



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico Umberto I

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria - Centro Malattie Neuromuscolari Rare
Medico responsabile: Maurizio Inghilleri - tel. 06 49914120 - maurizio.inghilleri@uniroma1.it
Viale dell'Università 30 - 00185 Roma



A.O. San Camillo - Forlanini

UOC Neurologia e Neurofisiopatologia - Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare
Medico responsabile: Antonio Petrucci - tel. 06 5870-4362 - anpetrucci@scamilloforlanini.rm.it
Circ.ne Gianicolense, 87 - 00152 Roma



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative
Medico responsabile: Enrico Bertini - tel. 06 68592104 - bertini@opbg.net
Viale S. Paolo, 15 - Polo di Ricerca S. Paolo - 00146 Roma



Ospedale San Filippo Neri

Dipartimento Medico e di Riabilitazione - UOC di Neurologia - Centro Malattie Neuromuscolari e Rare
Medico Responsabile: Elena M. Pennisi - tel. 06 33064377/2374/2358 - elenamaria.pennisi@asl-rme.it
Via G. Martinotti, 20 - 00135 Roma

Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

UOC Neurofisiopatologia
Medico responsabile: Serenella Servidei - tel. 06 30154279 - neurorare@gmail.com
Centro Clinico Nemo Adulti
Medico responsabile: Mario Sabatelli - adulti.roma@centrocliconemo.it
Largo A. Gemelli, 8 - 00168 Roma

POLINEUROPATIA INFIAMMATORIA CRONICA DEMIELINIZZANTE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di Marzo 2016 - a cura dei Centri AO S. Camillo –Forlanini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Policlinico Umberto I, Ospedale S. Filippo Neri, Policlinico A. Gemelli)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	6
4. Controlli di salute	9
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	10
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	13
7. Rapporti con le Associazioni	14
8. Bibliografia	15

1. Inquadramento della malattia

La polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP) è una neuropatia immuno-mediata, sensitivo-motoria, caratterizzata da un decorso recidivante o progressivo, più raramente monofasico. Il nadir del peggioramento del paziente deve essere raggiunto almeno 2 mesi dopo l'esordio; deve essere presente un deficit motorio prossimale e distale frequentemente associato con un disturbo della sensibilità, anche se è ammessa la presenza di forme prevalentemente prossimali o distali (DADS) o esclusivamente motorie o sensitive; generalmente il quadro clinico/elettrofisiologico è simmetrico. La polineuropatia infiammatoria cronica può insorgere a qualunque età senza differenze di sesso, con picco di incidenza nella quinta e sesta decade. In Italia, da uno studio eseguito in Piemonte e Valle d'Aosta **nel 2007**, la prevalenza è di 3,58/100.000, mentre l'incidenza risulta 0,36/100.000/anno (1)

1.1 Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione

Altra neuropatia disimmune, descritta per la prima volta nel 1988 (2). È una sindrome rara caratterizzata clinicamente da un quadro multilineuropatico motorio cronico, con esordio distale, generalmente asimmetrico, prevalente agli arti superiori. I disturbi si generalizzano nell'arco di mesi od anni, con persistenza di un maggiore deficit agli arti superiori.

1.2 Neuropatie paraproteinemiche

Una percentuale superiore al 50% dei pazienti con una qualsiasi forma di paraproteinemia va incontro ad un quadro di polineuropatia e in tutti i pazienti con presenza di paraproteine può essere associata una polineuropatia da amiloide. Particolare evidenza ha assunto negli ultimi anni l'associazione tra polineuropatie e le *gammopatie monoclonali di significato non determinato*, dette anche benigne o MGUS, presenti nel 2% della popolazione oltre i 50 anni e nel 3% oltre i 70 anni. Nei confronti della patologia del nervo periferico è diverso il comportamento delle gammopatie IgM rispetto a quelle di tipo IgG o IgA, per via di caratteri clinici, patologici e patogenetici differenti. IgM-MGUS (3).

Le polineuropatie associate a IgM-MGUS sono sensitivo-motorie demielinizzanti associate a gradi variabili di sofferenza assonale, con decorso cronico. In una percentuale variabile tra il 60-90%, secondo le varie casistiche, la componente monoclonale IgM evidenzia una reattività verso la MAG (myelin-associated-

glycoprotein) (4). Le neuropatie demielinizzanti con anticorpi anti MAG presentano un quadro clinico-elettrofisiologico omogeneo: sono neuropatie prevalentemente sensitive, caratterizzate da atassia e tremore posturale agli arti superiori, quando presente, la debolezza è prevalentemente distale ed insorge tardivamente; il decorso clinico è lentamente progressivo. I pazienti con IgM-MGUS senza anticorpi diretti contro la MAG, presentano invece caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e di risposta alla terapia variabili, a volte sovrapponibili alle forme con anti-MAG, a volte del tutto simili ai pazienti affetti da CIDP(5). Nei casi di polineuropatia in pazienti con *macroglobulinemia di Waldenström* si riscontrano i medesimi aspetti clinici e patologici osservati nei pazienti con gammopatia monoclonale IgM. Le polineuropatie in corso di tali discrasie plasmocellulari hanno caratteristiche più eterogenee rispetto alla polineuropatia con anticorpi anti-MAG. In particolare, possono anche presentarsi come neuropatie croniche primitivamente demielinizzanti, con caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e di risposta alla terapia immunomodulante del tutto simili alla CIDP idiopatica (6).

1.3 Mieloma multiplo e mieloma osteosclerotico

Una polineuropatia complica circa il 14% dei casi di mieloma multiplo, mentre in oltre il 50% dei casi è presente nel mieloma osteosclerotico. Crowe nel 1956 descrisse l'associazione di mieloma osteosclerotico e polineuropatia con diffusa iperpigmentazione cutanea (Polyneuropathy; Organomegaly; Edema-endocrinopathy; M-protein; Skin changes). La polineuropatia associata a questa discrasia plasmacellulare si manifesta con le caratteristiche della CIDP, 99% di tipo sensori-motoria, la restante motoria pura, presentandosi come sintomo di esordio in oltre il 65% dei pazienti (7).

1.4 Neuropatie paraneoplastiche

Costituiscono una patologia del nervo periferico o del neurone sensitivo e motorio periferico (neuronopatie), correlato con l'esistenza di fenomeni immuno-mediati legati alla presenza della neoplasia; è esclusa la patologia dipendente da lesione diretta del tumore, da trattamenti radianti o chemioterapici, da deficit nutrizionali e alterazioni metaboliche indotti dalla neoplasia. Possono addirittura precedere di mesi o anni i sintomi diretti della neoplasia. Studi epidemiologici hanno dimostrato che le forme "pure" di neuropatia paraneoplastica siano presenti in circa l'1% dei pazienti oncologici con manifestazioni neuropatiche. In tutte le forme indistintamente, la terapia efficace consiste nella guarigione della neoplasia di base, anche se sono descritti casi con risposta positiva a plasmaferesi, immunoglobuline, immunosoppressori (8).

Possono essere distinte in:

Neuropatie sensitive. Generalmente sono neuronopatie, in quanto vengono primitivamente colpiti i gangli delle radici dorsali, e da qui il processo evolve verso una degenerazione sia delle fibre cordonali del midollo sia del nervo periferico. I sintomi consistono in dolore, atassia sensitiva, parestesie, ipoestesia. Si possono associare in circa la metà dei casi alla presenza nel siero di anticorpi anti-Hu; è stata anche dimostrata la presenza di anticorpi anti-amfifisina I. Nella maggior parte dei pazienti la neoplasia associata è il microcitoma polmonare.

Neuropatie sensitivo-motorie. Esistono forme acute, sovrapponibili alla Sindrome di Guillain-Barrè, che si associano con il linfoma di Hodgkin; sono anche descritte forme croniche con caratteristiche demielinizzanti, simili alla CIDP, che talora si associano a linfomi, malattia di Castleman, melanomi, anche se non è chiaramente dimostrabile la prevalenza di un determinato tipo di neoplasia: va tuttavia sospettata l'esistenza di una neoplasia occulta in forme di neuropatia demielinizzante cronica non rispondenti alla terapia

Neuropatie disautonomiche. Sono caratterizzate dalla presenza di ipotensione ortostatica, alterazioni del ritmo cardiaco, della sudorazione, delle funzioni sessuali, gastrointestinali e urinarie. La disautonomia può essere presente da sola o associarsi ad altre neuropatie paraneoplastiche. Si associano al microcitoma polmonare, al linfoma Hodgkin e non-Hodgkin, al carcinoma del pancreas e del testicolo. In pazienti affetti da linfoma Hodgkin e non-Hodgkin è descritta una forma di neuropatia motoria subacuta, prevalente nei distretti inferiori; tale neuronopatia si differenzia dalla Sclerosi Laterale Amiotrofica per il decorso autolimitante e non fatale.

2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi di CIDP si basa sul riscontro clinico di una sindrome polineuropatica, con interessamento sensitivo e motorio, a distribuzione ai quattro arti, sia prossimale che distale, sostenuta da criteri neurofisiologici, di laboratorio ed eventualmente di biopsia del nervo (9,10). I caratteri neurofisiologici appaiono in gran parte sovrapponibili a quanto descritto nella sindrome di Guillain-Barré, con un quadro di demielinizzazione multifocale non uniforme (rallentamento della velocità di conduzione, presenza di blocchi di conduzione, prolungamento della latenza distale e della latenza della risposta F) a cui si sommano progressivamente elementi di degenerazione assonale. L'esame del liquor può dimostrare una iperproteinorachia, con conta cellulare normale. Nella biopsia del nervo, utile per la conferma della diagnosi, si osserva la presenza di un edema sottoperineurale ed infiltrazione endoneurale di cellule mononucleate, soprattutto macrofagi e linfociti T. Il nervo appare spesso ipertrofico, a causa di estesi processi di demielinizzazione e remielinizzazione, con progressivo incremento della componente connettivale con formazione dei tipici *onion-bulbs*. L'analisi delle singole fibre con la tecnica del *teasing* mostra frequenti demielinizzazioni segmentarie che rappresentano il marker anatomo-patologico della malattia. In base ai quadri clinici si distinguono:

CIDP tipica. Cronicamente progressiva; debolezza simmetrica prossimale e distale; disturbo di sensibilità di tutti gli arti; i nervi cranici possono essere affetti; riflessi osteo-tendinei ridotti o assenti in tutti gli arti. I sintomi devono essersi sviluppati e progredire da almeno 2 mesi.

CIDP atipica. A differenza delle forme tipiche i riflessi osteotendinei possono essere normali negli arti non affetti. a) predominante debolezza distale; b) presentazione prevalentemente motoria o sensitiva; c) presentazione asimmetrica tipo MADSAM o Sindrome di Lewis-Sumner; d) esordio focale tipo plessopatia, mononeuropatia o multi neuropatia in uno degli arti superiori. I Criteri diagnostici possono essere così definiti (11,12):

CRITERI DI ESCLUSIONE:

Differite, esposizione a farmaci o tossine che possano causare neuropatia; neuropatie demielinizzanti ereditarie accertate o sospette per anamnesi familiare; neuropatia multifocale con blocchi di conduzione; neuropatia da anticorpi

CRITERI DI INCLUSIONE:

Elementi clinici

- Polineuropatia cronica progressiva o recidivante sensitivo motoria, motoria o puramente sensitiva oppure
- Polineuropatia sensitivo motoria con deficit anche prossimale oppure
- Multineuropatia motoria o sensitivo motoria (almeno 2 nervi colpiti) oppure
- Polineuropatia prevalentemente sensitiva spesso associata ad atassia e tremore agli arti

Dati laboratoristici

- Dissociazione albumino-citologica nel liquor, essenziale come criterio di supporto qualora la diagnosi elettromiografica non sia sufficiente
- Presenza di gammopatia monoclonale IgM, IgG o IgA nei casi con neuropatia demielinizzante alla elettromiografia (variante associata a gammopatia monoclonale).
- Negatività dei test genetici in presenza di familiarità per polineuropatia.

Dati elettrofisiologici

Il cardine della diagnosi strumentale si basa sulla presenza, ad un esame elettroencefalografico (ENG) effettuato almeno sui nervi mediano, ulnare, peroneo profondo/plantare mediale e surale bilateralmente, di alterazioni coerenti con i criteri di diagnosi elettrofisiologica di demielinizzazione presenti in letteratura. L'effettuare l'esame elettrofisiologico su un numero maggiore di nervi aumenta la sensibilità del test.

CRITERI NEUROFISIOLOGICI

- (1) **CIDP definita:** almeno uno dei seguenti parametri:

- (a) Latenza motoria distale incrementata ($\geq 50\%$ del limite superiore) in almeno due nervi (tranne il mediano al polso per una possibile sindrome del tunnel carpale).
- (b) Velocità di conduzione nervosa motoria rallentata ($\geq 30\%$ del limite inferiore) in almeno due nervi.
- (c) Incremento della latenza media dell'onda F ($\geq 30\%$ del limite superiore) in almeno due nervi ($\geq 50\%$ se l'ampiezza del CMAP in sede distale risulta $< 80\%$ del limite inferiore).
- (d) Assenza dell'onda F in almeno due nervi se questi nervi hanno una ampiezza del CMAP distale $\geq 20\%$ del limite inferiore + ≥ 1 altri parametri demielinizzanti in ≥ 1 altri nervi.
- (e) Blocco parziale di conduzione motorio: riduzione di ampiezza del CMAP $\geq 50\%$ per stimolazioni prossimali rispetto a quello registrato in sede distale, se l'ampiezza del CMAP distale risulta $\geq 20\%$ del limite inferiore, almeno in due nervi, o in un nervo + ≥ 1 un altro parametro di demielinizzazione in ≥ 1 nervi.
- (f) Eccessiva dispersione temporale del CMAP (incremento della durata tra i picchi positivi e negativi del CMAP $> 30\%$) in ≥ 2 nervi.
- (g) Durata del CMAP distale (intervallo tra l'inizio del primo picco negativo e il ritorno alla linea di base dell'ultimo picco negativo) incrementata in ≥ 1 nervo (mediano ≥ 6.6 ms, ulnare ≥ 6.7 ms, peroneo ≥ 7.6 ms, tibiale ≥ 8.8 ms) + ≥ 1 altro parametro demielinizzante in ≥ 1 altro nervo.

(2) CIDP probabile:

Riduzione di ampiezza del CMAP $\geq 30\%$ per stimolazioni prossimali rispetto a quello registrato in sede distale (escludendo il nervo tibiale), se l'ampiezza del CMAP distale risulta $\geq 20\%$ del limite inferiore, almeno in due nervi, o in un nervo + ≥ 1 un altro parametro di demielinizzazione in ≥ 1 nervi.

(3) CIDP possibile:

I medesimi criteri del punto (1), ma in un solo nervo.

ULTERIORI ELEMENTI

(di supporto qualora i test elettrofisiologici e l'esame del liquor, non fossero conclusivi per la diagnosi).

- Biopsia di nervo surale indicativa di neuropatia demielinizzante.
- Risposta ad un precedente trattamento con immunoglobuline, steroidi o plasmateresi
- Ingrossamento e presa di contrasto alla RMN delle radici lombosacrali o ipertrofie e/o alterata ecogenicità all'ecografia dei tronchi nervosi.

2.1 Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione

Dal punto di vista elettrofisiologico nella MMN è tipica la presenza di blocchi della conduzione nervosa, solitamente più evidenti a livello degli avambracci; criterio diagnostico fondamentale è la presenza di segni di demielinizzazione (rallentamento della velocità di conduzione motoria, presenza di blocchi di conduzione, prolungamento della latenza distale del potenziale motorio e della latenza della risposta F) in un nervo misto, in assenza di compromissione delle fibre sensitive. È rilevabile nell'80% dei casi la presenza di anticorpi circolanti anti-GM1

3. Terapia

Il trattamento delle polineuropatie infiammatorie croniche prevede, come prima linea, l'uso di cortisonici, eccetto che per le CIDP motorie pure, dove sono controindicati, o delle immunoglobuline, alla dose di 1-2 gr/Kg, ogni 30-60 giorni. Non ci sono invece specifiche evidenze o consenso su dosi e vie di somministrazione (per os, im, ev in bolo) dei corticosteroidi; un dosaggio generalmente condiviso e suggerito dalle linee guida EFNS/PNS (11,12) è prednisolone 60 mg/die (1,5 mg/kg/die nei bambini). La plasmaferesi ha un effetto terapeutico simile, ma, perché gravata da maggiori controindicazioni, e meno tollerata, è da considerare come seconda scelta. Eventuali controindicazioni all'uso di steroidi o delle IGeV possono determinare la scelta tra l'una o l'altra terapia. Per i pazienti che cominciano con gli steroidi è necessario un trattamento di almeno 12 settimane alla dose iniziale prima di considerarlo inefficace e quindi cambiare terapia. In caso di risposta clinica, il dosaggio del cortisone va lentamente ridotto con il mantenimento della dose minima efficace per uno o due anni, prima di considerarne la sospensione. I pazienti che invece cominciano con le IGeV vanno strettamente monitorizzati, per definirne durata e efficacia, prima di decidere sui successivi cicli.

Oltre due terzi dei pazienti rispondono positivamente ad uno di questi trattamenti o alla combinazione delle tre strategie terapeutiche (13,14,15 16,17,18,19,20,21,22,23). In assenza di risposta si può considerare l'introduzione di un farmaco di seconda linea (vedi tabella) per cui non vi sono tuttavia evidenze di superiore efficacia di uno rispetto agli altri .

La mancata risposta al trattamento impone la diagnosi differenziale con una neuropatia ereditaria e con una neuropatia paraneoplastica.

Per quanto riguarda la terapia della CIDP, essa può essere così schematizzata:

TERAPIE	DOSAGGI	CRITERI PER INIZIARE LA TERAPIA	CRITERI PER TERMINARE LA TERAPIA
1^ LINEA			
Steroidi	Steroidi (suggerito prednisolone 60 mg/die o dosi equivalenti di prednisone; 1-1,5 mg/Kg/die nei bambini) per almeno 3 mesi oppure Metilprednisolone 0,5 g/die ev per 4 giorni al mese. Progressiva riduzione in base alla risposta clinica	Iterata deambulazione o limitazione nelle funzioni delle mani. Rankin >1 Non indicata nella CIDP motoria pura e nella neuropatia motoria multifocale	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.
Immunoglobuline per via endovenosa	2g/kg , poi mantenimento in base alla risposta (solitamente 0,5-1g/kg in 1-2 giorni ogni 2-8 settimane)	Alterata deambulazione o limitazione nelle funzioni delle mani. Rankin >1	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.
Immunoglobuline per via sottocutanea	Il paziente responsivo alle IGeV può passare alla formulazione sottocutanea (se indicato) allo stesso dosaggio della terapia di mantenimento EV. Somministrare 2-6 volte ogni settimana in base al peso del paziente ed alla concentrazione del prodotto	Buona risposta alla terapia EV con ricadute a fine ciclo	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.

Plasmaferesi	3-5 sedute in 1-2 sett con eventuale mantenimento in base alla risposta (solitamente 1 ogni 2-4 sett)	Paziente in rapido peggioramento non responsivo a Immunoglobuline o steroidi	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.
2^ LINEA			
Azatioprina	2-3 mg/kg per almeno 12 mesi poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti oppure Necessità di alte dosi di steroidi o frequenti cicli di plasmaferesi o immunoglobuline ev per mantenere il miglioramento	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.
Ciclofosfamide	2-3 mg/kg per 12 mesi oppure 700-1000 mg/m ² al mese per 6 mesi poi mantenimento per os in base alla risposta (max 80 g nella vita)	Non risposta alle terapie precedenti	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia. Gravidanza Rischio di neoplasia
Micofenolato Mofetil	1g x 2/die per almeno 3 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza o manifesta inefficacia.
Rituximab	375 mg/m ² /settimana per 4 settimane poi mantenimento in base alla risposta (solitamente 1 g ogni 6-12 mesi)	Non risposta alle terapie precedenti. Presenza di anticorpi anti-MAG ad alto titolo	Recupero funzionale stabile nel tempo. Intolleranza o manifesta Inefficacia. Rischio di neoplasia.
Ciclosporina	3-5 mg/kg/die per 3 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti	Recupero funzionale stabile nel tempo, intolleranza, manifesta Inefficacia. Comparsa di IR
Metotrexate	10-20 mg una volta alla settimana (seguito il giorno dopo da acido folico 5-10 mg) per 6 mesi, poi mantenimento in base alla risposta	Non risposta alle terapie precedenti oppure	Recupero funzionale stabile nel tempo intolleranza, manifesta inefficacia

3.1 Polineuropatia in corso di paraproteinemia, compresa la polineuropatia da anticorpi anti-MAG.

α) se concomita discrasia plasmocellulare maligna o se presenza di anticorpi anti-MAG ad alto titolo: Rituximab o altra terapia citoriduttrice, se la neuropatia è significativamente invalidante o progressiva.

β) se non discrasia plasmocellulare maligna o presenza di anticorpi anti-MAG il paziente può essere trattato come una CIDP idiopatica. (24)

3.2 Neuropatia motoria multifocale

Immunoglobuline ad alto dosaggio (2 gr/kg ogni 60 giorni, oppure 1 gr/kg ogni 30 giorni); sono ammessi variazioni del dosaggio e della frequenza dei cicli, in base alla risposta individuale del paziente. In caso di buona risposta alle Immunoglobuline per via endovenosa è possibile il passaggio alla somministrazione (pari dosaggio) sottocutanea al domicilio del paziente. In caso di non risposta sono ammesse terapie con farmaci (immunosoppressori,

immunomodulanti) dei quali esistano in letteratura prove anche aneddotiche di efficacia (25). (Vedi farmaci di II linea nella terapia della CIDP).

3.3 Percorso riabilitativo per le polineuropatie croniche disimmuni

Secondo la letteratura internazionale, sulle neuropatie disimmuni la fisiochinesiterapia pur non avendo un effetto terapeutico diretto sulla patologia, è in grado di aumentare la forza muscolare del paziente, ridurre il livello di disabilità, minimizzare la retrazione muscolo-tendinea e il danno articolare secondario (26). Il trattamento fisiochinesiterapico, la terapia occupazionale ed il confezionamento di ortesi in funzione delle necessità del paziente sono definiti come “*Good practice points*” nelle Linee Guida EFNS 2006 (12).

Figura 1. Scala di Rankin modificata

GRADO	DESCRIZIONE
0	NESSUN SINTOMO
1	NESSUNA DISABILITA' Sintomi di grado lieve, è in grado di eseguire tutte le attività abituali
2	DISABILITA' DI GRADO LIEVE Incapace di eseguire tutte le attività, ma in grado di seguire i propri affari senza assistenza
3	DISABILITA' DI GRADO MODERATO Richiede un certo aiuto, ma è in grado di camminare senza assistenza
4	DISABILITA' DI GRADO DISCRETO Incapace di camminare e di attendere alla cura di sé senza assistenza
5	DISABILITA' DI GRADO GRAVE Confinato a letto, incontinente, richiede costante assistenza

Per il paziente ambulatoriale, esso è normalmente visto dal solo Neurologo. Si propone che la richiesta di successiva visita fisiatrica e la conseguente presa in carico riabilitativa sia articolata secondo i gradi della Scala di Rankin e così modulata:

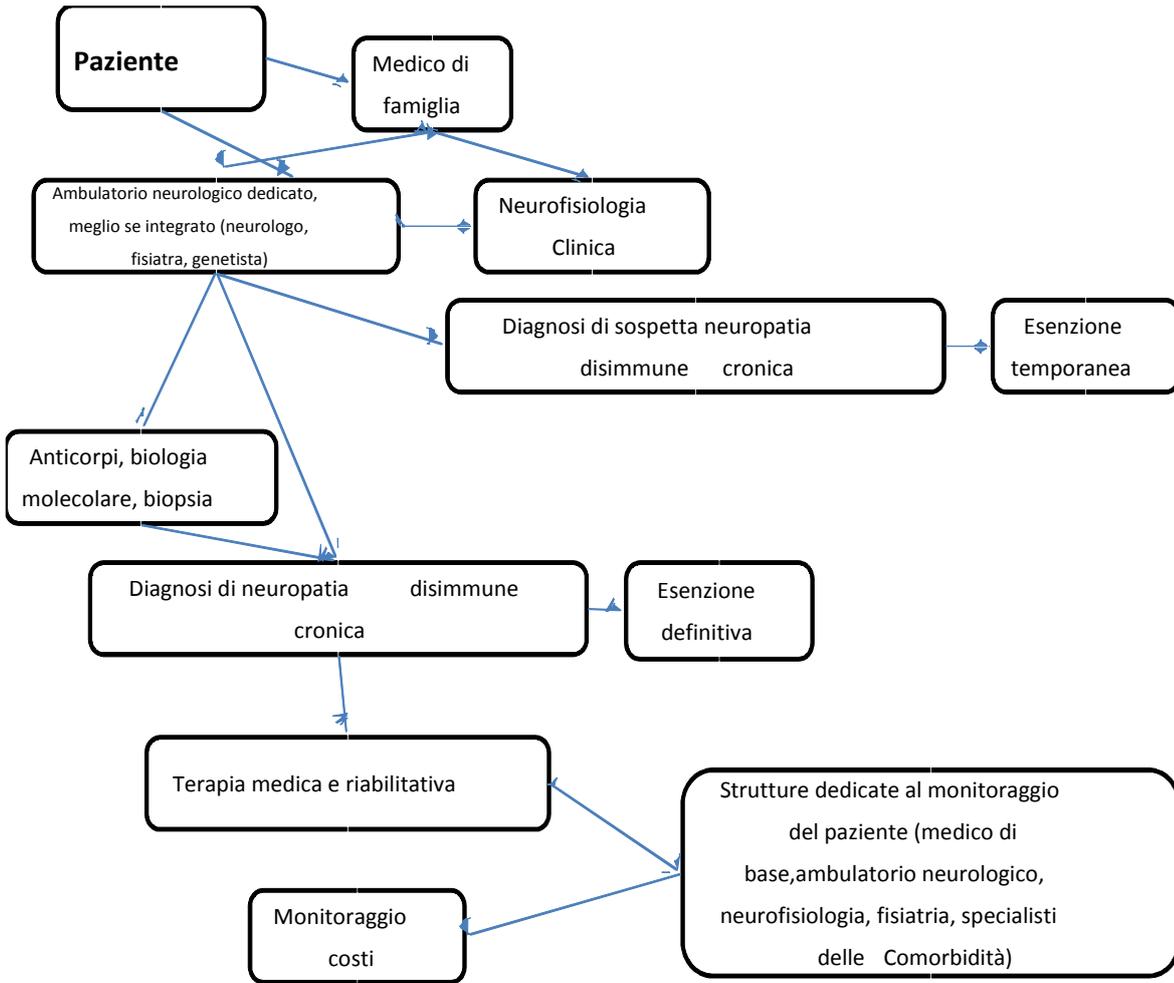
- Grado 0, 1: nessuna richiesta di visita fisiatrica; - Grado 2, 3, 4, 5: richiesta di visita fisiatrica.

Per quanto attiene ai pazienti in regime di ricovero, premesso che generalmente il loro livello di disabilità è elevato, la presa in carico riabilitativa intra-ospedaliera sarà concertata tra le figure professionali dello specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa e del Neurologo curante. Nell'ambito della continuità della presa in carico riabilitativa, al momento della dimissione lo specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa individuerà il setting adeguato attraverso la scheda regionale di “Proposta di Percorso Riabilitativo Individuale”. Fatto quindi salvo il parere dello specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa e l'applicazione di scale di valutazione più specifiche (ad esempio la FIM e la Barthel, già presenti sulla Proposta di Percorso Riabilitativo), un comune punto di intesa tra le diverse figure professionali nei confronti del paziente proponiamo possa essere costituito dalla Scala di Rankin, secondo la seguente articolazione:

- Grado 0 - 1: nessun intervento riabilitativo;
- Grado 2 - 3: presa in carico riabilitativa ambulatoriale;
- Grado 4 - 5: riabilitazione durante degenza di I livello o di II livello in funzione della prognosi riabilitativa e dei bisogni clinici, riabilitativi ed assistenziali.

4. Controlli di salute

Il punto di ingresso è il paziente. Definiamo di interesse per il nostro PDTA il paziente con sintomatologia motoria, sensitiva, autonoma o mista a carico del Sistema Nervoso Periferico che abbia raggiunto il massimo peggioramento della sintomatologia almeno due mesi dopo l'esordio.



5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

L'Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative con aggregato Laboratorio di Medicina Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS e' una UOC inclusa nel Dipartimento di Neuroscienze e nell'Area di Ricerca di Genetica e Malattie Rare. E' una Unità Clinica e di Laboratorio. Come Unità Clinica esegue visite ambulatoriali ordinarie 3 volta a settimana, nella giornata di martedì, dalle ore 09,00 alle ore 13,00, nella giornata di mercoledì dalle ore 09,00 alle ore 13,00 e dalle ore 15,00 alle ore 16,30, e nella giornata di giovedì dalle ore 15,00 alle ore 16,30. Inoltre esegue DH dedicate al follow-up dei pazienti 2 mattine a settimana, di mercoledì e di giovedì mattina dalle 09,00 alle ore 14,00. Le visite ambulatoriali vengono prenotate contattando direttamente il Centro, tramite recapito telefonico, ai numeri 0668181 e chiedendo una VISITA NEUROMUSCOLARE, attivi nei giorni lavorativi, dal lunedì al venerdì, dalle ore 08,00 alle ore 16:30, il sabato ed i prefestivi, dalle ore 08,00 alle ore 13,00; è possibile contattare un neurologo per le urgenze al centralino n. 06 68591, attivo 24 ore su 24. Ulteriori recapiti sono possibili tramite fax, al n. 0668592024, e tramite email, all'indirizzo bertini@opbg.net. L'Ambulatorio è sito per i giorni di mercoledì mattina e giovedì pomeriggio al presidio di San Paolo (stanza D8), e viene indicato ai pazienti che possono telefonare per urgenze durante l'orario delle visita ambulatoriali al 0668594718; le visita ambulatoriali del martedì mattina e mercoledì pomeriggio si svolgono presso il presidio del Gianicolo (stanza 8 padiglione Ford, 1° piano) e viene indicato ai pazienti che possono telefonare per urgenze durante l'orario delle visita ambulatoriali al 0668592458. Il DH dedicato alla malattie neuromuscolari e neurogenetiche si svolge presso il presidio del Gianicolo (stanza 8 padiglione Ford, 1° piano). Nel corso delle visite ambulatoriali si svolge attività di visita medica, di prelievi per esami ematochimici, e di diagnostica neurofisiologica. Le consulenze per altre specializzazioni si attivano solo durante le visite di DH. L'equipe del centro è composta da due neurologi strutturati, due neurologi contrattisti, due infermiere, una genetista medica, cinque biologi ed una tecnica di laboratorio. Componente del Dipartimento di Neuroscienze e' la Divisione di Neuroriabilitazione ubicata nel presidio di Palidoro, che ha annesso un laboratorio di Bioingegneria MARI-LAB per la valutazione funzionale dei pazienti. Il laboratorio esegue test enzimologici per malattie lisosomiali e malattie mitocondriali, nonche' esegue test genetici per malattie neuromuscolari, leucodistrofie, atassie pediatriche, paraplegie spastiche, ceroidolipofuscinosi anche mediante l'uso di pannelli NGS.

5.2 A.O. San Camillo Forlanini

Il Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare , presso il Padiglione Lancisi dell' A.O. San Camillo Forlanini, esegue visite ambulatoriali ordinarie una volta a settimana, nelle giornata di martedì, dalle ore 09,00 alle ore 13,00 e dalle ore 15,00 alle ore 16,30, una visita ogni 30 minuti. In caso di visite urgenti, sono disponibili tre appuntamenti, dalle ore 12,00 alle ore 14,00, nei giorni di lunedì, mercoledì e venerdì. Le visite vengono prenotate contattando direttamente il Centro, tramite recapito telefonico, ai numeri 0658704530- 0658704362, attivi nei giorni lavorativi, dal lunedì al venerdì, dalle ore 08,00 alle ore 18,30, il sabato ed i prefestivi, dalle ore 08,00 alle ore 13,00; è possibile contattare un neurologo per le urgenze al n. 3450605909, attivo 24 ore su 24. Ulteriori contatti sono possibili tramite fax, 0658705427, e tramite email, anpetrucci@scamilloforlanini.rm.it. L'Ambulatorio è sito all'interno dell'Ospedale San Camillo, Padiglione Lancisi, piano terra, svolge attività di visita medica, di prelievi per esami ematochimici, di diagnostica neurofisiologica. In base alle necessità del paziente è possibile eseguire numerose consulenze, tra cui quella cardiologica, pneumologica, otorinolaringoiatrica, endocrinologica, ematologica, oncologica, fisiatrica, neuropsicologica e di genetica medica. Eventuali appuntamenti specialistici vengono organizzati direttamente dal Centro, attraverso una prenotazione interna, che non richiede l'intervento del paziente, così come ulteriori accertamenti richiesti dai colleghi consulenti. L'equipe del centro è composta da due neurologi strutturati, un neurologo frequentatore, un genetista medico, cinque tecnici di neurofisiopatologia, quattro infermieri professionali.

5.3 Policlinico Universitario Umberto I

Il Centro Malattie Neuromuscolari Rare del Policlinico Universitario Umberto I di Roma, esegue visite ambulatoriali ordinarie tre volte a settimana, nella giornata dal lunedì al giovedì dalle ore 08.30 alle 14,00. Le visite vengono prenotate contattando direttamente il Centro, tramite recapito telefonico, ai numeri 0649914120 - 0649914122, attivi nei giorni lavorativi, dal lunedì al venerdì, dalle ore 08,00 alle ore 12,30. Ulteriori recapiti sono possibili tramite fax, al n. 0649914120, e tramite email, all'indirizzo malattieneuromuscolari@uniroma1.it. L'Ambulatorio è sito all'interno del Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, piano terra, svolge attività di visita medica, di prelievi per esami ematochimici, di diagnostica neurofisiologica, prove di funzionalità respiratoria, studio della deglutizione mediante fibrolaringoscopia.

Durante la visita medica è presente una psicologa per la comunicazione della diagnosi e supporto psicologico al paziente ed alla famiglia.. In base alle necessità del paziente è possibile eseguire numerose consulenze, tra cui quella cardiologica, pneumologica, otorinolaringoiatrica, endocrinologica, ematologica, oncologica, fisiatrica, neuropsicologica ed i relativi appuntamenti vengono organizzati attraverso una prenotazione interna, che non richiede l'intervento del paziente, così come gli eventuali accertamenti richiesti dai colleghi consulenti. L'equipe del centro è composta da quattro neurologi, un foniatra, uno psicologo e due infermieri professionali

5.4 Policlinico A. Gemelli

Il percorso clinico dei pazienti con malattia neuromuscolare si realizza in regime ambulatoriale, di D.H. o in regime di ricovero, e sviluppa il piano diagnostico-terapeutico personalizzato e conforme ai protocolli nazionali o internazionali ove esistano. I pazienti più complessi e con comorbidità completano il proprio iter diagnostico principalmente in regime di ricovero. L'accesso ai reparti avviene dopo una prima visita ambulatoriale o tramite pronto soccorso per patologie a comparsa acuta o rapidamente ingravescente, come nelle forme infiammatorie, o per scompenso metabolico od eventi acuti, come nelle miopatie metaboliche. L'accesso al D.H. avviene dopo una prima visita ambulatoriale.

Nell'ambito dell'Istituto (UOC Neurologia e UOC Neurofisiopatologia) collaborano alla diagnosi e presa in carico del paziente neuromuscolare numerosi sanitari con Ambulatori dedicati (Malattie Rare; Miopatie; Miastenia; Neuropatie)

Il nostro centro dispone di:

- Servizio di neurofisiopatologia di alta qualificazione (per EMG, esame neurografico, stimolazioni ripetitive sopramassimali, EMG di singola fibra, potenziali motori e sensitivi, EEG, EEG-Holter, polisonnogramma)

- Laboratorio diagnostico (Laboratorio di Patologia e Biochimica Neuromuscolare) per la processazione delle biopsie di muscolo e di nervo. Presso il laboratorio è possibile eseguire: 1) studio morfologico con tecniche istochimiche ed istoenzimatiche; 2) immunocitochimica (per la diagnosi e la caratterizzazione delle a) più frequenti patologie distrofiche, b) miopatie infiammatorie per la definizione dei diversi sottotipi clinici e quindi delle diverse strategie terapeutiche) 3) analisi molecolare con Western blot dei livelli di espressione di proteine coinvolte nella patogenesi. 4) studio biochimico con analisi di tutte le vie metaboliche (mitocondri, lipidi, glicogeno) 5) genetica delle malattie mitocondriali.

Il nostro centro ha quindi le competenze per seguire l'iter diagnostico completo di tutte le patologie neuromuscolari e per gestire le problematiche post-diagnosi del malato e della famiglia.

Per la definizione della malattia e delle patologie multisistemiche associate e per la gestione del follow-up all'interno di Il nostro Policlinico è inoltre in grado di gestire globalmente il paziente con malattia neuromuscolare (dal neonato all'anziano) e adottare tutti gli interventi richiesti nei protocolli successivamente illustrati. Determinante è quindi il dialogo e il confronto dei diversi specialisti con l'obiettivo di fornire al paziente una risposta integrata che possa migliorare la sua condizione clinica e psicologica.

In particolare l'Ambulatorio per Neuropatie del Policlinico Gemelli (UOC di Neurofisiopatologia) è attivo 3 giorni al mese (I e III martedì; Il venerdì) è possibile prenotare un appuntamento telefonando allo 06-30154279.

Ulteriori contatti sono possibile tramite Email (neurorare@gmail.com), oppure presso il Centro Clinico NEMO adulti che opera all'interno del Policlinico Gemelli dove è possibile prenotare una visita telefonicamente (Tel. 3911581124) oppure tramite Email (adulti.roma@centroclinionemo.it)

5.5 Ospedale San Filippo Neri

Il Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare dell'Ospedale San Filippo Neri di Roma, esegue visite ambulatoriali ordinarie due volte a settimana, nella giornata di lunedì (ambulatorio prime visite e controlli pazienti con patologie neuromuscolari), dalle ore 13,00 alle ore 17,00, una visita ogni 30 minuti e nella giornata di giovedì (ambulatorio per rilascio certificazione malattia rara e consulenza per malattie neurologiche rare), dalle ore 8,30 alle ore 10,30. In particolari casi di necessità per visite urgenti, è possibile contattare i numeri 06.33064377-06.33062374.

Le visite si possono prenotare telefonando al CUP regionale (numero 803333), muniti di ricetta rosa contenente la seguente dizione "visita neurologica per malattia neuromuscolare" oppure "visita neurologica per malattia rara". Per le urgenze presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale è disponibile il neurologo 24 ore su 24.

Ulteriori recapiti sono possibili tramite fax, ai numeri 06.33063054-06.33064228 e tramite email, all'indirizzo: elenamaria.pennisi@asl-rme.it.

L'Ambulatorio per le Malattie Neuromuscolari è sito all'interno dell'Ospedale San Filippo Neri, Padiglione B, piano terra, mentre l'Ambulatorio delle Malattie Rare è sito presso il Padiglione A, secondo piano.

Nel centro è presente il Day Service Neurologico presso cui è possibile svolgere attività di diagnostica neuroradiologica e neurofisiologica. In sede è possibile eseguire prelievi per test genetici da inviare ai centri collaboranti.

Per i casi richiedenti il ricovero in degenza ordinaria è presente un reparto costituito da 16 posti letto di Neurologia e un Day Hospital con 2 posti letto dove è possibile eseguire punture lombari per lo studio del liquor.

In base alle necessità del caso è possibile eseguire consulenze multidisciplinari, tra cui quella cardiologica, pneumologica, otorinolaringoiatrica, endocrinologica, gastroenterologica, ematologica, oncologica, fisiatrica, neuropsicologica ed i relativi appuntamenti vengono organizzati attraverso una prenotazione interna da parte dell'equipe infermieristica.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

6.1 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

L'Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative con aggregato Laboratorio di Medicina Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma ha collaborazioni con centri nazionali ed internazionali. È membro del Network di eccellenza Europeo per le malattie neuromuscolari TREAT-NMD, e fa parte del network italiano per le malattie neuromuscolari denominata Alleanza Neuromuscolare coordinata dal Telethon.

6.2 Ospedale San Filippo Neri

Il Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare dell'Ospedale San Filippo Neri di Roma ha attivato diverse collaborazioni con altri centri nazionali, tra cui il Centro Malattie Neuromuscolari dell'AO Sant'Andrea di Roma (resp. Prof. G. Antonini), il Centro Malattie Neuromuscolari dell'Università Tor Vergata di Roma (resp. Prof. R. Massa), il Laboratorio di Medicina Molecolare dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (resp. Dott. E. Bertini), l'U.O. Complessa di Medicina Molecolare per Malattie Neurodegenerative dell'IRCCS Stella Maris di Calambrone, Pisa (resp. dott. F.M. Santorelli), il Laboratorio di Biochimica cellulare e Biologia molecolare del CRIBENS, Un. Cattolica del Sacro Cuore di Milano (resp. Dott.ssa D. Tavian), il Dipartimento di Neurologia dell'Università di Verona (resp. Prof. G.M. Fabrizi), l'AO San Raffaele di Milano, INSPE (resp. Dott. S. Previtali).

6.3 A.O. S. Camillo - Forlanini

Il Centro Malattie Neuromuscolari e Neurologiche Rare dell' AO San Camillo Forlanini di Roma ha attivato diverse collaborazioni con altri centri nazionali, tra cui il Centro Malattie Neuromuscolari dell' Università Tor Vergata di Roma (resp. prof. R. Massa), il DAFMO-Unit of Histology and Medical Embryology dell'Università La Sapienza di Roma (resp. prof. A. Musarò), il Centro Malattie Neuromuscolari dell' Università di Pisa (dir prof. G. Siciliano), l'Istituto Auxologico di Milano (dir. prof. V. Silani), il Centro delle Malattie Neuromuscolari dell'Università di Padova (dott. G. Sorarù), l'IRCCS Stella Maris di Calambrone (resp. dott. F. M. Santorelli), il Neuroimaging Laboratory, IRCCS S. Lucia, Roma (dott. M. Bozzali), Laboratorio di Genetica Umana, Dipartimento di Biologia dell' Università di Padova (dott. G. Vazza)

6.4 Policlinico Universitario Umberto I

Il Centro Malattie Neuromuscolari Rare del Policlinico Universitario Umberto I di Roma fa parte del Consorzio Italiano SLAGEN per lo studio della genetica; ha attivato diverse collaborazioni con altri centri nazionali, tra cui il Centro Malattie Neuromuscolari dell' Ospedale S. Andrea di Roma (resp. Prof. G. Antonini), il Centro Malattie Neuromuscolari dell' Università di Pisa (dir prof. G. Siciliano), IRCCS Stella Maris di Calambrone (dott. F. Santorelli), Laboratorio di immagini neuroelettiche e interfacce cervello computer, IRCCS S. Lucia, Roma (dott. D. Mattia). Department of Neurobiology and Behavior, School of Biological Sciences, University of California, Irvine (prof. R. Miledi).

6.5 Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

I diversi gruppi che si occupano di Malattie Neuromuscolari con l'aggregato Laboratorio di Patologia e Biochimica Neuromuscolare hanno collaborazioni con centri nazionali ed internazionali. Fanno parte di diversi network nazionali ed internazionali tra cui a) network italiano per le malattie neuromuscolari denominata Alleanza Neuromuscolare, b) Italian Network for CIDP register, c) Registro e network Italiano per le Charco-Marie-Tooth (CMT), d) Registro e network Italiano per le Neuropatie Amiloidosiche Familiari (TTR-FAP), e) Registro e network Italiano per la malattia di Pompe, f) International Pompe Registry, g) Registro e network Italiano delle Glicogenosi – Telethon, h) Registro Italiano e network delle Distrofie Miotoniche – Telethon, i) Registro Italiano e network delle Miotonie non Distrofiche – Telethon, l) Registro Italiano e network delle Distrofie Muscolari Congenite – Telethon, m) Registro e network Italiano della Distrofia Facio-Scapolo-Omerale, n) Registro e Network italiano per le Amiotrofie Spinali – Telethon, o) LEMS Registry

7. Rapporti con le Associazioni

7.1 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Famiglie SMA Italia (Comitato Scientifico)
NBIA (Comitato Scientifico)
SMA Europe (Comitato Scientifico)
Parent Project Italia
ELA (European Leukodystrophy Association) (Comitato Scientifico)
SPATAx
Mitocon (Comitato Scientifico)

7.2 A.O. S. Camillo - Forlanini

Associazione Nazionale Distrofie Miotoniche Onlus DI.MIO (Comitato Scientifico)
Associazione Italiana Paraparesi Spastica Vi. P. S.
C.I.D.P. Italia Onlus
A.I.S.A. Lazio Onlus
Viva la Vita Onlus

7.3 Policlinico Universitario Umberto I

Fondazione Italiana malattie rare UNIAMO
VIVA LA VITA Onlus Associazione di familiari e malati di sclerosi laterale amiotrofica
AISLA Associazione italiana sclerosi laterale amiotrofica
AICI Associazione italiana cistite interstiziale

7.4 Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

AIG (Associazione Italiana Glicogenosi)
www.aig-aig.it, info@aig-aig.com
AISLA ONLUS (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica)
www.aisla.it, segreteria@aisla.it
FSHD Italia ONLUS (Associazione Distrofia Facio-Scapolo-Omerale: ricerca e sostegno)
www.fshditalia.org, info@fshditalia.org
ICOMM ONLUS (Insieme Contro le malattie del Motoneurone)
www.icomm-onlus.it, icomm_onlus@yahoo.it
MITOCON ONLUS (Insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali)
www.mitocon.it contatto@mitocon.it
UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS) Sezione laziale
www.uildmlazio.org,
UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS)
UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare ONLUS
ACMT-Rete

Bibliografia

- 1) Chiò A, Cocito D, Bottacchi et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1349-53.
- 2) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988;Jul 24(1):73-8.
- 3) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48(2):321-8.
- 4) Steck AJ, Stalder AK, Renaud S. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Curr Opin Neurology* 2006; 19:458-463
- 5) Larue S, Bombell F, Viala K et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: **clinical**, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases *Eur J Neurol* 2011 Jun;18 (6):899-905
- 6) Viala K, Stojkovic T, Docker Av et al. Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management. *J Peripher Nerv Syst* 2012; Mar;17(1):90-101
- 7) Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983;33:202-210.
- 8) Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013 Oct; 26(5):489-9
- 9) Mathey EK, Park SB, Huges RA et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):873-85
- 10) Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010; 9:402-12
- 11) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Sep;15(3):185-95
- 12) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13(4):326-32.
- 13) Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001797
- 14) Eftimov F, van Schaik IN. Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(5):643-55.
- 15) Hughes RA, Donofrio P, Brill V et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008 ;7(2):136-44.
- 16) Jann S, Brammerio MA, Facchetti D et al. Intravenous immunoglobulin is effective in patients with diabetes and with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(1): 70-73.
- 17) Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005 Feb;62(2):249-54.
- 18) Mehendiratta MM and Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002062.
- 19) Mehendiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003906.
- 20) Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1460-4.
- 21) Nobile-Orazio E. Evidence for long-term IVIg treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4:352-53.
- 22) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Jul;86(7):729-34.
- 23) Nobile-Orazio E, Gallia F. Update on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):480-5.

- 24) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48(2):321-8.
- 25) Vlam L., Van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies . *Nature Review Neurology* 2012 (8);48-58.
- 26) White CM, Pritchard J, Turner – Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003904.