



# Richtlijn Diagnostiek CIDP

## Toelichting flowchart

### 1. Symptomen typische CIDP

CIDP kenmerkt zich i.h.a. door symmetrische proximale en distale spierzwakte en sensibele stoornissen van armen en benen. Meestal zijn patiënten motor > sensibel aangedaan en zijn met name dikke vezels aangedaan waardoor vibratie- en positiezin stoornissen. Vaak zijn er ook tast- en pijnzin stoornissen. Er zijn verlaagde of afwezige reflexen aan armen en benen. Deze klachten ontwikkelen zich i.h.a. gedurende een periode van tenminste 2 maanden. Het beloop kan fluctuerend, stapsgewijs of chronisch progressief zijn (zie ook EFNS/PNS guideline).

Hersenenuwuitval komt slechts bij ongeveer 5% van de CIDP patiënten voor (met name N. III, IV, V, VI en VII). Respiratoire insufficiëntie komt zelden voor bij CIDP.

CIDP kan aanvankelijk ook een snel progressief beloop hebben. Indien een "Guillain-Barré syndroom" patiënt in de acute fase opnieuw duidelijk verslechtert is er i.h.a. sprake van een treatment-related fluctuation (TRF). Indien er  $\geq 3$  keer een verslechtering (TRF) optreedt of als er een verslechtering is later dan acht weken vanaf het begin van de spierzwakte, dan moet een acuut verlopende CIDP (A-CIDP) worden overwogen (zie ook richtlijn GBS). Een acuut beloop komt voor bij ongeveer 10% van de CIDP patiënten. Vooral wanneer een patiënt nog zelfstandig kon lopen tijdens het dieptepunt van de ziekte, geen hersenenuwuitval heeft (gehad) en het EMG kenmerken toont van demyelinisatie, is het waarschijnlijk dat de patiënt A-CIDP heeft.

### Symptomen die de diagnose CIDP onwaarschijnlijk maken

- Zwakte van de ademhalingsspieren
  - Sterk asymmetrische zwakte
  - Positieve familieanamnese en/of evidente atrofie bij begin van de klachten
  - Duidelijke initiële of persisterende blaas- en/of darmfunctiestoornissen
  - Autonome functiestoornissen
  - Evidente ataxie of ernstige tremor in het begin van de ziekte
  - Systemische verschijnselen (gewichtsverlies, lymfadenopathie, huidafwijkingen)
2. Lab: BSE, Hb, Ht, thrombo's, leuco's, LF, NF, glucose, TSH, elektrolyten, Ca, Fosfaat, Mg, CK, Vit B1, Vit. B12, ANA, M-proteïnen (eiwitspectrum), lues.
3. Lab. onderzoek dient om andere oorzaken uit te sluiten of aan te tonen. In het algemeen doe je eerst labonderzoek, maar soms kan het praktisch zijn eerst EMG onderzoek te doen en nav de bevindingen het labonderzoek aan te passen (b.v. sterk verlengde dml's: MAG antistoffen; uniforme geleidingsvertraging: overweeg mn DNA voor CMT1A).

**Lab:** Aanwezigheid van o.a. een diabetes mellitus, een andere autoimmuunaandoening of een IgG, IgA monoclonale gammopathy of undetermined significance (MGUS) sluit de diagnose CIDP **niet** uit. Als er sprake is van een IgM paraproteïne dan moeten antistoffen tegen myeline associated glycoprotein (MAG) worden bepaald aangezien deze aandoening een andere oorzaak heeft en een andere behandeling behoeft. Denk tevens aan differentiaal diagnostische overwegingen als POEMS, CANOMAD (zie tabel 1). Een IgM MGUS zonder MAG antistoffen sluit een CIDP **niet** uit. I.g.v. aanwezigheid van een paraproteïne is een consult haematoloog nodig om te evalueren (o.a. beenmergonderzoek, CT-skelet) of er sprake is van een MGUS of dat er sprake is van bijv de ziekte van Kahler, Waldenström, NHL.

Indien het labonderzoek duidelijke aanwijzingen laat zien voor een andere diagnose kan verder onderzoek naar een CIDP achterwegen gelaten worden en dient er verder onderzoek naar / behandeling van de betreffende aandoening plaats te vinden.

4. **EMG met opwarmen** ( $\geq 30^{\circ}\text{C}$  benen en  $\geq 32^{\circ}\text{C}$  armen). Een goede temperatuur is belangrijk omdat de zenuwgeleidingssnelheid van een koude zenuw verlaagd is, en omdat het moeilijker is een geleidingsblokkade aan te tonen in een koude zenuw.

1) Motorisch geleidingsonderzoek:

minimaal: n. peroneus, n. tib post, n. medianus en n. ulnaris

-stimuleren tot Erb, inclusief F-waves

Als aan onderstaande demyelinisatie kenmerken voldaan wordt: dan kan men stoppen met het geleidingsonderzoek. In alle andere gevallen: motorisch geleidingsonderzoek uitbreiden (bijvoorbeeld 1 extra armzenuw en 1 extra beenzenuw, of extra armzenuwen).

2) Sensibel geleidingsonderzoek: minimaal n. med, n.uln. en suralis

3) Naaldonderzoek (om secundaire axonale schade aan te tonen): m. tib. ant (tenzij aanwijzingen voor drukneuropathie in desbetreffende zenuw; evt. tevens m. inteross. dorsalis)

#### **Demyelinisatie criteria:**

Minimaal één van onderstaande:

1) DML<sup>#</sup>  $\geq 150\%$  van upper limit of normal (ULN) in  $\geq 2$  zenuwen (CAVE drukneuropathie zoals CTS, TTS, Guyon)

2) mNCV<sup>#</sup>  $\leq 70\%$  van lower limit of normal (LLN) in  $\geq 2$  zenuwen

3) Abnormale temporele dispersie<sup>#</sup> (duur proximale CMAP  $\geq 130\%$  duur distale CMAP) in  $\geq 2$  zenuwen

4) Partiële geleidingsblokkade<sup>\*</sup> (prox CMAP amplitude  $\leq 30\%$  van dist CMAP amplitude) in  $\geq 2$  zenuwen

5) Partiële geleidingsblokkade\* in 1 zenuw én ander demyelinisatie kenmerk in  $\geq 1$  zenuw

6) minimale F-wave latentie<sup>#</sup>  $\geq 130\%$  van ULN in  $\geq 2$  zenuwen (Als CMAP amplitude  $< 80\%$  LLN, dan minimale F-wave latentie van  $150\%$  aanhouden)

7) Afwezige F-waves<sup>#</sup> in  $\geq 2$  zenuwen én ander demyelinisatie kenmerk in  $\geq 1$  zenuw

8) Verlengde duur distale CMAP amplitude<sup>#</sup> in  $\geq 1$  zenuw én ander demyelinisatie kenmerk in  $\geq 1$  zenuw (medianus  $\geq 6.6$  ms, ulnaris  $\geq 6.7$  ms, peroneus  $\geq 7.6$  ms en tibialis  $\geq 8.8$  ms)

\* Blokkades en geleidingsvertraging ter plaatse van de bekende compressieplaatsen excluderen. Inzakking CMAP amplitude n. tibialis posterior over onderbeen excluderen. CMAP amplitude direct distaal van de geleidingsblokkade moet minimaal 1 mV zijn.

<sup>#</sup> CMAP amplitude bij distale stimulatie moet minimaal 0.5 mV zijn

Pitfalls bij EMG onderzoek:

- Pseudo-geleidingsblokkade:

Bij co-stimulatie distaal

Bij suboptimale stimulatie proximaal

Bij anatomische variatie (bijv Martin-Grüber anastomose)

i.g.v. vroege fase van focale axonale schade (Wallerse degeneratie)

- Niet goed opwarmen (te koude zenuwen) wat kan leiden tot een onterechte conclusie van demyelinisatie/vertraagde zenuwgeleidingssnelheden.

Opmerkingen:

- Bij een demyeliniserende polyneuropathie is vaak een ongebruikelijk hoge stimulussterkte nodig om een maximale CMAP te vinden (100mA bij 1-2 ms).

- Voor verworven demyelinisatie pleit (i.t.t. hereditaire demyelinisatie): non-uniforme/segmentale demyelinisatie, geleidingsblokkades en toegenomen temporele dispersie, afwijkingen in proximale zenuwsegmenten.

- Bij alleen (sterke) verlengde DMLs moet ook gedacht worden aan anti-MAG neuropathie.

- Indien het EMG geen uitsluitsel geeft en er klinische onzekerheid over de diagnose blijft bestaan, kan het EMG na 3 maanden herhaald worden. Indien nauwelijks/geen demyeliniserende kenmerken maar kliniek passende bij CIDP,

of als er alarmsignalen zijn: overweeg zenuwbiopsie met name als de patiënt ernstig is aangedaan (overleg tevens met neuromusculair staflid).

5. Indien het labonderzoek of het EMG onderzoek duidelijke aanwijzingen laat zien voor een andere diagnose zoals bijvoorbeeld een puur axonale polyneuropathie of zeer sterk verlengde DMLs in het kader van een IgM MGUS met MAG antistoffen kan verder onderzoek naar een CIDP achterwegen gelaten worden en dient er verder onderzoek naar de betreffende aandoening plaats te vinden.
6. Ook indien het labonderzoek en EMG onderzoek geen duidelijke aanwijzingen laat zien voor een andere aandoening en de bevindingen (kunnen) passen bij een CIDP dient er een lumbaalpunctie (LP) verricht te worden: cellen, glucose, en totaal eiwit (TE) moeten standaard worden bepaald.

**LP:** Typisch voor een CIDP is liquor met een normaal celgetal en een verhoogd TE ( $> 0,5$  g/l). Bij 90% van de CIDP patiënten is er sprake van een verhoogd TE; een normaal TE sluit de diagnose CIDP dus **niet** uit. I.g.v. atypische kenmerken zoals een pleiocytose ( $> 5 \times 10^6/l$ ) en/of een verlaagd glucosegehalte in de liquor moet de diagnose heroverwogen worden en verder aanvullend onderzoek plaatsvinden om andere aandoeningen uit te sluiten:

Standaard serum onderzoek: HIV, ACE, CMV, VZV, borrelia en paraneoplastische antistoffen.

Overweeg liquor onderzoek naar maligne cellen, lymfoom (immunofenotypering en haematologische cytologie), CMV, VZV, lues en borrelia. Overweeg een CT-thorax (sarcoidose, maligniteit).

7. Differentiaal diagnostische overwegingen van CIDP (zie tabel 1).

**Tabel 1: Differentiaal diagnostische overwegingen CIDP**

<b>Metabool</b>
Diabetische polyradiculopathie/plexopathie
Uremische polyneuropathie
Hepatische polyneuropathie
Vitamine deficiëntie (B1, B6, B12)
Ziekte van Tangier
<b>Inflammatoir</b>
Sarcoïdose
SLE <sup>1</sup>
Sjögren's syndroom
MMN <sup>2</sup>
IgM MGUS met MAG antistoffen
POEMS <sup>3</sup> syndroom
CANOMAD <sup>4</sup>
Amyloïdose
Vasculitis
<b>Infectieus</b>
Lyme
Lues
HIV
Hepatitis C
Varicella zoster virus
Cytomegalovirus
<b>Neoplastisch</b>
Multipel myeloom of osteosclerotisch myeloom
Leptomeningeale metastasen
Lymfoom
Leukemie
Cryoglobulinemie
<b>Medicamenteus</b>
Amiodaron
Intrathecaal methotrexaat
Tacrolimus
<b>Hereditair</b>
CMT <sup>5</sup> type 1A, B, C, CMTX
HNPP <sup>6</sup>
Metachromatische leucodystrofie of adrenomyeloneuropathie
Porfyrie
Refsum
<b>Intoxicatie</b>
Lood neuropathie of arsenicum
<b>Idiopathisch</b>
CIAP <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Systemic Lupus Erythematosus

<sup>2</sup> Multifocal Motor Neuropathy

<sup>3</sup> Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes.

<sup>4</sup> Chronic sensory Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins, Disialosyl antibodies

<sup>5</sup> Charcot-Marie-Tooth

<sup>6</sup> Hereditary Neuropathy with susceptibility to Pressure Palsies

<sup>7</sup> Chronische Idiopathische Axonale Polyneuropathie

Deze lijst is niet compleet. Met name zijn de aandoeningen die een polyradiculopathie en/of een demyeliniserende polyneuropathie kunnen geven beschreven. Let op verschillende aandoeningen zijn mogelijk geassocieerd met CIDP (case reports) zoals HIV, hepatitis, SLE, bindweefselaandoeningen, sarcoidose, schildklieraandoeningen, inflammatory bowel disease, glomerulonefritis en beenmergtransplantatie en hoeven dus een CIDP niet uit te sluiten.

#### 8. Atypische CIDP varianten:

- Multifocal acquired demyelinating sensory and motor polyneuropathy (MADSAM of Lewis Sumner syndroom): kenmerkt zich door **asymmetrische** zwakte en sensibele stoornissen, begint vaak distaal in de armen.
- Patiënten met een distale senso-(motore) polyneuropathie met een snel progressief beloop over enkele maanden (Distal acquired demyelinating sensory polyneuropathy: DADS). Kenmerkend zijn **distale** symmetrische met name **sensibele** stoornissen. In geval van een IgM MGUS moeten MAG antistoffen bepaald te worden. De aanwezigheid van anti-MAG antistoffen sluit de diagnose CIDP uit.
- Puur sensore CIDP: kenmerkt zich door progressieve sensibele stoornissen en sensore ataxie. Soms is er wel subklinische motore betrokkenheid aantoonbaar op het EMG (let vooral ook op de aanwezigheid van een monoclonale gammaopathie).
- Puur motore CIDP; kenmerkt zich door de afwezigheid van sensibele stoornissen bij het neurologisch onderzoek en de afwezigheid van sensibele stoornissen op het EMG.
- Ander atypische kenmerken: unifocale afwijkingen of evidente asymmetrie, betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.

9. Een zenuwbiopsie van een klinisch aangedane zenuw (meestal de n. suralis) of in zeer uitzonderlijke gevallen een wortelbiopsie, moet overwogen worden bij alarmsignalen zoals een ernstig klinisch beeld met snelle progressie, evidente asymmetrie, evidente pijnklachten of in geval dat één van de volgende diagnoses wordt overwogen: amyloïdose (vaak autonome verschijnselen), vasculitis (mononeuritis multiplex, cryoglobulinemie), of maligne proliferatieve infiltratie van zenuwen en bij verdenking op systeemziekte die niet goed aangetoond kan worden (sarcoidose etc).

Een zenuwbiopsie kan verder overwogen worden indien er sprake is van atypische klinische kenmerken/CIDP variant, atypische bevindingen bij aanvullend onderzoek (zoals nauwelijks tot geen demyelinisatie op het EMG) en of een onverwachte slechte respons op therapie. Overleg hiervoor altijd eerst met een neuromusculair staf lid. Let op: afwijkende bevindingen zijn niet specifiek en negatieve bevindingen sluiten de diagnose CIDP **niet** uit.

Bevindingen bij het zenuwbiopsie die kunnen passen bij de diagnose CIDP zijn: macrofaag-geassocieerde demyelinisatie, segmentale de- en remyelinisatie, in de chronische fase vaak gevolgd door 'onion bulb' formatie, ontstekingsinfiltraten, endoneurinaal oedeem en mononucleaire cel infiltratie (klasse IV evidence).

10. Somato-Sensorische Evoked Potentials (SSEP) kunnen behulpzaam zijn om de betrokkenheid van proximale sensore wortels aan te tonen bij puur sensore CIDP, als het EMG onderzoek geen motore betrokkenheid en geen sensibele stoornissen laat zien. Dan pleit een vertraagde SSEP (in afwezigheid van CZS afwijkingen) voor sensore proximale demyelinisatie.
11. Bepaal in geval van een mogelijk puur motore CIDP IgM anti-GM1 antistoffen. Aanwezigheid van deze antistoffen pleit sterk voor de diagnose MMN en tegen de diagnose CIDP. IgM anti-GM1 antistoffen komen voor bij ongeveer 50% van de MMN patiënten en bij <5% van de CIDP patiënten (zie verder richtlijn MMN).
12. Een MRI-scan van wortels, cauda-equina, plexus brachialis en/of plexus lumbosacralis kan behulpzaam zijn om hypertrofie van de cauda/plexus aan te tonen (past goed bij CIDP). Contrastaanfkleuring van cauda/plexus kan passen bij inflammatie in het kader van CIDP, met name zichtbaar op T2-gewogen beelden en short T1 inversion recovery (STIR) beelden. Cave andere aandoeningen kunnen soms soortgelijke afwijkingen geven zoals; MMN (asymmetrie), CMT, neurofibromatosis, neoplasmata, infectieuze- en inflammatoire aandoeningen.
13. Ongeveer 75% van de CIDP patiënten reageert op IVIg of prednison behandeling. Indien er geen respons is op **beide** behandelingen moet de diagnose CIDP sterk heroverwogen worden; bij klinische verdenking op één van de differentiaal diagnostische overwegingen (tabel 1) dient eerst verder onderzoek hiernaar plaats te vinden. Overweeg zo nodig een zenuwbiopt.



## Referenties

1. Van Doorn PA, Faber CG, Franssen H, et al. CBO Richtlijn Polyneuropathie. 2005.
2. Joint Task force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological societies/Peripheral Nerve society guideline on management of 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. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:1-9.
3. Köller H, Kieseier B, Jander S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy *N Engl J Med* 2005;352:1343-56.
4. Boerhaave cursus: EMG voor de algemeen neuroloog 2007.
5. The French CIDP study group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:115-8.
6. Joint Task force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological societies/Peripheral Nerve society guideline on management of of paraproteinemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15:185-95.
7. Köller H, Schroeter M, Kieseier BC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-update on pathogenesis, diagnostic criteria and therapy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:273-8.
8. Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;38:1447-54.
9. Willison HJ, Winer JB. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:S3-S8.
10. Bradley LJ, Wilhelm T, King RH, et al. Brachial plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2006;16:126-31.
11. Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T, et al. Spinal nerve root hypertrophy on MRI: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Int Med* 2008;47:L2019-24.
12. Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2012;45:25-31.
13. Rajabally Y, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206-20.
14. Sinnreich M, Klein CJ, Daube JR, et al. Chronic immune sensory polyradiculopathy: a possible treatable sensory ataxia. *Neurology* 2004;63:1662-69.
15. Adachi Y, Sato N, Okamoto T, et al. Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient. *Neuroradiology* 2011;53:3-11.
16. AAN. Acute and chronic polyradiculopathies. *Continuum* 2011;17:831-55.

17. AAN. Peripheral neuropathies from infancy to adulthood. *Continuum* 2009;15:147-66.
18. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillian-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74:1680-6.
19. Franssen H. Electrophysiology in demyelinating polyneuropathies. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008;8:417-31.
20. Beydoun SR, Muir J, Apelian RG, et al. Clinical and imaging in three patients with advanced inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with nerve root hypertrophy. *Clin Neuromusc Dis* 2012;13:105-112.
21. Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP : clinical, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur Neurol* 2011; 18:899-905.