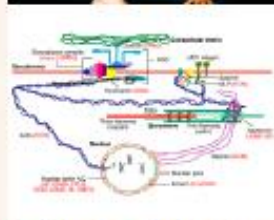
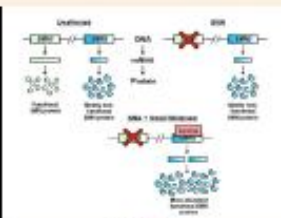


Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia(XIV)

Organizado por:



Servicio de Pediatría. B. García Cuartero. Jefe de Servicio

30 y 31 de Marzo de 2017

Salón de Actos. Planta 0 centro.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Neuropatía Inflamatoria desmielinizante crónica: Aspectos clínicos y terapéuticos

Dr. Antonio Guerrero Sola

Unidad de Enfermedades Neuromusculares-ELA

Hospital Clínico Universitario San Carlos

Madrid

NEUROPATIAS INFLAMATORIAS

- Clasificación

- Formas agudas

- AIDP (acute inflammatory demyelinating neuropathy) o síndrome de Guillain-Barré (GBS). Representa entre el 85-90% de los casos.
 - AMSAN (acute motor and sensory axonal neuropathy).
 - AMAN (acute motor axonal neuropathy). Representa entre el 5-10% de los casos.
 - Síndrome de Miller Fisher (MFS).

- Formas crónicas

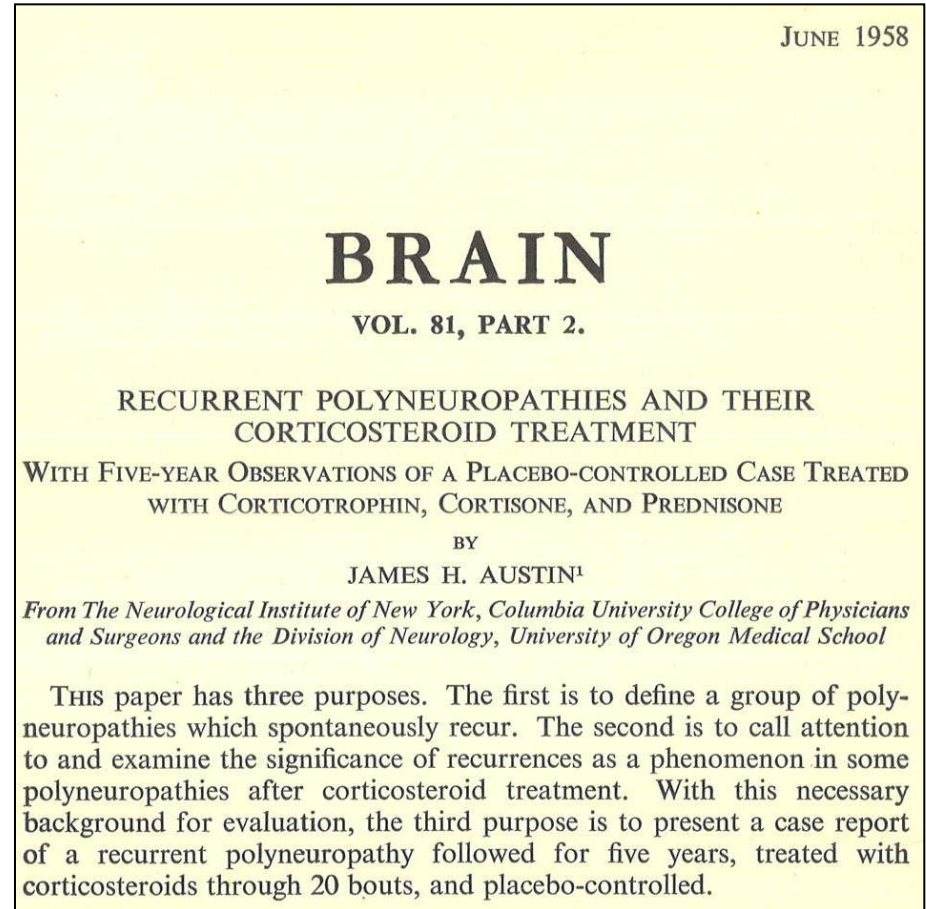
- CIDP (chronic inflammatory demyelinating neuropathy).
 - Neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

CIDP

- Es la PNP autoinmune mas frecuente en adultos.
- Prevalencia 1.0-8.9/100.000 (30-60 años)
- Incidencia anual 0,5-1,6/100.000
- Es una patología poco frecuente en la infancia, pero relevante por existir tratamiento.
 - 0.48%/100.000 Australia (Nueva Gales)
 - 3% de las PNP en la infancia.

CIDP

- Heichhorts describe primer caso de polineuritis crónica y recurrente en 1890.
- Durante la década de los 50 emerge el concepto de polineuritis crónica recidivante con respuesta a esteroides, que apunta hacia una base inmune.
- Se establece la relación entre descenso de VC y presencia de bloqueos de conducción con desmielinización segmentaria (típico de CIDP).
- Dyck en 1975 acuña el termino (CIDP) polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica





Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy

PETER JAMES DYCK, M.D.
DEPARTMENT OF NEUROLOGY
ALFRED C. LAIS
NEUROLOGIC RESEARCH
MICHIO OHTA, M.D.
NEUROLOGIC RESEARCH
JAMES A. BASTRON, M.D.
DEPARTMENT OF NEUROLOGY
HARUO OKAZAKI, M.D.
DEPARTMENT OF PATHOLOGY
AND ANATOMY
ROBERT V. GROOVER, M.D.
DEPARTMENT OF PEDIATRIC
NEUROLOGY

The diagnostic criteria, natural history, nerve conduction characteristics, pathology, laboratory features, and efficacy of corticosteroid treatment have been evaluated personally in 53 patients with chronic inflammatory polyradiculoneuropathy (CIP) who were followed up for an average of about 7.5 years. These were patients whose monophasic neurologic deficit had not crested by 6 months, patients with recurrences, and patients with a steady or stepwise progression. The typical features of CIP include absence of an associated disease, frequent history of preceding infection or receipt of foreign protein, and tendency to involve cranial, truncal, and proximal as well as distal limb structures and to have diffusely slow conduction velocity of peripheral nerves. The most marked slowing is often very proximal. The pathologic features include serous edema, mononuclear cell infiltrates (especially in perivascular areas, but without evidence of vasculitis), macrophage-induced segmental demyelination, and hypertrophic neuritis. If our patients are representative, complete recovery occurs only infrequently; about 60% of patients are able to be ambulatory and work, 25% become confined to a wheelchair or become bedridden, and approximately 10% die from their disease. Although the bulk of the pathologic changes affect spinal roots and proximal nerves, the brain and spinal cord may be involved also. Degeneration into linear rows of myelin ovoids is the predominant type of myelinated fiber degeneration of the sural nerve at the ankle.

- Define hallazgos clínicos
- Evolución clínica
- Respuesta a esteroides
- Hallazgos EMG
- Patología
 - Bulbos de cebolla.
 - Infiltrados inflamatorios perivasculares.
 - Desmielinización segmentaria.

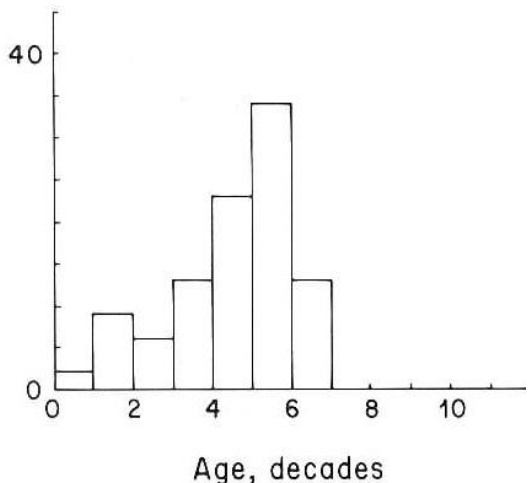
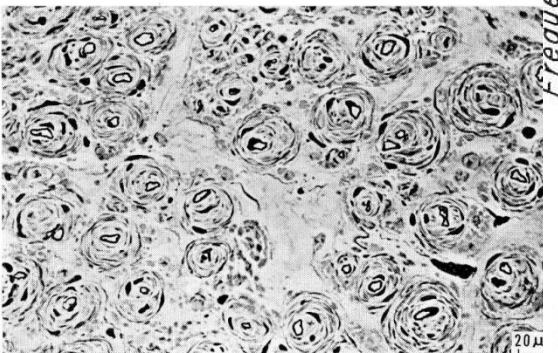
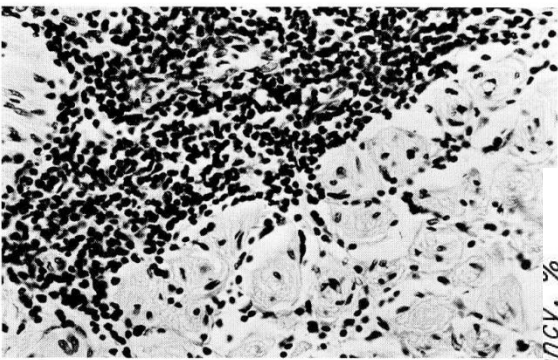
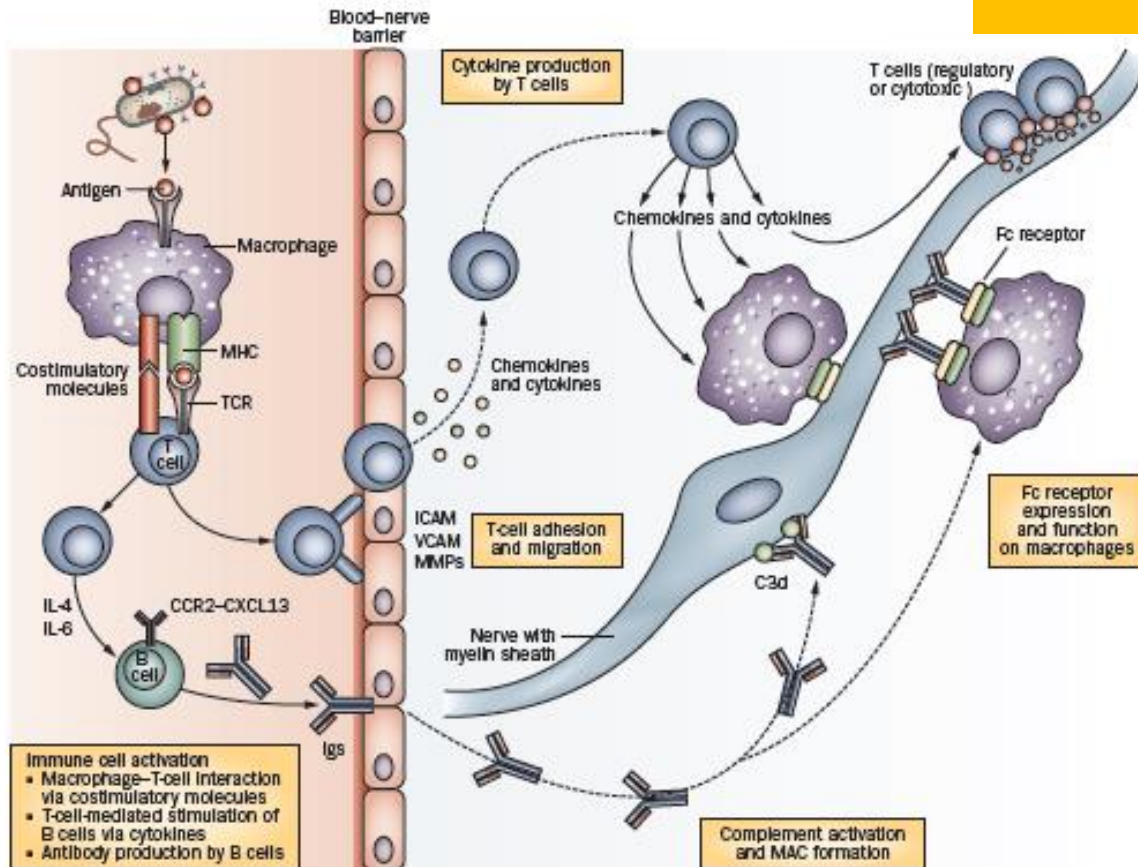


Fig. 1. Frequency distribution (%) of patients by decades at symptomatic onset of CIP.

- 1.CIDP es un una proceso desmielinizante
2. Inflamación o autoinmunidad es su mecanismo patogénico

PATOGENIA

CIDP es una enfermedad autoinmune mediada por inmunidad humoral y celular contra antígenos de la mielina aun no bien definidos.



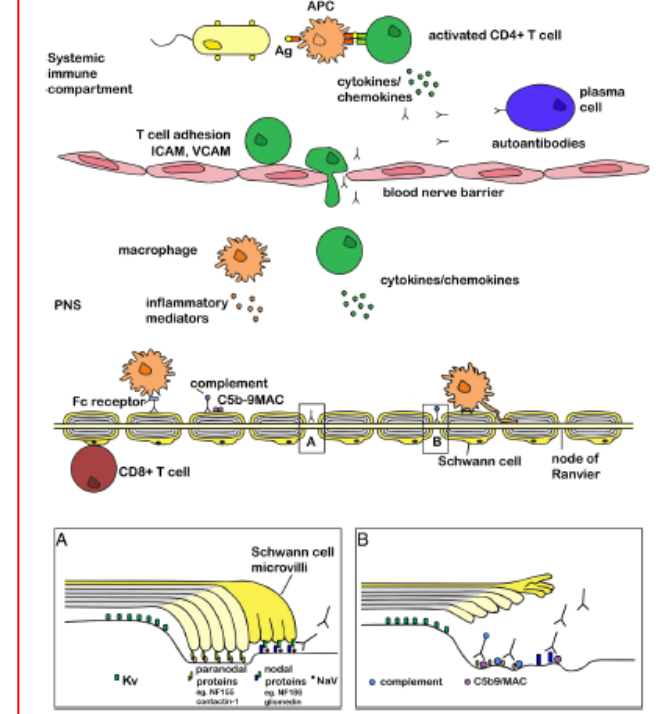
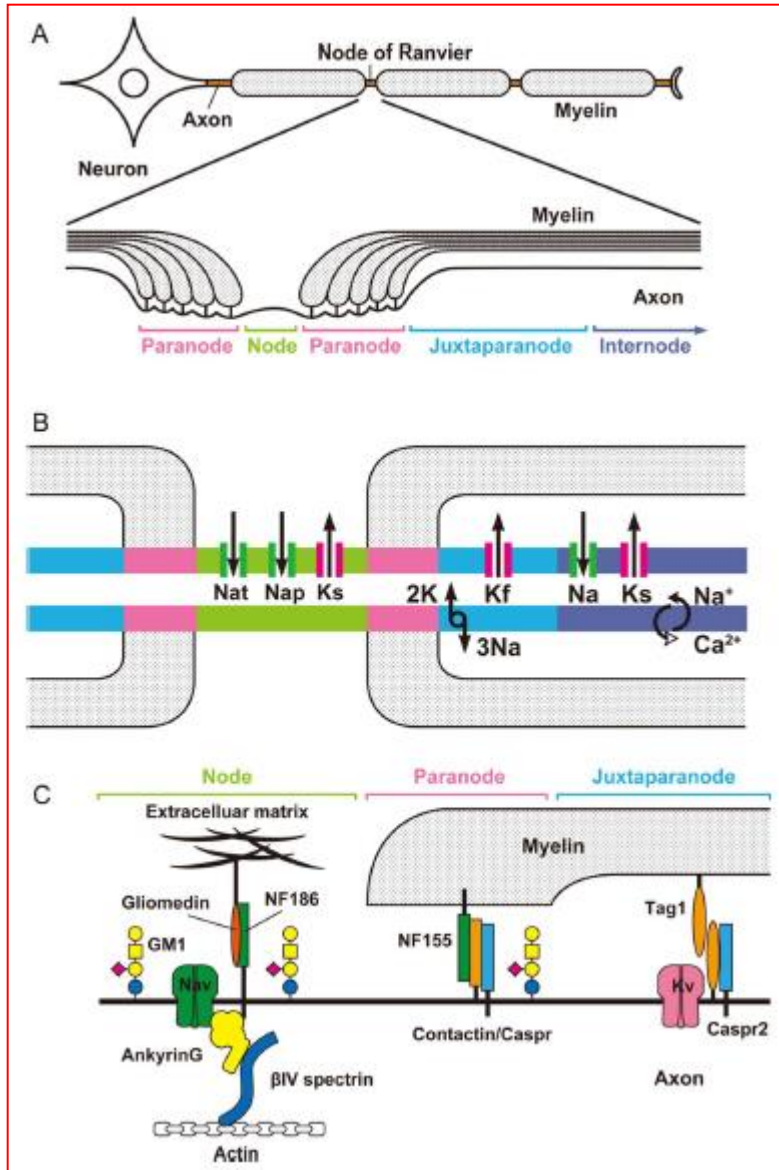


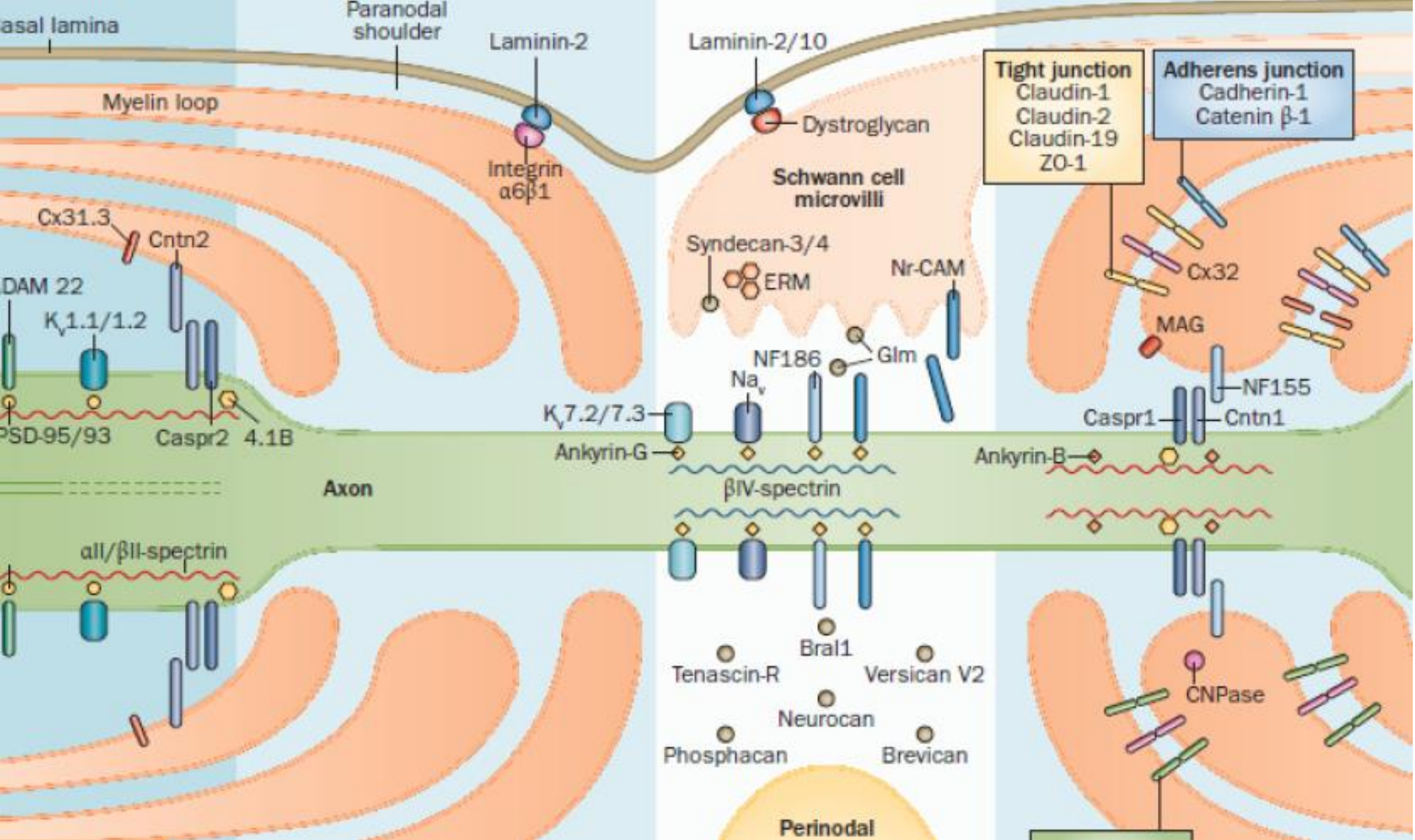
Table 2 Antibodies to myelin proteins and nodal antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

Candidate antigen	Positive sera/total tested	Ig class	Method	Reference
Myelin proteins				
	P0			
	6/21	IgG	Western blotting	113
	4/21		IF on normal nerve	
	6/32	IgG (3), IgA (3)	Western blotting	114
	6/36*	IgG	ELISA	115
	5/32	IgM	ELISA	116
	0/32	IgG	ELISA	
	7/30*		ELISA	117
	0/20*		ELISA	118
	1/24*		Western blotting	119
	3/40*	IgG	ELISA	120
P2	2/40*	IgM		
	11/32*	IgM	ELISA	116
	4/32*	IgG		
	4/36*	IgG	ELISA	115
	4/30	IgG	ELISA	117
	3/20*	IgG	ELISA	118
PMP22	3/30*	IgG	ELISA	117
	0/24*		Western blotting	119
	7/17	Ig (3), IgM (3), pan Ig (1)	ELISA	121
	6/17		Western blotting	
	3/6*		Western blotting	122
Cx32	1/24*		Western blotting	119
MBP	2/40*	IgG	ELISA	120
Nodal antigens				
	Neurofascin 155			
	4/61	IgG4	ELISA	123
	5/117	IgG4, IgG3, IgM, IgA	ELISA	124
	CIDP 0/16*	IgG	Cell-based assay	125
Neurofascin 186	CCPD 5/7			
	CIDP 4/16*		ELISA	
	CCPD 6/7			
	1/50*	IgG	Cell-based assay	126
Contactin-1	0/117*		ELISA	124
	3/461	IgG	Cell-based assay	127
	1/50*	IgG	Cell-based assay	128

*Frequency not significantly higher than in healthy controls or other neuropathy controls.

†Contactin-1/caspr-1 in one patient.

CCPD, combined central and peripheral demyelination; IF, immunofluorescence.



MANIFESTACIONES CLINICAS

FORMAS TÍPICAS

VARIANTES

Table 1 Major phenotypic variants of CIDP

CIDP phenotypic variant	Estimated prevalence within CIDP	Onset	Clinical symptoms	Distribution
Typical CIDP	51%	Chronic	Sensory and motor	Symmetrical, proximal and distal
Sensory CIDP	4–35%	Chronic	Sensory predominant; motor involvement may develop	As per typical CIDP
Chronic immune sensory polyradiculopathy	5–12%	Chronic	Sensory ataxia	As per typical CIDP
Lewis-Sumner syndrome/ MADSAM	6–15%	Chronic	Sensory and motor	Asymmetrical; often upper limb onset
Focal CIDP	1%	Chronic	Sensory and motor	Focal; may progress to diffuse CIDP over time
DADS	2–17%	Chronic	Sensory predominant, but may include motor involvement	Symmetrical, distal
Acute onset CIDP	2–16%	Acute onset	As per typical CIDP	As per typical CIDP
Motor CIDP	4–10%	Chronic	Motor predominant	As per typical CIDP

CIDP, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; DADS, distal acquired demyelinating symmetric; MADSAM, multifocal acquired demyelinating sensory and motor

Manifestaciones clínicas

- La mayoría de pacientes con CIDP clásica presentan síntomas motores y sensitivos
 - Motores en 90 % que pueden ser muy discapacitantes hasta en un 50% de forma temporal (silla de ruedas o bastones) y hasta 10% secuelas permanentes o exitus relacionado con la enfermedad. Puede haber debilidad proximal**
 - Sensitivos en 80%. Dolor es raro
 - Alteración de equilibrio-estabilidad progresiva o recurrente no es infrecuente en formas infantiles.
 - Arreflexia total solo en el 70% de casos.
 - Afectación de pares craneales, respiración, o sistema autónomo son raras

Manifestaciones clínicas

- La forma clásica o típica puede tener un curso progresivo o monofásico 40% o recurrente polifásico 60%
 - Pacientes mas jóvenes pueden tener curso mas recurrente y los mayores progresivo.
- Inicio agudo 20 % casos, sospechar CIDP si:
 - progresión mas allá de 8 semanas (GBS like-onset CIDP).
 - Tres o mas fluctuaciones tras retirada de tratamiento.
 - Síntomas sensitivos muy predominantes desde el inicio.

Table 4. Clinical diagnostic criteria.

-
- (1) Inclusion criteria
- (a) Typical CIDP
 - Chronically progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least 2 months; cranial nerves may be affected; and
 - Absent or reduced tendon reflexes in all extremities
 - (b) Atypical CIDP (still considered CIDP but with different features) One of the following, but otherwise as in (a) (tendon reflexes may be normal in unaffected limbs):
 - Predominantly distal (distal acquired demyelinating symmetric, DADS) or
 - Asymmetric [multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), Lewis-Sumner syndrome] or
 - Focal (e.g., involvement of the brachial or lumbosacral plexus or of one or more peripheral nerves in one upper or lower limb)
 - Pure motor or
 - Pure sensory (including chronic immune sensory polyradiculopathy affecting the central process of the primary sensory neuron)
- (2) Exclusion criteria
- Borrelia burgdorferi* infection (Lyme disease), diphtheria, drug or toxin exposure probably to have caused the neuropathy
 - Hereditary demyelinating neuropathy
 - Prominent sphincter disturbance
 - Diagnosis of multifocal motor neuropathy
 - IgM monoclonal gammopathy with high titre antibodies to myelin-associated glycoprotein
 - Other causes for a demyelinating neuropathy including POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma, diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. PNS lymphoma and amyloidosis may occasionally have demyelinating features

Table 1. Electrodiagnostic criteria.

(1) Definite: at least one of the following
(a) Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
(b) Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or
(c) Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN values), or
(d) Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN + ≥ 1 other demyelinating parameter ^a in ≥ 1 other nerve, or
(e) Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter ^a in ≥ 1 other nerve, or
(f) Abnormal temporal dispersion ($> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in ≥ 2 nerves, or
(g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms) ^b + ≥ 1 other demyelinating parameter ^a in ≥ 1 other nerve
(2) Probable
$\geq 30\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter ^a in ≥ 1 other nerve
(3) Possible
As in (1) but in only one nerve
To apply these criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested. If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated bilaterally at the axilla and at Erb's point. Motor conduction block is not considered in the ulnar nerve across the elbow and at least 50% amplitude reduction between Erb's point and the wrist is required for probable conduction block. Temperatures should be maintained to at least 33°C at the palm and 30°C at the external malleolus (good practice points).
CMAP, compound muscle action potential; ULN, upper limit of normal values; LLN, lower limit of normal values.

^aAny nerve meeting any of the criteria (a–g).

^bIsose S. *et al.* (Isose *et al.*, 2009).

Table 5. Supportive criteria.

1. Elevated CSF protein with leukocyte count $<10/\text{mm}^3$ (level A recommendation)
2. MRI showing gadolinium enhancement and/or hypertrophy of the cauda equina, lumbosacral or cervical nerve roots, or the brachial or lumbosacral plexuses (level C recommendation)
3. Abnormal sensory electrophysiology in at least one nerve (Good Practice Points):
 - a. Normal sural with abnormal median (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome) or radial sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes; or
 - b. Conduction velocity $<80\%$ of lower limit of normal ($<70\%$ if SNAP amplitude $<80\%$ of lower limit of normal); or
 - c. Delayed somatosensory evoked potentials without central nervous system disease
4. Objective clinical improvement following immunomodulatory treatment (level A recommendation)
5. Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fibre analysis (Good Practice Points)

Table 2. Investigations to be considered.

To diagnose chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
Electrodiagnostic studies including sensory and motor nerve conduction studies, which may be repeated, performed bilaterally, or use proximal stimulation for motor nerves
CSF examination including cells and protein
MRI spinal roots, brachial plexus, and lumbosacral plexus
Nerve biopsy
To detect concomitant diseases
(a) Recommended studies
^a Serum and urine paraprotein detection by immunofixation
Fasting blood glucose
Complete blood count
Renal function
Liver function
Antinuclear factor
Thyroid function
(b) Studies to be performed if clinically indicated
^a Skeletal survey
Oral glucose tolerance test
Borrelia burgdorferi serology
C reactive protein
Extractable nuclear antigen antibodies
Chest radiograph
Angiotensin-converting enzyme
HIV antibody
To detect hereditary neuropathy
Examination of parents and siblings
Appropriate gene testing (especially PMP22 duplication and connexin 32 mutations)
Nerve biopsy

^aRepeating these should be considered in patients who are or become unresponsive to treatment.

CIDP diagnostic categories

Possible CIDP

Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 3

Probable CIDP

Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 2; or
Possible CIDP + at least one supportive criterion

Definite CIDP

Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 1; or
Probable CIDP + at least one supportive criterion; or
Possible CIDP + at least two supportive criteria

CIDP (definite, probable, possible) associated with
concomitant diseases.

Table 1

Diagnostic criteria according to the 88th ENMC International Workshop on childhood CIDP [12].

Confirmed chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Mandatory clinical features + electrodiagnostic features + cerebrospinal fluid features
Possible chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Mandatory clinical features + one of three laboratory findings (fulfilment of electrodiagnostic, CSF or biopsy criteria)
Mandatory clinical criteria	Progression of muscle weakness in proximal or distal muscles of upper and lower extremities over at least 4 weeks, or alternatively when rapid progression (Guillain-Barré-like presentation) is followed by a relapsing or protracted course (more than a year) A- or hyporeflexia
Laboratory features: patients must demonstrate at least three of the following four major electrophysiological abnormalities in motor nerves (or two of the major plus two of the supportive criteria)	
Major electrophysiological criteria	- Conduction block^a or abnormal temporal dispersion^b in one or more motor nerves at sites not prone to compression^c - Reduction in conduction velocity (CV) in two or more nerves: <75% of the mean minus 2 standard deviations (SD) CV value for age - Prolonged distal latency (DL) in two or more nerves: >130% of the mean +2 SD DL value for age - Absent F-waves or prolonged F wave minimal latency (ML) in two or more nerves: >130% of the mean +2 SD F wave ML for age^d - Abnormal median sensory nerve action potential (SNAP), while the sural nerve SNAP is normal - Abnormal minimal latency index (TLI) - Difference of >10 m/s in motor CVs between nerves of upper or lower limbs (either different nerves from the same limb, for example median vs. left ulnar, or the same nerve from different sides, for example left vs. right ulnar nerves)
Supportive electrophysiological features: when conduction block is absent, the following abnormal electrophysiological parameters are indicative of non-uniform slowing as thus of an acquired neuropathy	
Cerebrospinal fluid studies	- CSF protein >35 mg/dL - Cell count <10 cells/mm³
Nerve biopsy features	Nerve biopsy with predominant features of demyelination
Exclusion criteria	- Clinical features or history of a hereditary neuropathy, other diseases or exposure to drugs or toxins that are known to cause peripheral neuropathy - Laboratory findings including nerve biopsy or DNA studies that show evidence for a different etiology other than CIDP

^a Conduction block: at least 50% drop in negative peak area or peak-to-peak amplitude of proximal compound muscle action potential (CMAP) if duration of negative peak of proximal CMAP is <130% of distal CMAP duration.

^b Temporal dispersion: abnormal if duration of negative peak of proximal CMAP is >130% of distal CMAP duration.

^c Recommendations: Conduction block and temporal dispersion can be assessed only in nerves where amplitude of distal CMAP > 1 mV.

^d Recommendation: F-wave study should include a minimal of 10 trials.

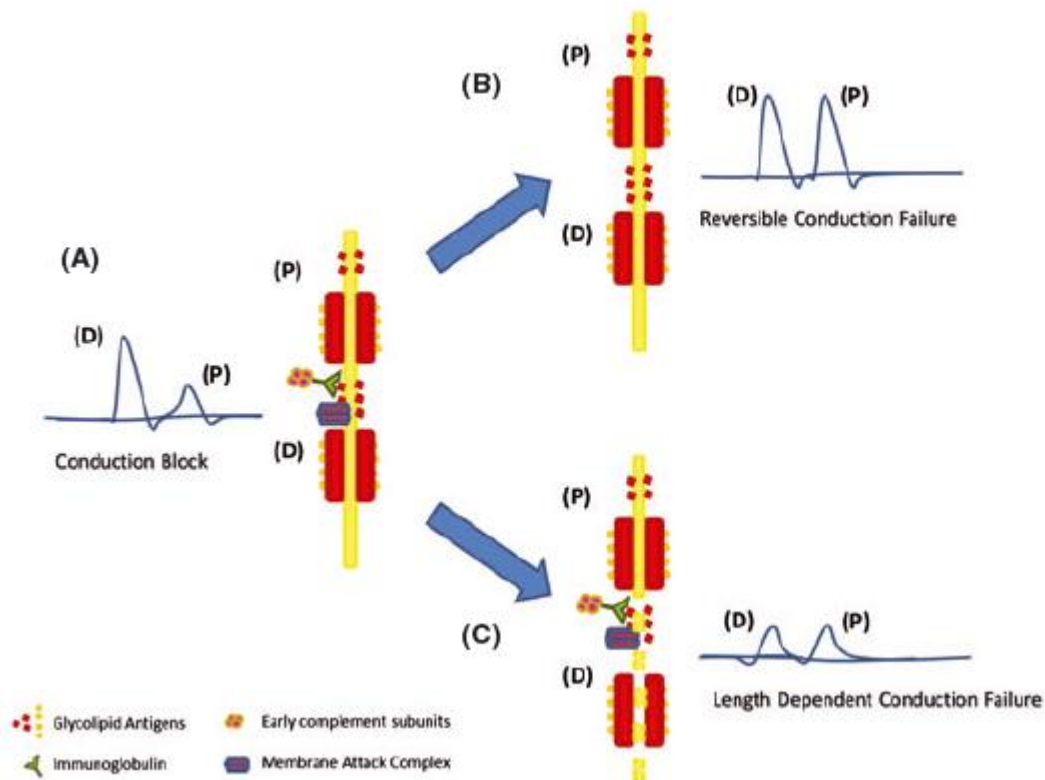
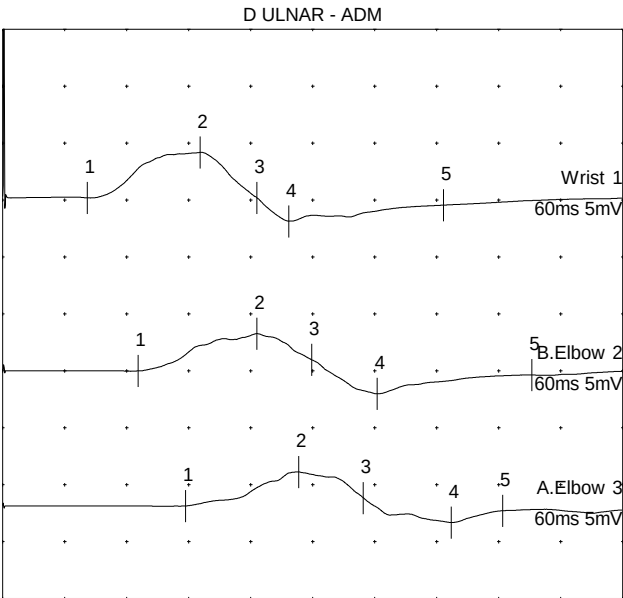
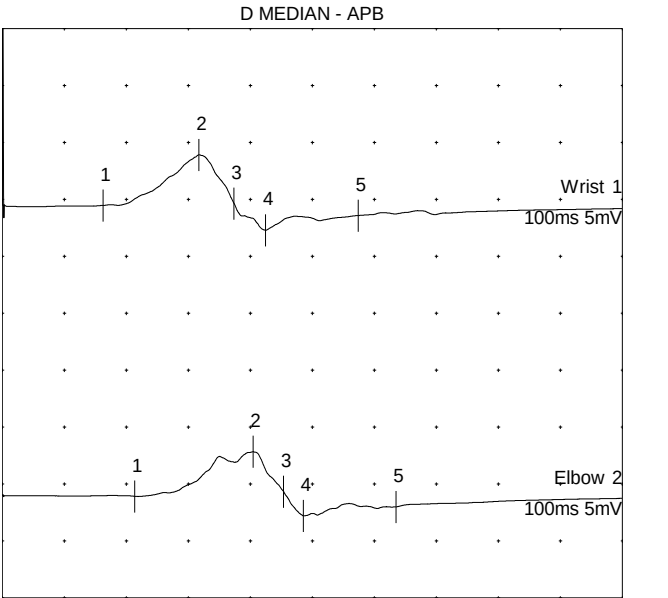
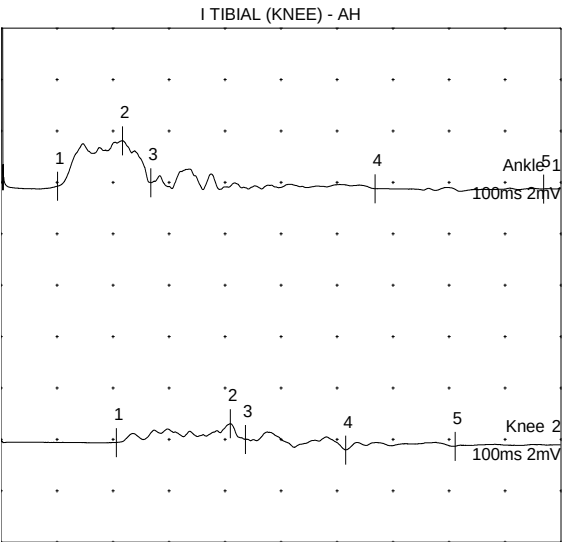
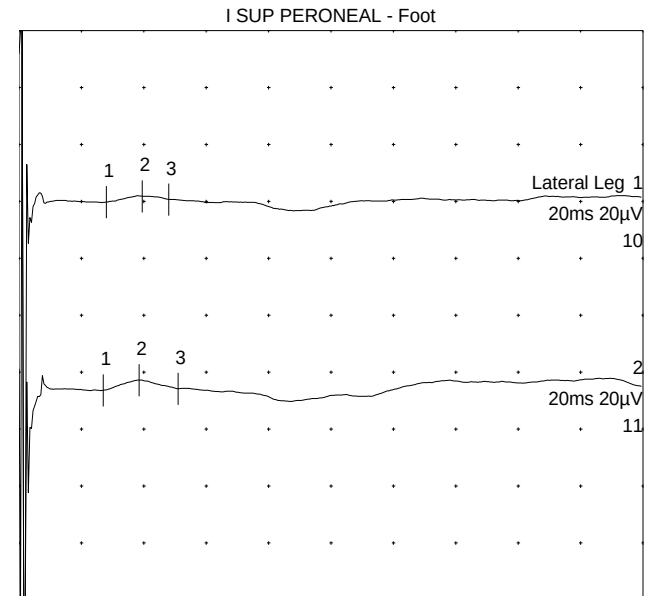
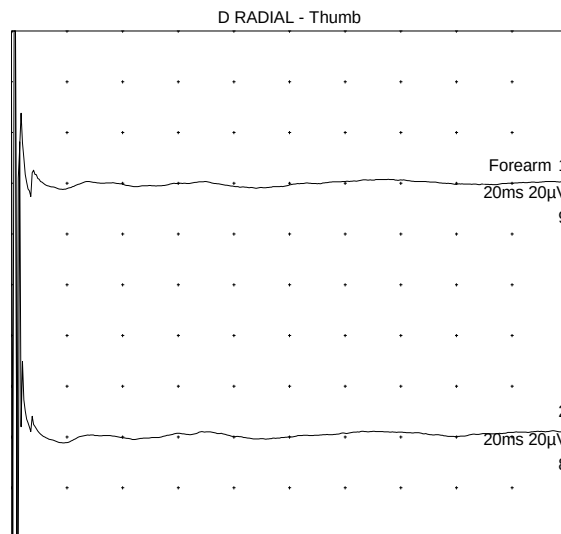
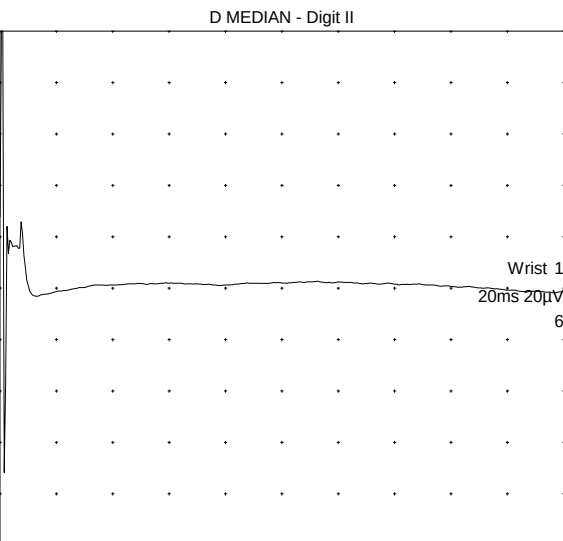
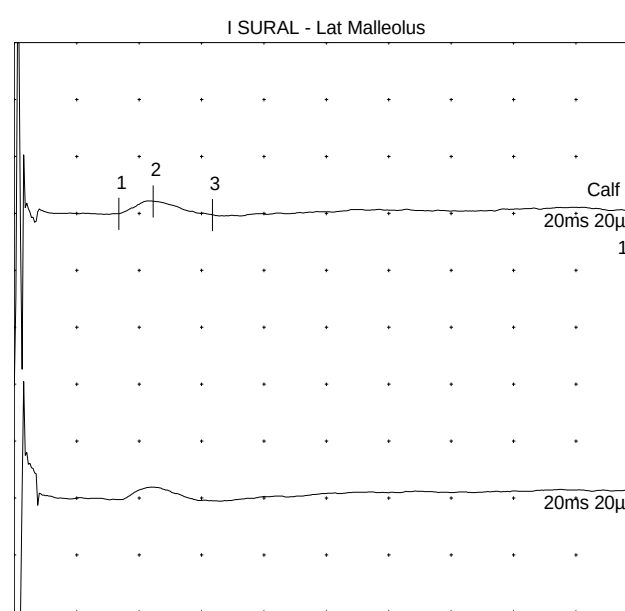


Figure 5. Conduction block without demyelination. (A) Conduction block can occur without other neurophysiologic features of demyelination, manifesting as a drop in CMAP amplitude on (P) proximal as opposed to (D) distal stimulation. (B) Reversible conduction failure. In some cases, a rapid return of conduction is seen, with the (P) proximal CMAP amplitude returning to normal. This occurs faster than can be explained by remyelination, suggesting that the block was due to a functional impairment of conduction rather than structural damage or demyelination. (C) Length-dependent conduction failure. Alternatively, if the distal parts of axons degenerate following proximal injury, then CMAP amplitude on (D) distal stimulation will also fall. Note that in both examples, the result is an equalisation of proximal and distal CMAP amplitudes *within the same study* at the latter time point. Valid comparisons of amplitudes *between* studies, and thus distinguishing (B) from (C), may be more difficult in practice.

Nervio / Lugares	Latency ms	Ampl mV	Distance cm	Velocity m/s
Motor NCS				
D MEDIAN - APB				
Wrist	16,25	4,5	6,5	
Elbow	21,35	3,9	22	43,1
I MEDIAN - APB				
Wrist	14,55	4,9	6,5	
Elbow	22,85	4,6	22,5	27,1
D ULNAR - ADM				
Wrist	8,20	4,0	7	
B.Elbow	13,10	3,3	18	36,7
A.Elbow	17,70	3,0	13	28,3
I ULNAR - ADM				
Wrist	6,80	5,5		
B.Elbow	11,75	4,3	16,5	33,3
A.Elbow	16,70	3,2	11,5	23,2
D COMM PERONEAL - EDB				
Ankle	12,60	1,9		
Fib Head	19,40	1,7	26	38,2
I COMM PERONEAL - EDB				
Ankle	16,95	1,6	8	
Fib Head	25,75	1,3	25,5	29,0
I TIBIAL (KNEE) - AH				
Ankle	10,10	1,8		
Knee	20,60	0,7	34	32,4
D TIBIAL (KNEE) - AH				
Ankle	8,90	2,2	8	
Knee	19,85	0,8	35	32,0



Nervio / Lugares		Rec. Site	Latency ms	Peak Ampl μ V	Distance cm	Velocity m/s
Sensory NCS						
D MEDIAN - Digit II						
Wrist		II	SR	SR		
I MEDIAN - Digit II						
Wrist		II	SR	SR		
Elbow		II				
D ULNAR - Digit V						
Wrist		V	SR	SR		
I ULNAR - Digit V						
Wrist		V	SR	SR		
B.Elbow		V				
D RADIAL - Thumb						
Forearm		Thumb	SR	SR		
2		Thumb				
I RADIAL - Thumb						
Forearm		Thumb	SR	SR		
2		Thumb				
I SURAL - Lat Malleolus						
Calf	Lat Malleolus	3,35	4,5	14	41,8	
2	Lat Malleolus					
D SURAL - Lat Malleolus						
Calf	Lat Malleolus	3,50	2,6	14	40,0	
2	Lat Malleolus					
D SUP PERONEAL - Foot						
Lateral Leg	Foot	2,65	2,2	10	37,7	
2	Foot	2,60	2,3			
I SUP PERONEAL - Foot						
Lateral Leg	Foot	2,80	2,1	11,5	41,1	
2	Foot	2,70	3,7			



Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Combined analysis of a large cohort and eleven published series

Hugh J. McMillan^a, Peter B. Kang^b, H. Royden Jones^{b,c}, Basil T. Darras^{b,*}

^a Division of Neurology, Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Canada K1H 8L1

^b Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, United States

106

H.J. McMillan et al. / Neuromuscular Disorders 23 (2013) 103–111

Table 1
Childhood CIDP: clinical presentation and outcome.

Reference	# Patients (male:female)	Mean age onset (years)	Disease course	Modified Rankin score	
				Initial	Follow-up
Current series	30 (13M:17F)	7.6 (1.5–19)	21 Relapsing: 9 monophasic	2.8	0.5 ^a
Rosignol et al. [9]	13 (9M:4F)	9 (3–14)	10 Relapsing: 3 monophasic	3.0	1.3
Ryan et al. [10]	16 (5M:11F)	6.3 (2.2–13.8)	6 Relapsing: 10 monophasic ^b	3.4	0.25
Hattori et al. [11]	10 (6M:4F)	11 (2–16)	7 Relapsing : 3 monophasic	4.4	1.9
Simmons et al. [12]	15 (7M:8F)	11.5 (3–17)	10 Relapsing : 2 monophasic ^c	3.5	0.2 ^c
Korinthenberg [14]	21 (12M:9F)	8.6 (2–14)	9 Relapsing : 12 monophasic	NR ^d	NR ^d
Nevo et al. [2]	13 (8M:5F)	6.5 (1–16)	10 Relapsing : 3 monophasic	NR	NR
Vednarayanan et al. [15]	4 (1M:3F)	7.5 (7–9)	3 Relapsing : 1 monophasic	NR	NR
Rodriguez-Casero et al. [16]	5 (3M:2F)	8.0 (4.5–13.9)	0 Relapsing : 5 monophasic	NR	NR
Uncini et al. [17]	5 (1M:4F)	7 (6–11)	NR	NR	NR
Sladky et al. [1]	6 (5M:1F)	NR	NR	NR	NR
Colan et al. [18]	5 (3M:2F)	9.6 (5–17)	3 Relapsing ; 2 monophasic	NR	NR
Total	143 (73M:70F)		79 (61%) Relapsing ; 50 (39%) monophasic		

Childhood CIDP: treatment success with initial or first-line therapy.

Reference	# Patients	Patients showing GOOD response (%)		
		IVIG	PE	Corticosteroids
Current series	29 ^a	20/25 ^a (80%)	0/2 (0%)	Not used ^a
Rossignol et al. [9]	13	2/3 (67%)	Not used	8/10 (80%)
Ryan et al. [10]	16	3/4 (75%)	0/1 (0%)	7/11 (64%)
Hattori et al. [11]	10	1/2 (50%)	1/2 (50%)	4/6 (66%)
Simmons et al. [13]	12	5/6 (83%)	0/2 (0%)	4/4 (100%)
Korinthenberg [14]	21	10/12 (83%)	Not used	8/11 (73%)
Nevo et al. [2]	13	Not used	Not used	13/13 (100%)
Rodriguez-Casero et al. [16]	5 ^b	Not used	Not used	3/3 (100%) ^b
Uncini et al. [17]	5	Not used	Not used	4/5 (80%)
Sladky et al. [1]	6	Not used	Not used	6/6 (100%)
Colan et al. [18]	5	Not used	Not used	5/5 (100%)
Total	135	41/52 (79%)	1/7 (14%)	62/74 (84%)

Childhood CIDP: treatment success to therapies used at any stage of disease.

Reference	# Patients	Patients showing GOOD response (%)		
		IVIG	PE	Corticosteroids
Current series	30	23/29 (68%)	2/5 (16%)	10/10 (100%)
Rossignol et al. [9]	13	3/5 (60%)	1/2 (50%)	8/11 (73%)
Ryan et al. [10]	16	4/6 (67%)	1/4 (25%)	8/12 (67%)
Hattori et al. [11]	10	2/3 (66%)	2/3 (66%)	6/8 (75%)
Simmons et al. [13]	12	7/8 (88%)	2/4 (50%)	5/7 (71%)
Korinthenberg [14]	21	10/12 (83%)	3/5 (60%)	12/20 (60%)
Nevo et al. [2]	13	3/6 (50%)	1/3 (33%)	13/13 (100%)
Vedanarayanan et al. [15]	4	4/4 (100%)	1/3 (33%)	3/4 (75%)
Rodriguez-Casero et al. [16]	5			5/5 (100%)
Uncini et al. [17]	5			4/5 (80%)
Sladky et al. [1]	6			6/6 (100%)
Colan et al. [18]	5			5/5 (100%)
Total	140	56/73 (77%)	13/29 (45%)	85/105 (80%)

Note: These data include response to first-line (initial), second or third line treatments. Treatment can include monotherapy or combined therapies.

EVALUATION OF PATIENTS WITH REFRACTORY CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

ARTEM KAPLAN, MD, PhD, and THOMAS H. BRANNAGAN, III, MD

Department of Neurology, Neurological Institute, 710 W 168th Street, Box 163, Columbia University, New York, New York 10032, USA

Accepted 22 July 2016

ABSTRACT: *Introduction:* Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a common treatable neuropathy, however, nearly 20% of patients remain refractory to standard therapy for unclear reasons. *Methods:* We did a retrospective review of 37 patients referred for CIDP refractory to intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, and/or corticosteroids. Clinical findings, electrophysiological studies, and response to further therapeutic interventions were assessed. *Results:* Forty-six percent of patients had CIDP, while 54% had alternate diagnoses. Of patients with confirmed CIDP, 87% showed improvement with escalation of therapy. Distal leg weakness, vibratory sensory loss, and widespread areflexia were significantly more common in patients with confirmed CIDP. *Conclusions:* Reasons for therapeutic failure in CIDP are inadequate immunotherapy and alternative diagnoses. Certain clinical and electrophysiological features help to distinguish true CIDP from mimics. Once CIDP is confirmed, optimization of IVIg dosing, addition of corticosteroids, plasmapheresis, or chemotherapy results in consistent improvement. Caution is advised when using response to therapy to diagnose CIDP.

Muscle Nerve 000:000–000, 2016

Table 3. Alternate diagnoses

	Alt dx
ALS	20%
Idiopathic neuropathy	15%
Small fiber neuropathy	10%
MMN	10%
CANOMAD	5%
HNPP	5%
POEMS	5%
Anti-MAG neuropathy	5%
TTR amyloid neuropathy	5%
Inclusion body myositis	5%
Fibromyalgia/CTS	5%
Small fiber neuropathy/CTS	5%
Spinocerebellar atrophy	5%

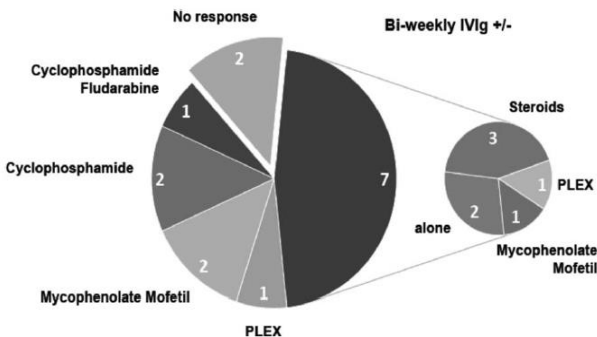


FIGURE 1. Treatment response of patients with confirmed CIDP. Pie chart shows numbers of patients who showed response to specific treatment. PLEX: plasmapheresis.

TRATAMIENTO

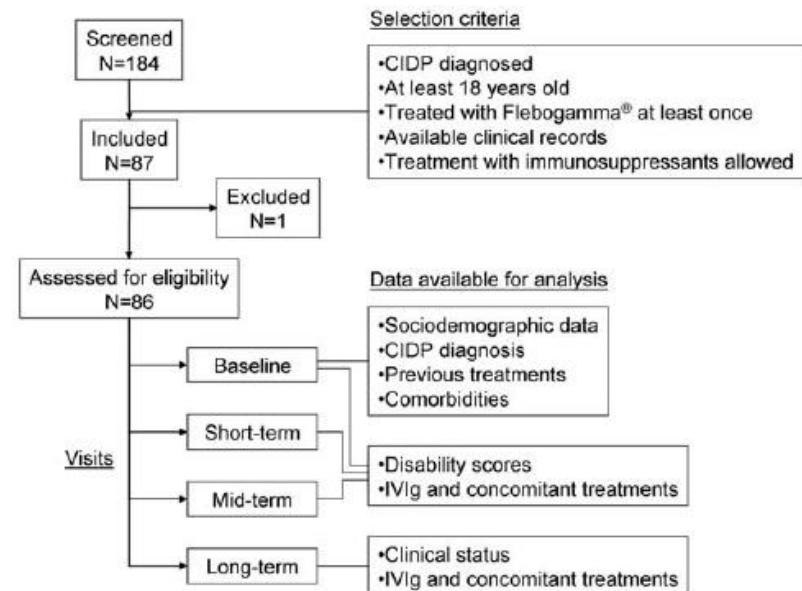
- 80% respuesta a tratamientos de primera línea
 - Esteroides: diarios (1-1,5 mg/kg en infancia)
 - DA, pulsos ???
 - IgIV 2 gr/kg 2-4 días seguido 1 gr/kg cada 3-4 semanas
 - Plasmaféresis (inicio)
- 20% refractarios a tratamiento
 - Azatioprina + (RCT-), Metotrexato + (RCT -)
 - Interferon Beta 1ª RCT+, Interferon α +
 - Micofenolato +, ciclofosfamida+
 - Rituximab+/-

LONG-TERM OUTCOME IN CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY PATIENTS TREATED WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: A RETROSPECTIVE STUDY

LUIS QUEROL, MD,^{1,2} RICARD ROJAS-GARCIA, MD, PhD,^{1,2} CARLOS CASASNOVAS, MD,^{2,3} MARIA JOSE SEDANO, MD,⁴ JOSE LUIS MUÑOZ-BLANCO, MD,^{2,5} MARIA ANTONIA ALBERTI, MD,³ CARMEN PARADAS, MD, PhD,^{2,6} TERESA SEVILLA, MD,⁷ JULIO PARDO, MD,^{2,8} JOSE LUIS CAPABLO, MD,⁹ RAFAEL SIVERA, MD,⁷ ANTONIO GUERRERO, MD,^{2,10} EDUARDO GUTIERREZ-RIVAS, MD,¹¹ and ISABEL ILLA, MD, PhD^{1,2}

ABSTRACT: *Introduction:* The objective of this retrospective study was to describe the short- and long-term patterns of IVIg use, safety, and response to treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Methods:* Response to therapy was defined as an improvement of ≥ 1 point on the modified Rankin score at short- and mid-term visits. Patient status at long term was classified as remission, stability, or non-responder. *Results:* Eighty-six patients were included; 60.5% responded at short term and 54.6% at mid-term. At long term, 25.6% of patients were in remission, 65.1% were stable, and 9.3% were non-responders. The only variable associated with remission was a better response during the first 6 months of follow-up. *Conclusions:* A significant percentage of patients did not require any additional drugs in the long term. This suggests that treatment effect or disease outcome may be stable over time, and treatment regimens should therefore be individualized to avoid overtreatment.

Muscle Nerve 48: 870–876, 2013



Fingolimod (FTY720) oral en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC): diseño del ensayo clínico fase 3 FORCIDP

A. Guerrero¹, C. Casanovas², I. Salutregui³, J. Ricart³, H.P. Hartung⁴, G. Sobue⁵, M.S. Dalakas⁶, N. Latov⁷, J.M. Léger⁸, I. Merkies⁹, E. Nobile-Orazio¹⁰, C. Agorapoulou¹¹, D.A. Häring¹¹, L. Zhang-Auberson¹¹, P. von Rosenstie¹¹, R. Hughes¹²

¹Hospital Carlos III de Madrid, Madrid, España; ²Hospital Universitario de Girona, Girona, España; ³Universidad de Barcelona, España; ⁴University of Bonn, Bonn, Alemania; ⁵University of Tokyo, Tokyo, Japón; ⁶University of Athens, Athens, Grecia; ⁷Weill Cornell Medical College, NY, USA; ⁸Boulevard de l'Hôpital, Paris, Francia; ⁹Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, and Maastricht University Medical Center, Maastricht, Payses Bajos; ¹⁰Milan University, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italia; ¹¹Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza; ¹²National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres, Reino Unido

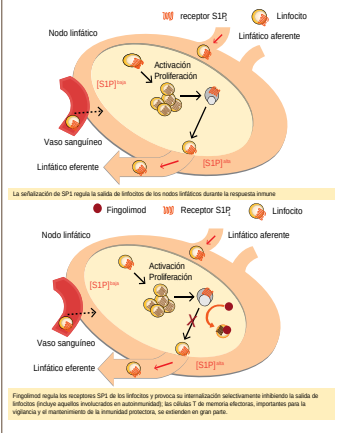
CONCLUSIONES

- El estudio FORCIDP es potencialmente el mayor estudio aleatorizado de cualquier agente inmunosupresor para la PDIC y utiliza como variable la medida del tiempo hasta el acontecimiento, un enfoque novedoso en el diseño de estudios en PDIC.
- Este estudio proporcionará evidencia sobre la capacidad de fingolimod de retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con PDIC y los resultados de este estudio para dar soporte al registro de fingolimod como terapia para la PDIC.

INTRODUCCIÓN

- La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una neuropatía autoimmune desmielinizante adquirida. Es la enfermedad del sistema nervioso periférico que más se asemeja a la esclerosis múltiple.
- Las opciones terapéuticas que han sido probadas incluyen la inmunoglobulina intravenosa (Ig IV), corticosteroides y recambio plasmático. Otros inmunosupresores utilizados no han demostrado ser eficaces¹.
- Fingolimod, un modulador del receptor esfingosina 1-fosfato (S1PR), fue el primer tratamiento oral aprobado para la esclerosis múltiple remitente. La interacción de fingolimod con los receptores S1P1 de los linfocitos conduce a una retención reversible de los linfocitos en los ganglios linfáticos, reduciendo de este modo la recirculación de linfocitos autoreactivos, y previniendo su infiltración en el órgano diana² (Figura 1).
- Fingolimod mejoró significativamente la paraparesia, y disminuyó significativamente la infiltración de las células T, células B y macrófagos, y la desmielinización de los nervios clínicos en la neuritis autoimmune experimental, con un modelo pre-clínico (ratón) de neuropatía periférica desmielinizante inflamatoria mediada por células T³.

Figura 1. Mecanismo de acción de fingolimod: retención selectiva de linfocitos autoreactivos



OBJETIVOS

- Presentar el diseño del estudio FORCIDP (Fingolimod (FTY720) Oral for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy), que evaluará la eficacia, seguridad y tolerabilidad de fingolimod oral 0.5 mg diario en pacientes con PDIC.

- Se ha otorgado la condición de medicamento huérfano y es el único estudio que apoya el registro de fingolimod para la indicación de la PDIC.

MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio multicéntrico de grupos paralelos, controlado con placebo, doble-ciego y aleatorizado (NCT01625182) de 3 años de duración máxima (Figura 2).

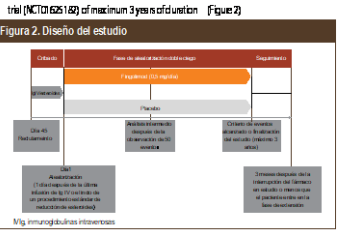


Tabla 1. Criterios clave de inclusión y exclusión (listas parciales)

Criterios de inclusión
Hombres o mujeres, de 18 años o más
Diagnóstico confirmado de PDIC típica definida según la primera revisión de la EFNS/PNS Task Force
PDIC atípica
PDIC motora pura
Síndrome de Lewis-Sumner
PDIC asociada a GMSI IgG o IgA pero no GMSI IgM
Discapacidad documentada por puntuación en la escala de discapacidad INCAT de 1-9, o si es igual o 10, antecedentes documentados de discapacidad suficiente para requerir tratamiento en los últimos 2 años de la reducción o interrupción del tratamiento para PDIC
Están recibiendo Ig IV (dosis mínima equivalente a 0.4g/kg cada 4 semanas) o corticosteroides (dosis mínima equivalente a prednisona 10mg/día) previamente a la visita de selección
Historia de brotes o curso clínico progresivo desde la interrupción o reducción de tratamientos en el año previo al cribado
Criterios de exclusión
Causa alternativa de la neuropatía diferente a PDIC, neuropatía multifocal motora con bloqueo de la conducción, PDIC sensorial pura, neuropatía mixta hemiparesia/distrofia de GMSI
Tratamiento con intercambio plasmático dentro de los 2 meses de la aleatorización; medicaciones inmunosupresoras/interferentes (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, etanercept, metotrexato, tacrolimus o otros fármacos inmunosupresores en los 6 meses de la aleatorización o 5 semi-vidas [o que sea posterior], durante en los 2 años previos a la aleatorización; otras medicaciones inmunosupresoras citotóxicas con efecto sostenido (incluye mitoxantrona, alemtuzumab, cladribina) en cualquier momento; y trasplante de células hematopoyéticas
Historia o presencia de neoplasias
Diabetes mellitus

Criterios principales de inclusión y exclusión

Ver Tabla 1.

Variable principal

- Tiempo hasta la primera progresión de la discapacidad evaluada con la escala de discapacidad ajustada de causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria (INCAT) según 1 punto o más de aumento del valor basal.

Variables secundarias

- Cambio desde la visita basal en R-ODS (Rasch-built linearity weighted Overall Disability Scale)
- Cambio desde la visita basal en la fuerza de prensión
- Perfil de seguridad y tolerabilidad

Tabla 2. Evaluaciones clave de seguridad

- Acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves
- Mediciones de signos vitales
- ECG y Holter de 24 horas durante la primera administración de dosis
- Examen oftalmológico
- Pruebas de función pulmonar

Intervenciones y aleatorización

- Se aleatorizarán aproximadamente 156⁴ pacientes 1 día después de la última infusión de Ig IV o al inicio de un periodo estándar de 8 semanas de retirada gradual de esteroides, para recibir fingolimod oral (0.5 mg/día) en una proporción de 1:1.
- Se estratificará la aleatorización en base a:
 - Tratamiento predominante previo (esteroides o Ig IV)
 - Puntuación en la escala de discapacidad INCAT
- El número de pacientes aleatorizados es flexible ya que la potencia de la prueba estadística para la variable principal viene dada por el número de eventos observados en lugar del número de pacientes aleatorizados.

Diseño del estudio dirigido por acontecimientos

- Se alcanzará el criterio de futilidad en el análisis intermedio (prueba de rangos logarítmicos [log-rank] unilateral estratificada; límite futilidad a p=0.2282)
- Se alcanzará el mínimo requerido de pacientes incluidos con progresión de la discapacidad según la escala de discapacidad INCAT ajustada
- No se ha observado el número mínimo requerido de acontecimientos después de 3 años desde la inclusión del primer paciente
- Los pacientes que completen el estudio, independientemente de si reciben el fármaco de estudio o no, tendrán la opción de entrar en un estudio de extensión.

Análisis de futilidad

- Se realizará un análisis intermedio abrupto después de 50 acontecimientos (aproximadamente 45% de la información máxima necesaria).
- El objetivo de este análisis intermedio es detener el estudio por futilidad. No se interrumpirá el estudio por eficacia, ya que limitaría la evaluación de la seguridad y las mejoras.

Suposiciones iniciales para el cálculo del tamaño de la muestra

- En un diseño de grupo secuencial, se necesitarán en este estudio 111 eventos para detectar un riesgo relativo de 0.5146 en una prueba de log-rank a un nivel alfa unilateral de 0.025 y un poder estadístico del 90%, suponiendo que el 30% de los pacientes tratados con fingolimod y el 50% de los pacientes con placebo empeorarán a los 6 meses (Figura 3).
- Si asumimos una tasa de acumulación uniforme de 8 pacientes por mes y un periodo de reclutamiento de 18 meses, se aleatorizarán un total de 156 pacientes (Figura 1, panel izquierdo).
- Se prevé que la duración del estudio sea de aproximadamente 2 años, si no se detiene por futilidad. Se incluye un año adicional hasta el bloqueo final en la planificación como contingencia (Figura 4, panel derecho).

Re-estimación del tamaño de la muestra cegada

- Una re-estimación del tamaño de la muestra cegada permitirá una reevaluación de las posibles desviaciones de los supuestos iniciales.
- El número mínimo de eventos para activar el análisis final se ajustará según las reglas predefinidas en base al porcentaje ciego de eventos (no se requiere el conocimiento de la asignación o la toma de decisiones durante el proceso; Figura 5).

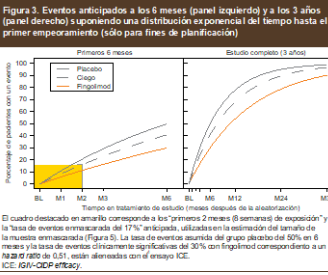
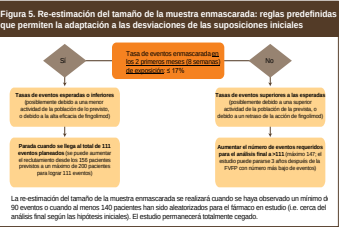
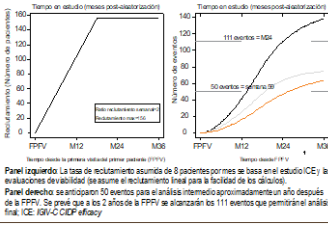


Figura 3. Eventos anticipados a los 6 meses (panel izquierdo) y a los 3 años (panel derecho) suponiendo una distribución exponencial del tiempo hasta el primer empeoramiento (solo para fines de planificación)



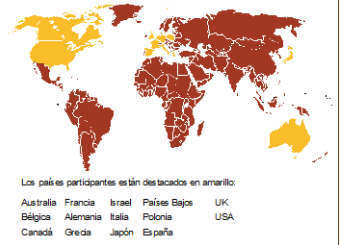
Análisis estadístico

- El tiempo hasta la primera progresión de la discapacidad confirmada en la escala de la discapacidad INCAT ajustada se analizará en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento aleatorizado y el tratamiento predominante anterior como factores, y la puntuación INCAT basal como covariante.
- Se utilizará una prueba log-rank estratificada para las comparaciones entre grupos de tratamiento al final del estudio (prueba principal).
- Se presentarán las estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de acontecimientos por grupos de tratamiento, incluyendo los intervalos de confianza del 95%.

Reclutamiento de pacientes

- Se seleccionaron 71 centros en 14 países para la inclusión de pacientes.
- El 21 de diciembre de 2012 se seleccionó el primer paciente, y el 21 de febrero se aleatorizó el primer paciente.
- A fecha de 1 de marzo de 2014, se han seleccionado 57 pacientes y 26 se han aleatorizado.

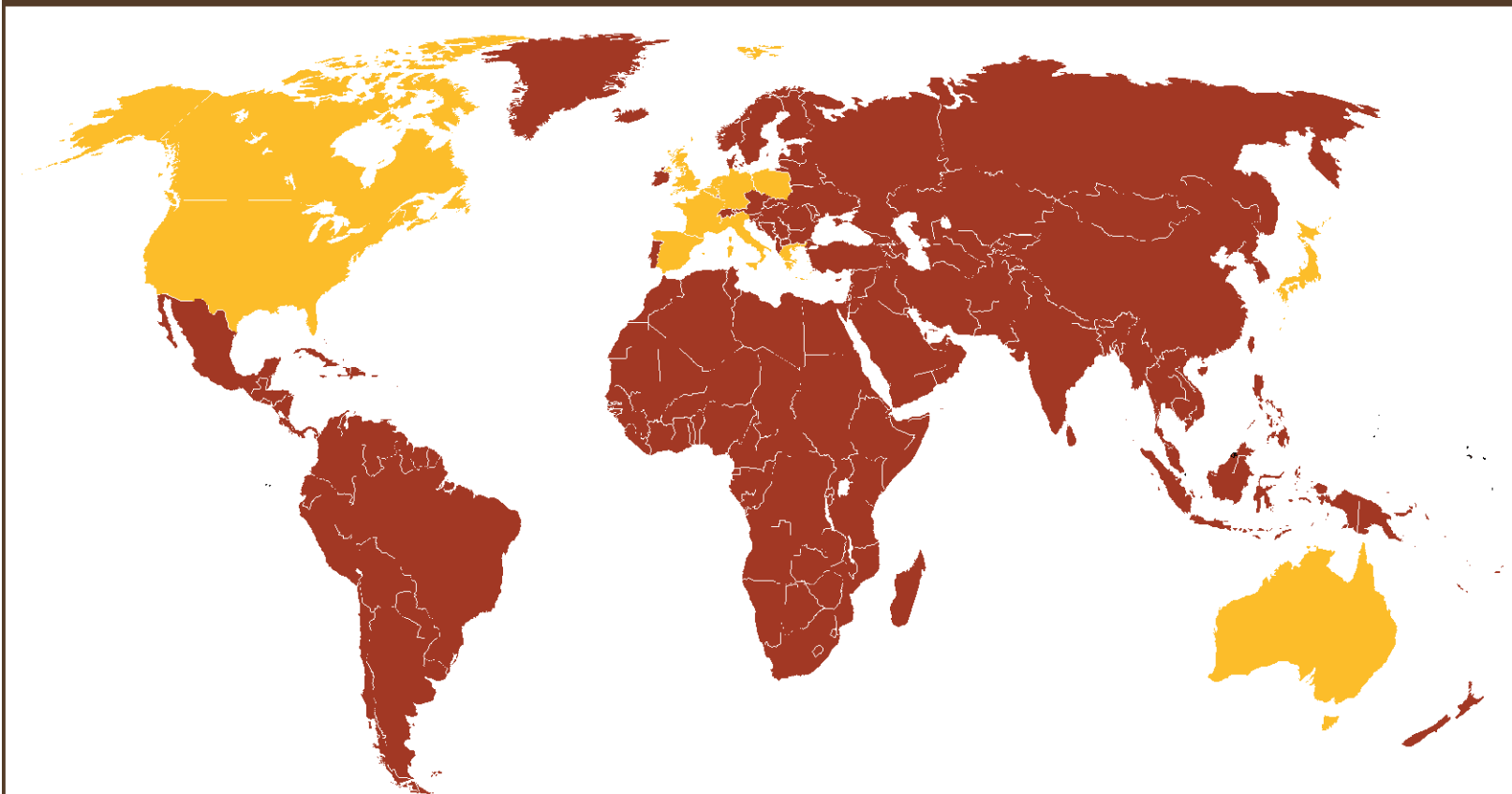
Figura 6. Estudio FORCIDP: 71 centros en 14 países



REFERENCIAS

- Mahdi-Rogers M et al. 2010; Cochrane Database Syst Rev. CD00328.
- Chun J and Hartung HP. Clin Neuropharmacol. 2010;33:91-101.
- Zhang L et al. Exp Neurol. 2008;210:681-690.
- Hughes RA et al. Lancet Neurol. 2008;7:136-144.

Figura 6. Estudio FORCIDP: 71 centros en 14 países



Los países participantes están destacados en amarillo: 141 pacientes

Australia	Francia	Israel	Países Bajos	UK
Bélgica	Alemania	Italia	Polonia	USA
Canadá	Grecia	Japón	España	

Fingolimod (FTY720) oral en el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC): diseño del ensayo clínico fase 3 FORCIDP

A. Guerrero¹, C. Casanovas², I. Salutregui³, J. Ricart³, H.P. Hartung⁴, G. Sobue⁵, M.S. Dalakas⁶, N. Latov⁷, J.M. Léger⁸, I. Merkies⁹, E. Nobile-Orazio¹⁰, C. Agorapoulou¹¹, D.A. Häring¹¹, L. Zhang-Auberson¹¹, P. von Rosenstie¹¹, R. Hughes¹²

¹Hospital Clínic de Barcelona, ²Marqués de Sordani Hospital Universitario de Segovia, ³Segovia University Hospital, ⁴Hospital Universitario de Barcelona, ⁵Segovia University Hospital, ⁶University of Athens, ⁷Well Cornell Medical College, NY, USA, ⁸Boulevard de l'Hôpital, Paris, Francia, ⁹Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, and Maastricht University Medical Center, Maastricht, Payses Bajas, ¹⁰Milan University, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italia, ¹¹Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza, ¹²National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres, Reino Unido

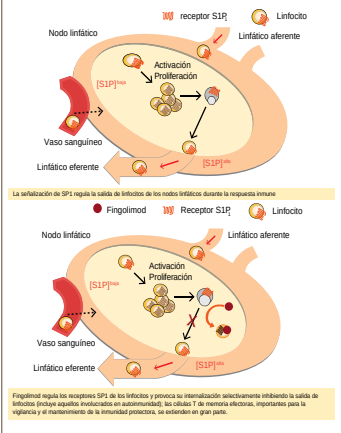
CONCLUSIONES

- El estudio FORCIDP es potencialmente el mayor estudio aleatorizado de cualquier agente inmunosupresor para la PDIC y utiliza como variable la medida del tiempo hasta el acontecimiento, un enfoque novedoso en el diseño de estudios en PDIC.
- Este estudio proporcionará evidencia sobre la capacidad de fingolimod de retrasar la progresión de la discapacidad en pacientes con PDIC y los resultados de este estudio para dar soporte al registro de fingolimod como terapia para la PDIC.

INTRODUCCIÓN

- La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es una neuropatía autoimmune desmielinizante adquirida. Es la enfermedad del sistema nervioso periférico que más se asemeja a la esclerosis múltiple.
- Las opciones terapéuticas que han sido probadas incluyen la inmunoglobulina intravenosa (Ig IV), corticosteroides y recambio plasmático. Otros inmunosupresores utilizados no han demostrado ser eficaces¹.
- Fingolimod, un modulador del receptor esfingosina 1-fosfato (S1PR), fue el primer tratamiento oral aprobado para la esclerosis múltiple remitente. La interacción de fingolimod con los receptores S1P1 de los linfocitos conduce a una retención reversible de los linfocitos en los ganglios linfáticos, reduciendo de este modo la recirculación de linfocitos autoreactivos, y previniendo su infiltración en el órgano diana² (Figura 1).
- Fingolimod mejoró significativamente la paraparesia, y disminuyó significativamente la infiltración de las células T, células B y macrófagos, y la desmielinización de los nervios clínicos en la neuritis autoimmune experimental, con un modelo pre-clínico (ratón) de neuropatía periférica desmielinizante inflamatoria mediada por células T³.

Figura 1. Mecanismo de acción de fingolimod: retención selectiva de linfocitos autoreactivos



OBJETIVOS

- Presentar el diseño del estudio FORCIDP (Fingolimod (FTY720) Oral for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy), que evaluará la eficacia, seguridad y tolerabilidad de fingolimod oral 0.5 mg diario en pacientes con PDIC.

- Se ha otorgado la condición de medicamento huérfano y es el único estudio que apoya el registro de fingolimod para la indicación de la PDIC.

MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio multicéntrico de grupos paralelos, controlado con placebo, doble-ciego y aleatorizado (NCT01625182) de 3 años de duración máxima (Figura 2).

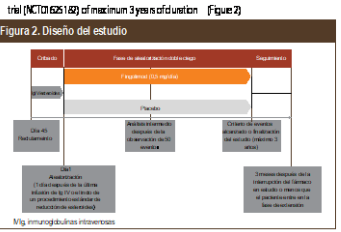


Tabla 1. Criterios clave de inclusión y exclusión (listas parciales)

Criterios de inclusión
Hombres o mujeres, de 18 años o más
Diagnóstico confirmado de PDIC típica definida según la primera revisión de la EFNSPNS Task Force
PDIC atípica
PDIC motora pura
Síndrome de Lewis-Sumner
PDIC asociada a GMSI IgG o IgA pero no GMSI IgM
Criterios de exclusión
Causa alternativa de la neuropatía diferente a PDIC, neuropatía multifocal motora con bloqueo de la conducción, PDIC sensorial pura, neuropatía mixta hemiparesia/distrofia de GMSI
Tratamiento con intercambio plasmático dentro de los 2 meses de la aleatorización; medicamentos inmunosupresivos/interferentes (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, interferón, etanercepto, metotrexato, tacrolimus o otros fármacos inmunosupresores en los 6 meses de la aleatorización o 5 semi-vidas [o que sea posterior], durante los 2 años previos a la aleatorización; otras medicaciones inmunosupresivas citotóxicas con efecto sostenido (incluye mitoxantrona, alemtuzumab, cladribina) en cualquier momento; y trasplante de células hematopoyéticas
Historia o presencia de neoplasias
Diabetes mellitus

Criterios principales de inclusión y exclusión

Ver Tabla 1.

Variable principal

- Tiempo hasta la primera progresión de la discapacidad evaluada con la escala de discapacidad ajustada de causa y tratamiento de la neuropatía inflamatoria (INCAT) según 1 punto o más de aumento del valor basal.

Variables secundarias

- Cambio desde la visita basal en R-ODS (Rasch-built linearly weighted Overall Disability Scale)
- Cambio desde la visita basal en la fuerza de prensión
- Perfil de seguridad y tolerabilidad

Tabla 2. Evaluaciones clave de seguridad

- Acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves
- Mediciones de signos vitales
- ECG y Holter de 24 horas durante la primera administración de dosis
- Examen oftalmológico
- Pruebas de función pulmonar

Intervenciones y aleatorización

- Se aleatorizarán aproximadamente 156⁴ pacientes 1 día después de la última infusión de Ig IV o al inicio de un periodo estándar de 8 semanas de retirada gradual de esteroides, para recibir fingolimod oral (0.5 mg/día) en una proporción de 1:1.
- Se estratificará la aleatorización en base a:
 - Tratamiento predominante previo (esteroides o Ig IV)
 - Puntuación en la escala de discapacidad INCAT
- El número de pacientes aleatorizados es flexible ya que la potencia de la prueba estadística para la variable principal viene dada por el número de eventos observados en lugar del número de pacientes aleatorizados.

Diseño del estudio dirigido por acontecimientos

- Se alcanzará el criterio de futilidad en el análisis intermedio (prueba de rangos logarítmicos [log-rank] unilateral estratificada; límite futilidad a p=0.2282)
- Se alcanzará el mínimo requerido de pacientes incluidos con progresión de la discapacidad según la escala de discapacidad INCAT ajustada
- No se ha observado el número mínimo requerido de acontecimientos después de 3 años desde la inclusión del primer paciente
- Los pacientes que completen el estudio, independientemente de si reciben el fármaco de estudio o no, tendrán la opción de entrar en un estudio de extensión.

Análisis de futilidad

- Se realizará un análisis intermedio abrupto después de 50 acontecimientos (aproximadamente 45% de la información máxima necesaria).
- El objetivo de este análisis intermedio es detener el estudio por futilidad. No se interrumpirá el estudio por eficacia, ya que limitaría la evaluación de la seguridad y las mejoras.

Suposiciones iniciales para el cálculo del tamaño de la muestra

- En un diseño de grupo secuencial, se necesitarán en este estudio 111 eventos para detectar un riesgo relativo de 0.5146 en una prueba de log-rank a un nivel alfa unilateral de 0.025 y un poder estadístico del 90%, suponiendo que el 30% de los pacientes tratados con fingolimod y el 50% de los pacientes con placebo empeorarán a los 6 meses (Figura 3).
- Si asumimos una tasa de acumulación uniforme de 8 pacientes por mes y un periodo de reclutamiento de 18 meses, se aleatorizarán un total de 156 pacientes (Figura 1, panel izquierdo).
- Se prevé que la duración del estudio sea de aproximadamente 2 años, si no se detiene por futilidad. Se incluye un año adicional hasta el bloqueo final en la planificación como contingencia (Figura 4, panel derecho).

Re-estimación del tamaño de la muestra cegada

- Una re-estimación del tamaño de la muestra cegada permitirá una reevaluación de las posibles desviaciones de los supuestos iniciales.
- El número mínimo de eventos para activar el análisis final se ajustará según las reglas predefinidas en base al porcentaje ciego de eventos (no se requiere el conocimiento de la asignación o la toma de decisiones durante el proceso; Figura 5).

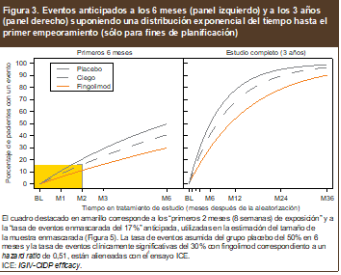
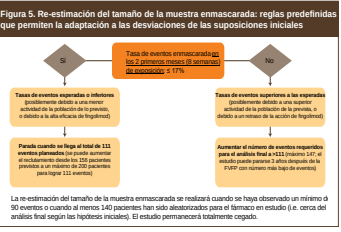
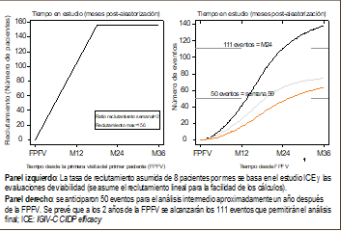


Figura 4. Reclutamiento de pacientes asumido y número anticipado de eventos relativos al tiempo desde la primera visita del primer paciente



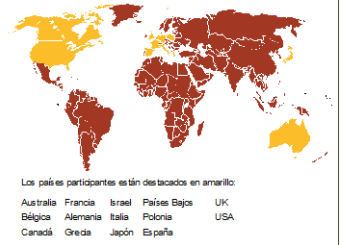
Análisis estadístico

- El tiempo hasta la primera progresión de la discapacidad confirmada en la escala de la discapacidad INCAT ajustada se analizará en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento aleatorizado y el tratamiento predominante anterior como factores, y la puntuación INCAT basal como covariante.
- Se utilizará una prueba log-rank estratificada para las comparaciones entre grupos de tratamiento al final del estudio (prueba principal).
- Se presentarán las estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia libre de acontecimientos por grupos de tratamiento, incluyendo los intervalos de confianza del 95%.

Reclutamiento de pacientes

- Se seleccionaron 71 centros en 14 países para la inclusión de pacientes.
- El 21 de diciembre de 2012 se seleccionó el primer paciente, y el 21 de febrero se aleatorizó el primer paciente.
- A fecha de 1 de marzo de 2014, se han seleccionado 57 pacientes y 26 se han aleatorizado.

Figura 6. Estudio FORCIDP: 71 centros en 14 países



REFERENCIAS

- Mahdi-Rogers M et al. 2010; Cochrane Database Syst Rev. CD00328.
- Chun J y Hartung HP. Clin Neuropharmacol. 2010;33:91-101.
- Zhang L et al. Exp Neurol. 2008;210:681-690.
- Hughes RA et al. Lancet Neurol. 2008;7:136-144.

RESEARCH REPORT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice

Kenneth C. Gorson¹, Ivo N. van Schaik², Ingemar S. J. Merkies^{3,4}, Richard A. Lewis⁵, Richard J. Barohn⁶, Carol L. Koski⁷, David R. Cornblath⁸, Richard A. C. Hughes⁹, Angelika F. Hahn¹⁰, Mona Baumgarten¹¹, Jonathan Goldstein¹², Jonathan Katz¹³, Michael Graves¹⁴, Gareth Parry¹⁵, and Pieter A. van Doorn¹⁶

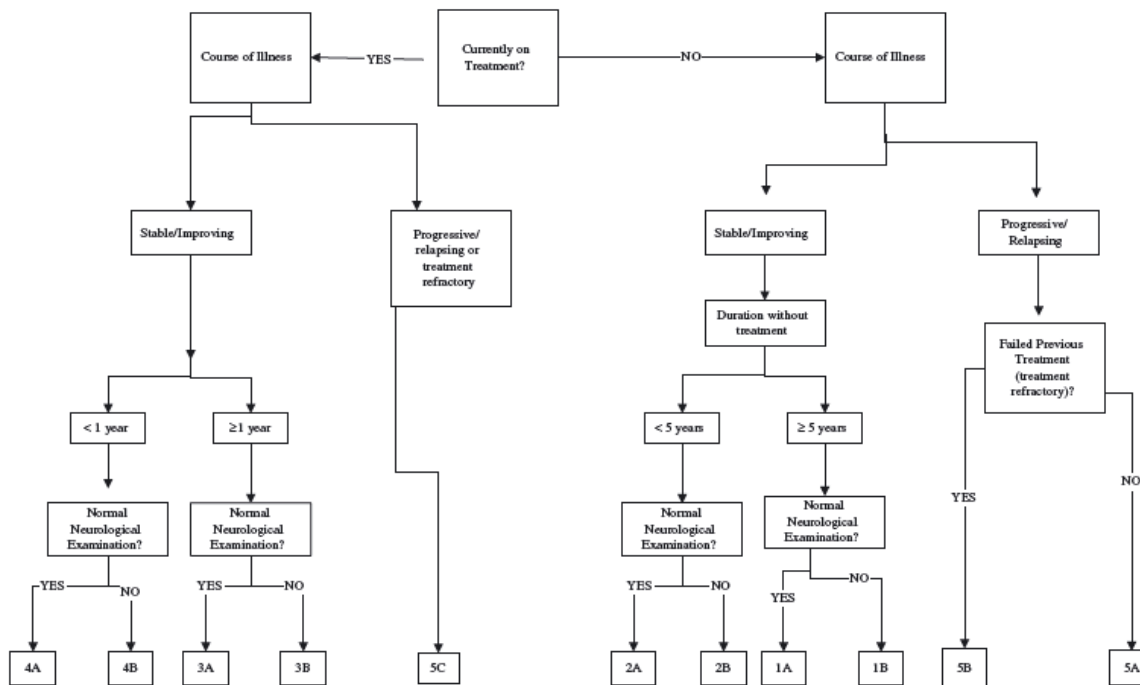


Table 2. CDAS classification scheme and proportion of CIDP patients within each category.

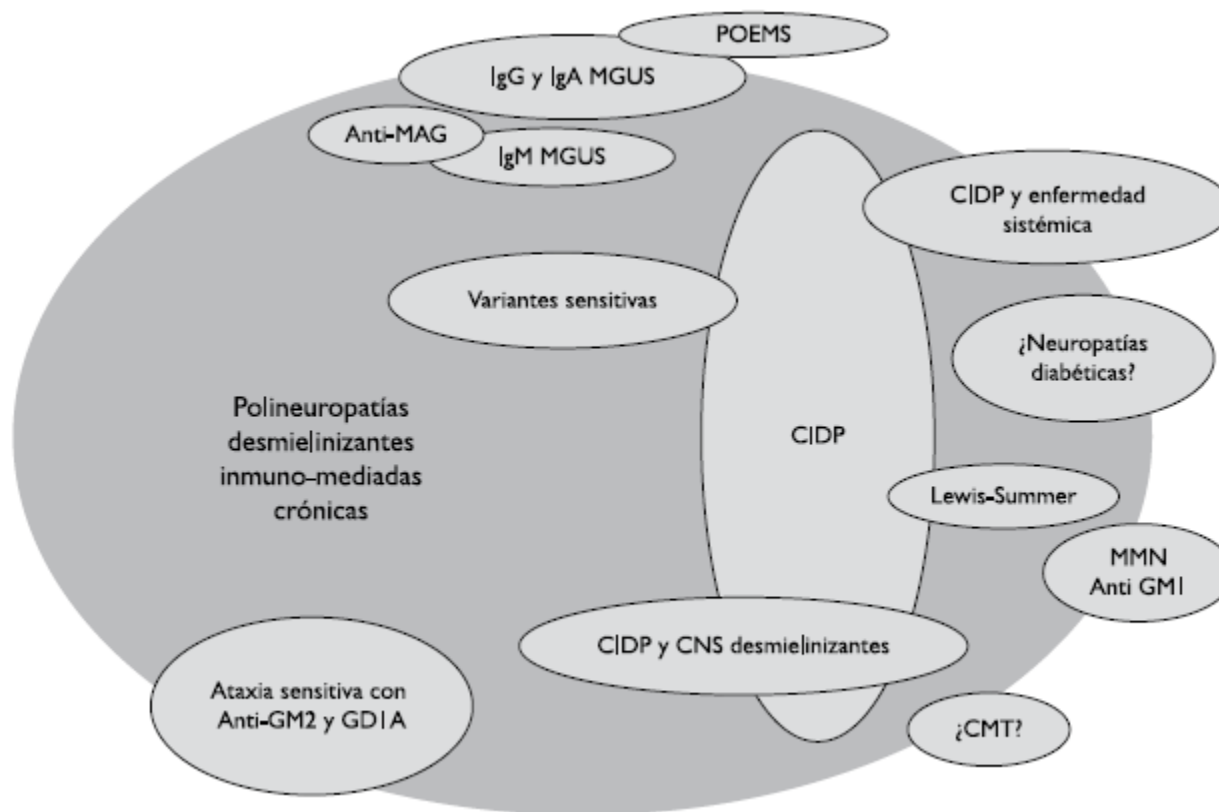
Patients (n = 106)		
1. Cure: ≥5 years off treatment		11% Cure
A. Normal examination	6 (6%)	
B. Abnormal examination, stable/improving	5 (5%)	
2. Remission: <5 years off treatment		20% Remission
A. Normal examination	12 (11%)	
B. Abnormal examination, stable/improving	10 (9%)	
3. Stable active disease: ≥1 year, on treatment		44% Stable disease
A. Normal examination	18 (17%)	
B. Abnormal examination, stable/improving	29 (27%)	
4. Improvement: ≥3 months <1 year, on Treatment		7% Improving
A. Normal examination	0 (0%)	
B. Abnormal examination, stable/improving	8 (7%)	
5. Unstable active disease: abnormal examination with progressive or relapsing course*		18% Active disease
A. Treatment naïve or <3 months	6 (6%)	
B. Off treatment	7 (7%)	
C. On treatment	5 (5%)	

45 % a los 4 años sin tratamiento
Sin déficit detectable 55%
Mínimo déficit 43%

CONCLUSIONES

- CIDP en la infancia es una entidad poco frecuente.
- Su conocimiento y estudio adecuado permite el diagnóstico precoz.
- Tiene tratamiento específico con resultados positivos en la gran mayoría de casos. Remisión o curación.
- Casos refractarios sospechar otras causas, diagnósticos erróneos.
- Experiencia mas limitada con otros tratamientos de segunda línea pero que pueden ser eficaces.

Figure 3. Postulated mechanism of Guillain-Barré syndrome (GBS) pathogenesis. (1) The disease process begins with infection. In this case, *Campylobacter jejuni* is used as an exemplar. (2) In one paradigm, the initial immune encounter is with antigen-presenting cells (APCs, which may be macrophages or dendritic cells). The particular sialic acid moiety displayed by *C. jejuni* determines a specific Siglec receptor interaction, which following (3) activation of T cells by APCs promotes either a (4) Th1- or (5) Th2-type response. Glycolipid antigens can be presented to natural killer T (NKT) cells via CD1d molecules on dendritic cells. Each response has its own cytokine signature, as shown. The Th1 response is cellular, and the activated T cell must (6) cross the blood-nerve barrier (BNB) to exert pathological effects. Upregulation of α_M -integrin, an ICAM-1 ligand, may be involved, as might the physical action of matrix metalloproteinases (e.g., MMP-9). Once inside the peripheral nervous system, the polarised Th1 cell (7) recruits and activates macrophages, neutrophils, and possibly other effector cells via the secretion of cytokines such as TNF- α and IFN- γ . The cells are misdirected to (8) cause damage to peripheral nervous tissue via the action of agents such as MMP-2, 9 and nitrous oxide, rather than targeted to solely respond to similar structures found on the initial infectious agent. In the humoral hypothesis, (9) the initial immune response is mediated by B cells. Lipo-oligosaccharide (LOS) may cross-link the B-cell receptor directly, or following processing and presentation via an intermediary APC. B-cell activation can occur both (10) with or (11) without T-cell help. Both T-cell-dependent and -independent activation can result in class switching to IgG. The secreted antibody binds to both (12) the initial microbial antigen and (13) cross-reacts with similar epitopes in the peripheral nervous system (PNS). Antigen binding can activate the complement cascade (14), resulting in membrane attack complex deposition into the cellular membrane. Additionally, (15) complement activation and the process of opsonisation may promote and direct a cellular infiltrate. Antibodies may also directly perturb the function of nerves and/or their regeneration independent of complement. Macrophage and APC images modified from http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Hematopoiesis_%28human%29_diagram.png, A. Rad, under the terms of a Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported licence.

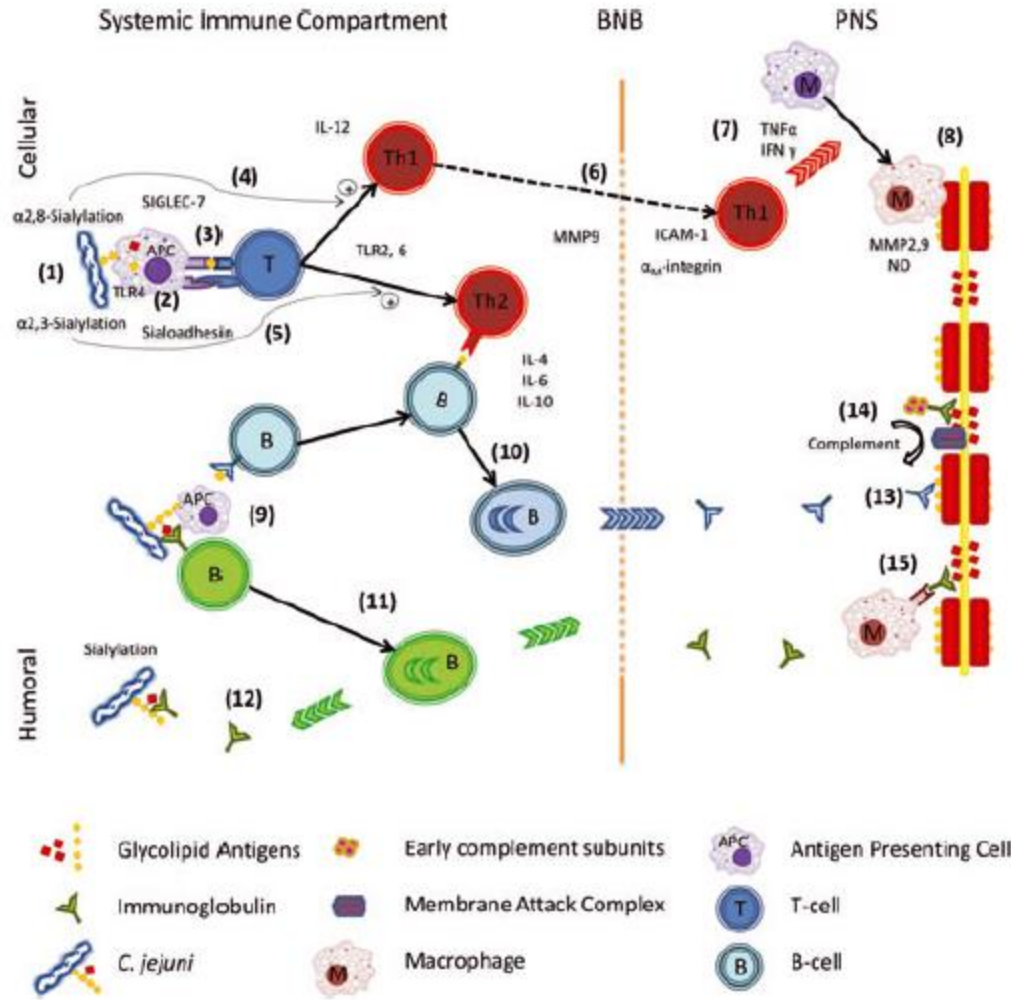


Modificado de: AAN. 2006

EFNS/PNS CIDP GUIDELINES

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

Joint Task Force of the EFNS and the PNS[†]



Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome

Monique M. Ryan^{a,*}, Padraic J. Grattan-Smith^a, Peter G. Procopis^a, Graeme Morgan^b,
Robert A. Ouvrier^a

^a*Department of Neurology, The Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney, Australia*

^b*Department of Medical Genetics, Sydney Children's Hospital, Sydney, Australia*

16 children with CIDP. The majority presented with lower limb weakness. Sensory loss was uncommon

Monophasic in 7 children, relapsing in 6, and 3 had a slowly progressive course

In 11, the initial treatment was prednisolone. All had at least a short-term response but 5 went on to develop a relapsing course. Intravenous immunoglobulin was the initial treatment in 4 patients. 3 responded rapidly, with treatment being stopped after a maximum of 5 months

In resistant CIDP, in addition to prednisolone and immunoglobulin, plasma exchange, azathioprine, cyclosporine, methotrexate, cyclophosphamide and pulse methylprednisolone were tried at different times in different patients

When last seen 14 patients were asymptomatic, two having mild residual deficits.

Childhood CIDP responds to conventional treatment and generally has a favourable long-term outcome

Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies:

Clinical course and long-term follow-up

Yoram Nevo; Alan Pestronk; Andrew J. Kornberg; Anne M. Connolly; Woon-Chee Yee; Imran Iqbal; and
Lloyd K. Shield

13 children (1.5 to 16 years of age)

The most common presenting symptom (in 11/13 [85%]) was lower extremity weakness associated with difficulty in walking.

Preceding events within 1 month of onset, mostly intercurrent infections or vaccinations, occurred in seven children (54%).

The disease was monophasic in 3 children (23%). One relapse occurred in 4 (30%) and multiple relapses in 6 (46%)

All patients had at least short-term response to steroids.

3 children (23%) recovered completely during the first year. 10 children (77%) had residual weakness after an average follow-up of 6 years

One subgroup, with a favorable prognosis, progressed to peak disability over less than 3 months; these children often have a monophasic course with complete resolution of symptoms and signs and withdrawal from all medications by 1 year after onset

A second subgroup progressed for 3 months or longer; these children all required substantial doses of prednisone for prolonged periods and had considerable long-term morbidity with persistent weakness.