



# Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas

## *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Pathophysiological, clinical and therapeutic considerations*

Betty B. Bosch-Rodríguez\* y Marbelys Guevara-Rodríguez

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba

### Resumen

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es un trastorno inmunomediado que afecta al sistema nervioso periférico. Representa la neuropatía inflamatoria crónica más frecuente, con predominio en el sexo masculino y en individuos de edad avanzada. Se trata de una condición clínica con una marcada variabilidad fenotípica tanto en el inicio como en la evolución; puede tener un curso monofásico, progresivo o recurrente con exacerbaciones y remisiones incompletas, causando discapacidad en un gran número de pacientes. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en su generación han sido de gran interés en la comunidad científica en los últimos años, determinándose biomarcadores genéticos y definiéndose presentaciones clínicas específicas según el tipo de autoanticuerpos existente, lo que ha permitido comprender mejor el funcionamiento de la respuesta terapéutica o su ausencia. El objetivo de este artículo es describir los principales aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de la PDIC.

**Palabras clave:** Mecanismos fisiopatológicos. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Trastornos inmunomediados. Variabilidad fenotípica.

### Abstract

*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an immune-mediated disorder that affects the peripheral nervous system. It represents the most frequent chronic inflammatory neuropathy, predominantly in the male gender and in individuals with advanced ages. It is a clinical entity with a marked phenotypic variability both in the beginning and in the evolution; it can have a monophasic, progressive, or recurrent course with exacerbations and incomplete remissions, causing disability in a large number of patients. The pathophysiological mechanisms involved in its generation have been of great interest in the scientific community in recent years, so that genetic biomarkers have even been determined and specific clinical presentations have been defined according to the type of autoantibody existing, which has allowed a better understanding of the functioning of the therapeutic response or the absence of it. The objective of this article is to describe the main pathophysiological, clinical and therapeutic aspects in CIDP.*

**Keywords:** *Pathophysiological mechanisms. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Immune-mediated disorders. Phenotypic variability.*

\* **Autor de correspondencia:**  
Betty B. Bosch-Rodríguez  
E-mail: bellboschrodriguez@gmail.com

Fecha de recepción: 30-11-2023  
Fecha de aceptación: 07-12-2023  
DOI: 10.24875/KRANION.M23000072

Disponible en internet: 13-03-2024  
Kranion. 2024;19:21-31  
[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es un trastorno inmunomediado que afecta al sistema nervioso periférico<sup>1-3</sup>. Es una enfermedad rara, con una prevalencia que oscila entre 0,33 y 2,81 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>. A pesar de ello, es la neuropatía inflamatoria crónica más frecuente<sup>5</sup>. Se ha comunicado un predominio en el sexo masculino, principalmente en individuos con edades comprendidas entre los 30 y 60 años. Además, se ha descrito un incremento de su incidencia en edades avanzadas<sup>1</sup>.

Se trata de una enfermedad de aparición excepcional durante la infancia<sup>6</sup>, aunque Majumdar et al.<sup>7</sup> describieron en 2004 el caso más joven comunicado hasta el momento, un recién nacido con PDIC congénita (hipotetizada como consecuencia de expresión del antígeno de mielina fetal o transferencia de anticuerpos entre la madre y el feto), seguida de una resolución espontánea completa.

Los primeros pacientes con PDIC fueron descritos por Hermann Eichhorst, un neurólogo alemán que trabajaba en Suiza, en 1890<sup>8</sup>. Austin, en 1958, diferenció esta forma de polineuropatía de la polirradiculopatía inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré [SGB]) basándose en su evolución duradera y recidivante, el engrosamiento de los nervios y la mejoría con corticosteroides<sup>9</sup>. Conocida desde los años 1950 como una neuropatía desmielinizante que responde a inmunosupresores, hasta el periodo comprendido entre 1970 y 1980 no se describió detalladamente<sup>10</sup>.

Si se excluye la duración de la evolución, las formas aguda y crónica son semejantes en muchos aspectos. Ambas son polirradiculoneuropatías extensas, por lo común con disociación albúmino-citológica del líquido cefalorraquídeo (LCR); ambas presentan las anomalías de la conducción nerviosa características de una neuropatía desmielinizante (disminución de la velocidad de conducción y bloqueo de conducción parcial en nervios motores); y en su cuadro patológico, ambas tienen infiltrados inflamatorios perivenosos multifocales y similares. Sin embargo, existen diferencias importantes; las más notables son sus formas de evolución, respuestas al tratamiento y pronóstico. Por norma, la PDIC comienza gradualmente, evoluciona con lentitud, de manera progresiva o escalonada, y alcanza su intensidad máxima después de algunos meses<sup>9</sup>. Aunque es una enfermedad tratable con relativo éxito en la mayoría de los pacientes, son frecuentes las recaídas<sup>11</sup> y hasta el 50% pueden llegar a presentar una discapacidad significativa<sup>10</sup>.

Si bien actualmente se identifican, según los hallazgos clínicos, «PDIC típica» y «variantes de PDIC»<sup>12</sup>, muchas veces el diagnóstico inicial es erróneo, lo que retrasa el tratamiento oportuno e individualizado de cada paciente.

El objetivo de este trabajo es describir los principales aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos en la PDIC.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

En la etiopatogenia de esta enfermedad se ha puntualizado la interacción de mecanismos celulares y humorales. De forma general, la patogénesis se inicia con la presentación de antígenos no especificados de neuronas mielinizadas, a células T autorreactivas, con la consecuente producción de citocinas proinflamatorias que permeabilizan la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de autoanticuerpos al endoneuro. El daño se perpetúa a través de una respuesta exacerbada por macrófagos y por la activación del complemento con formación del complejo C5b-9. Esta respuesta autoinmunitaria se traduce en daño a la mielina, con interrupción de la conducción nodal<sup>2</sup>.

Se ha comunicado la existencia de infiltrados inflamatorios en la biopsia de nervio sural, entre los que predominan monocitos, linfocitos T CD4+ y T CD8+ (el receptor de células T de estos últimos es del tipo  $\alpha\beta$ ). Los monocitos/macrófagos frecuentemente hallados en los infiltrados inflamatorios de estos pacientes, en un inicio, se consideraron solo un marcador de regeneración; sin embargo, se ha demostrado que su función no se limita al remodelado tras una lesión<sup>11</sup>. Según Lindenlaub y Sommer<sup>13</sup>, contribuyen de forma esencial a la presentación de antígenos y a la secreción de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 1 $\beta$  y 6, cuyos niveles están aumentados en el endoneuro de los nervios surales biopsiados en pacientes con PDIC. El examen con microscopio electrónico de secciones longitudinales de muestras de biopsia del nervio sural ha sugerido que los macrófagos reconocen sitios específicos alrededor de regiones nodales o paranodales como objetivo inicial de desmielinización<sup>14</sup>.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es otro de los factores proinflamatorios encontrados en la patogénesis de la PDIC. Es una citocina pleiotrópica que puede inducir diversos efectos celulares, desde la proliferación y la diferenciación hasta la apoptosis. Los estudios experimentales han esclarecido las vías celulares activadas por el TNF- $\alpha$  mediante la unión a sus receptores tipo I (TNFR1) y tipo II (TNFR2). El receptor TNFR1 tiene el potencial de inducir apoptosis. Al mismo tiempo, el TNFR1 y el TNFR2 pueden activar independientemente los factores de transcripción c-jun y factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que pueden influir en la supervivencia y la diferenciación celular. El NF- $\kappa$ B es un complejo dimérico de proteínas citoplasmáticas que muestran actividad de unión al ADN y propiedades de translocación nuclear. La proteína nuclear c-Jun es un miembro clave de la vía que regula la respuesta de neuronas y células gliales a lesiones celulares. La inducción de c-jun y su actividad transcripcional incluye una cascada de cinasas moleculares que conducen a la fosforilación en el núcleo de las cinasas c-jun N-terminales, que a su vez activan su objetivo, c-Jun<sup>15-17</sup>.

Joshi et al.<sup>18</sup> demostraron que las células de Schwann expuestas a sueros PDIC tenían una expresión de ARNm

significativamente reducida de los genes p57kip2 y c-jun en comparación con las células de Schwann expuestas a sueros de control *in vitro*. Además, comunicaron que la pérdida de soporte de células de Schwann se asoció con niveles más bajos del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en suero en la PDIC, y se correlacionó con una expresión alterada de c-jun y p57kip2 en las células de Schwann. La inactivación de estos factores reguladores resultaba en una expresión alterada de neurotrofinas, incluido el factor de crecimiento nervioso derivado del linaje de células gliales, el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento nervioso en células de Schwann condicionadas por PDIC *in vitro*.

Además de haber observado la presencia de células T infiltrando el órgano diana (nervio o raíz), se han comunicado niveles elevados de células T activadas circulantes en sangre periférica con desbalance hacia fenotipos de linfocitos T CD4+ subtipo Th1 (T helper-1) y Th17, tanto en sangre como en LCR de pacientes con PDIC en brote<sup>10</sup>.

Los linfocitos T que infiltran los nervios periféricos en la PDIC y los encontrados en sangre periférica muestran un patrón oligoclonal cuando se analiza su receptor de células T de superficie, sugiriendo que las subpoblaciones de T CD8+ han proliferado tras el encuentro de un número restringido de antígenos; entre estos, podrían encontrarse antígenos de la mielina. Se han demostrado anticuerpos contra diversos glucolípidos en una pequeña proporción de pacientes con PDIC, especialmente las proteínas de mielina PMP22, MPZ y PO<sup>10</sup>. De forma interesante, la clonalidad restringida de estos linfocitos parece desaparecer tras el tratamiento de los pacientes con inmunoglobulina intravenosa (IgIV)<sup>19</sup>.

Conocido el importante papel que cumplen las células T efectoras en la patogenia de la PDIC, también se han comunicado alteraciones en la función de las células T reguladoras en estos pacientes, lo cual podría contribuir a incrementar la aparición de clones de células B auto-reactivas<sup>10</sup>.

Según estudios en modelos animales, en la PDIC se produce una regeneración incompleta de los axones dañados debido a la función prorregenerativa alterada de las células de Schwann, afectadas por mediadores inflamatorios. En el sistema nervioso periférico, la regeneración de axones dañados es promovida principalmente por células de Schwann, que sufren una transdiferenciación de células mielinizantes a células reparadoras de Büngrer. En las células de Schwann, la concentración de N-cadherina favorece la formación de cordones multicelulares (bandas de Büngrer) encargados de guiar los axones en regeneración a través de la zona dañada. Los factores tróficos y las citocinas secretadas por las células reparadoras de Schwann y los macrófagos promueven la reparación y la regeneración axonal. Las células de Schwann alteran su morfología, regulan negativamente los genes de mielina y, a la vez, regulan positivamente los genes implicados en el crecimiento de los axones, la supervivencia neuronal y la invasión de macrófagos. Las células

de Schwann están controladas por factores reguladores, incluidos reguladores negativos de la mielinización, como c-jun, p57kip2 y Sox-2, y reguladores positivos de la mielinización, como Oct-6, Krox-20 y Sox-10. Este fenómeno puede justificar la recuperación incompleta en pacientes con PDIC a pesar del tratamiento inmunosupresor óptimo<sup>17,20,21</sup>.

En el caso del daño axonal, se producen cambios rápidos en un gran conjunto de genes asociados a la regeneración, lo que permite la formación, el alargamiento y la guía de los axones<sup>22</sup>. Estos genes codifican factores tan importantes como c-jun, STAT3, Sox11 y SMAD1<sup>17</sup>. La degeneración se manifiesta por la pérdida de MPS (*Membrane-associated Periodic Skeleton*) e, independientemente de este proceso, la activación de las vías apoptóticas de caspasa<sup>23</sup>.

La respuesta de la mayoría de los pacientes al tratamiento con IgIV y recambio plasmático ha sido considerada clásicamente un indicio de que la inmunidad humoral desempeña un papel importantísimo en la patogenia de la enfermedad. Algunos datos experimentales apoyan definitivamente estos indicios: existencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la superficie de fibras nerviosas en las biopsias de nervio sural; niveles disminuidos de receptores de la porción Fc de las inmunoglobulinas con función inhibidora en las células B *naïve* y asociación de polimorfismos en dichos receptores con la PDIC; y aparición de desmielinización en nervios de rata a los que se transfiere pasivamente inmunoglobulina G procedente de pacientes con PDIC<sup>10</sup>.

La búsqueda de autoanticuerpos ha sido un tema trascendental de investigación en la PDIC. Se han descrito subgrupos de pacientes con PDIC con anticuerpos dirigidos a los nodos de Ranvier y las regiones paranodales<sup>3</sup>. Las microvellosidades de las células de Schwann rodean un área que se puede dividir en nodos de Ranvier, unión paranodal y región yuxtaparanodal. Todos ellos están cubiertos por la lámina basal. La integridad de estos dominios depende de moléculas de adhesión celular (CAM) específicas y de la integridad de los dominios vecinos. A su vez, se pueden distinguir estructuras relevantes para la fisiopatología de la PDIC en cada una de estas regiones<sup>24</sup>.

Las CAM desempeñan un papel crucial en la formación de los nodos de Ranvier y en la rápida propagación de los impulsos nerviosos a lo largo de los axones mielinizados. En el sistema nervioso periférico, la organización del dominio de axones mielinizados depende de los contactos axogliales específicos entre la membrana axonal y las células de Schwann en el nodo de Ranvier, la unión paranodal y la región yuxtaparanodal. En la brecha ganglionar, la gliomedina y las moléculas de adhesión de células neuronales (NrCAM) secretadas por las microvellosidades de las células de Schwann interactúan con la neurofascina (NF) 186 axonal y median en la agrupación de canales de sodio dependientes del voltaje, necesarios para la formación y la estabilidad de estas uniones tipo

tabicado. En los yuxtaparanodos, la proteína asociada a la contactina 2 (Caspr2)/glucoproteína axonal de expresión transitoria 1 (TAG-1) dicta la agrupación de canales de potasio dependientes del voltaje. Las N-glucosilaciones desempeñan un papel crucial en la orientación de la superficie celular y en el ensamblaje del complejo paranodal. Estas modificaciones postraduccionales son importantes para el control de calidad y la asistencia al plegamiento de las glucoproteínas a lo largo de la vía secretora, y también están involucradas en un gran número de eventos de reconocimiento<sup>25</sup>.

Las variaciones genéticas en la contactina 2, expresada en la región yuxtaparanodal, se han relacionado con la capacidad de respuesta a la IgIV<sup>26</sup>. La contactina expresada sin Caspr generalmente se modifica a través del aparato de Golgi con N-glucanos complejos. Se requiere N-glucosilación para la unión de NF-155 a la contactina. La NF-155 se une preferentemente a la glucoforma de la contactina con oligosacáridos ricos en manosa. Sin embargo, aún no se sabe cómo esto puede determinar el ensamblaje o la estabilidad del complejo paranodal. Las CAM en los nodos de Ranvier se han identificado recientemente como dianas de autoinmunidad en una pequeña proporción de pacientes con neuropatías autoinmunitarias. Se han identificado autoanticuerpos contra gliomedina, neurofascinas, NrCAM, contactinas y Caspr en subgrupos de pacientes con PDIC<sup>25</sup>.

Los anticuerpos contra NF-155 son los más frecuentes, mientras que los anticuerpos contra NF-140, NF-186, contactina 1 (CNTN-1) y proteína asociada a la contactina 1 (Caspr1) son menos frecuentes<sup>27,28</sup>. La mayoría son del isotipo IgG4. En la PDIC se ha comunicado una sensibilidad muy baja de estos autoanticuerpos, pero una especificidad del 100%<sup>29</sup>.

Es esencial comprender la estructura y la función de la IgG4 para dilucidar el mecanismo de la nodopatía/paranodopatía mediada por estos autoanticuerpos. La IgG4 tiene una estructura compacta que surge de una interacción del dominio CH1-CH2 de la cadena pesada trans, lo que hace que el dominio CH2 sea inaccesible para la fijación del complemento. Por lo tanto, la IgG4 no puede activar la cascada del complemento porque no puede unirse a C1q. Esto se debe al intercambio de media molécula después de la ruptura del enlace disulfuro entre cadenas por la proteína disulfuro isomerasa, expresada en inmunocitos y células endoteliales. En consecuencia, la IgG4 no puede internalizar los antígenos diana. En condiciones fisiológicas, la IgG4 producida por estimulación antigénica crónica bloquea la unión de la IgE específica del alérgeno, mitigando así la inflamación alérgica<sup>30</sup>. Por lo tanto, los autoanticuerpos IgG4 pueden simplemente bloquear las interacciones de proteínas sin causar una inflamación total; esto explica por qué en el estudio de Ogata et al.<sup>31</sup> algunos exámenes histológicos de nervios surales biopsiados mostraron edema subperineural y desmielinización paranodal ocasional, pero no vasculitis, infiltrados de células inflamatorias ni bulbos de cebolla.

La mutación del gen NFASC en los humanos causa graves trastornos del desarrollo neurológico, y el haplotipo HLA-DRB1\*15:01-DQB1\*06:02 puede ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos anti-NF155<sup>32</sup>. La NF-155 es la contraparte glial de la CNTN-1 y también tiene un papel esencial en la estructura y la función del nódulo de Ranvier. Los anticuerpos anti-NF-155 son también del isotipo IgG4 y están asociados con un fenotipo clínico específico<sup>30,33</sup>.

Algunos estudios han comparado el perfil inmunitario de pacientes con PDIC portadores de IgG4 anti-NF-155 (PDIC NF-155+) y de pacientes que carecen de estos anticuerpos (PDIC NF-155-), y no han comunicado desmielinización inducida por macrófagos en la PDIC NF-155+. La regulación negativa de IL-1 $\beta$  es consistente con la ausencia de desmielinización mediada por macrófagos. Los linfocitos Th2 y las citocinas IL-13 regulan negativamente la IL-1 $\beta$ . Por lo tanto, es posible que las células Th2 sobrerrepresentadas desempeñen un papel crítico en la inducción de autoanticuerpos IgG4 a través de los efectos sobre IL-4, IL-13 e IL-10 y la inflamación de la raíz espinal, o mediante la regulación negativa de IL-1 $\beta$  y las funciones de los macrófagos. Se ha descrito una disminución de las citocinas antiinflamatorias y de los antagonistas del receptor de IL-1 en la PDIC tanto NF-155+ como NF-155-, pero más marcada en la NF155+. La regulación positiva intratecal de las citocinas de las células Th2 es característica y exclusiva de la PDIC NF155+, mientras que las citocinas de las células Th1 aumentan en la PDIC independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-NF-155<sup>30,34</sup>.

Monfrini et al.<sup>35</sup> realizaron estudios funcionales en neuronas de células madre pluripotentes inducidas generadas a partir de dos pacientes que eran hermanos y manifestaban ataxia cerebelosa de aparición temprana y neuropatía desmielinizante. En el análisis genético obtuvieron como resultado una mutación p.V1122E homocigótica en NFASC. Esta mutación, que afecta a un residuo de dominio transmembrana hidrófobo altamente conservado, provocó una pérdida significativa de la proteína NF en las neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas de los hermanos afectados.

Ogata et al.<sup>31</sup> señalaron en una investigación aspectos clínicos distintivos considerando el tipo de autoanticuerpos existentes. Según sus resultados, los pacientes con PDIC con anti-NF-155 positivos tuvieron una edad de inicio significativamente más temprana, una mayor frecuencia de alteración de la marcha, temblor y fenotipo desmielinizante simétrico distal, unos niveles más altos de proteína en el LCR y una duración más larga de las latencias distales y de la onda F que los pacientes con anticuerpos anti-NF-155 negativos. Además, estos autores comunicaron una marcada hipertrofia simétrica de las raíces/plexos cervicales y lumbosacros en todos los pacientes con PDIC con anticuerpos anti-NF-155 positivos.

Delmont et al.<sup>36</sup> estudiaron una cohorte europea de 246 pacientes con PDIC, de los cuales cinco fueron



seropositivos para anti-NF-186 y anti-NF-140, lo que representó solo el 2% del total de su serie de estudio, corroborando así la infrecuencia de la detección de estos autoanticuerpos en pacientes con PDIC. En estos enfermos no se observó temblor como hallazgo clínico y, al parecer, hubo mejor respuesta a la IgIV en comparación con los pacientes con IgG4 anti-NF-155. También presentaron con mayor frecuencia un inicio subagudo y un fenotipo más grave que los pacientes con PDIC seronegativos.

Los anticuerpos anti-CNTN-1 se han comunicado aproximadamente en el 3-8% de pacientes con PDIC, y con particularidades clínicas que incluyen una edad de inicio más avanzada en comparación con los pacientes seronegativos, la aparición de debilidad subaguda agresiva y similar al SGB, una proporción muy alta de ataxia sensorial, afectación axonal y mala respuesta a la IgIV<sup>37</sup>.

En un estudio de Doppler et al.<sup>38</sup> se observaron anticuerpos anti-Caspr en un paciente con PDIC y en otro con SGB. Ambos referían dolor muy intenso que requirió tratamiento con dosis altas de pregabalina y opiáceos como característica distintiva. Los sueros de estos pacientes reaccionaron con pequeñas neuronas positivas para TRPV1 (*voltage dependent transient receiving potential*) en los ganglios de la raíz dorsal, lo que podría explicar la causa del dolor intenso. Además de este hallazgo, las características clínicas fueron bastante similares a las de los pacientes con anticuerpos contra otros antígenos paranodales. El paciente diagnosticado de PDIC era joven (30 años) y el inicio de la enfermedad fue subagudo, grave y predominante motor. No respondió a IgIV ni a metilprednisolona, pero sí a rituximab.

La afección humoral descrita en estos pacientes provoca la concentración de citocinas y quimiocinas inflamatorias en el LCR, destacando IL-6 e IL-8<sup>2</sup>. En el estudio de Llauredó et al.<sup>39</sup> se menciona el papel en la PDIC de IL-19, IL-34, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$ , proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\beta$ , factor de crecimiento de hepatocitos y proteína quimiotáctica de monocitos, considerando al factor de crecimiento de hepatocitos como un biomarcador pronóstico de la enfermedad, ya que Beppu et al.<sup>40</sup> describieron su elevación en un grupo de pacientes con «PDIC típica» en contraste con los pacientes con la variante de PDIC «neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal» (MADSAM, *Multifocal Acquired Demyelinating Sensory And Motor neuropathy*). Dicha citocina está implicada en el refuerzo y la regeneración de la barrera hematoencefálica. La hipótesis que plantean los investigadores es que en los pacientes con MADSAM se puede producir con más frecuencia una ruptura de esta barrera.

Se han descrito recientemente metaloproteinasas como potenciales biomarcadores para el diagnóstico de PDIC; sin embargo, no son específicas de esta enfermedad, ya que también se han comunicado valores séricos elevados en pacientes con miastenia<sup>41</sup>.

En resumen, mediante todos estos mecanismos se produce un daño difuso que afecta tanto a las raíces y los plexos como a los nervios periféricos.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Clínicamente se produce un compromiso simétrico de la fuerza muscular proximal y distal (94% de los pacientes afectados), siendo característica la ausencia global de los reflejos de estiramiento muscular, y además puede haber dolor. No obstante, hasta en un 84% de las presentaciones típicas puede existir un compromiso sensitivo. La presentación clásicamente descrita de la PDIC solo corresponde a aproximadamente el 50% de los casos. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son el compromiso bulbar o de nervios craneales (15-20% de los casos), la ataxia y los movimientos involuntarios. La enfermedad tiene un curso progresivo de más de 8 semanas; sin embargo, hasta en un tercio de los afectados puede haber presentaciones con remisiones y recaídas, principalmente en pacientes jóvenes<sup>2</sup>. La disautonomía es una afectación rara<sup>42</sup>, pero grave, en los pacientes con PDIC<sup>2</sup>. Los estudios sobre disautonomía en la PDIC han informado de una prevalencia variable de déficits autonómicos<sup>43,44</sup>, probablemente debido a los diferentes tamaños de muestra y a la inclusión de pruebas autonómicas con baja sensibilidad, especificidad o reproducibilidad, o con variables de confusión desconocidas. Los vigentes criterios diagnósticos de PDIC fueron actualizados por la European Federation of Neurological Associations (EFNS) en colaboración con la Peripheral Nerve Society (PNS) en 2021. Según estos criterios, se debe sospechar PDIC en cualquier caso de polirradiculoneuropatía progresiva, simétrica o asimétrica, cuyos síntomas reaparezcan o empeoren en 2 meses<sup>12</sup>.

### Criterios clínicos

Según la actualización de 2021, la PDIC se clasifica clínicamente en «PDIC típica» y «variantes de PDIC». La etiqueta «PDIC atípica», utilizada en la guía EFNS/PNS de 2010<sup>12</sup>, fue sustituida por «variantes de PDIC», ya que ahora son afecciones bien caracterizadas con un fenotipo clínico y electrodiagnóstico específico.

### PDIC típica

Lo más común es que la enfermedad comience con parestesias, debilidad en las extremidades y dificultad para caminar. El examen clínico muestra debilidad muscular progresiva, simétrica, proximal y distal, pérdida sensitiva y reflejos de estiramiento muscular disminuidos o ausentes. El curso de la enfermedad progresa durante más de 8 semanas, pero puede haber recaídas y remisiones. La PDIC típica es más frecuente en hombres y

puede manifestarse a cualquier edad, pero la mayoría lo hace entre los 40 y los 60 años. Más raramente, puede aparecer durante la infancia<sup>6</sup>.

La PDIC típica puede presentarse de forma aguda hasta en el 13% de los pacientes, que progresan rápidamente en 4 semanas e inicialmente se les puede diagnosticar de SGB<sup>1</sup>. A diferencia de los pacientes con SGB, los pacientes con PDIC aguda continúan deteriorándose más de 8 semanas después del inicio o recaen al menos tres veces después de la mejoría inicial. A menudo, los pacientes con PDIC aguda siguen siendo capaces de caminar de forma independiente, tienen menos probabilidades de presentar debilidad facial y afectación del sistema nervioso autónomo o respiratorio, y es más probable que presenten signos sensitivos<sup>45</sup>.

Aunque estas características pueden favorecer el diagnóstico de PDIC aguda, no existen características clínicas ni pruebas de laboratorio específicas que puedan distinguirla en la etapa aguda de la enfermedad del SGB<sup>12</sup>.

### **Variantes de PDIC**

El reconocimiento del fenotipo clínico de las variantes es crucial, ya que el flujo de trabajo de diagnóstico y el diagnóstico diferencial pueden diferir en comparación con la PDIC típica.

#### **PDIC DISTAL**

También conocida como neuropatía simétrica desmielinizante adquirida distal, se presenta con alteraciones de la sensibilidad en las extremidades superiores e inferiores en sus porciones distales, así como inestabilidad en la marcha. Puede existir debilidad y suele acentuarse distalmente en las extremidades inferiores más que en las superiores. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con este fenotipo tienen paraproteinemia IgM, a menudo con anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina (MAG). La neuropatía distal con una paraproteína IgM y anticuerpos anti-MAG, neuropatía anti-MAG, se considera fuera del alcance de la PDIC, ya que la mayoría de los pacientes tienen hallazgos electrodiagnósticos y patológicos específicos, y no responden a la IgIV ni a los corticosteroides<sup>12</sup>.

#### **PDIC MULTIFOCAL**

También se conoce como neuropatía desmielinizante multifocal con bloqueo de conducción persistente, síndrome de Lewis-Sumner, MADSAM y neuropatía desmielinizante inflamatoria multifocal. Generalmente afecta primero a las extremidades superiores; las inferiores pueden verse afectadas más tarde, o en ocasiones desde el principio. Los nervios craneales, incluidos los nervios oculomotor, trigémino, facial, vago e hipogloso, probablemente estén afectados con más frecuencia que en otras formas de PDIC<sup>46</sup>.

#### **PDIC FOCAL**

Es poco frecuente y suele afectar al plexo braquial o lumbosacro, pero también puede afectar a nervios periféricos individuales<sup>12</sup>.

#### **PDIC MOTORA**

Se presenta como debilidad proximal y distal relativamente simétrica, pero con sensibilidad conservada y sin hallazgos electrodiagnósticos en el estudio de las conducciones sensitivas. Esto contrasta tanto con la PDIC típica, en la que la sensibilidad es anormal, como con la neuropatía motora multifocal, en la que el patrón de debilidad es asimétrico y afecta principalmente a las extremidades superiores. Los pacientes con PDIC motora pueden empeorar después del tratamiento con corticosteroides<sup>47</sup>.

#### **PDIC SENSITIVA**

Suele caracterizarse por ataxia de la marcha, alteración del sentido de la vibración y de la posición, y cambios en la sensibilidad cutánea. Por definición, la debilidad muscular no está presente. Si hay enlentecimiento de la conducción nerviosa motora o bloqueo de la conducción motora, debe diagnosticarse como PDIC predominantemente sensitiva<sup>12</sup>. Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la PDIC sensitiva a menudo es una etapa clínica transitoria que precede a la aparición de debilidad en aproximadamente el 70% de los pacientes<sup>48</sup>.

La guía EFNS/PNS, en 2021, recomendó realizar estudios de conducción nerviosa para respaldar el diagnóstico clínico de PDIC típica y de las variantes de PDIC. Además, se acordó reducir los niveles de certeza electrodiagnóstica, tal como se mencionaban en la guía EFNS/PNS de 2010<sup>49</sup>, de tres (PDIC definitiva, probable y posible) a solo dos (PDIC y posible PDIC) debido a la evidencia empírica, lo que demuestra que la sensibilidad y la especificidad de los criterios de electrodiagnóstico para PDIC probable y definitiva no difieren significativamente<sup>12</sup>. Dado que no existe un método de referencia para el diagnóstico de PDIC, se decidió evitar la etiqueta «PDIC» y requerir estudios no solo de conducción motora, sino también sensitiva, para definir las categorías diagnósticas de PDIC típica y las variantes de PDIC<sup>12</sup> (Tabla 1).

### **CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE EL TRATAMIENTO**

Los objetivos principales del tratamiento de la PDIC son reducir los síntomas, mejorar el estado funcional y, si es posible, mantener la remisión a largo plazo. La detección temprana y el inicio de una terapia adecuada pueden prevenir la pérdida de la función nerviosa. Generalmente, se requiere una terapia a largo plazo para mantener la respuesta al tratamiento y prevenir recaídas<sup>50</sup>.

**TABLA 1.** Criterios de electrodiagnóstico para la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica<sup>12</sup>

<b>Criterios de conducción del nervio motor</b>
(1) Fuerte apoyo a la desmielinización; al menos uno de los siguientes:
– Prolongación de la latencia motora distal $\geq 50\%$ por encima del LSN en dos nervios (excluyendo la neuropatía mediana en la muñeca por el síndrome del túnel carpiano).
– Reducción de la velocidad de conducción $\geq 30\%$ por debajo del LIN en dos nervios.
– Prolongación de la latencia de la onda F $\geq 20\%$ por encima del LIN en dos nervios ( $\geq 50\%$ si la amplitud del pico negativo distal CMAP $< 80\%$ del LIN).
– Ausencia de ondas F en dos nervios (si estos nervios tienen amplitudes CMAP máximas negativas distales $\geq 20\%$ del LIN) + $\geq 1$ otro parámetro desmielinizante en $\geq 1$ otro nervio.
– Bloqueo de la conducción motora: reducción $\geq 30\%$ de la amplitud máxima negativa del CMAP proximal respecto a la distal, excluyendo el nervio tibial, y amplitud máxima negativa distal del CMAP $\geq 20\%$ del LIN en dos nervios; o en un nervio + $\geq 1$ otro parámetro desmielinizante, excepto ausencia de ondas F en $\geq 1$ otro nervio.
– Dispersión temporal anormal: $> 30\%$ de aumento de la duración entre el pico CMAP negativo proximal y distal (al menos $100\%$ en el nervio tibial) en $\geq 2$ nervios.
– Duración del CMAP distal (intervalo entre el inicio del primer pico negativo y el retorno al valor inicial del último pico negativo), prolongación en $\geq 1$ nervio + $\geq 1$ otro parámetro desmielinizante en $\geq 1$ otro nervio.
• (LFF 2 Hz) mediano $> 8,4$ ms, ulnar $> 9,6$ ms, peroneal $> 8,8$ ms, tibial $> 9,2$ ms
• (LFF 5 Hz) mediano $> 8,0$ ms, ulnar $> 8,6$ ms, peroneal $> 8,5$ ms, tibial $> 8,3$ ms
• (LFF 10 Hz) mediano $> 7,8$ ms, ulnar $> 8,5$ ms, peroneal $> 8,3$ ms, tibial $> 8,2$ ms
• (LFF 20 Hz) mediano $> 7,4$ ms, ulnar $> 7,8$ ms, peroneal $> 8,1$ ms, tibial $> 8,0$ ms
(2) Débilmente favorable a la desmielinización:
– Como en (1), pero en un solo nervio.
<b>Criterios de conducción nerviosa sensitiva</b>
(1) PDIC
– Anomalías de la conducción sensorial (latencia distal prolongada, amplitud SNAP reducida o velocidad de conducción lenta fuera de los límites normales) en dos nervios.
(2) Posible PDIC
– Como en (1).
– La PDIC sensorial con estudios de conducción nerviosa motora normal debe cumplir con (a) o (b):
(a) Velocidad de conducción del nervio sensorial $< 80\%$ del LIN (para amplitud SNAP $> 80\%$ del LIN) o $< 70\%$ del LIN (para amplitud SNAP $< 80\%$ del LIN) en al menos dos nervios (mediano, cubital, radial, sural).
(b) Patrón de preservación sural (potencial de acción anormal del nervio mediano o radial [amplitud SNAP] con amplitud SNAP normal del nervio sural); excluyendo el síndrome del túnel carpiano.

CMAP: potencial de acción muscular compuesto; LFF: filtro de baja frecuencia; LIN: límite inferior de los valores normales; LSN: límite superior de los valores normales; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SNAP: potencial de acción de los nervios sensitivos.

En términos generales, la PDIC tiene una buena respuesta al tratamiento con IgIV, corticosteroides o recambio plasmático, con estabilización o recuperación del cuadro clínico<sup>27</sup>. La tasa de respuesta es variable: un 40-60% con IgIV, un 54-63% con corticosteroides y un 53-80% con recambio plasmático, mientras que un 1-20% de los pacientes no responden a ninguno de los tres tratamientos<sup>51</sup>.

En los últimos 25 años, la IgIV, una combinación de IgG policlonal de miles de donantes, ha tenido un impacto revolucionario en el tratamiento de los trastornos neurológicos autoinmunitarios. Se aprobó por primera vez para la PDIC en 2008<sup>50</sup>.

La guía EFNS/PNS recomienda IgIV y corticosteroides sistémicos como primera línea de tratamiento para la PDIC con síntomas incapacitantes, tanto para el tratamiento de inducción como para el mantenimiento de la respuesta. Se debe considerar el recambio plasmático si las opciones mencionadas anteriormente fallan<sup>12</sup>.

### Inmunoglobulinas

En la guía EFNS/PNS de 2021, las recomendaciones de tratamiento con inmunoglobulinas se ampliaron aún más, permitiendo su uso por vía subcutánea como tratamiento de mantenimiento alternativo en pacientes que responden a IgIV y con enfermedad activa<sup>12</sup>.

Se ha demostrado que la IgIV inactiva las células T o provoca su apoptosis, al tiempo que restablece el equilibrio de las citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias. Además, se cree que interfiere con el paso de las células autoinmunitarias a través de la barrera hematoencefálica y reduce la producción de anticuerpos por parte de las células B, interfiere en la proliferación de las células B a través de los receptores de la superficie celular, bloquea la actividad de ciertos subtipos de células B, interrumpe varios pasos en la cascada de activación del complemento y afecta a la actividad mediada por el receptor Fc. Esto parece estar relacionado con la saturación del receptor Fc neonatal, que se une a IgG y reduce la degradación lisosomal transportando IgG de regreso a la superficie celular. Por lo tanto, la IgG puede volver a entrar en circulación. Los niveles suprafisiológicos de IgG después de la administración de IgIV saturan el receptor Fc neonatal, lo que lleva a la degradación de la IgG endógena en lugar de reciclarla<sup>4</sup>.

La dosis total habitual de IgIV es de 2 g/kg, dividida en 2 a 5 días. Dado que no todos los pacientes responden a este primer ciclo, probablemente se requieran de dos a cinco dosis repetidas de 1 g/kg de IgIV cada 3 semanas antes de que el paciente mejore o se pueda determinar que la IgIV es ineficaz. Alternativamente, la experiencia clínica indica que un segundo ciclo de 2 g/kg unas semanas después del primer ciclo puede ser suficiente para decidir si la IgIV es ineficaz. La mayoría de los pacientes requieren tratamiento de mantenimiento con IgIV. Sin embargo, la dosis óptima y el cronograma de mantenimiento se desconocen. Aun así, el régimen más comúnmente utilizado en los ensayos clínicos es 1 g/kg cada 3 semanas, pero en la práctica clínica se deben considerar dosis más bajas e intervalos de tratamiento más prolongados para mantener una mejoría máxima sostenida, y así se propone en la última actualización de la guía EAN/PNS: 0,4-1 g/kg cada 2-6 semanas<sup>12</sup>.

Si bien es cierto que el tratamiento con IgIV es considerado de primera línea en la PDIC, recientemente se han expuesto posibles hipótesis de por qué no es eficaz en un subgrupo de pacientes con este diagnóstico. En primer lugar, puede tratarse de un diagnóstico incorrecto. También las variaciones genéticas pueden influir en la respuesta a este tratamiento. Por ejemplo, la variación en el gen FCGR1, que codifica el receptor Fc neonatal que protege a la IgG de la degradación, podría influir en la eliminación de IgIV y su respuesta<sup>26</sup>; y el funcionamiento del receptor FcγRIIb y los cambios en el gen que lo codifica (FCGR2B) también pueden modificar el efecto de la IgIV. Otro aspecto a tener en cuenta es la existencia de enfermedades difíciles de distinguir de la PDIC, como la polineuropatía relacionada con paraproteínas y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Una imitación genética común de la PDIC causada por cambios en el gen GJB1 es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X con enlentecimiento y dispersión de la conducción nerviosa no uniforme que sugiere desmieliniza-

ción no hereditaria. Además, los pacientes pueden tener daño axonal predominante, lo que hace que la enfermedad responda menos a la IgIV. Esta disfunción axonal puede surgir de interacciones axogliales alteradas en los paranodos o los yuxtaparanodos<sup>26</sup>.

Es muy importante el concepto «respuesta al tratamiento», ya que tiene implicaciones diagnósticas y por sí solo es un criterio de apoyo al diagnóstico<sup>52</sup>.

En los pacientes en tratamiento crónico con remisión completa mantenida o secuelas establecidas persistentes por un daño axonal no recuperable, se tiene que plantear la suspensión del tratamiento. Como consecuencia de esta detención pueden sobrevenir, principalmente, dos situaciones: 1) que el paciente se mantenga sin nuevos síntomas, y entonces puede definirse una PDIC en remisión; 2) que el paciente presente una recurrencia de la clínica, y en estos casos se considerará enfermedad activa<sup>12</sup>.

Todo lo anteriormente expuesto evidencia la necesidad de individualizar el tratamiento buscando el intervalo y la dosis óptimos para cada paciente.

## Corticosteroides

Guptill et al.<sup>53</sup> concluyeron en su estudio que los costos totales medios fueron más altos para la cohorte de pacientes que recibió IgIV sola o con una terapia adicional y más bajos para los pacientes que recibieron vigilancia activa o solo corticosteroides. Al ser ambas terapias eficaces, las notables diferencias en el costo hacen que la terapia corticoidea sea probablemente la más utilizada en los hospitales públicos de algunos países. Si se decide el tratamiento con corticosteroides, hay varios regímenes disponibles que parecen ser igualmente efectivos: prednisona, prednisolona oral, dexametasona pulsada en dosis altas o metilprednisolona intravenosa<sup>12</sup>.

Las dosis diarias de prednisona o prednisolona comúnmente utilizadas son de 60 mg por vía oral, equivalentes a 48 mg de metilprednisolona, que se reducen lentamente durante 6 a 8 meses dependiendo de la respuesta clínica y de los posibles efectos secundarios.

Dado que algunos pacientes con PDIC pueden deteriorarse durante el tratamiento con corticosteroides, especialmente aquellos con PDIC motora<sup>21</sup>, no se recomiendan como tratamiento de primera línea en los pacientes que manifiesten esta variante de PDIC.

## Recambio plasmático

El tratamiento inicial puede comenzar con cinco intercambios durante 2 semanas. De ahí en adelante, el intervalo de recambio plasmático debe adaptarse individualmente. Si es posible, se deben utilizar venas periféricas.

Como tratamiento de inducción, el recambio plasmático y la IgIV parecen igualmente eficaces. En algunos pacientes con buen acceso vascular, el recambio plasmático puede ser una opción aceptable para el tratamiento crónico<sup>12</sup>.



**TABLA 2.** Fármacos de segunda línea en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

Fármaco	Mecanismo de acción	Contraindicaciones	Evidencia en PDIC	Dosis
Azatioprina <sup>52</sup>	Reducción en la síntesis de purina Disminución de linfocitos B y T Disminución de la secreción de IL-2	Varicela en periodo de estado Herpes zóster Hipersensibilidad a 6-mercaptopurina	Media	Vía oral Dosis: 1-2 mg/kg/día, aumentando semanalmente 0,5 mg/kg/día Dosis máxima: 3 mg/kg/día
Ciclosporina <sup>52</sup>	Inhibición específica y reversible de linfocitos T y transcripción de genes para citocinas proinflamatorias, como IL-2, IL-4 y GM-CSF	Insuficiencia hepática y renal Enfermedades malignas Vacunas de virus vivos atenuados	Media	Vía oral Dosis: 2,5-5 mg/kg/día
Ciclofosfamida <sup>52</sup>	Alquilante del ADN Impide la duplicación del ADN y provoca la muerte celular	Leucocitopenia Neutropenia Insuficiencia renal o hepática grave Infección activa Embarazo	Alta	Vía oral Dosis: 1-5 mg/kg/día Vía intravenosa Dosis: 500 mg o 10-15 mg/kg/3-4 semanas
Micofenolato <sup>52</sup>	Inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos	Insuficiencia hepática y renal grave	Media	Vía oral Dosis media: 2 g/día Rango: 1-3 g/día
Rituximab <sup>52</sup>	Anti-CD20 de los linfocitos pre-B y B maduros, induciendo muerte celular vía apoptosis	Hepatitis B activa	Media	Vía intravenosa Dosis y pauta variables según las series
Metotrexato <sup>12</sup>	Actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa	Insuficiencia hepática o renal grave Alcoholismo Discrasias sanguíneas preexistentes Infecciones graves agudas o crónicas Úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa digestiva activa Embarazo y lactancia Vacunación concomitante con vacunas de virus vivos	Baja	Dosis utilizadas en ensayos clínicos: 15 mg/semana durante 32 semanas; no permitieron que más participantes redujeran las dosis de corticosteroides o IgIV en más del 20%

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; IL: interleucina.

## Otras alternativas terapéuticas

El abordaje terapéutico se convierte en un verdadero desafío en el grupo de pacientes no respondedores. Hasta un 45% de los tratados con IgIV y un 50% de los tratados con corticosteroides presentan recaída en los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento, y algunos son refractarios. En consecuencia, se necesita disponer de otras terapias que puedan beneficiar a estos pacientes<sup>51</sup>.

Se han evaluado y propuesto inmunosupresores como la azatioprina y el metotrexato, entre otros. Lambert García et al.<sup>54</sup> determinaron la eficacia de la movilización de células madre mediante la aplicación del factor estimulador de colonias de granulocitos (F-ECG) en pacientes con PDIC. En la tabla 2 se ofrece una descripción de los fármacos que pueden considerarse para el tratamiento de segunda línea de la PDIC.

## CONCLUSIONES

La PDIC es una condición clínica fenotípicamente muy variable tanto en el inicio como en su evolución clínica. La evidencia disponible acerca de la fisiopatología de la enfermedad revela que en el daño a la mielina periférica están involucrados mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La IgIV, los corticosteroides y el recambio plasmático son tratamientos de primera línea en estos pacientes, aunque existen otros medicamentos considerados de segunda línea que pueden ser alternativa-mente utilizados en aquellos que no respondan al tratamiento de elección. Resulta importante individualizar y monitorizar la evolución clínica favorable para así reajustar dosis, plantear la supresión del fármaco ante una respuesta mantenida o modificar el tratamiento en caso de ausencia de respuesta.

## FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca ni apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

## CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales

Las autoras declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Las autoras declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Las autoras declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

### Uso de inteligencia artificial generativa

Las autoras declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito, ni en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas

## BIBLIOGRAFÍA

- Escamilla Ramírez A, López Hernández JC, Díaz Martínez R, Galnares Olalde J, Vargas Cañas ES. Patrones clínicos y neurofisiológicos de presentación temprana en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica de inicio agudo. *Rev Neurol*. 2022;75:341-7.
- Vidal NH, Meza PC, Benítez CJ, Jorquera O, Meza FR. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2019;57:283-94.
- Jun Ichi K, Ryo Y, Hidenori O. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. *Neurochem Int*. 2019;130:104360.
- Feyen L, Schaub C, Zimmermann J, Nitsch L. Parameters associated with the required drug dose of intravenous immunoglobulin in stable chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Int*. 2023;15:405-14.
- Segura Chávez D, Sánchez Boluarte A, Álvarez Toledo K, Cacicano López J, Tagle-Lostanau I, Aquino Peña F, et al. Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con anticuerpos antineurofascina-155: primer reporte de caso en Perú. *Medwave*. 2023;23:e2634.
- Łukawska M, Potulska Chrolik A, Lipowska M, Hoffman Zacharska D, Olchowik B, Figlerowicz M, et al. A Pediatric CIDP: diagnosis and management. A single-center experience. *Front Neurol*. 2021;12:667378.
- Majumdar A, Hartley L, Manzur AY, King RHM, Orrell RW, Muntoni F. A case of severe congenital chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with spontaneous remission. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:818-21.
- Dziadkowiak E, Waliszewska-Prosoń M, Nowakowska-Kotas M, Budrewicz S, Koszewicz Z, Koszewicz M. Pathophysiology of the different clinical phenotypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Int J Mol Sci*. 2022;23:179.
- Enfermedades de los nervios periféricos. En: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S, editores. *Adams y Victor. Principios de Neurología*. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 1292-1294.

- Querol Gutiérrez LA. Nuevas reactividades antigénicas en neuropatías inmunomediadas. [Tesis doctoral]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2013. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/125868/lag-1de1.pdf;jsessionid=FC82C3F46FEFE7CA34E6377CA75019DF?sequence=1>
- Shastri A, Al Ayian A, Kishore U, Farrugia ME. Immune-mediated neuropathies: pathophysiology and management. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7288.
- Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force-second revision. *Eur J Neurol*. 2021;28:3556-83.
- Lindenlaub T, Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol*. 2003;105:593-602.
- Koike H, Katsuno M. Macrophages and autoantibodies in demyelinating diseases. *Cells*. 2021;10:844.
- Nikoloudaki G, Brooks S, Peidl AP, Tinney D, Hamilton DW. JNK signaling as a key modulator of soft connective tissue physiology, pathology, and healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1015.
- Moss KR, Bopp TS, Johnson AE, Höke A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett*. 2021;744:135595.
- Dziadkowiak E, Nowakowska-Kotas M, Budrewicz S, Koszewicz M. Pathology of initial axon segments in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and related disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23:13621.
- Joshi AR, Holtmann L, Bobylev I, Schneider C, Ritter C, Weis J, et al. Loss of Schwann cell plasticity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroinflammation*. 2016;13:255.
- Mausberg AK, Dorok M, Stettner M, Müller M, Hartung HP, Dehmel T, et al. Recovery of the T-cell repertoire in CIDP by IV immunoglobulins. *Neurology*. 2013;80:296-303.
- Balakrishnan A, Belfiore L, Chu TH, Fleming T, Midha R, Biernaskie J, et al. Insights into the role and potential of Schwann cells for peripheral nerve repair from studies of development and injury. *Front Mol Neurosci*. 2021;13:608442.
- Panzer KV, Burrell JC, Helm KVT, Purvis EM, Zhang Q, Le AD, et al. Tissue engineered bands of Büngner for accelerated motor and sensory axonal outgrowth. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:580654.
- Renthal W, Tochitsky I, Yang L, Cheng YC, Li E, Kawaguchi R, et al. Transcriptional reprogramming of distinct peripheral sensory neuron subtypes after axonal injury. *Neuron*. 2020;108:128-144.e9.
- Wang G, Simon DJ, Wu Z, Belsky DM, Heller E, O'Rourke MK, et al. Structural plasticity of actin-spectrin membrane skeleton and functional role of actin and spectrin in axon degeneration. *Elife*. 2019;8:e38730.
- Rasband MN, Peles E. Mechanisms of node of Ranvier assembly. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22:7-20.
- Labasque M, Hivert B, Nogales-Gadea G, Querol L, Illa I, Favre-Sarailh C. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies. *J Biol Chem*. 2014;289:7907-18.
- Kuitwaard K, van Doorn PA, Bengrine T, van Rijs W, Baas F, Nagelkerke SQ, et al. Genetic biomarkers for intravenous immunoglobulin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28:1677-83.
- Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019;18:784-94.
- Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies against the node of Ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Front Immunol*. 2018;9:1029.
- Hu W, Xin Y, He Z, Zhao Y. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2018;8:e01115.
- Kira JI. Anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/combined central and peripheral demyelination: strategies for diagnosis and treatment based on the disease mechanism. *Front Neurol*. 2021;12:665136.
- Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:960-71.
- Wang Z, Zhou X, Zhao N, Xie C, Zhu D, Guan Y. Neurofascin antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from intrinsic genetic background to clinical manifestations. *Neurol Sci*. 2021;42:2223-33.
- Jentzer A, Attal A, Roué C, Raymond J, Lleixà C, Illa I, et al. Anti-Neurofascin-155 Study Group. IgG4 valency modulates the pathogenicity of anti-neurofascin-155 IgG4 in autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e200014.
- Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology*. 2018;91:1051-60.
- Monfrini E, Straniero L, Bonato S, Monzio Compagnoni G, Bordoni A, Dilella R, et al. Neurofascin (NFASC) gene mutation causes autosomal recessive ataxia with demyelinating neuropathy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:66-72.
- Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140:1851-8.
- Allen JA. The misdiagnosis of CIDP: a review. *Neurol Ther*. 2020;9:43-54.
- Doppler K, Appeltshäuser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, et al. Autoantibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016;139:2617-30.
- Llauradó A, Sánchez-Tejerina D, Vidal-Taboada JM, Salvado M, Sotoca J, Juntas-Morales R. Biomarcadores pronósticos y de seguimiento en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. *Rev Neurol*. 2022;74:232-41.
- Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2015;279:7-10.

41. Oeztuerk M, Henes A, Schroeter CB, Nelke C, Quint P, Theissen L, et al. Current biomarker strategies in autoimmune neuromuscular diseases. *Cells*. 2023;12:2456.
42. Boukhris S, Magy L, Li Y, Debras C, Vallat JM. Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol*. 2005;161:1228-31.
43. Lyu RK, Tang LM, Wu YR, Chen ST. Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26:669-72.
44. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2006;33:78-84.
45. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2010;74:1680-6.
46. Lucke IM, Wiese L, van der Kooij AJ, van Schaik IN, Eftimov F, Verhamme C. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24:174-9.
47. Pegat A, Boisseau W, Maissonobe T, Debs R, Lenglet T, Psimaras D, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25:162-70.
48. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al.; Italian CIDP Database Study Group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:125-32.
49. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, 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 TF of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-63.
50. Anderson-Smits C, Ritchey ME, Huang Z, Chavan S, Souayah N, Ay H, et al. Intravenous immunoglobulin treatment patterns and outcomes in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a US Claims Database analysis. *Neurol Ther*. 2023;12:1119-32.
51. Zambrano D, Alessandro L, Barroso F. Terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras en polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica refractaria. Revisión de la literatura. *Neurol Arg*. 2021;13:108-16.
52. Fuentealba M, Molina I, Vera-Calzaretta A, Pérez-Villalobos C, Klaassen G, Juica S, et al. Factores asociados a respuesta favorable de tratamiento corticoidal en pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. *Rev Med Chile*. 2020;148:594-601.
53. Guptill JT, Runken MC, Eaddy M, Lunacek O, Fuldeore RM. Treatment patterns and costs of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a Claims Database analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2019;12:127-35.
54. Lambert García M, Mesa Barrera Y, Ferrer González Y, Moncada Rodríguez I. Eficacia de la movilización de células madre en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica refractaria. *Rev Haban Cienc Med*. 2021;20:e3359.