



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória
Crónica
Revisão Bibliográfica**

Fátima Raquel Monteiro Alves da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, abril de 2015

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez, pelas sugestões, apoio incansável, incentivo constante, paciência e disponibilidade.

À Doutora Rosa Saraiva e à Doutora Márcia Ascensão, da Biblioteca e Serviço de Documentação do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela preciosa ajuda na pesquisa bibliográfica e pela disponibilização de artigos científicos aparentemente inacessíveis.

A todos os elementos da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, com especial carinho pelos meus colegas de curso, pelo magnífico contributo para a minha formação profissional e pessoal ao longo destes seis anos de curso.

A todos os meus amigos, pela paciência, apoio e auxílio em todos os momentos em que parecia não haver luz ao fundo do túnel, particularmente à Margarida, à Mélina, à Rita e ao Rui.

À minha mãe, ao meu irmão e ao meu padrinho, pelo exemplo que são e por sempre acreditarem na minha capacidade de alcançar os meus objetivos.

Resumo

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica é uma neuropatia adquirida do sistema nervoso periférico.

A incidência e a prevalência da patologia são baixas. Esta surge mais frequentemente em adultos e apresenta uma ligeira predileção pelo sexo masculino.

A sua etiologia encontra-se pouco esclarecida, estando descritas inúmeras teorias acerca da origem dos mecanismos imunes, que cursam com envolvimento dos linfócitos B e T e culminam em desmielinização nervosa e resposta celular inflamatória.

As manifestações clínicas caracterizam-se por fraqueza simétrica dos músculos proximais e distais, associada a comprometimento sensorial, num período igual ou superior a oito semanas. Poderá encontrar-se diminuição ou ausência dos reflexos tendinosos profundos e, raramente, envolvimento dos nervos cranianos. Encontram-se descritas diversas variantes clínicas da doença.

O diagnóstico da patologia baseia-se na avaliação clínica do paciente e na realização de exames eletrofisiológicos, que revelam alterações na velocidade de condução nervosa, resultados compatíveis com áreas de desmielinização. A análise do líquido cefalorraquidiano encontra-se alterada, com aumento da concentração de proteínas.

O tratamento de primeira linha envolve a administração de imunoglobulina intravenosa, de corticóides ou a realização de plasmafereze. No caso dos doentes refratários a estas terapias, é possível obter algum benefício no uso de fármacos imunossupressores; porém, a sua efetividade ainda permanece em estudo.

Apesar de constituir uma realidade clínica rara, a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica é uma neuropatia tratável e com bom prognóstico. No entanto, esta está frequentemente associada a dificuldades no seu tratamento, o que justifica a pertinência na realização de uma revisão bibliográfica acerca deste tema.

Os objetivos desta monografia cursam com a realização de uma revisão do estado da arte da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, nomeadamente ao nível da sua epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e critérios de diagnóstico, assim como a sistematização das abordagens terapêuticas disponíveis.

A metodologia utilizada para a realização desta monografia baseia-se numa revisão bibliográfica exaustiva da informação mais atual existente sobre o tema polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica nas bases de dados *Pubmed*, *B-on*, o motor de busca *Google Académico* e em livros de referência da área da neurologia. A pesquisa foi realizada com os critérios de seleção linguísticos português, inglês e espanhol e os critérios de seleção temporais datados dos últimos 10 anos. Os termos-chave de pesquisa utilizados foram “chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” e “CIDP”, combinados com os termos “epidemiology”, “etiology”, “physiopathology”, “clinical findings”, “diagnostic criteria”, “treatment”.

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica é uma das escassas neuropatias farmacologicamente tratáveis e, por isso, é crucial não estagnar o conhecimento acerca desta patologia. Assim, é essencial investir na investigação de marcadores de diagnóstico da doença, em escalas adequadas para a avaliação da incapacidade dos pacientes e no desenvolvimento de novas opções terapêuticas seguras e eficazes.

Palavras-Chave:

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica; Sistema Nervoso Periférico; Desmielinização Nervosa; Estudos de Condução Nervosa; Imunoglobulina Intravenosa.

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is an acquired neuropathy of the peripheral nervous system.

Disease's incidence and prevalence are low. This affects adults more often and has a slight predominance on the male sex.

Etiology is poorly understood and several theories are described about the origin of immune mechanisms that occur with involvement of B and T lymphocytes and culminate in nervous demyelination and inflammatory cell response.

Clinical manifestations are characterized by symmetric weakness of the proximal and distal muscles, associated with sensory impairment, in a period not less than eight weeks. Decreased or absent deep tendon reflexes may occur and, rarely, there is the involvement of the cranial nerves. Several clinical variants of the disease are described.

The diagnosis of the disease is based on patient's clinical evaluation and on conducting electrophysiological tests, which show changes in nerve conduction velocity, consistent findings with areas of demyelination. The analysis of cerebrospinal fluid is altered with increasing protein concentration.

The first-line treatment involves administration of intravenous immunoglobulin, steroids or implementation of plasma exchange. In the case of refractory patients to these therapies, it is possible to get some benefit from the use of immunosuppressive drugs; however, its effectiveness is still being studied.

Although this is a rare clinical reality with a good prognosis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is the most treatable neuropathy. Nevertheless, it is often associated with difficulties in its treatment, which justifies the relevance in carrying out a literature review on the subject.

The aims of this monograph are to review the state of the art of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, especially in terms of epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical presentation and diagnostic criteria, as well as the systematization of therapeutic approaches available.

The methodology used for the elaboration of this monograph is based on an exhaustive literature review of the most up-to-date information available on the topic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in *Pubmed*, *B-on*, the search engine *Google Scholar* and in the neurology's reference books. The search was under Portuguese, English and Spanish language selection criteria and temporal selection criteria dated within the last 10 years. The key search terms used were "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy" and "CIDP", combined with the terms "epidemiology", "etiology", "physiopathology", "clinical findings", "diagnostic criteria", "treatment".

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is one of the few pharmacologically treatable neuropathies and, therefore, it is crucial not to neglect the

knowledge of this condition. Thus, it is essential to invest in research on disease's diagnostic markers, on appropriate scale for assessing the inability of the patients and on the development of safe and effective new treatment options.

Keywords:

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; Peripheral Nervous System; Nervous Demyelination; Nerve Conduction Studies; Intravenous Immunoglobulin.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras-Chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	vi
Índice	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrônimos.....	x
Introdução.....	1
Materiais e Métodos	2
Capítulo 1. Introdução ao Sistema Nervoso Periférico	3
Capítulo 2. Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica	4
2.1. Contextualização Histórica e Definição	4
2.2. Epidemiologia	4
2.3. Etiologia e Fisiopatologia.....	5
2.3.1. Patologias Associadas	7
2.4. Classificação	8
2.5. Manifestações Clínicas	9
2.6. Avaliação Laboratorial, Imagiológica e Testes Eletrofisiológicos.....	11
2.7. Critérios de Diagnóstico	18
2.8. Tratamento	22
2.8.1. Tratamento de Suporte.....	22
2.8.2. Tratamento de Primeira Linha	23
2.8.2.1. Imunoglobulina Intravenosa	23
2.8.2.2. Plasmaferese.....	25
2.8.2.3. Corticoterapia	27
2.8.3. Tratamento de Segunda Linha	28
2.8.3.1. Agentes Imunossuppressores e Imunomoduladores.....	29
2.8.3.2. Transplante Autólogo de Células Estaminais Hematopoiéticas	32
2.9. Prognóstico.....	32
Conclusões Finais e Perspetivas Futuras	35
Referências Bibliográficas	37

Lista de Figuras

Figura 1 Corte transversal do nervo sural de um paciente com PDIC.....	14
Figura 2 RMN coronal ponderada em T2 do plexo braquial de um paciente com PDIC	15
Figura 3 Ecografia do nervo mediano ao nível do antebraço num paciente saudável (A e B) e num paciente com PDIC (C e D)	16
Figura 4 Visão global do score ecográfico <i>Bochum</i> para distinguir PDIC de PDIA.....	17

Lista de Tabelas

Tabela 1 Manifestações clínicas da PDIC atípica	9
Tabela 2 Exames indicados na investigação do diagnóstico de PDIC	11
Tabela 3 Avaliação laboratorial, imagiológica e testes eletrofisiológicos da PDIC atípica	18
Tabela 4 Critérios clínicos de diagnóstico da PDIC da EFNS/PNS.....	19
Tabela 5 Critérios eletrofisiológicos da PDIC da EFNS/PNS	20
Tabela 6 Critérios de suporte do diagnóstico de PDIC da EFNS/PNS.....	21
Tabela 7 Categorias de diagnóstico da PDIC da EFNS/PNS	21
Tabela 8 Agentes imunossupressores e imunomoduladores do tratamento de segunda linha da PDIC	29

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
All	Agentes Imunossupressores e Imunomoduladores
anti-MAG	<i>antibodies against Myelin Associated Glycoprotein</i> anticorpos contra Glicoproteínas Associadas à Mielina
ARN	Ácido Ribonucleico
BAFF	<i>B-cell Activating Factor</i> Fator Ativador de Células B
BAFF-R	<i>B-cell Activating Factor Receptor</i> Recetor do Fator Ativador de Células B
CASPR1	<i>Contactin Associated Protein-1</i> Proteína Associada à Contactina-1
CMAP	<i>Compound Muscle Action Potential</i> Potencial de Ação Muscular Composto
EFNS/PNS	<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>
g	grama
g/Kg	grama por quilograma
g/L	grama por litro
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> Antigénio Leucocitário Humano
IFN- α	<i>Interferon-alfa</i> Interferão-alfa
IFN-B	<i>Interferon-beta</i> Interferão-beta
IFN- γ	<i>Interferon-gamma</i> Interferão-gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgIV	Imunoglobulina Intravenosa
IgM	Imunoglobulina M
IgSC	Imunoglobulina Subcutânea
IL-2	Interleucina-2
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
mg	miligrama
ms	milissegundo
NK	<i>Natural Killer</i>

PDIA	Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda
PDIC	Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica
PDIS	Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Subaguda
POEMS	<i>Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes</i> Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Proteína monoclonal, Alterações cutâneas
PO	Proteína zero
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SEPs	<i>Somatosensory Evoked Potentials</i> Potenciais Evocados Somatossensoriais
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNAPs	<i>Sensory Nerve Action Potentials</i> Potenciais de Ação Nervosos Sensoriais
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TAG-1	<i>Transiente Axonal Glycoprotein-1</i> Glicoproteína Axonal Transitória-1
TC	Tomografia Computorizada
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> Fator de Necrose Tumoral-alfa
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é uma patologia adquirida do sistema nervoso periférico (SNP), cujas manifestações clínicas prolongam-se para além de 8 semanas. (1) A incidência desta neuropatia é baixa, tal como a sua prevalência. (2) A maioria dos casos ocorre em adultos, sendo os homens ligeiramente mais afetados do que as mulheres. (1)

A etiologia é desconhecida; porém, prováveis mecanismos patogénicos autoimunes estão envolvidos na origem desta doença. (3)

A PDIC típica manifesta-se com sintomas motores e sensoriais, simétricos, nos membros superiores e inferiores, por um período de tempo superior a 2 meses. Os nervos cranianos podem estar lesados e os reflexos tendinosos profundos diminuídos ou ausentes. Os exames eletrofisiológicos revelam alterações na velocidade de condução nervosa, resultados compatíveis com áreas de desmielinização. O líquido cefalorraquidiano (LCR) revela um aumento da concentração de proteínas, sem células inflamatórias. Também são encontradas formas atípicas da doença na avaliação de pacientes com suspeita desta patologia. (4)

A PDIC é a neuropatia mais frequentemente tratada, cujo tratamento cursa com a administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV), de corticóides ou a realização de plasmaferese. (5) Estas opções terapêuticas mostram-se efetivas na maioria dos pacientes, sendo o prognóstico da doença favorável. Contudo, alguns doentes revelam-se refratários às terapias implementadas e aparentam benefício na administração de fármacos imunossupressores, cuja efetividade ainda permanece em estudo. (6)

Apesar de constituir uma realidade clínica rara, a PDIC é uma neuropatia tratável na grande maioria dos casos. No entanto, esta está associada a pontuais dificuldades no seu tratamento, o que justifica a pertinência na realização de uma revisão bibliográfica acerca deste tema.

Assim, os objetivos desta monografia cursam com a realização de uma revisão do estado da arte da polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, nomeadamente ao nível da sua epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e critérios de diagnóstico, assim como a sistematização das abordagens terapêuticas disponíveis para esta neuropatia inflamatória.

Materiais e Métodos

A metodologia utilizada para a realização desta monografia baseia-se numa revisão bibliográfica exaustiva da informação mais atual existente sobre o tema polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica nas bases de dados *Pubmed*, *B-on*, no motor de busca *Google Académico* e em livros de referência da área da neurologia. A pesquisa bibliográfica foi realizada com os critérios de seleção linguísticos português, inglês e espanhol e os critérios de seleção temporais datados dos últimos 10 anos. Os termos-chave da pesquisa utilizados foram “chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” e “CIDP”, combinados com os termos “epidemiology”, “etiology”, “*physiopathology*”, “clinical findings”, “diagnostic criteria”, “treatment”.

Capítulo 1. Introdução ao Sistema Nervoso Periférico

O SNP é constituído por fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas. As primeiras definem-se por um axónio envolvido em numerosas células de *Schwann*, ao contrário das últimas que primam pelo envolvimento de vários axónios por apenas uma célula de *Schwann*. As fibras nervosas não mielinizadas encontram-se em maior número no sistema nervoso humano do que as fibras nervosas mielinizadas. (6)

A lesão da bainha de mielina é denominada desmielinização segmentar, cuja causa pode dividir-se em primária ou secundária. Na desmielinização segmentar primária apenas a porção de mielina está lesada, encontrando-se o axónio intacto; no entanto, na desmielinização secundária a lesão inicia-se no axónio, estendendo-se posteriormente à porção mielínica, resultando em atrofia crónica da fibra nervosa. A PDIC é uma patologia resultante da desmielinização segmentar primária, juntamente com a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA). (6)

Independentemente da causa da lesão da bainha de mielina ser primária ou secundária, observa-se alterações fisiopatológicas que cursam com a produção de impulsos nervosos ectópicos e atraso, ou mesmo bloqueio, da condução nervosa. Estas alterações traduzem-se em manifestações clínicas como fraqueza muscular, fasciculações, câibras e parestesias. (6)

A realização de exames eletrofisiológicos é um passo importante na obtenção do diagnóstico da patologia derivada da lesão da bainha de mielina, uma vez que estes exames podem prever, frequentemente, a patologia subjacente a uma polineuropatia periférica específica.

Os estudos de condução nervosa demonstram alterações nas latências de condução nervosa na desmielinização segmentar com atraso da condução, associadas a amplitudes e durações de resposta ao estímulo nervoso sem alterações. Por outro lado, os estudos de condução nervosa revelam diminuição da amplitude da condução nervosa na desmielinização segmentar com bloqueio da condução, assim como na neuropatia derivada de lesão axonal. (6)

A eletromiografia revela ausência de alterações na patologia que cursa com atraso da condução nervosa; porém, demonstra reduzido recrutamento dos potenciais de unidade motora na patologia que cursa com bloqueio da condução nervosa. Durante a estimulação da fibra nervosa na área distal ao local da lesão da bainha de mielina observa-se que a velocidade de condução nervosa, a duração e a amplitude da mesma encontram-se inalteradas, uma vez que os tipos de desmielinização segmentar da fibra nervosa afetam apenas uma porção focal do nervo. (6)

Nos estudos de condução nervosa, a PDIA prima pelo bloqueio da condução através do nervo, enquanto na PDIC é comum o desenvolvimento de atraso na condução nervosa. (6)

Capítulo 2. Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

2.1. Contextualização Histórica e Definição

A PDIC foi aceita como uma entidade nosológica diferenciada em 1975, através do estudo de *Dyck* e dos seus colegas de trabalho, que definiram a apresentação clínica clássica desta patologia, assim como algumas das suas variantes clínicas. (6)

A PDIC define-se como uma neuropatia adquirida do SNP, desenvolvida por mecanismos autoimunes, que resulta em desmielinização nervosa e numa resposta celular inflamatória que afeta as raízes nervosas e plexos nervosos principais, num processo denominado crónico. (6, 7) O desenvolvimento sintomático, nomeadamente fraqueza simétrica dos músculos proximais e distais, acompanhada de comprometimento sensorial, como parestesias, dor e desequilíbrio com prejuízo da deambulação, ocorre num período igual ou superior a 8 semanas; o que a distingue da PDIA que apresenta um início agudo e é autolimitada. (8-10) A componente desmielinizante desta patologia é elucidada pelo envolvimento dos linfócitos B e T na perda progressiva de tolerância aos componentes nervosos periféricos, como a bainha de mielina e as células de *Schwann*. (5)

Nas neuropatias mediadas por mecanismos imunes é possível descrever um grupo diferenciado, denominado polineuropatia desmielinizante inflamatória subaguda (PDIS). Esta é caracterizada pelo desenvolvimento sintomático num período superior a semanas, mas inferior a 2 meses. A denominação desta patologia requer que o seu curso clínico não se enquadre na PDIA nem na PDIC. (1) Mais de 17% dos casos diagnosticados como provável PDIS e medicados com terapêutica imunossupressora recidivam após término dos fármacos e adquirem o diagnóstico de PDIC. (1)

A PDIC constitui uma patologia que requer um diagnóstico precoce para uma melhor gestão do seu tratamento e, conseqüentemente, obtenção de um prognóstico mais favorável.

2.2. Epidemiologia

A PDIC apresenta uma variação da sua incidência de 0.2 a 1.6 por 100.000 habitantes e uma prevalência estimada de 0.8 a 8.9 por 100.000 habitantes no mundo, adquirindo a definição de patologia rara. (2) Esta patologia encontra-se subdiagnosticada, devido à variedade de apresentações clínicas típicas e atípicas, à ausência de marcadores de diagnóstico apropriados e ao uso de diferentes critérios eletrofisiológicos no diagnóstico desta patologia, o que explica a discrepância nos valores de incidência dos diferentes estudos. (3, 11) Esta entidade patológica

corresponde a 20% das neuropatias não diagnosticadas inicialmente; no entanto, é a neuropatia periférica desmielinizante autoimune mais comum. (8, 10)

A PDIC pode surgir em qualquer idade e em qualquer sexo; no entanto, a probabilidade de desenvolver esta neuropatia aumenta com a progressão da idade. (1) O sexo feminino apresenta uma incidência desta patologia ligeiramente inferior comparativamente com o sexo masculino. (7)

Em 60% dos pacientes portadores desta patologia ocorrem sequelas, sendo que 20% destas são incapacitantes para o paciente. Mais de 10% dos pacientes com PDIC mantêm-se severamente incapacitados apesar da instituição de tratamento. A mortalidade varia entre 4% e 17%, ocorrendo em consequência de insuficiência respiratória grave ou embolia pulmonar, principalmente na população idosa. (12-14)

2.3. Etiologia e Fisiopatologia

O evento desencadeante da PDIC mantém-se desconhecido. Situações de desenvolvimento desta patologia são descritas após a ocorrência de infeções bacterianas e víricas em 20% a 30% dos casos, principalmente após infeção respiratória alta, gastroenterite, hepatite viral, cirurgia, trauma grave ou após a realização de vacinação. (2, 8) A explicação da ocorrência destas situações relaciona-se com o facto de componentes das bactérias e dos vírus apresentarem semelhanças antigénicas com as próprias proteínas do indivíduo, perpetuando uma reação autoimune e alterações nas funções das células T. (1, 8)

A sua fisiopatologia cursa com o envolvimento sinérgico entre as respostas imunes humorais e as respostas imunes mediadas por células, culminando na lesão dos nervos periféricos.

Estudos relatam a ocorrência de um defeito na função celular de supressão da reação imune, através da diminuição da circulação de linfócitos T reguladores. (1, 3) A redução da expressão do recetor inibidor FCGR2B na superfície dos linfócitos B, cuja função é prevenir que as células B se transformem em células secretoras de anticorpos, acelera a elevação do número destas células no sangue periférico. (15, 16) O fator ativador de células B (BAFF) está descrito como um importante interveniente na fisiopatologia da PDIC, já que os seus níveis sorológicos estão aumentados na mesma. (17, 18) Este permite um prolongamento da sobrevivência e maturação das células B e T auto-reativas e a produção de autoanticorpos, através da regulação de citocinas fundamentais à homeostasia destas células, como a interleucina-2 (IL-2) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). (17, 18)

Estudos sublinham várias semelhanças entre a PDIC e a PDIA, reiterando que o prolongamento da sobrevivência dos linfócitos T ativados poderá resultar na patologia crónica, por ausência de apoptose destas células devido a um defeito da função do recetor de morte *Fas*. Uma vez que a PDIA é uma neuropatia autolimitada, o mecanismo de apoptose encontra-

se íntegro nesta patologia. A resposta efetiva aos corticóides na PDIC, permite o restauro do mecanismo de apoptose dos linfócitos T, que se encontra diminuído nesta doença. (3)

Esta neuropatia cursa, tipicamente, com o envolvimento do endoneuro e do perineuro dos nervos periféricos por infiltrados celulares mononucleares, devido a ataques imunes contra antígenos presentes nestes nervos por parte de macrófagos ativadas, linfócitos T CD4+ e CD8+ e autoanticorpos. (6, 8) Estudos recentes publicaram que as proteínas da junção axoglial são possíveis candidatos antigênicos da PDIC, tal como a contactina-1. A proteína associada à contactina-1 (CASPR1) é essencial para o processo de mielinização central e do SNP e pode ser utilizada como possível biomarcador da doença, uma vez que é encontrada ligada ao nervo em diminuídas quantidades na PDIC. (16)

Na PDIC há um aumento da permeabilidade dos capilares do SNP, o que facilita o acesso dos anticorpos contra a mielina circulantes ao endoneuro. Paralelamente, ocorre a migração dos linfócitos T ativados para o interior dos nervos periféricos, através da interação das suas moléculas de superfície e das moléculas de adesão das células endoteliais. (9) Após a passagem dos linfócitos T para o endoneuro, estes são reativados pelas células de *Schwann*, ocorrendo a sua adesão e estimulação. Verifica-se um aumento do TNF- α , IL-2 e interferon-gama (IFN- γ) no interior dos vasos sanguíneos do endoneuro e do perineuro, o que culmina no colapso da barreira sangue-nervo. (1)

A bainha de mielina das fibras nervosas apresenta-se envolvida em depósitos de imunoglobulinas, que fixam o complemento, e em anticorpos contra glicolípidos e proteínas da mielina, que proporcionam o processo de remoção e fagocitose da mesma. (1) A literatura científica aponta que 20% dos pacientes com PDIC apresentam anticorpos contra glicoproteínas associadas à mielina (anti-MAG) e 28% exibem anticorpos imunoglobulina G (IgG) direcionados contra a maior proteína da membrana de mielina, denominada proteína zero (P0). (6, 8, 19) Também se encontram descritos anticorpos contra as células de *Schwann* e outras proteínas mielínicas nos nódulos de *Ranvier*, nomeadamente, a proteína mielínica 2 e a proteína mielínica 22, assim como anticorpos antiglicolípidos que formam complexos de imunoglobulina M (IgM). Os testes de rastreio destes anticorpos não são uma ferramenta diagnóstica fidedigna num estudo inicial do paciente, pelo que deverão ser utilizados para auxílio na confirmação do diagnóstico e na identificação de possíveis diagnósticos diferenciais. (16, 20)

O processo de desmielinização nervosa é finalizado pelos macrófagos tecidulares ativados, que invadem a membrana basal e retiram ativamente porções de mielina e células de *Schwann* das fibras nervosas mielinizadas. Os macrófagos tecidulares ativados funcionam como células apresentadoras de antígenos e como destruidores da mielina celular. (4, 8) Mediadores inflamatórios como o óxido nítrico, as citocinas e os fatores do complemento contribuem para a desmielinização, determinando perda axonal na PDIC. As células *natural killer* (NK) também intervêm na destruição da bainha de mielina do SNP. (21)

Após os fenómenos de desmielinização nervosa, inicia-se a remielinização, formando-se uma nova bainha de mielina que recobre as fibras nervosas anteriormente lesadas. Contudo,

esta bainha de mielina é mais fina do que a inicialmente presente nas fibras nervosas mielinizadas. (9)

Os mecanismos fisiopatológicos da PDIC afetam as raízes nervosas e os plexos nervosos principais, nomeadamente as fibras nervosas mielinizadas grossas. Em situações pontuais, os nervos cranianos e o sistema nervoso autónomo (SNA) podem ser afetados. (4, 8)

A desmielinização segmentar primária é o processo patológico principal na PDIC. No entanto, é possível observar lesão do axónio da fibra nervosa na variante axonal da PDIC, descrita como uma patologia semelhante ao padrão clássico da doença, mas com características patológicas e eletrofisiológicas concordantes com um processo de perda axonal. (6)

Em pacientes com PDIC estão reportadas alterações na expressão de genes envolvidos na regulação imune e em citocinas de crescimento e reparação celular. (22) Estudos genéticos apontam para potenciais biomarcadores de diagnóstico, nomeadamente a combinação de dois genes, KDR e DDR2, assim como o gene LYVE-1. Estes encontram-se hiperexpressos na maioria dos pacientes com PDIC e contribuem para o aumento da codificação de recetores que aumentam a permeabilidade da barreira sangue-nervo e assim possibilitam a atividade imune e a ativação de mecanismos de *stress* oxidativo. (22)

A presença de biomarcadores para auxílio no diagnóstico de PDIC ainda não se revela uma realidade clínica. A predisposição genética ao desenvolvimento desta patologia não está comprovada; no entanto, alguns estudos relatam que há correlação entre o desenvolvimento de PDIC e a presença de determinados antígenos de histocompatibilidade. (6)

Fatores relacionados com o sexo parecem influenciar o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes graves, devido à presença de determinados antígenos leucocitários humanos (HLA). Especificamente, há uma correlação aumentada entre a apresentação de alelos DR2 e o desenvolvimento de PDIC nas mulheres. As hormonas sexuais, nomeadamente os esteróides, podem desempenhar um papel no processo imunológico e ao nível biológico dos nervos periféricos. Deste modo, as mulheres podem estar protegidas da patologia pelo seu sexo; porém, a proteção desaparece com a presença de HLA-DR2 que promove suscetibilidade à PDIC, já que um número elevado de mulheres com esta patologia apresenta homozigotismo para o referido alelo. Nas mulheres heterozigóticas, o outro alelo HLA-DR pode ser protetor, induzindo proteção contra as respostas dos linfócitos T ao antígeno alvo. (23)

2.3.1. Patologias Associadas

A PDIC pode estar associada a entidades clínicas sistémicas em 10% a 20% dos pacientes, cuja relevância da patogénese das mesmas no desenvolvimento da neuropatia não está definida. (11, 24) A incidência destas entidades clínicas, nomeadamente doenças autoimunes, não está aumentada em pacientes com PDIC. (6)

A literatura científica relata que infeções pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), da hepatite B ou C encontram-se presentes em pacientes com PDIC. Também a presença de

síndrome de *Sjögren*, doença intestinal inflamatória, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, glomerulonefrite membranosa, tiroidite de *Hashimoto*, tireotoxicose, urticária, eczema, psoríase, melanoma, linfoma, esclerose múltipla, diabetes *mellitus*, doença de *Charcot-Marie-Tooth* e gamopatia monoclonal imunoglobulina A (IgA) ou IgG de significado indeterminado estão relatados em pacientes com PDIC. (4, 6, 11, 24)

Casos raros de ocorrência de PDIC em doentes portadores de melanoma estão documentados na literatura científica. O fator chave no surgimento da patologia poderá dever-se à partilha de numerosos epítomos de hidratos de carbono entre as células do melanoma e a bainha de mielina das fibras nervosas. (8)

Apesar da incerteza acerca da PDIC e da esclerose múltipla constituírem duas entidades clínicas distintas ou patologias com mecanismos interrelacionados, estudos relatam semelhanças clínicas e patogénicas entre estas. (3)

Os pacientes diabéticos com PDIC apresentam um desenvolvimento clínico progressivo, uma melhor resposta à terapêutica e uma prolongada remissão da patologia. (24) É importante realçar que a diabetes *mellitus* não tem uma incidência superior em indivíduos portadores de PDIC comparativamente com pacientes previamente saudáveis. (1)

A PDIC associada a outras entidades clínicas apresenta uma evolução eletrofisiológica compatível com dano mielínico progressivo e lesão axonal, por vezes resistente ao tratamento imunossupressor, constituindo um prognóstico reservado. (12) É fundamental esclarecer se a PDIC associada a outras patologias constitui uma entidade nosológica diferenciada ou se apresenta um espectro patológico comum com as mesmas. (12)

2.4. Classificação

A PDIC é designada como uma patologia clinicamente heterogénea. Entidades clínicas classificadas como pertencentes ao espectro da PDIC encontram-se descritas na literatura científica como PDIC atípica. Esta possui mecanismos patogénicos comuns de desmielinização inflamatória e distintas respostas à terapêutica instituída. (2, 7) As variantes clínicas da PDIC estão agrupadas consoante diferem da apresentação clínica padrão quanto à distribuição regional dos sinais e sintomas, ao tempo de evolução, à severidade da doença e às alterações funcionais nos pacientes. (3, 11)

A PDIC atípica engloba a PDIC motora, a PDIC sensorial, a PDIC focal, a neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal e a neuropatia desmielinizante adquirida multifocal sensorial e motora, também denominada síndrome de *Lewis-Sumner* (tabela 1).

Tabela 1 Manifestações clínicas da PDIC atípica

PDIC motora (25)	Fraqueza simétrica, principalmente dos membros superiores, devido ao envolvimento simétrico e seletivo das fibras nervosas motoras Arreflexia generalizada Ausência de atrofia muscular e lesão dos nervos cranianos Curso clínico remitente-recorrente, com recidivas nos primeiros dois anos
PDIC sensorial (2, 9, 11)	Parestesias nas extremidades proximais e distais Ocasional ataxia proeminente <u>Forma particular da PDIC sensorial: polirradiculopatia imune sensorial crônica</u> - Dor, parestesias e ataxia sensorial, com perda da atividade proprioceptiva, devido a lesão das fibras nervosas sensitivas grossas
PDIC focal (2)	Fraqueza e perda sensorial com distribuição restrita a um ou a ambos os membros superiores
Neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal (6, 11)	Perda sensorial distal associada a discreta fraqueza distal, ataxia e tremor Sintomas desenvolvem-se no sentido das extremidades distais para as extremidades proximais
Neuropatia desmielinizante adquirida multifocal sensorial e motora ou síndrome de Lewis-Sumner (6, 11, 26)	Défices motores e sensoriais assimétricos e proeminentes Sintomatologia inicia-se nos membros superiores de forma insidiosa e progride lentamente para os membros inferiores

2.5. Manifestações Clínicas

A PDIC pode adquirir um desenvolvimento clínico remitente-recorrente, progressivo ou monofásico. (3) A primeira caracteriza-se por períodos de remissão completa alternados com períodos de recidiva da patologia; na segunda, os pacientes apresentam agravamento do seu estado clínico, dia após dia; a terceira define-se pela manutenção da severidade dos sintomas clínicos desde o início da doença até à instituição da terapêutica e recuperação total após a mesma. (4)

Cerca de um terço dos pacientes portadores desta patologia apresentam uma condição clínica progressiva e crônica, que é mais comum entre a quinta e a sétima décadas de vida. Nos restantes dois terços dos indivíduos com PDIC, o curso da doença pode ser cíclico, com episódios de progressão seguidos de momentos de remissão da doença; este comportamento da patologia é mais comum entre a segunda e a quarta décadas de vida. (1, 6)

A apresentação clássica da PDIC cursa com sintomas motores e sensoriais, simétricos.

O sintoma motor predominante é a fraqueza simétrica dos membros superiores e inferiores, presente em mais de 90% dos casos. Por vezes, esta debilidade é tão severa que pode levar a incapacidade marcada e a dependência total por parte do paciente.

Ocasionalmente, a fraqueza afeta a face e os músculos flexores do pescoço, sem a presença de sintomas nos músculos extraoculares. As câibras musculares e as fasciculações são sintomas infrequentes. (1)

Os sintomas sensoriais, nomeadamente as parestesias leves e a perda sensorial moderada simétrica, são bastante comuns, principalmente no curso progressivo da doença. A perda sensorial adquire um gradiente distal para proximal, apresentando um padrão em meia-luva. A dor é um dos possíveis sintomas ao diagnóstico, porém esta situação é rara. (6) A arreflexia total ocorre em 70% dos pacientes, sendo os reflexos aquilianos os mais frequentemente ausentes. É possível encontrar ataxia sensorial e tremor dos membros superiores em alguns pacientes, assim como sintomatologia dos nervos cranianos, principalmente do sétimo par craniano. A descrição de insuficiência respiratória com necessidade de apoio do ventilador mecânico é rara. Por vezes, é possível a palpação de nervos hipertrofiados em pacientes com PDIC de longa progressão, simulando massas que comprimem a medula espinhal. (2)

A prevalência de défices do SNA é de 21% a 76%, nomeadamente das funções cardiovagal e sudomotora. Há relatos de sintomatologia leve relacionada com os sistemas gastrointestinal e urinário, nomeadamente incontinência e disfunção erétil. As manifestações clínicas decorrentes da lesão do SNA são independentes da duração e da gravidade da PDIC. (27)

Alguns pacientes com PDIC apresentam envolvimento do sistema nervoso central (SNC), demonstrado pela clínica e por exames de neuroimagem, que revelam ocorrência de desmielinização do mesmo, semelhante à encontrada na esclerose múltipla. (6)

Em 16% dos pacientes com PDIC está presente um desenvolvimento clínico da neuropatia denominado PDIC de início agudo. (2, 28) Esta caracteriza-se por um aparecimento agudo e proeminente da sintomatologia motora e/ou sensorial, acompanhada de deterioração clínica 8 semanas após a primeira manifestação da doença e agravamento rápido nas fases iniciais da mesma. Nesta ocorre agravamento da sintomatologia durante o tratamento, sem sinais de envolvimento dos nervos cranianos ou sintomas decorrentes de lesão do SNA. (29, 30) Nesta situação patológica torna-se fundamental distinguir a PDIC da PDIA, para possibilitar uma decisão terapêutica apropriada, o que se revela um desafio na fase inicial de aparecimento dos sintomas. (3)

Um curso da patologia indolente, com sintomas motores e sensoriais mínimos, é relatado em alguns casos clínicos de PDIC, pelo que se denomina de neuropatia mínima ou, por vezes, PDIC assintomática. (2)

2.6. Avaliação Laboratorial, Imagiológica e Testes

Eletrofisiológicos

A avaliação e o diagnóstico da PDIC cursam com a realização de exames eletrofisiológicos, como a eletroneuromiografia, para a pesquisa de características consistentes com desmielinização nervosa segmentar. (31) Estes testes são acompanhados da realização de outros exames relevantes (tabela 2), já que a avaliação laboratorial de rotina é tipicamente normal. (6)

Tabela 2 Exames indicados na investigação do diagnóstico de PDIC (30)

Para diagnóstico de PDIC	Estudos eletrofisiológicos, nomeadamente estudos de condução nervosa motora e sensorial, que devem ser repetidos e realizados bilateralmente Análise do LCR, incluindo células e proteínas Ressonância Magnética Nuclear (RMN) das raízes nervosas, plexos braquial e lombossagrado Biópsia nervosa
Para diagnóstico de doenças subjacentes	a) Estudos recomendados: Detecção de paraproteína no sangue e na urina por imunofixação ^a Glicémia em jejum Hemograma completo Função renal Função hepática Fator antinuclear Função tiroideia b) Estudos realizados se clinicamente indicados: Radiografia do esqueleto ^a Teste oral de tolerância à glicose Serologia de <i>Borrelia burgdorferi</i> Proteína C reativa Anticorpos contra antigénio nuclear Radiografia do Tórax Enzima conversora de angiotensina Anticorpos VIH
Para diagnóstico de neuropatia hereditária	Estudo de irmãos e parentes Análise de genes apropriados (especialmente duplicação do PMP22 e mutações da conexina 22) Biópsia nervosa

^a Deve considerar-se repetição em pacientes que são ou tornaram-se não responsivos aos tratamento.

Os estudos eletrofisiológicos permitem estabelecer o diagnóstico e definir a extensão do processo patológico, mesmo nas etapas iniciais de desenvolvimento da PDIC, independentemente da cooperação do paciente. Estes também auxiliam no esclarecimento do

tipo clínico presente, nomeadamente quando o quadro clínico não é bem definido, e determinam o grau de comprometimento mielínico, acompanhado ou não de comprometimento axonal, fornecendo uma ideia mais exata da gravidade da lesão e permitindo a previsão da evolução e prognóstico da patologia. Estes testes também auxiliam no estudo do diagnóstico diferencial com outras patologias do SNP, tal como a patologia do neurónio motor, da junção neuromuscular e do próprio músculo. (12)

Os estudos de condução nervosa devem examinar 4 nervos motores, no mínimo, e excluir alterações desmielinizantes nos segmentos nervosos comprimidos. (32) A PDIC envolve tanto fenómenos de desmielinização nervosa como de degeneração axonal, pelo que o balanço entre os dois é determinado pela duração e gravidade da doença. (33)

Na PDIC, os exames eletrofisiológicos, nomeadamente os testes de condução nervosa motora, apresentam latência motora prolongada, velocidade de condução nervosa motora diminuída com dispersão temporal anormal, prolongamento da duração do potencial de ação muscular composto (CMAP) distal e ausência ou latência prolongada da onda-F. (8) O bloqueio da condução nervosa representa o indicador de desmielinização mais específico. (32) A fraqueza muscular sentida pelos pacientes com PDIC após contração muscular é contribuída pelo bloqueio da condução nervosa. (34) Alterações na velocidade de condução nervosa indicam lesão da bainha de mielina enquanto alterações nas amplitudes dos potenciais nervosos indicam lesão axonal. (33, 35)

A duração do CMAP distal é essencial na avaliação de um paciente com suspeita de PDIC, uma vez que reflete a desmielinização nervosa distal e auxilia na limitação da extensão e duração dos testes eletrofisiológicos, permitindo reduzir o desconforto para o paciente. (31) Aproximadamente um terço dos pacientes com PDIC apresenta prolongamento da duração do CMAP distal do nervo peroneal, devido à dispersão temporal patológica subjacente à heterogeneidade da desmielinização nervosa. Contudo, o prolongamento da duração do CMAP distal não é patognomónico de neuropatia desmielinizante. (36) A determinação da duração do CMAP distal no nervo peroneal é útil como um exame de diagnóstico complementar nas situações em que a PDIC é muito suspeita mas as características de desmielinização nervosa são limitadas pela degeneração axonal severa. Nesta situação observa-se diminuição das amplitudes do CMAP. (36)

Tipicamente, a duração do CMAP distal é avaliada através do cálculo da duração do pico negativo. Contudo, estudos demonstram vantagens na consideração da duração total do CMAP distal como marcadora de desmielinização distal no diagnóstico de PDIC. Esta reflete com maior precisão o prolongamento do tempo de condução nervosa e revela um distinto componente da desmielinização distal. No entanto, a avaliação da duração do pico negativo é mais fácil de obter do que este novo método. (37)

A resposta clínica ao tratamento instituído pode ser correlacionada com os resultados encontrados nos exames eletrofisiológicos, uma vez que estes são úteis para avaliar a eficácia do tratamento e a progressão da doença. A distribuição dos padrões das lesões desmielinizantes na condução nervosa são vantajosas para predizer o efeito da instituição terapêutica na PDIC.

Após sucesso terapêutico, a amplitude dos CMAP distais dos nervos motores severamente afetados aumenta significativamente. (33, 35)

Em pacientes com suspeita de PDIC, parâmetros diagnósticos adicionais podem ser considerados, nomeadamente a dispersão temporal da onda-F nos nervos dos membros superiores (nervos mediano e ulnar) e a diminuição da persistência da onda-F nos nervos tibiais, complementarmente aos estudos da latência da onda-F. (38) O estudo das ondas-F não fornece um benefício adicional no diagnóstico de PDIC quando testadas sistematicamente em todos os nervos dos pacientes comparativamente com outros parâmetros de desmielinização, já que a sua pesquisa é, por vezes, pouco tolerada. (38, 39) A análise das ondas-F é útil no estudo de pacientes com suspeita de PDIC cujas estruturas nervosas não apresentam alterações adicionais na condução nervosa. (38)

Os potenciais de ação nervosos sensoriais (SNAPs) são uma ferramenta diagnóstica útil na descrição da distribuição do envolvimento nervoso sensorial na PDIC. (40) Na fase mais avançada da doença, a degeneração axonal leva a redução das amplitudes dos SNAPs. (33)

Os potenciais evocados somatossensoriais (SEPs) são importantes no auxílio do diagnóstico de PDIC quando as manifestações clínicas e os resultados dos restantes parâmetros eletrofisiológicos não são suficientemente esclarecedores. (41) Para além da distinção entre a variante sensorial da PDIC, nomeadamente a polirradiculopatia imune sensorial crónica, e outras neuropatias sensoriais, os SEPs são uma possível ferramenta diagnóstica da patologia com envolvimento proximal dominante. Alguns estudos relatam que os SEPs permitem avaliar a porção proximal do nervo periférico e, conseqüentemente, demonstrar uma condução sensorial proximal anormal. Como a PDIC afeta as raízes nervosas, os SEPs podem ser uma ferramenta muito útil para diagnóstico da PDIC. (42)

Em 94% dos pacientes com PDIC observa-se aumento das proteínas do LCR, superior a 0.45 gramas por litro (g/L). No entanto, a presença de células inflamatórias não excede 10 células por milímetro cúbico. (1, 7) A análise do LCR deve ser utilizada apenas como critério de suporte ao diagnóstico, visto que são frequentes falsos positivos e a sensibilidade deste exame pode ser inferior a 33% nas formas atípicas da patologia. (19)

Na maioria dos pacientes com PDIC clássica, a biópsia dos nervos periféricos lesados, nomeadamente do nervo sural, não contribui para o diagnóstico, porque as lesões observadas não são patognomónicas e nem sempre estão presentes. Na biópsia nervosa observa-se sinais de desmielinização, como edema endoneural, infiltrados inflamatórios com ocasionais linfócitos T e macrófagos no endonervo ou perinervo e degeneração axonal secundária. (7) Também se pode constatar lesões de remielinização, como a presença de bainha de mielina fina em proporção com o diâmetro do axónio, acompanhadas de proliferações das células de Schwann “em casca de cebola” (figura 1). (4) Este método de diagnóstico poderá ser vantajoso em patologias simuladoras de PDIC, como a amiloidose, ou em doentes com fraca resposta à terapêutica. A biópsia nervosa deverá ser realizada num nervo eletrofisiologicamente afetado. (1, 4, 41)

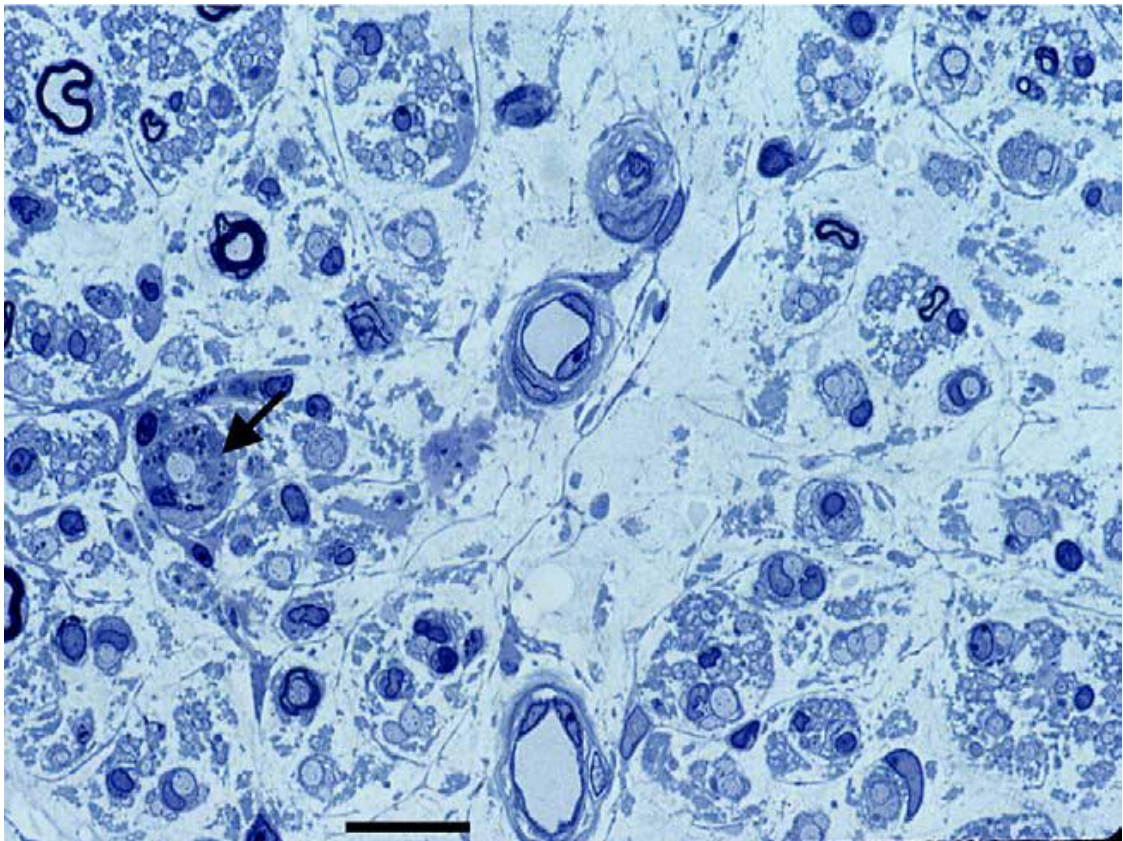


Figura 1 Corte transversal do nervo sural de um paciente com PDIC. (9) Observa-se fibras nervosas desmielinizadas, com edema endoneural e ocasional proliferação de células de *Schwann* “em casca de cebola”. (9)

A análise do LCR acompanhada de biópsia do nervo sural sem alterações não permitem excluir o diagnóstico de PDIC; no entanto, exames eletrofisiológicos sem alterações praticamente excluem este diagnóstico. (6)

A RMN cervical ou lombar pode ser utilizada nos casos em que o quadro clínico, os exames eletrofisiológicos, a análise do LCR e a biópsia do nervo sural não sugerem um diagnóstico definitivo de PDIC (figura 2). (41) A utilização deste método de diagnóstico tem aumentado, devido à sua capacidade de diferenciação entre lesões nervosas periféricas agudas e crônicas nos segmentos nervosos lesados. (43)



Figura 2 RMN coronal ponderada em T2 do plexo braquial de um paciente com PDIC. (5) Observa-se alargamento e hipertrofia do plexo braquial, acompanhado de um reforço do contraste gadolínio. (5)

Pelo facto de a RMN constituir um exame de diagnóstico caro, nem sempre disponível e com contraindicações no seu uso em alguns pacientes, vários estudos utilizaram métodos ecográficos para avaliar as dimensões dos nervos periféricos na PDIC. (43) A ecografia permite visualizar a heterogeneidade do aspeto das fibras nervosas e quantificar as alterações patológicas na área de secção transversal do nervo (figura 3). (29)

apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade na distinção entre estas duas patologias, revelando-se muito promissora, facilmente aplicável e segura neste fundamento. (29)

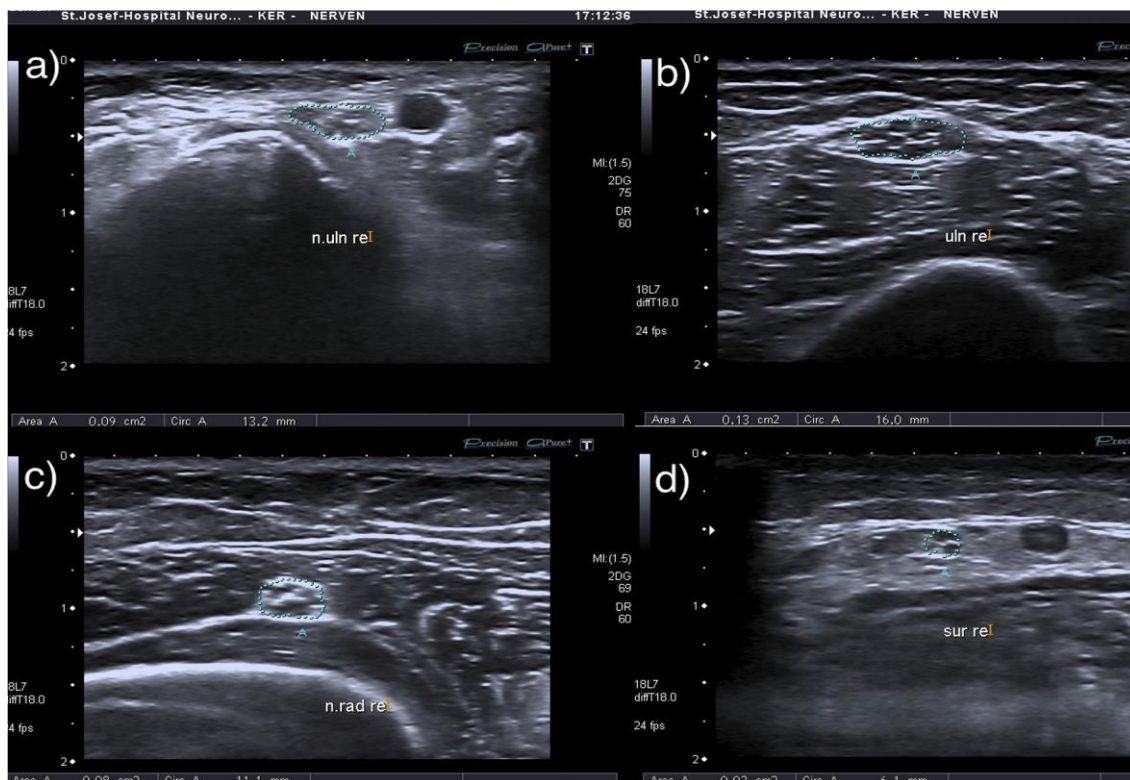


Figura 4 Visão global do score ecográfico *Bochum* para distinguir PDIC de PDIA. (29) Área de secção transversal do nervo ulnar no canal de *Guyon* (a), no braço (b), do nervo radial no sulco espiral do úmero (c) e do nervo sural entre o músculo gastrocnémico (d) num paciente com PDIC. Observa-se um aumento patológico da área de secção transversal nervosa neste paciente comparativamente com pacientes saudáveis. (29)

Um estudo científico utilizou a Tomografia Computorizada (TC) como elemento de avaliação de um grupo de pacientes com PDIC. Este exame imagiológico revelou atrofia muscular marcada com parâmetros sugestivos de degeneração muscular gordurosa nesses pacientes. (26) Nos testes eletrofisiológicos, as alterações sugestivas de desmielinização são mais proeminentes em pacientes sem atrofia muscular; contudo, as alterações que sugerem disfunção axonal estão associadas a atrofia muscular distal e a um fraco prognóstico funcional. (26)

As variantes clínicas da PDIC apresentam exames laboratoriais, imagiológicos e testes eletrofisiológicos compatíveis com a entidade patológica típica (tabela 3). No entanto, particularidades laboratoriais, imagiológicas e eletrofisiológicas de cada fenótipo clínico da PDIC atípica estão descritas, permitindo a diferenciação entre esta e a patologia típica e a realização de um diagnóstico mais preciso.

Tabela 3 Avaliação laboratorial, imagiológica e testes eletrofisiológicos da PDIC atípica

PDIC motora (11, 25)	Estudos eletrofisiológicos revelam bloqueio da condução nervosa Estudos de condução nervosa sensorial sem alterações RMN demonstra raízes nervosas cervicais e plexo braquial como os locais anatômicos mais lesionados
PDIC sensorial (2, 4, 7, 11, 48)	SEPs revelam comprometimento da condução nervosa radicular, devido a alterações nas raízes nervosas sensitivas RMN lombar demonstra alargamento das raízes lombares
PDIC focal (2)	Testes de condução nervosa com alterações típicas da PDIC nas estruturas nervosas lesadas dos membros superiores
Neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal (1, 2)	Testes de condução nervosa revelam diminuição da velocidade de condução nos nervos motores e latências motoras distais prolongadas
Neuropatia desmielinizante adquirida multifocal sensorial e motora ou síndrome de Lewis-Sumner (1, 2, 11, 26)	Exames eletrofisiológicos revelam bloqueio da condução nervosa multifocal num ou mais nervos motores, associado a dispersão temporal, latências distais aumentadas e atraso ou ausência da onda-F TC poderá demonstrar atrofia muscular Análise do LCR com proteinorráquia sem aumento das células leucocitárias

A distribuição das lesões da bainha de mielina das fibras nervosas difere, substancialmente, entre os diferentes fenótipos clínicos da PDIC, explicada pelos distintos padrões de disrupção da barreira sangue-nervo. (49) Na PDIC típica verifica-se uma diminuição mais acentuada no nível da proteína de adesão juncional celular claudina-5, na biópsia do nervo sural, do que nas suas variantes clínicas. Assim, conclui-se que os mecanismos humorais causam maior lesão da barreira sangue-nervo na PDIC clássica do que nos seus restantes fenótipos. Contudo, desconhece-se uma correlação entre a gravidade da lesão da barreira sangue-nervo, o tempo de evolução da patologia e a resposta à terapêutica imunomoduladora. (49) A determinação do grau de lesão da barreira sangue-nervo poderá constituir um útil biomarcador diagnóstico, devido à sua capacidade de predição do fenótipo clínico e desenvolvimento da patologia. (49)

2.7. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico da PDIC é baseado nas manifestações clínicas, nos estudos eletrofisiológicos, na análise do LCR e, em casos selecionados, na biópsia dos nervos periféricos. (32) Atualmente, os critérios eletrofisiológicos aceites são insuficientes para definir alguns casos de PDIC e, por isso, o diagnóstico desta patologia revela-se difícil. (31)

A sensibilidade entre os quinze critérios de diagnóstico elaborados varia de 1.8% a 87.5%, enquanto a sua especificidade varia entre 65.6% e 100%. Os critérios de diagnóstico mais sensíveis são os critérios elaborados por *Dyck* e pelos seus colegas (87.5%), os critérios da *Neuropathy Association* (75%) e os critérios da *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS; 73.2%). Os critérios de diagnóstico da EFNS/PNS e da *Neuropathy Association* estão entre os mais específicos, com especificidades de 90.8% e de 82.9%, respetivamente. (19)

Para definir o diagnóstico de PDIC é necessário avaliar a clínica do paciente (tabela 4), os seus exames eletrofisiológicos (tabela 5), os resultados dos exames de suporte do diagnóstico (tabela 6), se indicados, e a resposta da patologia à terapêutica. Por fim, classifica-se a PDIC em definitiva, provável ou possível (tabela 7). (30)

Tabela 4 Critérios clínicos de diagnóstico da PDIC da EFNS/PNS (30)

<p>1) Critérios de Inclusão</p>	<p>a) PDIC típica Fraqueza simétrica proximal e distal, crónica, progressiva ou recorrente e disfunção sensorial de todas as extremidades, desenvolvendo-se durante 2 meses, no mínimo; os nervos cranianos podem estar afetados; e Reflexos tendinosos ausentes ou reduzidos em todas as extremidades</p> <p>b) PDIC atípica Um dos seguintes ou como em a) (reflexos tendinosos podem ser normais nos membros não afetados): Predominantemente distal (neuropatia desmielinizante adquirida simétrica distal) ou Assimétrica (síndrome de <i>Lewis-Sumner</i>) ou Focal (por exemplo, envolvimento do plexo braquial ou lombossagrado ou um ou mais nervos periféricos num membro superior ou inferior) Motor puro ou Motor sensorial (incluindo polirradiculopatia imune sensorial crónica)</p>
<p>2) Critérios de Exclusão</p>	<p>Infeção por <i>Borrelia burgdorferi</i>, difteria, exposição a droga ou toxina como provável causa de neuropatia Neuropatia desmielinizante hereditária Distúrbio esfinteriano proeminente Diagnóstico de neuropatia motora multifocal Gamopatia monoclonal IgM com elevado título de anticorpos contra glicoproteínas associadas à mielina Outras causas para neuropatia desmielinizante como síndrome de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal e alterações cutâneas (POEMS), mieloma osteoclástico, radiculopatia do plexo lombossagrado não-diabética e diabética, linfoma do SNP e amiloidose podem ocasionalmente cursar com lesões desmielinizantes</p>

Tabela 5 Critérios eletrofisiológicos da PDIC da EFNS/PNS (30)

<p>1) Definitivo: pelo menos um dos seguintes</p>	<p>a) Prolongamento da latência distal motora $\geq 50\%$ acima do limite superior dos valores normais em dois nervos (excluindo neuropatia mediana do pulso pelo síndrome do túnel cárpico), ou</p> <p>b) Redução da velocidade de condução motora $\geq 30\%$ abaixo do limite inferior dos valores normais em dois nervos, ou</p> <p>c) Prolongamento da latência da onda-F $\geq 30\%$ acima do limite superior dos valores normais em dois nervos ($\geq 50\%$ se amplitude do pico negativo distal do CMAP $< 80\%$ do limite inferior dos valores normais), ou</p> <p>d) Ausência de ondas-F em dois nervos se esses nervos apresentarem amplitudes do pico negativo distal do CMAP $\geq 20\%$ do limite inferior dos valores normais + um ou mais parâmetros de desmielinização^a num ou mais nervos, ou</p> <p>e) Bloqueio parcial de condução motora: redução da amplitude do pico negativo proximal do CMAP $\geq 50\%$ relativamente ao distal, se pico negativo distal do CMAP $\geq 20\%$ do limite inferior do valor normal, em dois nervos, ou num nervo + um ou mais parâmetros de desmielinização^a num ou mais nervos, ou</p> <p>f) Dispersão temporal anormal (aumento da duração $\geq 30\%$ entre o pico negativo proximal e distal do CMAP) em ≥ 2 nervos, ou</p> <p>g) Duração do CMAP distal (intervalo entre o início do primeiro pico negativo e o retorno ao valor base do último pico negativo) aumentado num ou mais nervos (mediano ≥ 6.6 milissegundos (ms), ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) + um ou mais parâmetros de desmielinização^a num ou mais nervos</p>
<p>2) Provável</p>	<p>Redução da amplitude do pico negativo proximal do CMAP $\geq 30\%$ relativamente ao distal, excluindo o nervo tibial posterior, se pico negativo distal do CMAP $\geq 20\%$ do limite inferior do valor normal, em dois nervos, ou num nervo + um ou mais parâmetros de desmielinização^a num ou mais nervos</p>
<p>3) Possível</p>	<p>Como em 1) mas apenas num nervo</p>

Para aplicar estes critérios, os nervos mediano, ulnar (estimulado abaixo do cotovelo), peroneal (estimulado abaixo da cabeça fibular) e tibiais são testados num lado. Se os critérios não forem cumpridos, os mesmos nervos são testados no lado contralateral, e/ou os nervos ulnar e mediano são estimulados bilateralmente na axila e no ponto de *Erb*. Bloqueio da condução motora não é considerado no nervo ulnar sobre o cotovelo e redução da amplitude no mínimo 50% entre o ponto de *Erb* e o pulso é requerida para provável bloqueio da condução. Deve manter-se a temperatura no mínimo a 33°C na palma e 30°C no maléolo externo.

^a Qualquer nervo apresentando qualquer critério de a) a g).

Tabela 6 Critérios de suporte do diagnóstico de PDIC da EFNS/PNS (30)

1. Proteínas do LCR aumentadas com contagem de leucócitos < 10 por milímetro cúbico (recomendação de nível A)
2. RMN com reforço do gadolínio e/ou hipertrofia da cauda equina, raízes nervosas cervicais e lombossagradas ou plexos braquiais ou lombossagrados (recomendação de nível C)
3. Eletrofisiologia sensorial anormal em pelo menos um nervo: a) Nervo sural normal com nervo mediano anormal (excluindo neuropatia mediana do pulso pelo síndrome do túnel cárpico) ou amplitudes do SNAP radial; ou b) Velocidade de condução < 80% do limite inferior do normal (< 70% se amplitude dos SNAPS < 80% do limite inferior do normal); ou c) Atraso dos SEPs sem doença do SNC
4. Melhoria clínica objetiva no decurso de tratamento imunomodulador (recomendação de nível A)
5. Biópsia nervosa com evidência inequívoca de desmielinização e/ou remielinização por microscópio eletrônico ou análise de <i>teased fibre</i> .

Tabela 7 Categorias de diagnóstico da PDIC da EFNS/PNS (30)

PDIC Definitiva	Critério clínico 1) (a) ou b)) e 2) com critério eletrodiagnóstico 1); ou PDIC provável + pelo menos um critério de suporte; ou PDIC possível + pelo menos dois critérios de suporte
PDIC Provável	Critério clínico 1) (a) ou b)) e 2) com critério eletrodiagnóstico 2); ou PDIC possível + pelo menos um critério de suporte
PDIC Possível	Critério clínico 1) (a) ou b)) e 2) com critério eletrodiagnóstico 3) PDIC (definitiva, provável, possível) associada a doenças concomitantes

Estudos científicos relatam que, no diagnóstico eletrofisiológico da PDIC, testar exaustivamente os membros superiores, incluindo a axila e o ponto de *Erb*, ou, em alternativa, os quatro membros é consideravelmente mais sensível do que os estudos unilaterais ou apenas dos membros inferiores. A deteção de locais de desmielinização nervosa pode constituir uma lacuna nos segmentos nervosos proximais que não são estudados habitualmente, assim como nos locais de difícil acesso nos exames eletrofisiológicos de rotina. (39) Um diagnóstico incorreto com potenciais consequências severas pode ocorrer como resultado de estudos inadequados ou insuficientes. Esta situação pode dever-se ao tempo requerido para realizar os testes detalhados, ao desconforto por parte do paciente e à falta de evidência de utilidade dos estudos exaustivos. (39)

A sensibilidade dos critérios eletrofisiológicos aumenta com uma avaliação superior a quatro nervos, incluindo a estimulação proximal dos membros superiores e a avaliação dos nervos sensoriais. (30, 50) Se os critérios eletrofisiológicos não corresponderem ao diagnóstico de PDIC definitiva, deverá considerar-se a repetição do estudo posteriormente. (30)

O objetivo máximo do estudo e desenvolvimento dos critérios de diagnóstico da PDIC é melhorar a sensibilidade e reduzir o número de testes necessários para comprovar a ocorrência de desmielinização nervosa. (19)

2.8. Tratamento

Os pacientes portadores de PDIC apresentam, geralmente, respostas favoráveis a uma das alternativas de tratamento disponíveis, o que reflete o conceito da PDIC constituir uma patologia tratável na grande maioria dos casos. (6)

O principal objetivo do tratamento nesta patologia prima pelo bloqueio do mecanismo imune subjacente, cessando os processos inflamatórios e desmielinizantes e revertendo o bloqueio da condução nervosa, associada a prevenção da lesão axonal secundária. (11, 51) Pelo facto de a inflamação constituir o núcleo da PDIC, é dedutível que os tratamentos imunomoduladores obtenham um efeito positivo no tratamento da doença. (3)

No decurso do planeamento da terapêutica de um paciente com PDIC é fulcral balançar os riscos e os potenciais benefícios do tratamento. O diagnóstico de PDIC deve ser ponderado, assim como a investigação de comorbidades nos pacientes, como diabetes *mellitus* e distúrbios hematológicos, que poderão influenciar negativamente a resposta à terapêutica. (52, 53)

Deste modo, os pacientes com manifestações clínicas ligeiras, com pouca influência nas atividades da vida diária, podem não necessitar da instituição de terapêutica, uma vez que a PDIC apresenta a possibilidade de melhoria sem qualquer intervenção farmacológica. (6, 8) No entanto, estes pacientes devem ser acompanhados e avaliados anualmente através de avaliação clínica e estudos de condução nervosa. (3, 6) No caso dos pacientes com um curso clínico progressivo ou com manifestações clínicas incapacitantes, o tratamento de primeira linha deve ser implementado, com a IgIV, a plasmaferese e/ou a corticoterapia. Nos pacientes que não toleram o tratamento de primeira linha ou que não obtêm resposta clínica satisfatória com o mesmo, o tratamento de segunda linha deverá ser implementado, com os imunossuppressores alemtuzumab, interferão-alfa (IFN- α), interferão-beta (IFN- β), rituximab, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato de mofetil, azatioprina, etanercept e eculizumab. (6, 54)

A atividade da PDIC define-se em 5 pontos: cura, se o paciente se encontra estável num período igual ou superior a 5 anos; remissão, se o tempo de estabilidade clínica for inferior a 5 anos; doença ativa estável, se o paciente se encontra estável ao longo do tratamento durante um período de tempo igual ou superior a 1 ano; melhoria, se o paciente se encontra estável ao longo do tratamento durante um período igual ou superior a 3 meses, mas inferior a 1 ano; e doença ativa instável, se o paciente apresenta um exame clínico anormal com um curso da doença progressivo ou recidivante. (52)

2.8.1. Tratamento de Suporte

Nas neuropatias inflamatórias é importante o controlo sintomático, o bem-estar e a preservação da qualidade de vida dos pacientes. Deste modo, os pacientes deverão ser sujeitos

a uma avaliação minuciosa por parte da medicina física e de reabilitação para determinação da necessidade de auxílios à deambulação, incluindo aparelhos ortopédicos como órtese tornozelo-pé, bengalas e outros dispositivos de reabilitação e estratégias de apoio à deambulação. (6, 10) O apoio da fisioterapia também é fundamental como modalidade terapêutica física, para auxiliar na realização de exercícios de alongamentos e de manutenção da amplitude de movimentos, prevenção de contraturas musculares nos membros paréticos e auxílio no treino da marcha, complementarmente à terapia farmacológica. (6, 10)

O acompanhamento psicológico também é fulcral para o controlo dos sintomas de ansiedade, depressão, raiva e frustração decorrentes da incapacidade física. No alívio da sintomatologia do foro psicológico, assim como da fadiga e da dor neuropática, deverá ponderar-se a instituição de tratamento sintomático. (10)

2.8.2. Tratamento de Primeira Linha

2.8.2.1. Imunoglobulina Intravenosa

A IgIV é classificada como o tratamento padrão da PDIC, com eficácia a curto e a longo prazo, devido à sua resposta terapêutica imediata, aos seus escassos efeitos adversos e à sua administração conveniente sem necessidade de equipamento especializado. (17, 18, 55) Aproximadamente 50% a 70% dos pacientes com PDIC respondem a este tratamento e a melhoria clínica ocorre entre 2 a 12 semanas após o início do mesmo. (10, 51) Dos pacientes que respondem à IgIV, 33% não necessitam de tratamentos adicionais; porém, 66% dos pacientes requerem infusões repetidas com o objetivo de manter a remissão clínica. (51)

A constituição da IgIV engloba IgG poliespecífica e baixas quantidades de IgA e IgM. (17)

O efeito terapêutico da IgIV deve-se aos efeitos imunomoduladores pleiotrópicos da IgG e à supressão dos mecanismos citotóxicos, através da redução do número de células NK e T. (21, 56) A IgIV assegura o bloqueio do recetor-Fc, a modulação da expressão do mesmo recetor, a regulação da ativação das células B, T e células dendríticas, a ligação de autoanticorpos patológicos a outros anticorpos e a neutralização do complemento. (17, 18) Esta terapia em doses elevadas restaura os níveis sorológicos de BAFF pela presença de anticorpos contra BAFF, alteração da expressão de citocinas importantes à homeostasia das células B e diminuição significativa da expressão do recetor do fator ativador de células B (BAFF-R) na membrana das células CD3+. (17, 18) O nível sorológico de BAFF poderá tornar-se um importante parâmetro de avaliação da atividade da doença e da eficácia do tratamento, visto que ocorre correlação entre elevados níveis de BAFF no sangue periférico e défices neurológicos severos. (18)

Para indução de uma resposta clínica e obtenção de um estado clínico estável em pacientes com PDIC, um nível sérico de IgG mínimo deve ser atingido. Deste modo, o regime ótimo de tratamento não deve ser preconizado e rígido, visto que a variação da dose e da frequência requeridas na administração de IgIV é explicada pelas diferenças individuais do

catabolismo da mesma por cada paciente. Portanto, indica-se a definição de uma dosagem e posologia empíricas na prática clínica. (56)

Para a obtenção de melhorias clínicas na PDIC pode ser requerida a administração de mais do que um ciclo de IgIV, porque o nível sérico terapêutico de IgG pode não ser atingido inicialmente. (56) A variação de IgG sérica é influenciada apenas pela dose de IgIV administrada. Futuramente, os níveis séricos de IgG poderão ser utilizados como possíveis biomarcadores de monitorização do efeito terapêutico da IgIV. (56) Um estudo prospectivo concluiu que pacientes não responsivos à terapêutica com IgIV após 6 semanas de tratamento podem responder após um período de terapia mais prolongado. Portanto, é necessário considerar um período de tratamento mais amplo antes de declarar o paciente como não responsivo à terapêutica instituída. (57)

A dose de indução de IgIV frequentemente administrada no tratamento da PDIC é de 2 gramas por quilograma (g/Kg) de peso corporal, durante 2 a 5 dias. A dose de manutenção é de 1 g/Kg de peso corporal, durante 1 dia, a cada 3 semanas, num período de 6 meses. (58)

A favorável eficácia, segurança e tolerância indica o uso da IgIV como terapia de manutenção da PDIC. Esta é recomendada em pacientes que obtiveram, inicialmente, uma resposta terapêutica eficaz, mas que agravaram clinicamente numa fase posterior. (59) O regime eficaz de tratamento de manutenção com IgIV na PDIC deverá iniciar-se numa dose baixa e só poderá ser aumentada se a situação clínica do paciente assim o indicar. (56)

A ocorrência de efeitos adversos, a disponibilidade limitada e o custo elevado da IgIV levam a que a duração da terapia de manutenção seja curta. (59) Uma vez que a IgIV auxilia no processo de remielinização nervosa, é fulcral a realização de terapêutica de manutenção da PDIC ajustada a cada paciente para prevenção de recidivas, acompanhadas de lesão axonal secundária irreversível, geradoras de incapacidade permanente. (59, 60)

Alguns pacientes demonstram fraca ou ausência de resposta à terapia imunomoduladora, nomeadamente aqueles com alterações sugestivas de disfunção axonal nos nervos periféricos. Aparentemente, os polimorfismos do gene codificador da glicoproteína axonal transitória-1 (TAG-1), uma molécula de adesão específica do nervo, encontram-se relacionados com a resposta à IgIV, uma vez que a TAG-1 é a responsável pela manutenção da função axonal no SNP na presença de células de *Schwann* e de bainha de mielina, onde esta se encontra depositada. (55)

O efeito adverso mais comum relacionado com o tratamento com IgIV é a cefaleia. No entanto, indigestão, mal-estar geral, febre, calafrios, erupção cutânea e hipertensão arterial transitória também se encontram descritos. Embolia pulmonar, meningite asséptica, insuficiência renal aguda, enfarte agudo do miocárdio e choque anafilático constituem efeitos adversos severos, porém raros, verificando-se uma incidência superior dos mesmos após a dose de indução comparativamente com a dose de manutenção do tratamento. A percentagem de pacientes que apresentam efeitos adversos não se relaciona com fatores individuais do paciente, tal como idade, peso e grau de severidade da doença. A IgIV está contraindicada em

pacientes com absoluta deficiência de IgA ou história prévia de reação alérgica após exposição à imunoglobulina humana. (61)

Diferentes preparações de IgIV têm a mesma eficácia clínica, apesar de alguns pacientes com PDIC relatarem uma efetividade superior em algumas marcas comerciais específicas. Esta situação poderá ser explicada pelas diferentes marcas de IgIV diferirem na sua composição e processo de produção, afetando a sua tolerabilidade por parte dos pacientes. Em situações especiais algumas marcas comerciais são mais recomendadas do que outras, visto que determinadas preparações de IgIV contêm menor quantidade de IgA, úteis em pacientes com baixos níveis desta imunoglobulina. (62)

Durante o tratamento de longo prazo com IgIV, a obtenção de acessos intravenosos pode estar dificultada, devido a obliteração dos mesmos, sendo necessária, em casos extremos, a cateterização da veia jugular externa. Outra desvantagem associada a este tratamento cursa com a necessidade de vigilância durante a infusão do mesmo, seja no domicílio, em hospitais ou em centros de tratamento especializados. Deste modo, um método alternativo de administração de imunoglobulina, tal como a imunoglobulina subcutânea (IgSC), poderá possibilitar esquemas de tratamento mais flexíveis e com maior autonomia por parte do paciente. (63, 64)

Estudos randomizados e controlados testaram a eficácia e segurança da IgSC e concluíram que este tratamento é seguro, tolerável e efetivo, confirmando a possibilidade de uma atrativa alternativa à IgIV. Os pacientes submetidos a IgSC apresentaram um aumento mais acentuado da força muscular e da capacidade funcional quando comparados com o tratamento com placebo e IgIV. Esta discrepância poderá ser explicada pelas frequentes administrações subcutâneas de baixas doses de imunoglobulina que permitem manter um nível estável de desempenho muscular, o que não ocorre no tratamento com IgIV, em que a força muscular diminui entre os períodos de infusão. A dose de IgSC é semelhante à dose de IgIV e é efetiva através da repartição da mesma em pequenas doses repetidas 2 ou 3 vezes por semana. Os efeitos adversos da IgSC ocorreram raramente e foram associados a reações inflamatórias nos locais de administração, como rubor e edema do local, não se observando efeitos adversos sistêmicos. Mais de metade dos pacientes submetidos previamente ao tratamento com IgIV preferiram continuar a terapia com IgSC, pelo facto da mesma assegurar uma condição mais estável com menos efeitos adversos e garantir a autonomia do paciente na administração do tratamento. A IgSC revelou-se custo-efetiva, comparativamente com a IgIV, e com vantagens significativas no tratamento dos pacientes com PDIC. (63, 64)

2.8.2.2. Plasmaferese

A plasmaferese é frequentemente utilizada no tratamento de doenças autoimunes ou mediadas por mecanismos imunológicos. Esta constitui uma opção terapêutica efetiva e segura no tratamento de doenças neurológicas severas como a PDIC, tanto como opção de primeira

linha como em terapia adjuvante, uma vez que 80% a 90% dos pacientes respondem positivamente a esta abordagem terapêutica, principalmente nos estádios precoces da doença. (65, 66). A sua tolerabilidade e eficácia a longo prazo permitem a sua utilização em pacientes com um curso da doença recidivante, que não respondem a outros tratamentos ou que desenvolvem complicações aos mesmos. (10)

A plasmaferese define-se como um procedimento que altera as substâncias patológicas do plasma dos pacientes, com reposição de fluido, nomeadamente 5% de albumina humana, solução salina ou dextrose com citrato ou heparina. O mecanismo de ação mais provável deste tratamento de primeira linha cursa pela remoção da circulação de autoanticorpos, complexos imunes, proteínas monoclonais e toxinas. (10, 65, 66)

O número médio de sessões de plasmaferese por paciente é de 5, sendo realizado, geralmente, por cateter venoso central, apesar do acesso venoso periférico ser o mais indicado. A realização de plasmaferese deverá ocorrer a uma frequência por sessão de 4 a 5 ciclos, com filtração da quantidade de plasma correspondente a 1 a 1,5 vezes o volume plasmático total, durante uma semana, até o paciente demonstrar melhorias clínicas satisfatórias. A frequência de tratamento deve ser guiada pela duração da resposta clínica do paciente. A associação de imunossupressores pode auxiliar na obtenção de longos períodos de remissão e redução do número de plasmafereses. O tempo médio de obtenção de resposta ao tratamento é de 4 semanas, tanto em pacientes com um curso da doença progressivo como recidivante. A evolução curta da patologia e a presença de características patológicas de neuropatia desmielinizante primária sem lesão axonal permitem uma melhor resposta ao tratamento. (10, 65, 66)

Esta terapia é invasiva, exige um gasto elevado de tempo e recursos materiais, requer profissionais de saúde treinados e especializados para a sua realização e associa-se a um risco substancial de efeitos adversos. (58)

Complicações durante o tratamento ocorrem em 18.3% dos pacientes e estas relacionam-se com o procedimento de colocação do cateter venoso central. Sepsis com necessidade de suporte vasopressor, anafilaxia, edema pulmonar agudo, hipotensão severa, enfarte agudo do miocárdio e morte ocorrem em 1.6% a 22% dos pacientes. Também se verifica a ocorrência de hipotensão em 3.5% dos pacientes, hipocalcémia relacionada com o citrato em igual percentagem e reações alérgicas em 1.7% dos pacientes. Nos efeitos adversos leves a moderados estão descritos urticária, hemorragia e arritmias (66) Este procedimento está contraindicado em pacientes com trombocitopenia e hipotensão. (10)

Um estudo piloto comparativo da eficácia e segurança do uso do sistema de imunoabsorção da proteína A estafilocócica de *Excorim* e da IgIV revelou que a primeira aparenta ser uma alternativa terapêutica da PDIC eficaz e segura, visto que apresentou uma taxa de resposta clínica, em 2 meses, de cerca de 80%. O sistema de imunoabsorção de *Excorim* permite a remoção de imunoglobulinas e complexos imunes do plasma do paciente. Esta técnica revela-se uma terapia mais seletiva na eliminação de imunoglobulinas do que a plasmaferese

padrão, com menor perda de proteínas não específicas e sem necessidade de restituição de albumina. (67)

Este tratamento pode ser efetivo em pacientes com PDIC intolerantes ou resistentes a outras terapias imunomoduladoras, estando associado a menores complicações e efeitos adversos do que a plasmaferese e apresentando-se mais custo-efetivo do que a IgIV. No entanto, estudos adicionais são necessários para comprovar a equivalência ou a superioridade desta técnica em relação à plasmaferese padrão e à IgIV. (67)

2.8.2.3. Corticoterapia

No tratamento de pacientes com PDIC, a utilização de corticóides e a administração de IgIV são igualmente eficazes, pelo que a escolha entre ambos é frequentemente baseada na preferência do clínico, na disponibilidade e no custo dos fármacos, na facilidade local de administração da IgIV, na presença ou ausência da variante clínica motora pura da PDIC, nas contraindicações e nos efeitos adversos a longo prazo das terapias. (13, 68)

A prednisolona é o corticoide mais frequentemente utilizado no tratamento da PDIC. (13)

Os corticóides induzem melhorias clínicas a curto prazo em 65% a 95% dos pacientes. O seu mecanismo de ação é desconhecido, porém estes modulam o processo inflamatório e a resposta imune. (51) A posologia e dose de administração dos mesmos variam e preconizam-se tratamentos com duração média de 2 anos. (13) Pelo facto de a PDIC adquirir, frequentemente, um curso remitente-recorrente, é necessária a instituição de terapêutica a longo prazo em muitos pacientes. Tanto a prednisolona como a IgIV têm desvantagens no seu uso por um período prolongado, nomeadamente efeitos adversos por parte do corticoide e elevado custo e inconveniência do tratamento com a imunoglobulina. (51)

Segundo um estudo randomizado, controlado e duplamente-cego, a remissão da PDIC a longo prazo pode ser conseguida através de 1 ou 2 períodos de tratamento intensivo com dexametasona ou 6 meses de tratamento diário com prednisolona oral. O tratamento intensivo com dexametasona é realizado com 40 miligramas (mg), por via oral, diariamente, durante 4 dias, e repetição da dose 1 vez por mês. Este tratamento não induziu uma maior percentagem de remissão clínica comparativamente com o tratamento com prednisolona. Efeitos adversos à terapia intensiva com dexametasona, como insónia, alterações do humor, azia, eritema facial, sudorese e inquietação, durante e após uns dias da realização da terapia, são transitórios. O tratamento de indução com prednisolona é realizado com 60 mg por dia, durante 12 semanas. Se ocorrer uma resposta efetiva, a dose deve ser diminuída até à dose de manutenção terapêutica mais baixa e continuada durante 1 ou 2 anos. Os efeitos adversos mais comuns com a terapia com prednisolona são aumento ponderal, hipertensão arterial, cataratas, osteoporose, doença ulcerosa péptica, necrose assética dos ossos e diabetes *mellitus*. (13, 52)

As contraindicações ao uso de prednisolona cursam com doença ulcerosa péptica ativa, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial descontrolada e osteoporose severa. (13, 52)

No caso de a corticoterapia ser a primeira escolha no tratamento de pacientes com PDIC, 6 ciclos de dexametasona em doses elevadas deverão ser o esquema terapêutico eleito, já que este permite uma melhoria clínica mais rápida, remissões ligeiramente mais longas, poucas recidivas e menos efeitos adversos quando comparado com o tratamento contínuo com prednisolona. (13, 52) Após o terceiro ciclo de tratamento com corticóide, deve avaliar-se a presença de resposta efetiva ao mesmo. Caso este não se obtenha, é recomendado permutar para terapia com IgIV. Se ocorrer uma recidiva da patologia, recomenda-se a repetição do ciclo de corticóide, principalmente se a primeira administração de corticoterapia permitiu um longo período sem recidiva da doença. (13, 52)

Nas variantes clínicas PDIC motora pura e síndrome de *Lewis-Sumner* são reportadas deteriorações do estado clínico após tratamento com corticóides. Assim, conclui-se que um padrão eletrofisiológico com envolvimento predominantemente motor e desmielinização focal pode constituir um fator de risco para a deterioração precoce em pacientes com PDIC tratados com corticóides. (2, 11, 68) Na PDIC com padrão de desmielinização focal e envolvimento motor puro, a IgIV deve ser o tratamento de eleição. Os corticóides podem ser administrados com eficácia nos pacientes sem características de desmielinização focal, uma vez que nestes casos se observa uma remissão a longo prazo após um período relativamente curto de corticoterapia. (2, 11, 68)

Num estudo comparativo entre o tratamento da PDIC com IgIV e metilprednisolona intravenosa durante 6 meses concluiu-se que a IgIV foi menos frequentemente descontinuada pela sua ineficácia, eventos adversos e intolerância. No entanto, a metilprednisolona intravenosa esteve associada a menores taxas de recidiva após a descontinuação do tratamento. (69) A dose de metilprednisolona administrada foi de 1 grama (g) por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, seguida de infusões de manutenção de 1 g por semana, durante 1 mês, e subsequente diminuição da dose durante 1 a 2 anos. (69)

A maioria dos pacientes com PDIC é tratada com corticoterapia crônica, associada a infusões pontuais de IgIV. (51)

2.8.3. Tratamento de Segunda Linha

Cerca de 80% dos pacientes com PDIC respondem ao tratamento de primeira linha, nomeadamente à IgIV, à plasmáfereze e aos corticóides. No entanto, existem outras opções terapêuticas para os pacientes com PDIC não responsivos às terapias de primeira linha, tal como os agentes imunossuppressores e imunomoduladores (AII) e o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. Um quarto dos pacientes refratários ao tratamento de primeira linha da PDIC apresenta melhorias clínicas com os AII. (53)

A administração de All também está indicada em pacientes que respondem efetivamente à terapêutica de primeira linha mas apresentam inúmeras recidivas, ou nos casos clínicos em que os efeitos adversos das terapias de primeira linha as impossibilitam de ser utilizadas rotineiramente. O uso contínuo de All durante longos períodos de tempo não está aconselhado, devido aos seus inúmeros efeitos adversos. (10)

A ausência de resposta terapêutica na PDIC é um desafio clínico, tal como a dependência terapêutica para a manutenção da remissão eficaz da doença. Dos pacientes responsivos ao tratamento com IgIV, 55% ficam dependentes; 23% são dependentes da plasmaferese e 18% requerem prednisolona para manutenção da remissão clínica. (53) Após obtenção de um estado clínico estável, a associação de All à terapia de primeira linha poderá ser benéfica na redução da dose da primeira opção terapêutica. (53)

2.8.3.1. Agentes Imunossupressores e Imunomoduladores

O tratamento de segunda linha da PDIC com All está relatado como benéfico; porém, o consenso sobre a sua eficácia e qual o agente mais apropriado ainda não constitui uma realidade clínica (tabela 8). A *European Neuromuscular Centre Workshop* denominou o metotrexato e o micofenolato de mofetil como os melhores fármacos candidatos ao tratamento de segunda linha da PDIC. (70) A azatioprina está indicada como o imunossupressor de escolha para o tratamento de PDIC moderada, enquanto a ciclofosfamida é apropriada para o tratamento de PDIC severa, devido à sua efetividade superior.

Tabela 8 Agentes imunossupressores e imunomoduladores do tratamento de segunda linha da PDIC

Fármaco	Definição	Efeitos terapêuticos	Efeitos adversos
<u>Alemtuzumab</u> (51)	Anticorpo monoclonal cujo alvo é o antígeno CD52 presente na superfície dos linfócitos e monócitos	-Diminuição das células T CD4+ e CD8+, de duração superior a 1 ano -Menor impacto nas células B -Maior taxa de resposta em pacientes jovens com menor tempo de evolução da doença -Baixa efetividade no tratamento da PDIC avançada	-Náuseas e vômitos -Febre, calafrios e dispneia -Hipotensão, erupção cutânea e aumento das transaminases hepáticas -Infeções oportunistas, tireoidite autoimune, doença de Graves e púrpura trombocitopénica idiopática

<p><u>Interferão</u> (IFN-α-2a e IFN-β-1a) (10, 71)</p>	<p>Agentes imunomoduladores</p>	<p>-Regula os níveis das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, IL-2 e IFN-γ -Aparentemente efetivo em pacientes com PDIC refratária às terapias de primeira linha, porém são necessários estudos adicionais</p>	<p>-Síndrome gripal, cefaleias, fadiga, zumbidos e irritabilidade -Náuseas e vômitos, diarreia, anorexia e dor abdominal -Reações inflamatórias no local de administração</p>
<p><u>Rituximab</u> (53, 72, 73)</p>	<p>Anticorpo monoclonal cujo alvo é o antígeno CD20 dos linfócitos B</p>	<p>-Diminui o número de linfócitos B circulantes e interfere com a citotoxicidade mediada por células e dependente de anticorpos -Maior efetividade na doença com menor tempo de evolução</p>	<p>-Reações alérgicas -Aumento das transaminases hepáticas</p>
<p><u>Metotrexato</u> (3, 53, 70)</p>	<p>Agente antimetabólico que interfere com a síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN) e do ácido ribonucleico (ARN)</p>	<p>-Não demonstrou benefício significativo no tratamento da PDIC resistente à terapêutica de primeira linha; no entanto, são necessários estudos adicionais</p>	<p>-Hemorragia gengival -Escassos efeitos adversos</p>
<p><u>Ciclofosfamida</u> (10, 74)</p>	<p>Agente alquilante</p>	<p>-Erradica células B e T auto-reativas, preferencialmente as células T <i>naïve</i>, sem afetar as células estaminais pluripotentes -Controla a progressão da patologia, diminui a sua severidade e as suas manifestações clínicas -Administrada com IgIV, plasmaferese ou prednisolona -Administrada em pacientes com formas severas de PDIC; porém, são necessários estudos adicionais</p>	<p>-Náuseas e cefaleias -Insuficiência renal aguda, leucopenia e erupção cutânea -Complicações são dependentes da dose de fármaco administrado -Tratamento contraindicado em pacientes com história prévia de supressão da medula óssea ou síndrome mielodisplásico</p>

<p><u>Ciclosporina A</u> (75)</p>	<p>Agente inibidor da calcineurina</p>	<p>-Suprime ativamente as funções das células T e inibe reversivelmente a produção de citocinas pelas células T <i>helper</i>. -Efetividade comprovada mesmo em pacientes com PDIC refratários à terapia de primeira linha</p>	<p>-Hipertensão arterial e nefrotoxicidade -Contraindicada em pacientes com septicemia, história prévia de reação de hipersensibilidade ao fármaco, função renal anormal, hipertensão arterial descontrolada e patologia neoplásica maligna</p>
<p><u>Micofenolato de mofetil</u> (76)</p>	<p>Agente antimetabólico</p>	<p>-Inibe a síntese do nucleótido purina dos linfócitos B e T ativados -Permite a redução eficaz da dose de corticóides -Maior efetividade quando administrado numa fase precoce de evolução da patologia -Fácil administração e boa tolerância e escassos efeitos adversos</p>	<p>-Distúrbios gastrointestinais -Infeções oportunistas por leucopenia e supressão da medula óssea</p>
<p><u>Azatioprina</u> (3, 10)</p>	<p>Agente antimetabólico</p>	<p>-Inibe a síntese do nucleótido purina e do ADN na divisão celular, inibindo a proliferação dos linfócitos -Benéfico na redução da dose de corticóides</p>	<p>-Náuseas, vômitos e diarreia -Febre, mal-estar geral e mialgias -Erupção cutânea, aumento das transaminases hepáticas e pancreatite -Efeitos adversos reversíveis após descontinuação do tratamento</p>
<p><u>Etanercept</u> (10, 77)</p>	<p>Agente inibidor do TNF-α</p>	<p>-Melhoria clínica em pacientes com PDIC; porém, são necessários estudos adicionais -Boa tolerabilidade</p>	<p>-Reações inflamatórias no local de administração, infecções do trato respiratório superior e cefaleias</p>

<p><u>Eculizumab</u> (77)</p>	<p>Agente recombinante humanizado</p>	<p>-Previne a clivagem do componente do complemento C5, impedindo a formação de C5b-9 e geração de moléculas pró-inflamatórias</p>	<p>-Aguardam-se resultados de ensaios terapêuticos deste agente em pacientes com PDIC</p>
-----------------------------------	---------------------------------------	--	---

2.8.3.2. Transplante Autólogo de Células Estaminais Hematopoiéticas

O transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas é uma opção terapêutica emergente e é utilizado como último recurso no tratamento de alguns pacientes com PDIC refratária às terapias de primeira linha e aos All. (10, 14)

Esta opção terapêutica induz uma marcada imunossupressão, através da redução do número de linfócitos auto-reativos e da modificação da diversidade de células T. (14)

Após a instituição deste tratamento, verifica-se uma melhoria clínica e eletrofisiológica 2 a 6 meses após a realização do mesmo. (14)

A segurança clínica foi comprovada no tratamento a curto prazo e observa-se boa tolerabilidade por parte dos pacientes com PDIC. No entanto, o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas associa-se a morbidade a curto e a longo prazo. (14) A introdução deste tratamento aumenta o risco de reativação do vírus *Epstein-Barr* e citomegalovírus, a ocorrência de neutropenia, pneumonia, sépsis, anemia, cistite hemorrágica e pancreatite, pelo que deve ser realizado segundo protocolos criteriosos, em centros médicos especializados e peritos na resolução destas possíveis complicações. (14)

O transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas aparenta ser eficaz na PDIC refratária a outras terapias, e com capacidade na obtenção de remissão a longo prazo, associado a um perfil de complicações gerenciáveis, o que permitirá torná-lo numa opção terapêutica numa fase mais precoce da doença. No entanto, estudos adicionais são necessários para esclarecimento deste método de tratamento. (14)

2.9. Prognóstico

Com a evolução do conhecimento e do tratamento médicos, nas últimas 3 décadas, os cuidados dirigidos aos pacientes com PDIC têm resultado em melhoria do prognóstico da patologia. A taxa de mortalidade diminuiu cerca de 1.3% e os pacientes apresentam, atualmente, menor probabilidade de ficarem sujeitos à utilização de apoios à deambulação. A proporção de pacientes que recupera após a implementação do tratamento adequado aumentou consideravelmente para 31%. Apesar da recuperação proporcionada pela

imunoterapia, a maioria dos pacientes mantém algum grau de incapacidade e necessidade de apoio à deambulação. (1)

Em estudos retrospectivos, mais de 90% dos pacientes com PDIC apresentaram melhorias no seu estado clínico após terapia imunossupressora; porém, a taxa de recaída foi de aproximadamente 50%. Apenas 30% dos pacientes apresentaram remissão completa sem necessidade de terapêutica posterior. (1)

O prognóstico da patologia a longo prazo correlaciona-se com a idade de apresentação e forma clínica da doença, a resposta inicial ao tratamento e o intervalo de tempo entre a manifestação inicial da patologia e o início da terapêutica. (3, 4) Assim, pacientes jovens com PDIC de início agudo, com um curso da doença monofásico ou recidivante, apresentam melhor resposta ao tratamento e conseqüente melhor recuperação do que pacientes mais velhos e com um curso da doença progressivo. (3, 4) A fraqueza proximal está associada a uma elevada taxa de remissão e a um melhor prognóstico do que a fraqueza distal. (3, 4)

A avaliação da dimensão da perda axonal é relevante para o prognóstico da patologia, visto que na desmielinização nervosa poderá ocorrer perda do axônio nervoso e conseqüente sintomatologia física por parte do paciente. A avaliação da resposta positiva ao tratamento deve cursar pela melhoria na força, sensibilidade e capacidade funcional por parte do paciente. (78)

Os principais fatores de mau prognóstico da PDIC são o curso progressivo da patologia, o envolvimento do SNC, a elevada proporção de fibras nervosas com desmielinização ativa na biópsia nervosa e a presença de degeneração axonal. (1, 3, 9)

A doença crônica culmina em disfunção neurofisiológica e em prejuízos físicos que afetam as atividades de vida diária e a dinâmica social, levando a redução da qualidade de vida do paciente. Os preditores de limitação funcional são a fraqueza muscular e os défices sensoriais, observando-se uma forte associação entre índices de força muscular, limitações na realização de atividades da vida diária, participação na atividade social e redução na qualidade de vida. (79) O sono encontra-se alterado na maioria dos pacientes com PDIC, uma vez que as parestesias e a dor interferem com os hábitos de sono. A melhoria da qualidade do sono destes pacientes favorece a qualidade de vida dos mesmos. (78)

A utilização de escalas de avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde é um método apropriado na determinação dos efeitos da doença e do tratamento na vida do paciente e deverá complementar a avaliação do seu estado de saúde. (80)

Um questionário de avaliação do estado de saúde na sua forma abreviada de 36 itens, também denominado questionário SF-36, é utilizado para avaliar a qualidade de vida do paciente com neuropatia, complementando as escalas tradicionais de força e sensibilidade. (78) É um questionário multidimensional que consiste em 36 itens, dividido em 8 categorias: capacidade funcional, aspeto físico, dor, estado de saúde em geral, vitalidade, aspetos sociais, aspetos emocionais e saúde mental. (78, 80)

As capacidades cognitivas podem ser avaliadas pelo mini exame do estado mental (*Mini Mental State Examination*). Este investiga a orientação temporal e espacial, linguagem e memória, numa classificação entre 0 e 30. (78)

A avaliação dos sintomas associados à PDIC, como a diminuição da força muscular, é realizada por escalas funcionais como a *Medical Research Council sum score* ou instrumentos como o *Vigrometer*. A utilização de escalas como o *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score* é de extrema importância no seguimento do paciente, nomeadamente o *INCAT sensory sum score* que permite avaliar a lesão da componente sensitiva e o *INCAT disability score* que permite avaliar o grau de incapacidade do paciente. (3, 79) Estas escalas são também utilizadas na avaliação da melhoria sintomática e funcional após a instituição da terapêutica, permitindo classificar os pacientes como responsivos ou não responsivos à mesma. (3)

Um estudo demonstrou que a avaliação da força de preensão, utilizando *Vigrometer*, em doentes com PDIC, revelou uma maior sensibilidade na deteção de alterações funcionais nestes pacientes, sugerindo o seu uso diário na prática clínica. A determinação da força de preensão revela maior sensibilidade na avaliação de uma resposta precoce ao tratamento do que o *INCAT disability score*, sugerindo-se a sua utilização como um indicador precoce da necessidade de terapia adicional no caso de deterioração com a terapêutica instituída e como indicador prognóstico de recuperação clínica e funcional. (81)

As neuropatias inflamatórias crónicas podem causar um impacto social e económico importante, devido aos prejuízos funcionais primários e secundários que acarretam ao proporcionar um abandono da atividade laboral por parte do paciente. (78) As terapias direcionadas ao controlo dos prejuízos físicos e psicológicos decorrentes da patologia podem auxiliar na melhoria da incapacidade e qualidade de vida dos pacientes com PDIC. (79) A terapia farmacológica precoce e agressiva poderá prevenir a perda axonal secundária e aprimorar o prognóstico da PDIC, visto que o tempo decorrido desde as manifestações clínicas iniciais até ao início da terapêutica parece ser a chave determinante do prognóstico desta neuropatia inflamatória. (1, 4)

Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

A PDIC é uma doença do SNP que cursa com fraqueza simétrica dos membros superiores e inferiores, associada a alterações da sensibilidade, por um período igual ou superior a 8 semanas. Esta patologia pode adquirir um curso monofásico, progressivo ou remitente-recorrente e estão descritas inúmeras variantes clínicas, complicando o diagnóstico precoce da patologia. Neste âmbito, é crucial o desenvolvimento de uma definição de PDIC mais precisa e abrangente, devido à sua elevada heterogeneidade e elevado espectro de apresentações clínicas. Um estudo mais exaustivo das variantes da PDIC permitirá elaborar protocolos de tratamento eficazes direcionados para cada variante e evitar a terapêutica excessiva, as resistências aos fármacos e os efeitos adversos decorrentes dos mesmos.

Esta patologia é descrita como de provável origem autoimune, já que a sua fisiopatologia cursa com mecanismos imunes mediados por células B e T. No entanto, ainda não é conhecida a verdadeira etiologia desta doença, apesar de várias teorias terem sido desenvolvidas ao longo dos anos. Neste setor, é premente a realização de estudos complementares para esclarecimento dos mecanismos precipitantes da patologia e o reflexo que estes possuem na progressão da PDIC, assim como o desenvolvimento da relação entre a presença de anticorpos contra diferentes antigénios e as manifestações clínicas da doença.

O diagnóstico da PDIC é realizado pelas manifestações clínicas e pelos resultados dos testes eletrofisiológicos, auxiliados pelas alterações encontradas no LCR e na biópsia nervosa. No entanto, a identificação de marcadores de atividade da doença também deve constituir uma prioridade nos estudos futuros da PDIC, para permitir um diagnóstico mais precoce, sensível e específico da mesma e, conseqüentemente, um início da terapêutica mais adequado.

Com base na apresentação clínica da doença, justifica-se o facto de a PDIC ser, frequentemente, uma patologia incapacitante. Estudos com aplicação das diversas escalas funcionais de avaliação da incapacidade da PDIC são desenvolvidos, porém não se observa objetividade na aplicação das mesmas. O desenvolvimento de escalas funcionais mais precisas e específicas revela-se muito importante no estudo da progressão da patologia e útil na aferição da resposta ao tratamento por parte do paciente. O desenvolvimento de escalas válidas de avaliação da incapacidade funcional é de extrema importância no auxílio da melhor seleção de indivíduos para os estudos de eficácia e segurança das novas terapias em desenvolvimento. Naqueles indivíduos onde a remissão da doença se revela complicada, apesar do tratamento instituído ser o mais adequado, é premente a exploração da qualidade de vida relacionada com a saúde e a quantificação precisa do benefício terapêutico.

A PDIC é a polineuropatia mais frequentemente tratável, o que enaltece o papel da terapêutica na abordagem e estudo desta patologia. A percentagem de indivíduos que responde à terapêutica de primeira linha é elevada; porém, inúmeros pacientes revelam-se dependentes do respetivo tratamento, desenvolvem efeitos adversos severos à terapêutica ou mostram-se resistentes às opções farmacológicas padrão. Neste conceito, introduzem-se os All isolados ou

como adjuvantes da terapêutica de primeira linha; contudo, estes não apresentam eficácia comprovada e a definição da sua dosagem, posologia e duração do tratamento para obtenção de efeitos benéficos nos pacientes com PDIC ainda não é totalmente conhecida. Neste âmbito, é fundamental a elaboração de protocolos de otimização terapêutica com os fármacos comprovadamente eficazes, associados às terapias em estudo. Estudos randomizados e controlados são fulcrais para definir a validade, segurança e eficácia de terapêuticas como o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas e AII, como o eculizumab.

Concluindo, a PDIC é uma das poucas neuropatias farmacologicamente tratáveis e, por isso, é crucial não estagnar a pesquisa acerca desta patologia, uma vez que a essência da Medicina é a busca constante de novo conhecimento.

Referências Bibliográficas

1. Dimachkie MM, Barohn RJ. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(3):350-66.
2. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(1):2-13.
3. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:1-11.
4. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):402-12.
5. Mathey EK, Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2013;333(1-2):37-42.
6. Goetz C. *Textbook of Clinical Neurology*. Third ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007. Chapter 49, Demyelinating Disorders of the Peripheral Nervous System; p. 990-1000.
7. Rentzos M, Anyfanti C, Kaponi A, Pandis D, Ioannou M, Vassilopoulos D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6-year retrospective clinical study of a hospital-based population. *J Clin Neurosci*. 2007;14(3):229-35.
8. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14:26.
9. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Disorders*. 2006;16(5):293-303.
10. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):359-73.
11. Eldar AH, Chapman J. Guillain Barre syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):525-30.
12. Aymeé Hernández H. Evolución electrofisiológica de un grupo de pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica primaria y secundaria Electrophysiological evolution of a group of patients with primary and secondary CIPD. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2008;27(1):1-11.
13. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, 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*. 9. England: 2010 Elsevier Ltd; 2010. p. 245-53.
14. Press R, Askmark H, Svenningsson A, Andersen O, Axelson HW, Stromberg U, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation: a viable treatment option for CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85. England; 2014. p. 618-24.

15. Korporal-Kuhnke M, Haas J, Schwarz A, Jarius S, Wildemann B. Plasmacytosis is a common immune signature in patients with MMN and CIDP and responds to treatment with IVIg. *J Neuroimmunol.* 2015;278:60-8.
16. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suarez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol.* 2013;73(3):370-80.
17. Bick S, Tschernatsch M, Karg A, Fuehlhuber V, Trenczek TE, Faltermeier K, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - a new mechanism of action? *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):84-90.
18. Ritter C, Forster D, Albrecht P, Hartung HP, Kieseier BC, Lehmann HC. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol.* 2014;274(1-2):225-9.
19. Breiner A, Brannagan TH, 3rd. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2014;50(1):40-6.
20. Johannis W, Renno JH, Klatt AR, Wielckens K. Anti-glycolipid antibodies in patients with neuropathy: a diagnostic assessment. *J Clin Neurosci.* 2014;21(3):488-92.
21. Bohn AB, Nederby L, Harbo T, Skovbo A, Vorup-Jensen T, Krog J, et al. The effect of IgG levels on the number of natural killer cells and their Fc receptors in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):919-24.
22. Puttini S, Panaite PA, Mermod N, Renaud S, Steck AJ, Kuntzer T. Gene expression changes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy skin biopsies. *J Neuroimmunol.* 2014;270(1-2):61-6.
23. McCombe PA, Csurhes PA, Greer JM. Studies of HLA associations in male and female patients with Guillain-Barre syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol.* 2006;180(1-2):172-7.
24. Jann S, Beretta S, Bramerio MA. Different types of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy have a different clinical course and response to treatment. *Muscle Nerve.* 2005;32(3):351-6.
25. Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, et al. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2010;257(4):621-9.
26. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, et al. Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment. *Eur J Neurol.* 2014;21(7):1002-10.
27. Figueroa JJ, Dyck PJ, Laughlin RS, Mercado JA, Massie R, Sandroni P, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2012;78(10):702-8.
28. Sung JY, Tani J, Park SB, Kiernan MC, Lin CS. Early identification of 'acute-onset' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain.* 2014;137(8):2155-63.

29. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(3):635-41.
30. 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 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-63.
31. Rajabally YA, Lagarde J, Cassereau J, Viala K, Fournier E, Nicolas G. A European multicentre reappraisal of distal compound muscle action potential duration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2012;19(4):638-42.
32. Van den Bergh PY, Pieret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 2004;29(4):565-74.
33. Brill V, Katzberg H, Donofrio P, Banach M, Dalakas MC, Deng C, et al. Electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with IGIV. *Muscle Nerve.* 2009;39(4):448-55.
34. Straver DCG, van den Berg LH, Franssen H. Activity-dependent conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011;300(1-2):33-8.
35. Brill V, Banach M, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, et al. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle Nerve.* 2010;42(4):492-7.
36. Nodera H, Latov N, Carey B, Langsdorf J, Bedoya V, Tacheva S, et al. Prolongation of the tibialis anterior CMAP duration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(2):393-8.
37. Lagarde J, Viala K, Fournier E. Is total duration of distal compound muscle action potential better than negative peak duration in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Muscle Nerve.* 2014;49(6):895-9.
38. Rajabally YA, Varanasi S. Practical electrodiagnostic value of F-wave studies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(1):171-5.
39. Rajabally YA, Jacob S, Hbahbih M. Optimizing the use of electrophysiology in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a study of 20 cases. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(3):282-92.
40. Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Nakata M, Hattori T. Superficial radial sensory nerve potentials in immune-mediated and diabetic neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(10):2330-3.
41. Creange A, Careyron A. The diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a Delphi-method approach. *J Neurol.* 2013;260(12):3015-22.
42. Tsukamoto H, Sonoo M, Shimizu T. Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(1):77-84.

43. Jang JH, Cho CS, Yang KS, Seok HY, Kim BJ. Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(9):1893-9.
44. Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(1):154-9.
45. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(1):160-5.
46. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, Nishitani M, Sueda Y, Mimori Y, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 2004;219(1-2):15-21.
47. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve.* 2014;50(5):733-8.
48. Koutlidis RM, Ayrignac X, Pradat PF, Le Forestier N, Leger JM, Salachas F, et al. Segmental somatosensory-evoked potentials as a diagnostic tool in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies, and other sensory neuropathies. *Neurophysiol Clin.* 2014;44(3):267-80.
49. Shimizu F, Sawai S, Sano Y, Beppu M, Misawa S, Nishihara H, et al. Severity and patterns of blood-nerve barrier breakdown in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: correlations with clinical subtypes. *PLoS One.* 2014;9(8):e104205.
50. Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, Bouche P, Van den Bergh PY. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(12):1364-8.
51. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, Cossburn MD, Reilly MM, Krishnan A, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2010;257(6):913-9.
52. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 78. United States; 2012. p. 1079-84.
53. Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, Falcone Y, Antonini G, Benedetti L, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol.* 2011;18(12):1417-21.
54. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, Benedetti L, Briani C, Comi C, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 17. England; 2010. p. 289-94.

55. Iijima M, Koike H, Katsuno M, Sobue G. Polymorphism of transient axonal glycoprotein-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16 Suppl 1:52-5.
56. Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, Brusse E, van der Kooi AJ, et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 84. England; 2013. p. 859-61.
57. Leger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(2):130-40.
58. Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 67. United States; 2010. p. 1082-8.
59. Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2009;39(4):439-47.
60. Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol.* 67. United States; 2010. p. 802-7.
61. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 7. England; 2008. p. 136-44.
62. Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, Brusse E, Cats EA, van der Kooi AJ, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81. England; 2010. p. 1374-9.
63. Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):836-42.
64. Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol.* 2014;21(12):1465-70.
65. Kaya E, Keklik M, Sencan M, Yilmaz M, Keskin A, Kiki I, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurological diseases: multicenter retrospective analysis. *Transfus Apher Sci.* 2013;48(3):349-52.
66. Kaynar L, Altuntas F, Aydogdu I, Turgut B, Kocyigit I, Hacıoglu SK, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 38. England; 2008. p. 109-15.

67. Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoabsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci.* 33. England; 2005. p. 317-24.
68. Eftimov F, Liesdek MH, Verhamme C, van Schaik IN. Deterioration after corticosteroids in CIDP may be associated with pure focal demyelination pattern. *BMC Neurol.* 14. England; 2014. p. 72.
69. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 11. England: 2012 Elsevier Ltd; 2012. p. 493-502.
70. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol.* 8. England; 2009. p. 158-64.
71. Hughes RA, Gorson KC, Cros D, Griffin J, Pollard J, Vallat JM, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 74. United States; 2010. p. 651-7.
72. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve.* 2007;35(1):66-9.
73. Benedetti L, Briani C, Franciotta D, Fazio R, Paolasso I, Comi C, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82. England; 2011. p. 306-8.
74. Gladstone DE, Golightly MG, Brannagan TH, 3rd. High dose cyclophosphamide preferentially targets naive T (CD45/CD4/RA+) cells in CIDP and MS patients. *J Neuroimmunol.* 190. Netherlands; 2007. p. 121-6.
75. Matsuda M, Hoshi K, Gono T, Morita H, Ikeda S. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 224. Netherlands; 2004. p. 29-35.
76. Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, Fuhr P, Steck AJ. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study. *Eur Neurol.* 56. Switzerland; 2006. p. 37-8.
77. Stubgen JP. A review of the use of biological agents for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci.* 2013;326(1-2):1-9.
78. Santos PL, Almeida-Ribeiro GA, Silva DM, Marques Junior W, Barreira AA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: quality of life, sociodemographic profile and physical complaints. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(3):179-83.
79. Merkies IS, Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Hanna K, et al. Understanding the consequences of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from impairments to activity and participation restrictions and reduced quality of life: the ICE study. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):208-15.

80. Rajabally YA, Cavanna AE. Health-related quality of life in chronic inflammatory neuropathies: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2015;348(1-2):18-23.
81. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Brill V, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG-the ICE study. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):748-55.