe odstępy czasu między kolejnymi wlewami.

PIŚMIENNICTWO

- [1] McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 103–111.
- [2] Rossignol E., D'Anjou G., Lapointe N., et al.: Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 88–94.
- [3] European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 185–195.
- [4] Kuitvaard K., van Doorn P.A.: Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 2009; 69: 987–1001.
- [5] Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S., et al.: Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 729–734.
- [6] van Schaik I.N., Eltimov F., van Doorn P.A., et al.: Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245–253.
- [7] Desai J., Ramos-Platt L., Mitchell W.G.: Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 327–330.
- [8] Sładky J.T.: What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve* 2008; 38: 1638–1643.
- [9] Berger M., Allen J.A.: Optimizing IgG therapy in chronic autoimmune neuropathies: a hypothesis driven approach. *Muscle Nerve* 2015; 51: 315–326.
- [10] RMC Trial Group.: Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 158–164.
- [11] Ripellino P., Fleetwood T., Cantello R., et al.: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 201657.
- [12] Dacci P., Riva N., Scarfato M., et al.: Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report. *Neurol Sci* 2010; 31: 829–831.
- [13] Debs R., Reuch P., Cret C., et al.: A new treatment regimen with high-dose and fractionated immunoglobulin in a special subgroup of severe and dependent CIDP patients. *Int J Neurosci* 2017; 127: 864–872.
- [14] Fokkink W., Koch B., Ramakers C., et al.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Immunoglobulin G Maintenance Therapy in Chronic Immune-mediated Neuropathies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; doi: 10.1002/cpt.693. [Epub ahead of print].

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, adres e-mail: anna.kostera-pruszczyk@wum.edu.pl



Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience

Małgorzata Łukawska¹, Anna Potulska-Chromik^{1*}, Marta Lipowska¹, Dorota Hoffman-Zacharska², Beata Olchowik³, Magdalena Figlerowicz⁴, Karolina Kanabus², Edyta Rosiak⁵ and Anna Kostera-Pruszczyk¹

¹ Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, ² Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland, ³ Department of Child Neurology and Rehabilitation, Medical University of Białystok, Białystok, Poland, ⁴ Department of Infectious Diseases and Child Neurology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland, ⁵ 2nd Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

OPEN ACCESS

Edited by:

Elisabeth Chroni,
University of Patras, Greece

Reviewed by:

Carniel Verhamme,
Academic Medical
Center, Netherlands
Helmar Lehmann,
University of Cologne, Germany

*Correspondence:

Anna Potulska-Chromik
apotulska@wum.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Neuromuscular Disorders and
Peripheral Neuropathies,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 12 February 2021

Accepted: 19 April 2021

Published: 02 July 2021

Citation:

Łukawska M, Potulska-Chromik A,
Lipowska M, Hoffman-Zacharska D,
Olchowik B, Figlerowicz M,
Kanabus K, Rosiak E and
Kostera-Pruszczyk A (2021) Pediatric
CIDP: Diagnosis and Management. A
Single-Center Experience.
Front. Neurol. 12:667378.
doi: 10.3389/fneur.2021.667378

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a rare acquired polyneuropathy that especially among youngest children should be differentiated with hereditary neuropathies. Even though upon diagnosis treatment options are similar in children and adults, diagnostic challenges are faced in the pediatric population.

Methods: We conducted a retrospective analysis of clinical symptoms, nerve conduction study results, modes of treatment, and final outcome in 37 children aged 3.5–17 years with a final diagnosis of CIDP (18 girls, 19 boys). We established three groups of patients based on age at onset of CIDP: 0–4, 4–13, and 13–18 years. Follow-up ranged from 10 to 222 months.

Results: In our analysis, 19/37 patients (51.4%) had an atypical presentation: distal variant of CIDP in 12/37 patients (32.4%) and pure motor variant of CIDP in 5/37 patients (13.5%), and one patient had a pure sensory variant (1/37, 2.7%). Furthermore, 3/37 patients (8.1%) had additional concurring symptoms, including involuntary movements of face muscles (1/37, 2.7%) or hand tremor (2/37, 5.4%). During the follow-up, 23/37 patients (62.2%) received intravenous immunoglobulin (IVIg); 22/37 patients (59.5%) received steroids, 6/37 patients (16.2%) received IVIg and steroids, and 12/37 patients (32.4%) received immunosuppressive drugs, mostly azathioprine, but also methotrexate and rituximab. One patient was treated with plasmapheresis. Complete remission was achieved in 19/37 patients (51.4%) with CIDP in its typical form. Remission with residual symptoms or minimal deficit was observed in 4/37 patients (10.8%), whereas 14/37 patients (37.8%) remain on treatment with gradual improvement.

Conclusion: Childhood CIDP may occur in its typical form, but even ~50% of children can present as an atypical variant including distal, pure motor, or pure sensory. Most children have a good prognosis; however, many of them may require long-term treatment. This highlights the importance of an early diagnosis and treatment for childhood CIDP.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, childhood CIDP, IVIg, atypical CIDP, CIDP criteria

BACKGROUND

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a rare type of neurological disorder in childhood. Most polyneuropathies occurring in children, ~85%, are hereditary (1). The immune-mediated origin, observed in conditions such as CIDP and Guillain-Barré syndrome (GBS), is responsible for ~9% of causes of childhood polyneuropathy (1). The prevalence rate of CIDP in children is 0.22 per 100,000 (2). CIDP symptoms, by definition, progress gradually over a period of more than 8 weeks in most cases, although especially in children, the disease onset might be acute, developing in <4 weeks, or subacute in 4–8 weeks. An acute onset of childhood CIDP may help establish the correct diagnosis of inflammatory neuropathy. However, slow progression, especially in younger children or even infants, can be overlooked and lead to a Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease diagnosis. The course of CIDP may be polyphasic—relapsing—remitting in 61% of patients, or monophasic, progressive in 39% (3). The typical presentation includes symmetric proximal and distal weakness and/or sensory dysfunction of limbs with hyporeflexia or areflexia. To be diagnosed with CIDP, apart from the clinical criteria, the patient should meet electrodiagnostic criteria of demyelination (4–6). Recent studies show the role of immunoglobulin G4 (IgG4) nodal and paranodal antibodies, including antibodies against neurofascin (NF155, NF140, and NF186), contactin and contactin-associated protein (CASPR) (7, 8). Although most cases are typical, there may be some misleading symptoms leading to delay in diagnosis and treatment. In this retrospective study, we describe the clinical course, treatment, and outcomes in a group of 37 children with CIDP.

PATIENTS AND METHODS

The study was performed under Bioethical Committee approval no. AKBE/245/2018 (Medical University of Warsaw).

We reviewed the medical records of 37 children diagnosed with CIDP in the Department of Neurology, Medical University of Warsaw, between 2001 and 2019. The analysis population consisted of 18 females and 19 males younger than 18 years. Based on potential difficulties to reach a correct diagnosis especially in the younger population, and in order to evaluate any potential diagnostic challenges in the youngest children, patients were divided into groups by age at onset: very early-onset CIDP (<4 years), early-onset CIDP (4–13 years), and young age-onset CIDP (13–18 years). All patients underwent a clinical assessment and nerve conduction study (NCS); a cerebrospinal fluid test was performed in most of them. The NCS was performed using a Keypoint® EMG device (Skovlunde, Denmark). The spinal magnetic resonance imaging (MRI) protocol included standard sequences: short-T1 inversion recovery (STIR) and T2-, T1-, and T1-weighted with gadolinium enhancement. The following sequences were included in the brain MRI protocol: T2-, T1-, and T1-weighted with gadolinium enhancement; Turbo inversion recovery magnitude (TIRM); diffusion-weighted imaging (DWI); and susceptibility-weighted imaging (SWI). The MRI studies were done using 1.5 T (Siemens Avanto) and 3 T (GE Signa)

scanners. As part of the differential diagnosis, an MLPA test (SALSA Probemix P405; MRC Holland) for the most common genes causing demyelinating CMT disease (*PMP22*, *MPZ*, *GJB1*) was performed. Categorical variables were compared using Fisher exact test. Because of skewed distribution of continuous variables, Kruskal–Wallis test was used to compare the groups. All tests were performed at 0.05 significance level. Pairwise comparisons of the groups were performed if *p*-value for overall comparison was <0.05. Statistical analyses were performed in R statistical software, version 4.0.3 (Vienna, Austria).

RESULTS

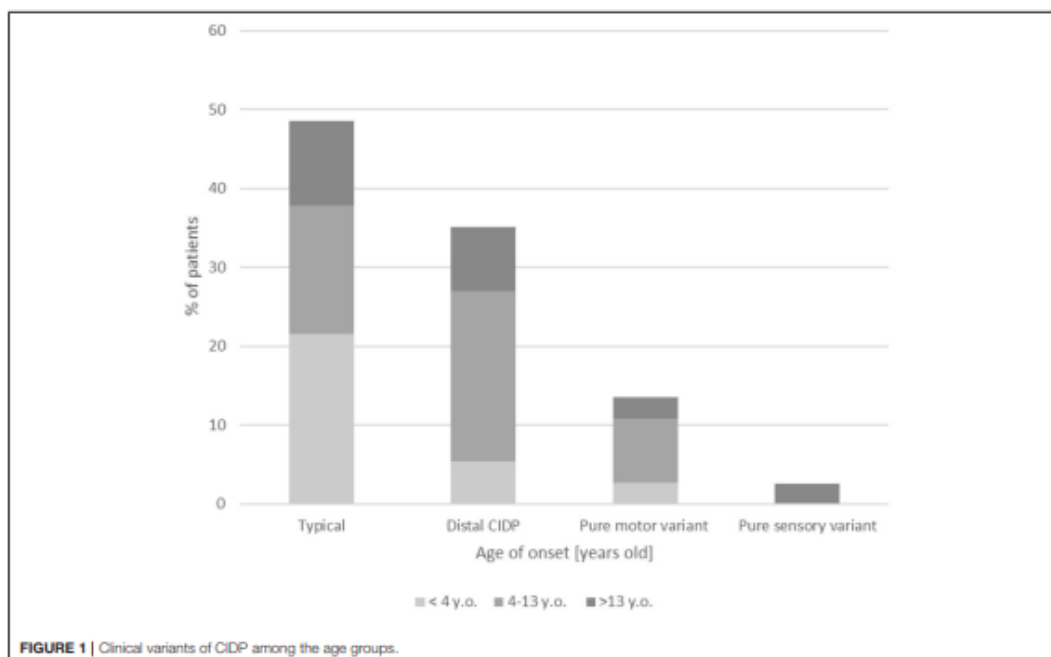
Clinical Presentation and Laboratory Results

Clinical results are summarized in **Table 1**. In the differential diagnosis, we have done genetic tests of the most common mutations causing hereditary neuropathies (genes *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*) in 25/37 patients (67.6%) with all negative results. In most children (21/37, 53.8%), including also patients in the youngest onset age group <4 (8/11, 72.7%), weakness was distributed similarly between proximal and distal weakness (see full summary in **Table 1**). Cranial nerve dysfunction was observed in 6/37 children (16.2%). Cranial nerve involvement was more frequent in children <4 vs. 4–13 years old (*p* = 0.05) and children 4–13 vs. >13 years old (*p* = 0.032). In our analysis, 19/37 patients (51.4%) had an atypical presentation: distal variant in 13/37 patients (35.1%), pure motor variant in 5/37 patients (13.5%), and pure sensory variant in 1/37 patients (2.6%). Variants of CIDP among our group are shown in **Figure 1**. Furthermore, 3/37 patients (8.1%) had additional concurrent symptoms, including involuntary facial muscle movements and hand tremor. We have observed autonomic dysfunction in two patients (2/37, 5.4%)—gastrointestinal (constipation) in both. A cerebrospinal fluid examination was performed in most children (28/37, 75.7%) with increased protein >35 mg/dL and normal cytosis <10 cells/mm found in 23/28 (82.1%) of these patients. Among our patients, cytosis in cerebrospinal fluid ranged from 1 to 5 cells/mm (median = 2 cells/mm), whereas protein level 27.5–871 mg/L (median = 69.5 mg/L). In our group, 11/37 patients were tested for antiganglioside antibodies with eight seropositive cases—details are enclosed in **Table 1**. None of our patients was checked for other autoantibodies against the Ranvier node-consisting protein.

MRI was done in 17 patients: lumbar spine in nine patients, lumbar spine and contrast-enhanced brain MRI in four patients, and cervical spine MRI in one patient. Three patients had the MRI done outside our center, and we have not had the access to the results, but they were described as normal, without any inflammatory changes. From the whole group, 10/17 patients (58.8%) had inflammatory changes in the MRI. The two patients with CIDP onset at younger than 4 years presented with intradural nerve root (cauda equina) enhancement. In one of them, intradural nerve root thickening and trigeminal nerve enhancement were seen. Four of seven patients with CIDP onset between 7 and 13 years old presented with intradural

TABLE 1 | Clinical results.

Clinical features	37 children aged 15 months to 17 years [18 girls (48.6%), 19 boys (51.4%)]	<4 years 11/37 (29.7%)	4–13 years 17/37 (45.9%)	>13 years 9/37 (24.3%)
Type of onset	Acute 4/37 (10.8%) Subacute 2/37 (5.4%) Chronic 30/37 (81.1%) Unknown 1/37 (2.7%)	Acute 0/11 1/11 Subacute (9.1%) 10/11 Chronic (90.9%) Unknown 0/11	Acute 3/17 (17.6%) Subacute 0/17 Chronic 14/17 (82.4%) Unknown 0/17	Acute 1/9 (11.1%) Subacute 1/9 (11.1%) Chronic 6/9 (66.7%) Unknown 1/9 (11.1%)
Preceding event	8/37 (21.6%) Gastroenteritis 3/37 (7.7%) Upper respiratory tract infection 1/37 (2.7%) Other: ketoacidosis 1/37 (2.7%), surgery 1/37 (2.7%), neck node enlargement 1/37 (2.7%); hyperglycemia 1/37 (2.7%)	1/11 (9.1%) Gastroenteritis 1/11 (9.1%)	4/17(23.5%) Gastroenteritis 1/17 (5.9%) Upper respiratory tract infection 1/17 (5.9%) Other: enlargement of lymph nodes on neck 1/17 (5.9%), hyperglycemia 1/37 (2.7%)	3/9 (33.3%) Gastroenteritis 1/9 (11.1%) Other: surgery for scoliosis 1/9 (11.1%), ketoacidosis 1/9 (11.1%)
Course	Polyphasic 20/37 (54.1%) Monophasic 17/37 (45.9%)	Polyphasic 5/11 (45.5%) Monophasic 6/11 (54.5%)	Polyphasic 10/17 (58.8%) Monophasic 7/17 (41.2%)	Polyphasic 5/9 (55.6%) Monophasic 4/9 (44.4%)
Time to diagnosis (months)	1–72 (median = 12)	4–36 (median = 10.5)	1–72 (median = 12)	1–36 (median = 8)
Duration of follow-up (months)	10–222 (median = 55)	24–164 (median = 78)	23–222 (median = 70)	10–183 (median = 37)
Deficit	Deficit motor > sensory 31/37 (83.8%) Pure motor 5/37 (13.5%) Pure sensory 1/37 (2.7%)	Deficit motor > sensory 10/11 (90.9%) Pure motor 1/11 (9.1%)	Deficit motor > sensory 14/17 (82.4%) Pure motor 3/17 (17.6%)	Deficit motor > sensory 7/9 (77.8%) Pure motor 1/9 (11.1%) Pure sensory 1/9 (11.1%)
Generalized weakness	21/37 (53.8%)	8/11 (72.7%)	9/17 (52.9%)	4/9 (44.4%)
Proximal weakness	1/37 (2.7%)	1/11 (9.1%)	0/17 (0%)	0/9 (0%)
Cranial nerve involvement	6/37 (16.2%)	3/11 (27.3%): (1) weakness of face muscles (transverse smile + EMG); (2) episodes of choking; (3) ptosis	0/17 (0%)	3/9 (33.3%): (1) anisocoria L>R; (2) fasciculation of tongue muscles; (3) bilateral facial nerve weakness, bilateral damage of trigeminal nerves
Atypical CIDP	18/37 (48.6%) Distal CIDP 12/37 (32.4%) Pure motor 5/37 (13.5%) Pure sensory 1/37 (2.6%)	3/11 (27.3%) Distal CIDP 2/11 (18.2%) Pure motor 1/11 (9.1%)	11/17 (64.7%) Distal CIDP 8/17 (47.1%) Pure motor 3/17 (17.6%)	4/9 (44.4%) Distal CIDP 2/9 (22.2%) Pure motor 1/9 (11.1%) Pure sensory 1/9 (11.1%)
Additional symptoms	3/37 (8.1%) Hand tremor 2/37 (5.4%) Involuntary movements of face muscles or head 1/37 (2.7%)	1/11 (9.1%) Involuntary movements of oromandibular region—tics 1/11 (9.1%)	1/17 (5.9%) Hand tremor 1/17 (5.9%)	1/8 (11.1%) Hand tremor 1/8 (11.1%)
Cerebrospinal fluid dissemination (protein >35 mg/dL, cytosis <10 cells/ μ L)	Performed in 28/37 (75.7%) Positive 23/28 (82.1%)	Performed in 8/11 (72.7%) Positive 7/11 (63.6%)	Performed in 11/17 (64.7%) Positive 11/17 (64.7%)	Performed in 9/9 (100%) Positive 5/9 (55.6%)
MRI nerve root enhancement	Done in 17/37 (45.9%) Positive 10/17 (58.8%) Negative 7/17 (41.2%)	Done in 2/11 (18.2%) Positive 2/2 (100%)	Done in 9/17 (52.9%) Positive 6/9 (66.7%) Negative 3/9 (33.3%)	Done in 6/9 (66.7%) Positive 2/6 (33.3%) Negative 4/6 (66.7%)
Peak modified Rankin Scale (mRS)	4 points: 6/37 (16.2%) 3 points: 26/37 (70.3%) 2 points: 4/37 (10.8%) 1 points: 1/37 (2.7%)	4 points: 3/11 (27.3%) 3 points: 7/11 (63.6%) 2 points: 1/11 (9.1%)	4 points: 1/17 (5.9%) 3 points: 15/17 (88.2%) 1 point: 1/17 (5.9%)	4 points: 2/9 (22.2%) 3 points: 4/9 (44.4%) 2 points: 3/9 (33.3%)
Follow-up mRS	2 points: 14/37 (37.8%) 1 point: 4/37 (10.8%) 0 points: 21/37 (56.8%)	2 points: 5/11 (45.5%) 1 point: 0/11 (0%) 0 points: 6/11 (54.5%)	2 points: 7/17 (41.2%) 1 point: 2/17 (11.8%) 0 points: 10/17 (41.2%)	2 points: 2/9 (22.2%) 1 point: 2/9 (22.2%) 0 points: 5/9 (55.6%)
Antiganglioside antibodies	Done 11/37 (29.7%) Positive 8/37 (21.6%) Negative 3/37 (8.1%)	Done 3/11 (27.3%) Positive 3/11 (27.3%) Negative 0/11 (0%)	Done 4/17 (23.5%) Positive 2/17 (11.8%) Negative 2/17 (11.8%)	Done 4/9 (44.4%) Positive 3/9 (33.3%) Negative 1/9 (11.1%)



nerve root enhancement. Two patients in this onset age group presented with intradural nerve root thickening (one with enhancement and one without). Two of five patients with CIDP onset at older than 13 years presented with intradural nerve root enhancement. One of them showed additional intracranial facial nerve enhancement. No intradural nerve root thickening was present in this group. The nerve root enhancement was mild, with some of the nerves spared. All of them had high signal in STIR. The nerve root thickening was mild in intradural segments and marked in foraminal zone with some of the nerve roots spared.

Electrophysiology

The NCS was performed in all children. The summary of NCS results is presented in **Table 2**. It should be noted that NCS in children has its limitations due to a poor cooperation in the young population. The Childhood CIDP criteria by Nevo et al. (5) were fulfilled as definite in 26/37 (70.3%) patients, and 7/37 (18.9%) patients met the criteria of possible CIDP. The European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society CIDP electrophysiological definite criteria (2010) (4) were fulfilled in 35/37 patients (94.6%). In 30/37 children (81.1%), we have observed the non-homogeneous pattern of demyelination including difference of 10 m/s in motor conduction velocity between two corresponding nerves (either different nerves from the same limb or the same nerve from different sides) (5), which was present in 30/37 patients (81.1%) and non-homogeneous

sensory involvement presented as abnormal median/normal sural sensory nerve action potential (SNAP) (AMNS) (5) seen in 4/37 children (10.8%).

Disease Course

Predominantly (30/37, 81.1%), the nadir was seen after more than 8 weeks; however, the time of onset, especially in the early-onset and very early-onset groups, was difficult to estimate.

Time from disease onset to diagnosis ranged from 1 to 72 months (median = 12 months). Overall, in both groups of younger children, onset before the age of 4 years and in the group 4–13 years old, 15/28 patients (53.6%) were diagnosed more than 1 year from the onset of the first symptoms, whereas in the group with onset at 13 years or older, only 4/9 children (44.4%) were diagnosed after more than a year.

Acute onset (<4 weeks) was seen in 4/37 patients (10.8%), whereas subacute onsets (4–8 weeks) were observed in 2/37 patients (5.4%). In the onset age group older than 13 years, only one patient presented with acute onset and cranial nerve involvement compared to 3/28 children (10.7%) younger than 13 years who had an acute presentation. A preceding event was reported in 7/37 patients (18.9%), mostly gastroenteritis (3/37, 7.7%) but also upper respiratory tract infection (1/37, 2.7%). The course of the disease was polyphasic with relapses in more than half of the cases (20/37, 54.1%), whereas monophasic course with improvement was observed in 17/37 patients (45.9%).

TABLE 2 | Summary of electrophysiological results.

CIDP criteria	37 children 15 m.o.–17 y.o. 18 girls (48.6%), 19 boys (51.4%)	< 4 y.o. 11/37 (29.7%)	4–13 y.o. 17/37 (45.9%)	> 13 y.o. 9/37 (24.3%)
The Childhood CIDP criteria	Definite 26/37 (70.3%)	Definite 10/11 (90.9%)	Definite 12/17 (70.6%)	Definite 4/9 (44.4%)
Nevo et al., (5)	Possible 7/37 (18.9%)	Possible 1/11 (9.1%)	Possible 3/17 (17.6%)	Possible 3/9 (33.3%)
	Not fulfill 3/37 (8.1%)		Not fulfill 2/17 (11.8%)	Not fulfill 2/9 (22.2%)
EFNS/PNS electrophysiological criteria [2010]	Definite 35/37 (94.6%)	Definite 11/11 (100%)	Definite 17/17 (100%)	Definite 7/9 (77.8%)
	Not fulfill 2/37 (5.4%)			Not fulfill 2/9 (22.2%)

The highest modified Rankin Scale (mRS) score during the whole observation in most children was 3 (26/37, 70.3%); six patients (16.2%) were unable to walk by themselves. None of the patients scored 5 points in the mRS scale.

The clinical course was comparable between age groups for most variables. Peak mRS was higher in 4–13 vs. >13 years old ($p = 0.025$). For the rest of the variables, differences were not statistically significant; however, the total of 37 patients is too small to reach adequate power of the tests.

Treatment

Table 3 shows an overview of the treatments received by patients. All children exhibited a complete or partial response to the immunomodulatory therapy. During the entire observation period (between 2001 and 2019), 23/37 children (62.2%) were treated with intravenous immunoglobulin (IVIg) alone compared to 22/37 patients (59.5%) treated with steroids alone. The IVIg was given initially in dose 2 g/kg given during 5 days, the maintenance dose was 0.4–1.2 g/kg every 2–6 weeks. Steroids were given either orally—prednisolone in dose 1 mg/kg per day or intravenous (IV) methylprednisolone in dose 300–500 mg/day during 3–5 days.

The IVIg treatment was administered in a similar way in all groups and resulted in more remissions or improvement, whereas 3/37 patients (8.1%) with onset age younger than 13 years remain on treatment compared to 1/37 patients (2.7%) 13 years or older at onset. One patient was treated with plasmapheresis. During the entire observation period, 6/37 patients (16.2%) have received treatment with both IVIg + steroids, and 5/37 patients (13.5%) were additionally treated with azathioprine (AZA). All these patients improved after treatment with full remission reported so far in 6/37 children (16.2%). Immunosuppressive drugs, mostly AZA, were given more often to patients with onset age <13 years (6/17, 35.3%) and <4 years (4/11, 36.4%) compared to the >13-year group (2/9, 22.2%). AZA with IVIg or steroids were given to 9/37 patients (24.3%), with full remission in 6/9 patients (66.7%). Other immunosuppressive drugs, methotrexate (MTX) and rituximab (RTX), were started in two patients (2/37, 5.4%) and one patient (1/37, 2.7%), respectively.

Follow-Up

The follow-up period ranged from 10 to 222 months (18 years, 8 months); detailed follow-up period is shown in Table 1, whereas the clinical outcome is summarized in Figure 2. A complete

remission, defined as no neurological deficit after 1 year with no treatment, was reported in 19/37 children (51.4%) with the typical CIDP form, with similar frequency across all groups: ~50% of patients.

A remission with residual symptoms of minimal deficit was observed in four patients (4/37, 10.8%), whereas 14/37 children (37.8%) continue on treatment with gradual improvement—mostly patients with onset age <13 years (12/14, 85.7%) vs. 2/14 children with onset age >13 years (14.3%).

DISCUSSION

We present a group of 37 children diagnosed with CIDP at a single center. In patients with onset before the age of 4 years (11/37, 29.7%), the chronic onset of the disease may be overlooked and misdiagnosed as motor delay or CMT. Our subgroups are too small to perform a statistical analysis, but we can observe a trend toward a longer interval between the onset and the final diagnosis in very early-onset and early-onset CIDP.

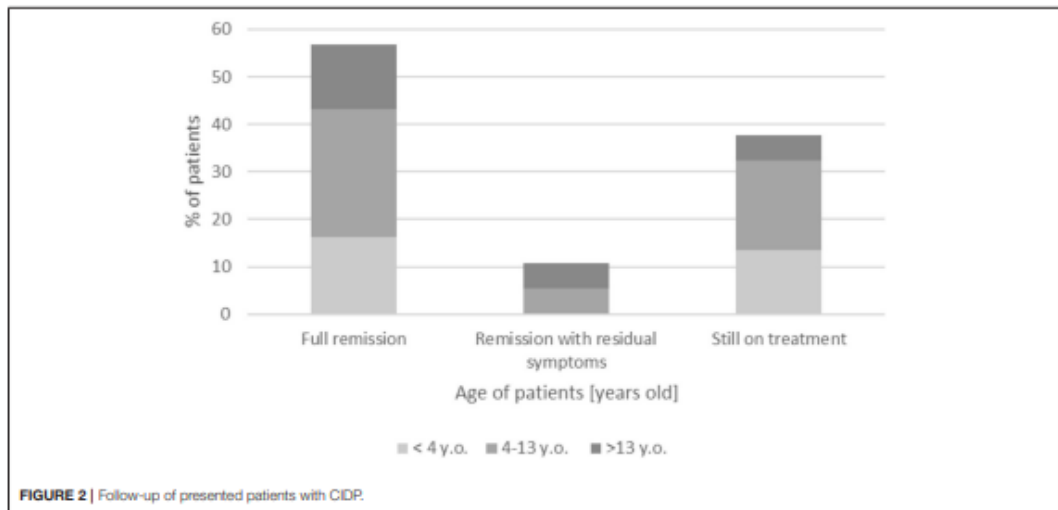
We excluded from our study children with a suspected genetic, metabolic, or neurodegenerative disorder (including 10 children with initial diagnosis of CIDP and final diagnosis of leukodystrophy, concurring CMT1a, CMTx, and mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome, and mutation of actin $\alpha 1$ gene (ACTA1). Additionally, positive response to treatment and lack of progression of the disease suggest an inflammatory origin. Retrospective data published by Shabo (9) on 118 children with polyneuropathies in order to present an overview of their etiologies showed that 68% of cases had a hereditary etiology.

The prevalence of CIDP in childhood, estimated as 0.23/100,000 to 0.48/100,000 (2, 10), is rarer than in adults: 0.67/100,000 to 1.9/100,000 (2, 10, 11). In our study, no differences between sexes were observed: 18 females and 19 males, similarly to other pediatric CIDP groups in the literature (2, 3, 12), although in adults, more frequent occurrence among males has been described (2).

CIDP is often preceded by an infection, in children this has been described in 23–57% (12–14) vs. 33% in adults (15). In the studied patients, symptoms were preceded and identified by an event in 7/37 patients (8.1%), with similar frequency in patients with onset age of younger than 13 years (4/37, 10.8%) and those older than 13 years (3/37, 8.1%). The most typical triggering factors were infections—gastroenteritis or upper respiratory tract infection—in 4/37 (10.8%), but also acute-onset type 1 diabetes,

TABLE 3 | Treatment.

Treatment	37 children 15 m.o.–17 y.o. (18 girls [48.6%], 19 boys [51.4%])	<4 y.o. 11/37 (29.7%)	4–13 y.o. 17/37 (45.9%)	>13 y.o. 9/37 (24.3%)
IVIg treatment	23/37 (62.2%) Full remission 8/37 (21.6%) Remission with residual symptoms 4/37 (10.8%) Still on treatment 4/37 (10.8%) Insufficient response 7/37 (18.9%)	6/11 (54.5%) Full remission 1/11 (9.1%) Still on treatment 2/11 (18.2%) Insufficient response 3/11 (27.3%)	9/17 (70.6%) Full remission 3/17 (17.6%) Remission with residual symptoms 1/17 (5.9%) Still on treatment 1/17 (5.9%) Insufficient response 4/17 (23.5%)	8/9 (88.9%) Full remission 4/9 (44.4%) Remission with residual symptoms 1/9 (11.1%) Still treated 1/9 (11.1%) Not sufficient response 7/37 (18.9%)
Steroids treatment	22/37 (59.5%) Full remission 5/37 (13.5%) Remission with residual symptoms 1/37 (2.7%) Still on treatment 5/37 (13.5%) Insufficient response 11/37 (29.7%)	6/11 (54.5%) Full remission 3/11 (27.3%) Insufficient response 3/6 (50%)	13/17 (76.5%) Full remission 1/17 (5.9%) Remission with residual symptoms 1/17 (5.9%) Still on treatment 4/17 (23.5%) Insufficient response 7/17 (41.2%)	3/9 (33.3%) Full remission 1/9 (11.1%) Still treated 1/9 (11.1%) Not sufficient response 1/9 (11.1%)
IVIg + steroids treatment	8/37 (21.6%) Full remission 1/37 (2.7%) Still on treatment 1/37 (2.7%) Insufficient response 4/37 (10.8%)	3/11 (27.3%) Full remission 1/11 (9.1%) Still on treatment 1/11 (9.1%) Insufficient response 1/11 (9.1%)	2/17 (11.8%) Insufficient response 2/17 (11.8%)	1/9 (11.1%) Not sufficient response 1/9 (11.1%)
Plasmapheresis	1/37 (2.7%) Still on treatment 1/37 (2.7%)	1/11 (9.1%) Insufficient response 1/11 (9.1%)	0/17 (0%)	0/9 (0%)
Immunosuppressive treatment added to IVIg or steroids or both	13/37 (35.1%) Full Remission 6/37 (16.2%) Remission with residual symptoms 1/37 (2.7%) Still on treatment 4/37 (10.8%) Insufficient response 2/37 (5.4%)	4/11 (36.4%): AZA 2/11 (18.2%) and Mtx 2/11 (18.2%) Full remission 1/11 (9.1%) (AZA) Still on treatment 2/11 (18.2%) (1 AZA, 1 Mtx) Insufficient response 1/11 (9.1%) (Mtx)	6/17 (35.3%) AZA Full remission 4/17 (23.5%) (AZA) Still on treatment 2/17 (11.8%) (AZA)	3/9 (33.3%): AZA 2/9 (22.2%); Rbx 1/9 (11.1%) Full remission 1/9 (11.1%) (AZA) Remission with residual symptoms 1/9 (11.1%) (Rbx) Not sufficient response 1/9 (11.1%) (AZA)



ketoacidosis, hyperglycemia, surgery for scoliosis, or transient node enlargement. More than 80% (30/37) of patients had an insidious onset of the disease, probably in more than 2 months; more than half of them were referred to our center from other neurological departments after a few months of observation, and for this reason, the correct time of onset and triggering factor could be difficult to estimate.

In contrast to adults, childhood CIDP can more frequently progress for <8 weeks. The subacute form defined as increasing symptoms in 4–8 weeks occurred in 2/37 patients (5.4%) in our analysis group, whereas the acute onset, within <4 weeks, was seen in 4/37 patients (10.8%). The rapid onset was seen in 4/37 patients (10.8%) with onset age younger than 13 years and 2/37 children (5.4%) older than 13 years. A progression of symptoms in <4 weeks needs to be differentiated especially from the GBS. Apart from that, if the patient exhibits deterioration after 8 weeks from onset, or when deterioration occurs three times or more, the diagnosis of CIDP is much more likely (16). Our data show that the course of the disease in very early-onset (<4 years) and early-onset (<13 years) CIDP can be more dynamic; however, in most children, the course is typical for chronic neuropathy. Some data indicated that a longer disease onset predicts also a long-term disability (12, 17, 18). These authors also reported that slow-onset (>3 months) patients required more immunosuppressive treatment and a longer time for recovery than the acute-onset (<3 months) patients. In rapid-onset subgroups, cranial nerve involvement and sensory dysfunction were more common (19).

Even though very early presentation of CIDP before the age of 3 years is rare, it has been reported in the literature. The youngest case of CIDP (20) was a neonate with severe congenital CIDP (hypothesized as a consequence of an expression of fetal myelin antigen and/or antibody transfer between mother and fetus) followed by a complete spontaneous resolution. Congenital CIDP was also suspected in two siblings in the study by Silwal,

with later diagnostic revision to GBS (21). He also presented three children with an onset age between 2 and 3 years, and two of them were diagnosed with possible CIDP. Our study indicates 11 cases of CIDP onset at or younger than 4 years of age, with the earliest onset of symptoms at the age of 15 months, preceded by gastroenteritis. Almost all of them (10/11, 90.9%) met the clinical and electrophysiological childhood CIDP criteria by Nevo et al. (5) for definite CIDP.

All but two patients suffered from predominant gait disturbances; in 7/37 children, this symptom was very severe. The most common observed deficit was sensorimotor (32/37, 83.8 %); however, the pure motor variant was found in 5/37 patients (13.5%), and pure sensory involvement was seen in 1/37 patients (2.7%). The literature describes the pure motor variant more often in children groups than in adults, 4–10% (22). In our analysis, only one girl in the onset age group older than 13 years had the pure motor variant, but this variant was present in three patients with onset at age 4–13 years and one patient with onset age at younger than 4 years.

The most typical location for weakness in CIDP, as in the clinical criteria proposed by Nevo et al. (5), is generalized symmetric or proximal, but the distal variant is more common in children, 70% (17). In our analysis, 13/37 patients (35.1%) had distal weakness. Additional symptoms, including hand tremor and involuntary movements as described in the literature (14), were also observed in our analysis in 3/37 children (8.1%). Two patients (5.4%) exhibited hand tremor (one patient with onset age 4–13 years and one from the onset age group >13 years), and one patient with onset age at younger than 4 years had involuntary movements of the face and oromandibular region.

Previous reports by Silwal et al. (21), Costello et al. (23), and Riekhoff et al. (24) indicate cranial nerve involvement in childhood CIDP. Data from six children (16.2%) (Table 1) in our analysis confirm a possible involvement of third, trigeminal,

facial, vagal (bulbar), and sublingual nerves accompanied by chronic polyneuropathy. Involvement of cranial nerves is not typical for GBS only, physicians should be aware of its presence also in CIDP. Moreover, some authors highlight that eye signs, cranial nerve palsies, and bulbar disturbances in children with CIDP may be the only presenting symptom (24).

In our study, only two patients (5.4%) manifested with autonomic dysfunction; however, the retrospective character of our study may influence the small frequency of these symptoms. Dysautonomia is described in different studies on adults with CIDP with variable prevalence from 21 to 76% (25). In groups of children with CIDP, autonomic symptoms are not always described; however, in the study by Cabasson et al. (19) in a group of 31 patients, 20% of them have autonomic dysfunction.

Although clinically CIDP is described by symmetrical symptoms, the changes in NCS are more often asymmetric—in our group, in 30/37 patients (81.1%). This non-homogeneous pattern is observed in parameters such as difference of 10 m/s in motor conduction velocity between two corresponding nerves and non-homogeneous sensory involvement presented as AMNS. The mentioned parameters are included in the Childhood CIDP criteria as one of the supportive criteria by Nevo et al. (5) and are helpful in distinguishing the inflammatory origin of neuropathy from hereditary (26).

As previous studies have shown, NCS results, including possible axonal changes (no or very low amplitude), do not reflect neither the disease severity nor response to treatment (27, 28). Features of the inflammation of nerve roots seen in MRI are observed more often in adults, ~60%, than in children, 38% (3). In our analysis, most children did not undergo this examination because of lack of a cooperation or evident electrophysiological features, but the percentage of inflammation was higher than that described in the literature, 10/17 (58.8%).

Latest studies analyze the role of immunoglobulin G4 autoantibodies against nodal and paranodal proteins (NF155, NF140, NF186, contactin, CASPR) in CIDP pathogenesis (7, 8). Patients with these autoantibodies have more specific clinical presentation with possible sensory ataxia, tremor, and poor response to IVIg treatment. However, there may be significant improvement after treatment with RTX, a monoclonal anti-CD20 antibody that eliminates B cells (8). Most of the studies focus on adults, but there have also been reviews in children groups; De Simoni et al. (29) presented 5 seropositive patients among the group of 12 children (41.7%). In our group, we did not find any patient with changes suggestive of the aforementioned characteristics for these autoantibodies' presence.

The discussion about the best first-line treatment in childhood CIDP has been ongoing for many years (30). All treatment options have both proven effectiveness and disadvantages. In general, our findings are in agreement with those of other authors (31). The choice of IVIg as an initial therapy should be made especially among patients with acute or subacute onset or with cranial nerve involvement (similar clinical picture to GBS).

Based on data from the adult study, we chose preferably pulse IV methylprednisolone than daily oral prednisone due to the lower risk of adverse events (AEs) including mainly weight gain and cushingoid features.

Although IVIg usually resulted in a favorable response in 50–88% (5, 14, 19) more often, even in up to 80%, there is a risk of treatment dependency on IVIg as observed in the adult group with CIDP (32). In contrast, steroids were successfully withdrawn in 83%.

Additionally, IVIg and steroids differ with a quicker response to IVIg. The combined treatment with IVIg and steroids has shown good results both in the literature (33) and in our analysis. The proposed mechanism for this phenomenon is that IVIg suppresses the proinflammatory response causing the glucocorticoid resistance, therefore unblocking the effect of steroids (33).

Although some authors suggest the use of non-steroidal immunosuppressive agents in CIDP as controversial (18) and not proven enough to be efficacious (34–37), this treatment needs to be used in some therapy-resistant patients. Our experience indicated that AZA, MTX, and RTX could offer a chance for improvement in patients with persistent limb weakness previously treated with IVIG and steroids. Only a few studies regarded treatment of refractory CIDP. The immunosuppressive or biological therapy is usually added to or follows a previous conventional treatment. Kim et al. (38) reported 10 children refractory to the first-line treatment. In their monophasic group ($n = 6$), four patients were especially responsive to plasmapheresis [plasma exchange (PE)] vs. IVIg. In the polyphasic group, half of treatment-refractory patients received cyclosporine, resulting in a successful disease control. The author suggests that an early administration of plasmapheresis in a monophasic course and cyclosporine in a polyphasic course may be effective treatment options for refractory childhood CIDP. In our population, immunomodulatory agents were also added to maintain a longer remission and allow reducing the dosage of steroids (due to AEs) or IVIg (in case of IVIg shortages in the pharmacy market). The patient treated with RTX exhibited a great rapid improvement (mRS 4 reduced to 1); treatment with MTX also results in a progressive recovery. One patient during the entire observation period was additionally treated with PE (1/37, 2.7%); this patient deteriorated after 3 courses: he experienced a progression of global weakness, anisocoria, and bilateral ptosis. The PE treatment was interrupted, and IVIg infusions were performed with slow recovery and stabilization. No other significant AEs following AZA or MTX were observed. Our data are in accordance with the study by Kim et al. (38); although limited by the small size of the group, they provide a new option for treatment-resistant patients, including the administration of AZA, MTX, RTX, cyclosporine, and plasmapheresis to refractory patients. Thus, in order to implement these treatments, early referral to experienced neuromuscular centers may be crucial for the choice of an appropriate intervention to prevent irreversible axonal damage.

An optimal treatment for CIDP became also a leading question during the COVID-19 pandemic. Fifteen of our patients (15/37, 40.5%) are still on treatment, and we need to consider the best and safest treatment option for our CIDP-affected children. We maintained the IVIg therapy for the new and previously treated IVIg patients in our department. IVIg treatment is

not expected to increase the risk of COVID-19 or a severe disease (39). Those patients who are on a corticosteroid therapy should be treated with the lowest possible effective dose, in case of infection, and an additional stress dose should be considered. Therapy cannot be stopped abruptly for children on a chronic treatment.

Based on our results, childhood CIDP was confirmed to be similar to adulthood CIDP; however, it could be a more dynamic disorder with atypical symptoms due to the development of the autoimmune system. CIDP may occur in its typical form, but even ~50% of children can present an atypical variant including distal, pure motor, or sensory. Moreover, the symptoms of CIDP are similar to those of CMT and can lead to a misdiagnosis, especially in very young patients. Our data indicate that the prognosis of pediatric CIDP is good, with residual, mostly minor symptoms or a complete remission in the majority of patients as also observed in literature (31). Our observation of patients with a stable disability (demyelination coexisting with axonal changes) following the first improvement after treatment highlights the importance of an early diagnosis and correct treatment for CIDP.

Study Limitations

Because of the fact that the study is retrospective, there was limitation of availability to some additional tests, and none of our patients were tested for autoantibodies against the Ranvier node—consisting protein. We also did not perform a nerve ultrasound in any of our patients.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

REFERENCES

- Ouvrier R. Peripheral neuropathies in the young child. *Rev Neurol*. (2004) 160:1216–20. doi: 10.1016/S0035-3787(04)71171-6
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka E, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2008) 79:1040–3. doi: 10.1136/jnnp.2007.128132
- McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, Darras BT. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord*. (2013) 23:103–11. doi: 10.1016/j.nmd.2012.09.008
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. report of a joint task force of the European federation of neurological societies and the peripheral nerve society—first revision. *J Peripher Nerv Syst*. (2010) 15:185–95. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x
- Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria). Naarden, The Netherlands, December 8–10, 2000. *Neuromuscul Disord*. (2002) 12:195–200. doi: 10.1016/S0960-8966(01)00286-3
- Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an ad hoc subcommittee of the

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Bioethical Commission, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin. Written informed consent was obtained from the minor(s)' legal guardian/next of kin for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AK-P and AP-C: idea. AK-P, AP-C, and ML: physical examination and data analysis and research. AP-C and ML: writing the first version of the manuscript. DH-Z and KK: genetic exam. ML and AP-C: electrophysiological exam. MF and BO: physical examination and data analysis of children from other sites. AP-C, ML, DH-Z, BO, MF, ER and KK: correction. AK-P: final correction. ER: radiological evaluation. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

All authors declare that this study received funding from Kedrion. The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication. The study was also supported by grant Polish CIDP Registry.

ACKNOWLEDGMENTS

Department of Neurology is a member of European Reference Network of Rare Diseases: EURO-NMD.

- American Academy of Neurology AIDS task force. *Neurology*. (1991) 41:617–8. doi: 10.1212/WNL.41.5.617
- Lim JP, Devaux J, Yuki N. Peripheral nerve proteins as potential autoantigens in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Autoimmun Rev*. (2014) 13:1070–8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.005
- Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. (2019) 18:784–94. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9
- Shabo G, Pasmán JW, van Alfen N, Willemsen MA. The spectrum of polyneuropathies in childhood detected with electromyography. *Pediatr Neurol*. (2007) 36:393–6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.02.013
- 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) 46:910–3. doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::AID-ANA148>3.0.CO;2-2
- Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (1999) 66:677–80. doi: 10.1136/jnnp.66.5.677
- Nevo Y, Pestronk A, Kornberg A, Connolly A, Yee W, C, Iqbal I, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating

- neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology*. (1996) 47:98–102. doi: 10.1212/WNL.47.1.98
13. Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N, Haddad E, Vanasse M. Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy. *Pediatr Neurol*. (2007) 36:88–94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.012
 14. Ryan MM, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, Morgan G, Ouvrier RA. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord*. (2000) 10:398–406. doi: 10.1016/S0960-8966(00)00119-X
 15. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. (2010) 41:202–7. doi: 10.1002/mus.21480
 16. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA, Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre' syndrome. *Neurology*. (2010) 25:1680–86. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e07d14
 17. Hattori N, Ichimura M, Aoki S, Nagamatsu M, Yasuda T, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci*. (1998) 154:66–71. doi: 10.1016/S0022-510X(97)00216-5
 18. Harada Y, Herrmann DN, Logigian EL. Pediatric CIDP: Clinical features and response to treatment. *J Clin Neuromuscul Dis*. (2017) 19:57–65. doi: 10.1097/CND.0000000000000179
 19. Cabasson S, Tardieu M, Meunier A, Rouanet-Larriviere MF, Boulay C, Pedespan JM. Childhood CIDP: study of 31 patients and comparison between slow and rapid-onset groups. *Brain Dev*. (2015) 37:943–51. doi: 10.1016/j.braindev.2015.04.001
 20. Majumdera A, Hartley L, Manzur AY, King RHM, Orrell RW, Muntoni F. A case of severe congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with spontaneous remission. *Neuromuscul Disord*. (2004) 14:818–21. doi: 10.1016/j.nmd.2004.09.003
 21. Silwal A, Pitt M, Phadke R, Mankad K, Davison JE, Rossor A, et al. Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromuscul Disord*. (2018) 28:757–65. doi: 10.1016/j.nmd.2018.06.001
 22. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2015) 86:973–85. doi: 10.1136/jnnp-2014-309697
 23. Costello F, Lee AG, Afifi AK, Kelkar P, Kardon RH, White M. Childhood-onset chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with cranial nerve involvement. *J Child Neurol*. (2002) 17:819–23. doi: 10.1177/0883073802017011201
 24. Rieckhoff AG, Jadoul C, Mercelis R, Cras P, Ceulemans BP. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy—three cases and a review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. (2012) 16:315–31. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.003
 25. Figueroa JJ, Dyck PJ, Laughlin RS, Mercado JA, Massie R, Sandroni P, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. (2012) 78:702–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182494d66
 26. Potulska-Chromik A, Ryniewicz B, Aragon-Gawinska K, Kabzinska D, Seroka A, Lipowska M, et al. Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? *J Peripher Nerv Syst*. (2016) 21:22–6. doi: 10.1111/jns.12152
 27. Khoo A, Frasca J, Schultz D. Measuring disease activity and predicting response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Biomark Res*. (2019) 7:3. doi: 10.1186/s40364-019-0154-2
 28. Spina E, Topa A, Iodice R, Tozza S, Ruggiero L, Dubbioso R, et al. Early predictive factors of disability in CIDP. *J Neurol*. (2017) 264:1939–44. doi: 10.1007/s00415-017-8578-9
 29. De Simoni D, Ricken G, Winklehner M, Konecny I, Karenfort M, Hustedt U, et al. Antibodies to nodal/paranodal proteins in paediatric immune-mediated neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. (2020) 7:e763. doi: 10.1212/NXL0000000000000763
 30. Sładky JT. What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin? *Muscle Nerve*. (2008) 38:1638–43. doi: 10.1002/mus.21058
 31. Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve*. (1997) 20:1569–75. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1569::AID-MUS128>3.0.CO;2-W
 32. Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, Maisonneuve T, Lenglet T, Fournier E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2014) 85:901–6. doi: 10.1136/jnnp-2013-306105
 33. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. *Autoimmune Dis*. (2014) 2014:201657. doi: 10.1155/2014/201657
 34. Dalakas MC, Engel WK. Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Neurol*. (1981) 9(Suppl):134–45. doi: 10.1002/ana.410090719
 35. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. (1985) 35:1173–6. doi: 10.1212/WNL.35.8.1173
 36. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain*. (1987) 110:1617–30. doi: 10.1093/brain/110.6.1617
 37. Kyllerman M, Risberg K, Beckung E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: follow-up investigation and results of prednisone-azathioprine treatment. *Eur J Paediatr Neurol*. (1999) 3:209–15. doi: 10.1016/S1090-3798(99)90083-1
 38. Kim W, Shim YK, Choi SA, Kim SY, Kim H, Lim BC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: plasmapheresis or cyclosporine can be good treatment options in refractory cases. *Neuromuscul Disord*. (2019) 29:684–92. doi: 10.1016/j.nmd.2019.06.010
 39. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. (2020) 94:959–69. doi: 10.1212/WNL.00000000000009566

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Lukawska, Potulska-Chromik, Lipowska, Hoffman-Zacharska, Olchowik, Figlerowicz, Kanabus, Rasiak and Kosterka-Pruszczak. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Difficulties of CIDP Diagnosis

Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik* and Anna Kostera-Pruszczyk

Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Poland, ERN EURO-NMD

*Corresponding author: Anna Potulska-Chromik, Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Poland.

To Cite This Article: Małgorzata Łukawska, Anna Potulska-Chromik, Anna Kostera-Pruszczyk, Difficulties of CIDP Diagnosis. *Am J Biomed Sci & Res.* 2021 - 11(4). *AJBSR.MS.ID.001653*. DOI: 10.34297/AJBSR.2021.11.001653.

Received: December 12, 2020; Published: January 15, 2021

Abbreviations: CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; NCS: Nerve Conduction Study; CSF: Cerebrospinal Fluid; GBS: Guillain-Barré syndrome; HNPP: Hereditary Neuropathy with Pressure Palsies; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; IVIg: Intravenous Immunoglobulin; DADS: Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy; MADSAM: Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Introduction

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune neuropathy characterized by weakness and/or sensory symptoms developing over more than 8 weeks and hypo or areflexia. It is worth emphasizing that CIDP is the most common treatable neuropathy in the world [1]. It is important to include it in the differential diagnosis, as some studies suggest that CIDP is misdiagnosed in up to 47% of patients [2]. The reason of this phenomenon is multifactorial, from diverse clinical presentation, especially misleading in atypical variants, through electrodiagnostic pitfalls to objective estimation of the treatment response. In this article we discuss the difficulties of diagnosis CIDP with particular emphasis on atypical variants.

CIDP Epidemiology and Diagnostic Criteria

The prevalence of CIDP is 0.46 - 1.83 persons per 100.000 [3,4]. The disease occurs in all age groups, but the incidence increases with age, peaking in middle-aged people and is slightly more common in men [4]. In most cases symptoms progress over 2 months, however, in about 18% of patients the development of symptoms can be acute, mimicking Guillain-Barre syndrome (less than 4 weeks) or subacute (4-8 weeks) [5]. CIDP as an autoimmune disease can be preceded by an infection, mostly respiratory tract infection or gastroenteritis [6].

The typical clinical presentation is progressive, recurrent or stepwise symmetrical proximal and distal weakness with

sensory symptoms in all extremities, in some cases additional cranial nerves involvement can also occur [7]. The course of the disease in younger patients is often relapsing-remitting, whereas in the elderly it is chronic progressive [8]. Nerve conduction study (NCS) demonstrates demyelinating changes: slowing of conduction velocity, prolongation of distal latency, prolongation or absence of F-wave, partial motor conduction block, abnormal temporal dispersion and prolongation of distal CMAP duration [7]. Supportive criteria include the cytoalbuminologic dissociation in the cerebrospinal fluid (CSF) elevated protein level without pleocytosis (leucocyte count <10/mm³), gadolinium enhancement and/or hypertrophy of nerve roots or plexuses in imaging studies (MRI or ultrasound). Objective improvement to immunomodulatory treatment is also an important clinical feature of CIDP [7].

The sural biopsy is no longer recommended in a routine diagnosis. Differential diagnosis includes Guillain-Barré syndrome (GBS), multifocal motor neuropathy (MMN), hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP), hereditary sensorimotor polyneuropathies, especially Charcot-Marie Tooth disease (CMT), neuropathy associated with diabetes mellitus or vasculitis [5]. Based on the clinical and electrophysiological criteria CIDP diagnosis can be definite, possible or probable [7]. The first-line treatment are intravenous immunoglobulin (IVIg) or corticosteroids [7]. If the response to treatment is absent or incomplete the other therapy is started, in the next step immunosuppressive or immunomodulatory



drugs are added [7]. The prognosis is rather good, however, most of the patients require long term treatment [7].

Atypical Variants of CIDP – Clinical Criteria Pitfalls

As mentioned in the Background an atypical presentation can be misleading and cause delay in the diagnosis. Initially 31-48% of patients present with an atypical CIDP, but over time most of them develops the typical clinical features, leaving only 18% patients with an atypical CIDP variant in the long-term follow-up [9]. The criteria for atypical CIDP has changed throughout the years [10]. Current EFNS/PNS criteria [7] distinguish the following atypical variants:

1. Predominantly distal

Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS)

2. Asymmetric

Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM, Lewis-Sumner syndrome)

3. Focal

4. Pure motor

5. Pure sensory

6. Chronic immune sensory polyradiculopathy.

Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy (DADS)

DADS is characterized by distal involvement of motor and sensory symptoms in the lower limbs, later symptoms may occur in the upper limbs. Exclusion criteria include proximal distribution of symptoms, pure motor variants, initial symptoms in the upper limbs and cranial nerves involvement [10].

Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy (MADSAM; Lewis-Sumner Syndrome)

In the MADSAM symptoms are multifocal, asymmetric, sensory loss is distal, while weakness usually affects upper more often than lower limbs, and is asymmetric [7]. Cranial nerves palsy has been described in MADSAM. Ataxia, cramps or autonomic dysfunction can also coexist [10].

Focal CIDP

Focal CIDP affects motor and sensory fibers of one limbs' nerves, in the plexus or more peripherally [7]. In Table 1 there are summarized most characteristic information regarding atypical variants of CIDP and the most common mimics [5].

Table 1: Atypical variants of CIDP.

Atypical Variant of CIDT	Frequency	Red Flags	Main Differential Diagnosis
DADS	2-10%	Symptoms are distally, firstly in the lower limbs, in the upper limbs after >1 year	IgM MGUS with MAG antibodies, Diabetes Mellitus
MADSAM	8-15%	Multifocal motorsensory distribution, NCS: Persistent or probable CB	MMN, HNPP, Vasculitis, Neuralgic, Amyotrophy, SHA
Focal	1%	Sensorimotor Symptoms in one limb	MMN, HNPP, Vasculitis, Neuralgic, Amyotrophy, SHA
Pure Sensory	4-35%	No motor involvement, No autonomic dysfunction	Paraneoplastic Neuopathies, Connective Tissue Disease
CISP	4-35%	Only sensory symptoms, No changes in NCS, At least 2 of 3 Abnormal SSEP, Contrast enhancement and/ or hypertrophy of nerve roots or plexus, Cytoalbuminologic dissociation in CSF	Paraneoplastic Neuopathies, Connective Tissue Disease
Pure Motor	4-10%	Only motor symptoms, No autonomic dysfunction	Guillain Barre Syndrome, Motor Neuron

Note: CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; DADS: Distal Acquired Demyelinating Symmetric Neuropathy; MADSAM: Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor Neuropathy; NCV: Nerve Conduction Study; CB: Conduction Block; MMN: Multifocal Motor Neuropathy; HNPP-Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies; IgM-Immunoglobulin M; MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance; MAG: Myelin-Associated Glycoprotein; SMA: Spinal Muscular Atrophy; CISP: Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy; SSEP: Somatosensory Evoked Potential; CSF: Cerebrospinal Fluid.

Pure Sensory

The exclusion criteria in this variant are any motor involvement, both clinical and electrophysiological, and autonomic dysfunction. Sensory dysfunction may present not only as paresthesia but also as ataxia and may localize in the face area [10].

Chronic Immune Sensory Polyradiculopathy (CISP)

CISP is characterized by clinical pure sensory involvement with no changes in NCS neither in motor fibres nor sensory but with at least two out of three abnormalities in additional studies (magnetic resonance imaging, somatosensory evoked potential, cytoalbuminologic dissociation in CSF) [10].

Pure Motor

This variant includes only motor symptoms and may involve cranial nerves but sensory disturbances or dysautonomia are never present [10].

Electrodiagnostic and Supplementary Criteria Pitfalls

One of the most important steps to an accurate diagnosis of CIDP is examining a sufficient number of peripheral nerves - according to the EFNS recommendations at least 4 nerves (median, ulnar, peroneal and tibial) or more, if the diagnostic criteria are not met [7]. Study by Rajabally et al. [11] has proved that assessing 5-8 nerves is associated with almost 100% diagnostic sensitivity. Still, in cases where only the proximal nerves' segments, within the plexus or spinal roots are involved, these changes may not be confirmed in a routine NCS [9]. Other tests such as the CSF parameters can aid the diagnosis, but eg. protein concentration in CSF may be influenced by factors such as age, comorbid conditions including spinal stenosis or diabetes mellitus [9]. In the patients with diabetes mellitus a score created with the combination of clinical and laboratory features has been developed to aid CIDP diagnosis [12].

The response to immunomodulating treatment should be objectively confirmed with appropriate scales e.g. INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Disability Score), functional tests such as Medical Research Council scale for measuring muscle strength, grip strength testing, 6 minute walking tests [9]. Relying only on the patient's impression may often be misleading [9].

Summary

To sum up the typical CIDP should not cause diagnostic difficulties with the appropriate work-up. Diagnosis of atypical variants may be misleading. It is important to remember about the diverse clinical and electrophysiological presentation as well as results from ancillary tests. The incorrect diagnosis is associated with the lack of treatment or the unnecessary, costly and potentially harmful therapy.

References

1. Mathey EK, Park SB, Hughes RA, John D Pollard, Patricia J Armati, et al. (2015) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(9): 973-985.
2. Allen JA, Lewis RA (2015) CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 85(6): 498-504.
3. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, PP Choudhary, RA Hughes, et al. (2008) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(5): 677-680.
4. Iijima M, Koike H, Hattori N, A Yamakoshi, M Katsuno, et al. (2009) Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(9): 1040-1043.
5. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh P, David R Cornblath, Pieter A van Doorn, et al. (2019) Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 18(8): 784-794.
6. Peltier AC, Donofrio PD (2012) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 32(3):187-195.
7. PYK Van den Bergh, RDM Hadden, P Bouche, DR Cornblath, A Hahn (2010) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 17(3):356-363.
8. Hattori N, Misu K, Koike H, et al. (2001) Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 184(1): 57-63.
9. Allen JA (2020) The Misdiagnosis of CIDP: A Review. *Neurol Ther* 9(1): 43-54.
10. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Raffaella Fazio, Chiara Briani, et al (2019) Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(2): 125-132.
11. Rajabally YA, Adams D, Latour P, Shahram Attarian (2016) Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(10): 1051-1060.
12. Lotan I, Hellman MA, Steiner I (2015) Diagnostic criteria of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand* 132(4): 278-283.

Podsumowanie i wnioski

Praca poświęcona leczeniu CIDP u dzieci przedstawia standardowo stosowane terapie z uwzględnieniem opisu przypadku 4-letniej dziewczynki. Prezentowana pacjentka miała ciężki, nawrotowy przebieg CIDP. Na jej przykładzie omówiono możliwości intensyfikacji leczenia - w tym przypadku, choć odpowiedź na IVIg była bardzo dobra, korzystny efekt utrzymywał się początkowo krócej niż 3 tygodnie, nawet mimo dołączenia doustnych leków immunosupresyjnych. Pokazano, że niekiedy konieczna jest wieloletnia terapia skojarzona, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego. Wskazano, że u niektórych pacjentów podtrzymująca dawka IVIg musi być wyższa niż standardowo stosowana, zaś jej redukcja powinna być prowadzona stopniowo z zachowaniem stałego odstępu czasu między kolejnymi wlewami.

W pracy oryginalnej przedstawiono retrospektywną analizę objawów klinicznych, nieprawidłowości elektrofizjologicznych, sposobów leczenia i rokowanie u 37 dzieci w wieku 3,5–17 lat z ostatecznym rozpoznaniem CIDP (18 dziewcząt, 19 chłopców). Pacjentów podzielono na 3 podgrupy wiekowe tj. 0–4 lat, 4–13 lat i 13–18 lat. Szczegółowo oceniano dynamikę procesu, czynniki wyzwalające proces zapalny, czas od pierwszych objawów do postawienia właściwej diagnozy. Okres obserwacji wynosił od 10 do 222 miesięcy.

CIDP jako choroba autoimmunologiczna może być poprzedzona infekcją – w prezentowanej grupie czynniki wyzwalające udało się ustalić u 7/37 pacjentów (18,9%), najczęściej były to infekcje przewodu pokarmowego bądź układu oddechowego - u 4/37 chorych (10,8%).

W postaci klasycznej objawy rozwijają się dłużej niż 8 tygodni – w przedstawionej grupie u 30/37 chorych (81,1%), natomiast 4/37 pacjentów (10,8%) miało przebieg ostry (<4 tygodni), a 2/37 pacjentów (5,4%) przebieg podostry (4-8 tygodni). Bardziej dynamiczny postęp choroby był częściej obserwowany u młodszych dzieci (<4 lat i w wieku 4-13 lat).

Typowy przebieg choroby obserwowano u 18/37 (48,6%) pacjentów, u pozostałych chorych stwierdzano warianty atypowe: dystalny – u 12/37 dzieci (32,4%), czysto motoryczny u 5/37 pacjentów (13,5%), a jeden pacjent miał wariant czysto sensoryczny (1/37, 2,7%). Warto zaznaczyć, że wariant dystalny opisywany w grupach dorosłych charakteryzuje się dominującymi zaburzeniami czucia, ale występuje też osłabienie siły mięśniowej z przewagą w kończynach dolnych [3,11]. W przedstawionej grupie dziecięcej wariant dystalny objawiał się przede wszystkim pod postacią niedowładów, częściej w obrębie kończyn dolnych, zaburzenia czucia były znacznie rzadziej stwierdzane.

W pracy Hattori i in. [13] opisano 10 dzieci chorujących na CIDP, z których u 7 dominowało zajęcie dystalnych części kończyn, głównie pod postacią osłabienia siły mięśniowej bądź z towarzyszącymi objawami czuciowymi. Ponadto w przedstawionej grupie 3/37 chorych (8,1%) miało dodatkowe towarzyszące objawy, w tym mimowolne ruchy mięśni twarzy (1/37, 2,7%) lub drżenie rąk (2/37, 5,4%).

U wszystkich pacjentów wykonywano badanie ENG. Kryteria elektrofizjologiczne dziecięcej postaci CIDP opublikowane w 2002 r. przez Nevo i wsp. [10] zostały spełnione u 26/37 (70,3%) pacjentów, a 7/37 (18,9%) pacjentów spełniało kryteria możliwego CIDP. Cechy niehomogenego zajęcia włókien nerwowych uwzględnione w kryteriach dziecięcej postaci CIDP opracowanych przez Nevo i wsp. [10] stwierdzano odpowiednio: różnicę szybkości przewodzenia co najmniej 10 m/s między nerwami kończyn, dolnej i górnej, po tej samej stronie u 30/37 (81,1%), natomiast AMNS u 4/37 (10,8%) i ASNM również u 4/37 (10,8%). Aktualne wówczas kryteria CIDP EFNS/PNS z 2010 roku zaproponowane głównie dla pacjentów dorosłych [12] zostały spełnione u 35/37 pacjentów (94,6%).

Przebieg kliniczny był porównywalny między grupami wiekowymi. U większości dzieci (26/37, 70,3%) maksymalny wynik w zmodyfikowanej Skali Rankina (*the Modified Rankin Scale*, mRS) podczas całej obserwacji wyniósł 3, jednak sześciu pacjentów (16,2%) nie było w stanie samodzielnie chodzić. Żaden z pacjentów nie uzyskał 5 w skali mRS. Szczytowy mRS był wyższy u dzieci w wieku 4–13 lat w porównaniu z pacjentami powyżej 13 lat ($p = 0,025$). W przypadku innych zmiennych różnice nie były istotne statystycznie, jednak łączna liczba 37 pacjentów nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej.

W trakcie całej obserwacji leczonych IVIg było 23/37 chorych (62,2%), monoterapię GKS stosowano u 22/37 pacjentów (59,5%), natomiast terapię łączoną IVIg i GKS otrzymywało 6/37 (16,2%). U 12/37 pacjentów (32,4%) konieczne było zastosowanie leków immunosupresyjnych, w tym azatiopryny, ale także metotreksatu i rytuksymabu. Jeden pacjent był leczony zabiegami plazmaferezy. Całkowitą remisję uzyskano u 19/37 pacjentów (51,4%), remisję z objawami resztkowymi lub minimalnym deficytem zaobserwowano u 4/37 pacjentów (10,8%), natomiast 14/37 pacjentów (37,8%) w trakcie analizy kontynuowało leczenie ze stopniową poprawą.

W pracy poglądowej przedstawiono trudności diagnostyczne spotykane w przypadku CIDP, omówiono wieloczynnikową przyczynę tego zjawiska, w tym zróżnicowany obraz kliniczny, szczególnie wprowadzający w błąd w nietypowych wariantach, pułapki elektrodiagnostyczne oraz obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Wnioski

1. Obraz kliniczny i przebieg CIDP w dzieciństwie jest dość podobny do CIDP w wieku dorosłym, jednak u młodszych pacjentów choroba ta ma charakter bardziej dynamiczny i może częściej współwystępować z nietypowymi objawami klinicznymi. Dodatkowo u dzieci częściej niż u dorosłych, nawet u około 50%, zdarzają się warianty atypowe choroby, w tym, jak w przedstawionej grupie: najczęściej wariant dystalny, rzadszy wariant czysto ruchowy czy najrzadszy czysto czuciowy.
2. Uwzględnione w kryteriach elektrofizjologicznych dziecięcej postaci CIDP opracowanych przez Nevo i wsp. w 2002 roku [10] parametry niehomogenego zajęcia nerwów obwodowych, pomocne w różnicowaniu polineuropatii zapalnych od genetycznie uwarunkowanych, znajdują szczególnie duże zastosowanie u dzieci, gdyż ta grupa pacjentów jest najbardziej narażona na pomyłkę diagnostyczną – znaczna część polineuropatii dziedzicznych rozpoczyna się w dzieciństwie.
3. Oprócz neuropatii genetycznie uwarunkowanych, w przypadkach CIDP o ostrym bądź podostrym przebiegu, częstszych u dzieci niż u dorosłych, należy brać pod uwagę GBS.
4. U dzieci chorujących na CIDP leczenie IVIg jest aktualnie najczęściej wybieraną terapią pierwszego rzutu z szybką poprawą po każdorazowym wlewie, obserwowaną u zdecydowanej większości chorych. U niektórych pacjentów, jak w prezentowanym przypadku, podtrzymujące dawki IVIg muszą być wyższe niż standardowe, zaś redukcję dawek należy prowadzić stopniowo zachowując stałe odstępy czasu między kolejnymi wlewami. W przypadkach o ciężkim przebiegu konieczna jest wieloletnia terapia skojarzona, która pozwala na uzyskanie bardzo dobrego stabilnego stanu neurologicznego. Zarówno dane z pracy oryginalnej, jak i przedstawionego przypadku wskazują, że rokowanie w pediatrycznym CIDP jest dobre, z resztkowymi, przeważnie niewielkimi, objawami lub całkowitą remisją u większości pacjentów, co również przedstawiano w mniejszych grupach w piśmiennictwie. Podsumowując, należy podkreślić, że wczesna diagnoza i właściwa terapia są kluczowym postępowaniem poprawiającym jakość życia pacjentów.



**Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym**

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61

02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl

www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 10 grudnia 2018 r

AKBE/ 245 / 2018

Lek. Małgorzata Łukowska
Klinika Neurologii
ul. Banacha 1a,
02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 10 grudnia 2018r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. „Szerokie spektrum obrazu klinicznego przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.” Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Oświadczenia współautorów

dr hab. Anna Polulska - Czerwka
(imię i nazwisko)

14.11.2022
(miejsowość, data)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.” opublikowanej w Neurologii Dziecięcej oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przegląd piśmiennictwa, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Lukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Lukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Białystok, 10.11.2022
(miejsce, data)

Krzysztof Sendrowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.” opublikowanej w Neurologii Dziecięcej oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: badanie pacjentów, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7,5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Krzysztof Sendrowski
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Białystok, 9.11.2022
(miejsowość, data)

Beata Olszowiek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.” opublikowanej w Neurologii Dziecięcej oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: badanie pacjentów, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7,5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med. Beata Olszowiek
specjalista rehabilitacji (medycyna)
i neurologii dziecięcej
1584105

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.22
(miejsowość, data)

Anna Kostera-Pruszyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Leczenie przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej u dzieci.” opublikowanej w Neurologii Dziecięcej oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu projektu badania, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Lukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 65 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Lukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Kostera-Pruszyk
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 14.11.2022
(miejsowość, data)

Anna Pokulska-Cernomiak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu projektu badania, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 57,5 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr hab. med.
Anna Pokulska-Cernomiak
specjalista neurologii
specjalista neurologii dziecięcej

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14.11.2022
(miejsowość, data)

MARIA LIPOWSKA
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w Frontiers in Neurology oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: badanie pacjentów, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Małgorzaty Lukawskiej w powstanie publikacji określam jako 57,5 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Lukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 18.11.2022

(miejsowość, data)

Dorota Hoffmann-Podczerwko

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza badań genetycznych, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 57,5 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Białystok, 9.11.2012
(miejsowość, data)

Beata Olchowik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: badanie pacjenta, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2,5 %.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 57,5 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med. Beata Olchowik
specjalista rehabilitacji medycznej
i neurologii dziecięcej
1444105

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Poznań, 10.11.2022
(miejsowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Figlerowicz

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: badanie pacjenta, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 57,5 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wroclaw, 14.11.22r.
(miejsowość, data)

Karolina Karwalec
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza badań genetycznych, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2,5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 57,5 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Karwalec
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 14.11.2022
(miejsowość, data)

Łdyła Rosiak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w Frontiers in Neurology oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza badań obrazowych, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określiam jako 2,5%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określiam jako 57,5 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Łdyła Rosiak
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 14.11.22

(miejsowość, data)

Anna Kostera-Pruszczyk

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience.” opublikowanej w *Frontiers in Neurology* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu projektu badania, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstanie publikacji określam jako 57,5 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt badania, analiza wyników badań klinicznych i elektrofizjologicznych, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Kostera-Pruszczyk

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wrona 14.11.2022
(miejsowość, data)

dr hab. Anna Pokulska - Anonik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Difficulties of CIDP Diagnosis.” opublikowanej w American Journal of Biomedical Science & Research oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu projektu badania, przegląd piśmiennictwa, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 14. 11. 22

.....
(miejsowość, data)

Anna Kostera-Pruszczyk
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Difficulties of CIDP Diagnosis.” opublikowanej w American Journal of Biomedical Science & Research oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: udział w tworzeniu projektu badania, nadzór merytoryczny podczas prowadzonych badań, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Małgorzaty Łukawskiej w powstawanie publikacji określam jako 80 %.

.....
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: udział w koordynacji pracy, projekt pracy, przegląd piśmiennictwa, zredagowanie manuskryptu, podsumowanie uzyskanych wyników i ustalenie wniosków wynikających z badania.

.....
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Łukawskiej.

.....
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Kostera-Pruszczyk
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

BIBLIOGRAFIA

1. Abozaid GM, Kerr K, McKnight A, et al: Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2022;12:e062126. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062126.
2. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 973–985.
3. Van den Bergh et al.: European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;1–27.
4. Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *British Medical Journal* 2008;79(9):1040.
5. Lunn M.P., Manji H., Choudhary P.P., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 677–680.
6. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P., et al.: Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999; 46: 910–913.
7. Ouvrier R.: Peripheral neuropathies in the young child. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 1216–1220.
8. McMillan H.J., Kang P.B., Jones H.R., et al.: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 103–111.
9. Desai J., Ramos-Platt L., Mitchell W.G.: Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 327–330.
10. Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8-10, 2000. *Neuromuscul Disord* 2002;12: 195-200.
11. Pietro Emiliano Doneddu et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:125-132.

12. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-95.

13. Hattori N, Ichimura M, Aoki S, Nagamatsu M, Yasuda T, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci.* (1998)154:66–71. doi: 10.1016/S0022-510X(97)00216-5.