

# KRONİK İNFLAMATUAR DEMYELİNİZAN POLİNÖROPATİ VE TEDAVİDE İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİNİN YERİ

Sevim Erdem\*, Kubilay Varlı\*\*, Gülay Nurlu\*\*, Okay Sarıbaş\*\*\*, Ersin Tan\*\*

Kronik inflammatuar demyelinizan poliradikülönöropati (KIDP) progresif, simetrik, proksimal ve distal kuvvetsizliğin birlikte görüldüğü, immün mekanizmalara bağlı demyelinizan bir polinöropatidir. Beyin omurilik sıvısında protein artması, sinir iletim süresinin uzaması ve sinir biyopsisinde demyelinizasyon ile mononükleer hücre infiltrasyonu görülmesi belli başlı özellikleridir. Tedavide steroidler ve diğer immünsupressif ajanlar, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (IVIg) kullanılmaktadır. Bu çalışmada literatür özeti yanında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2 yıl içerisinde takip ettiğimiz, steroid tedavisine cevap vermeyen veya steroid kullanımına kontrindikasyonu bulunan 10 vakada (4 K, 6 E) IVIg kullanımının sonuçları sunulmaktadır. Bulgularımıza göre IVIg tedavisi ile geçici düzelme sağlanabilmekte ancak hastalar idame tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.

**Anahtar Sözcükler:** İntravenöz immünglobulin, Kronik inflammatuar demyelinizan polinöropati, Tedavi.

## **Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy**

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a peripheral nerve disease with a relapsing remitting or progressive course. The main clinical symptom is symmetrical presentation of both proximal and distal weakness. It is thought to be an autoimmune disorder. Increase in cerebrospinal fluid protein; slowing of motor and sensory nerve conduction velocities and demyelination with mononuclear cell infiltration in sural nerve biopsies confirm the diagnosis. Steroids and other immunosuppressive agents, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin (IVIg) are the most effective therapeutic agents. We present 10 steroid unresponsive CIDP patients (4 female, 6 male) who were treated with IVIg in Hacettepe University Faculty of Medicine within 2 years. Although the patients had an initial good response to the therapy, they required maintenance therapy

**Key Words:** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Intravenous

### **GİRİŞ:**

İlk kez 1958 yılında Austin (2) rekürren polinöropatiye dikkat çekmiş, daha sonra tekrarlayıcı kortikosteroide bağımlı polinevrit (19), steroide cevap veren rekürren polinöropati (6), rekürren hipertrofik nörit (7) adları ile vakalar yayınlanmıştır. Dyck ve ark. 1975 yılında (9) kronik inflammatuar polinöropati, 1982 yılında (10) kronik inflammatuar demyelinizan polinöropati terimlerini kullandıktan sonra literatürde bu isimle tanınmaya başlamıştır. KIDP motor lifleri daha fazla olmak üzere motor ve duyu liflerini birlikte tutan, en az iki ay klinik ilerleme gösteren, immün mekanizmalara bağlı bir po-

linöropatidir. Başlangıç erken çocukluktan, geç erişkin yaşa kadar her yaşta olabilir. Beş ve altıncı dekadlarda pik yapar. Yavaş progresif nadiren hızlı, Gullian Barre sendromuna benzer özellikler gösterir. Kronik fazda kuvvetsizlik progresif ya da tekrarlayıcı ataklarla olabilir fakat yıllarca plato yaparak herediter demyelinizan polinöropatilerle de karışabilir.

KIDP, patogenezinde pek çok hümmoral ve hüccresel mekanizmanın ileri sürüldüğü bir polinöropatidir. Periferik sinir myelinine karşı pek çok antikor araştırılmış, Po ve P2 proteinleri (16,30,15,24), myelin-assosiyeli glikoprotein (24), galaktoserebrositlere (15,20) karşı antikorların bazı hastalarda varlığının gösterilmesi; sural sinir dokusunda Schwann hücre membranlarına bağlanmış IgG ve IgM bulunması (4,5); kompleman aktivitesinde artma tesbit edilmesi (17) patogeneizde hümmoral im-

\* Araştırma görevlisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji ABD

\*\* Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji ABD

\*\*\* Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji ABD  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve  
Nöromusküler Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı ANKARA

müniteyi desteklemiş, bu arada sıçanlarda KIDP'li kişilerin T-hücreleri ile deneysel nöropati oluşturulması da (23) hücrel hipoteze destek vermiştir.

Tanıda en önemli kriterler hikaye ve klinik muayene bulguları, beyin-omurilik sıvısı incelemesi, elektrofizyolojik çalışmalar ve sural sinir biyopsileridir. Kuvvetsizlik nisbeten simetrik. Hastalığın erken dönemlerinde proksimal güçsüzlük olması KIDP'yi diğer pek çok polinöropatiden ayırır. Duyu kaybı kuvvetsizliğin aksine distaldır. Hipoestezi ve parestezilerin olması daha çok kalın myelinli lif tutulumuna işaret eder. Derin tendon refleksi azalmış ya da kaybolmuştur. Üst ekstremitelerde postural tremor, sinirlerde palpe edilecek ölçüde kalınlaşma, papilödem, oftalmopleji, bulber ve yüz kaslarında güçsüzlük de görülebilir (20). BOS incelemesi tanı ve ayırıcı tanı açısından önemlidir. BOS proteini hastaların büyük bir kısmında 100 mg/dl üzerinde olacak şekilde artmıştır. Hücre görülmesi HIV enfeksiyonu veya Lyme hastalığı gibi bir başka hastalığın varlığını düşündürmelidir. Elektrofizyolojik çalışmalar hem motor hem duysal sinir iletim hızlarında azalma, distal latanslarda ve F-dalgasında uzama gösterir. Sural sinir biyopsisi vakaların bir kısmında hem harabiyet multifokal olduğu için hem de başlıca proksimal tutulum olduğu için normal olabilir. Diğerlerinde demyelinizasyon ve remyelinizasyon bulguları, soğan zarı görünümü, endonöral ve subperinöral ödem ve aksonal kayıp, Wallerian dejenerasyon, rejenere olan akson kümeleri gibi aksonal değişiklikler görülebilir (resim 1, 2). Mononükleer inflamatuvar hücreler görüldüklerinde tanıda yardımcıdır. KIDP tanı kriterleri 1991 yılında "American Academy of Neurology" tarafından tanımlanmıştır. (tablo 1) (1).

Tedavide kortikosteroidler, plazmaferez ve intravenöz immunglobulin (IVIg) denenmektedir. Kortikosteroidler ilk tercih edilecek ilaçtır. Azathioprin ile küçük gruplarla kontrolsüz çalışmalar yapılmış, sıklıkla prednizolonla birlikte 2-3 mg/kg/g dozunda kullanılmıştır (11). Ağır yan etkileri olması nedeni ile kortikosteroidlere yetersiz cevap veren ya da yüksek doz kortikosteroid ihtiyacı gösteren hastalarda kullanılmalıdır. Siklosporin A ile tedavi edilen küçük gruplar, diğer tedavilerden yararlanmayan hastalarda denenebileceğini göstermiştir (21).

KIDP'de patogeneze antikor ya da sitokinlerin rolü tam olarak bilinmemekle beraber, plazmaferez ile dramatik düzelme bildirilmiştir (13,18,25). Bu konudaki tek çift kör plasebo kontrollü çalışma olan Dyck ve arkadaşlarının (8) çalışmasında 3 hafta süre ile haftada 2 kez plazmaferez yapılan hastalarda progresif ve rekürren vakalarda klinik ve elektrofizyolojik düzelmeye gösterilmiştir.

Son yıllarda KIDP'de intravenöz immunglobulin tedavisi üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da hastanemizde IVIg edavisi verilen 10 hasta sunulmaktadır.

#### YÖNTEM:

1992-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında KIDP tanısı konan ve IVIg tedavisi uygulanan 10 hasta (6 erkek, 4 kadın) takdim edilmektedir. Tanı hikaye, muayene, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, elektrofizyolojik çalışma ve 9 hastada sural sinir biyopsisi ile kondu.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, sedimantasyon, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asid düzeyleri, antinükleer antikor (ANA), antiDNA, VDRL, 6 hastada monoklonal antikor bakıldı. Bir hasta hariç hepsine lomber ponksiyon yapıldı.

Elektrofizyolojik çalışmada en az üç motor (median, ulnar, peroneal veya tibial) ve iki duyu (ulnar, median, sural) sinir iletim çalışması, en az dört kasa konsantrik iğne elektromyografisi yapıldı. İki veya daha fazla motor sinirde iletim hızında düşme, bir veya daha fazla motor sinirde iletim bloğu, iki veya daha fazla motor sinirde distal latansda uzama, iki veya daha fazla motor sinirde F dalgasının olmaması veya uzamış olması KIDP'nin elektrofizyolojik tanısı için yeterli bulundu.

Dokuz hastaya sural sinir biyopsisi ve 6 hastaya teasing yapıldı. Sural sinirin 2 cm'lik parçası çıkarılıp % 3 phosphate buffer gluteraldehitte 2 saat tutulduktan sonra 0.122 M phosphate buffer solüsyonuna aktarıldı. Daha sonra % 2 oranında osmikasyona bırakılıp seri alkol solüsyonlarında dehidrate edilip spura gömüldü. Yirmidört saat sonra kesit işlemine geçilip 1.5 mikronluk kesitler alınıp ışık mikroskopunda incelendi. Teasing içinse 24 saat süreyle %4 osmikasyon ve 0.224 M phosphate bufferda tutulup daha sonra %60 glyserole konuldu ve stereozoom mikroskopide sinir lifleri ayrıldı. Her vaka için 25 sinir lifi ayrımı yapıldı.

IVIg; steroid tedavisinden faydalanmayan ya da yan etkiler nedeni ile steroid verilemeyen ya da kesilmek zorunda kalan hastalara 0.4 gr/kg/gün 5 gün verildi. Üç hasta IVIg tedavisi sırasında steroid tedavisinde idi ancak steroidlere cevapları yetersizdi. İki hasta daha önceden azathioprin ve plazmaferez tedavisi görmüştü. Tedavi sonrası takip süresi ortalama 8.4 ay (1-23 ay) idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kas kuvveti modifiye " Medical Research Council (MRC)" skalasına göre 34 kas grubunda değerlendirildi ve 10 puanlık "average muscle strength (AMS)"e çevrildi. 0.5 puanlık bir artış düzelmeye kriteri olarak kabul edildi (22). Muayenesi yapılan kaslar: yüz kas-

ları (orbikularis okülü), boyun fleksör ve ekstansörleri, omuz abduktörleri, dirsek fleksör ve ekstansörleri, el bileği fleksör ve ekstansörleri, baş parmak abduktörleri, kalça fleksör, ekstansör ve abduktörleri, diz fleksör ve ekstansörleri, ayak bileği dorsifleksör, plantar fleksör ve eversiyon ve inversiyon kasları.

IVIg tüm hastalara 0.4 gr/kg/gün 5 gün olarak uygulandı.

## SONUÇLAR:

Klinik özellikler: Yaşları 35-66 (ort: 46) arasında değişen 10 hasta sunulmaktadır. İki hastada monofazik progresif bir gidiş, sekiz hastada tekrarlayıcı ataklar mevcuttu. Atak sayısı 2 ile 6 arasında değişiyordu. En sık görülen başlangıç semptomu alt ekstremitelerde kuvvetsizlik (7 hasta). İki hastada kuvvetsizliğe uyuşmalar eşlik ediyor, bir hastada ise ilk semptom sadece uyuşmalardı. Derin tendon refleksleri azalmış ya da kaybolmuştu. Sekiz hastada ilk muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru tesbit edildi. İki hastanın da izleminde duyu kusuru gelişti. Bir hastada santral sinir sistemi demyelinizasyonu da mevcuttu (R.K.). Hastaların tedaviye alındıklarında semptom süreleri 7 ay ile 144 ay arasında (ort: 56 ay) idi.

Laboratuvar bulguları: Rutin kan kimyası, sedimantasyon, tam kan sayımı, VDRL, B12 ve folik asid düzeyleri, antiDNA, tiroid fonksiyon testleri tüm hastalarda normal sınırlarda; VDRL ve ANA negatifdi. Monoklonal antikor tesbit edilmedi.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 9 hastanın 6'sında protein yüksek bulundu (65-340 mg/dl). Hastaların hiç birinde BOS'da hücre görülmedi.

EMG: En az 3 motor ve 2 duyu sinirden yapılan çalışma sonuçları; EMG çalışması, hastanemiz dışında yapılmış bir hasta dışında tablo 2'de global olarak gösterilmiştir. Bir hasta hariç tüm hastalarda distal latanslar uzamış, 1 hasta dışında iletim hızları azalmıştır. Dokuz hastanın 6'sında F cevabı alınmamış, 3'ünde uzamıştır. Üç hastada iletim bloğu tesbit edilmiştir. Üç hastada tabloya aksonal kayıp da eşlik etmiş, 5'inde duyu lifleri de katılmıştır.

Biyopsi: Takdim edilen 10 hastanın 9'una sural sinir biyopsisi yapılmıştır. Sural sinir plastik kesit incelemelerinde ortak özellik olarak demyelinizasyon ve remyelinizasyon özellikler dikkati çekti.

Teasing yapılan liflerde ise internodal mesafelerde kısalma, remyelinize ve demyelinize lifler mevcuttu. Tüm bulgular tablo 1'deki patolojik özellik kriterlerine uyuyordu.

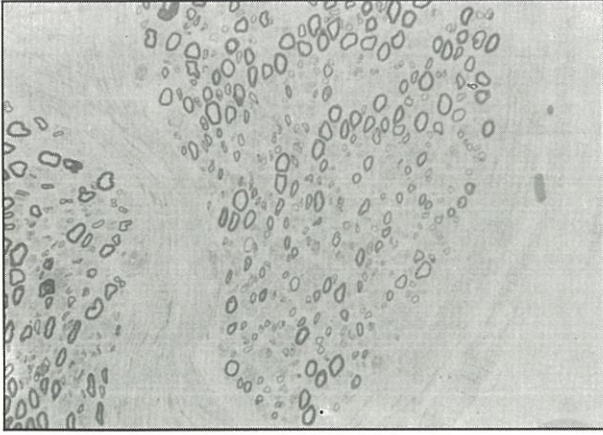
Tedavi: Tedavi hastalar hospitalize edildikten sonra verildi. Tedavi sırasında yan etki gözlenmedi. Hastalardan 6'sı (% 60) tedavi ile AMS skoruna göre 0.5 ve daha fazla düzelme gösterdi. Ancak iyilik hali 1,5-2 ay, bir hastada 6 ay sürdü ve tedaviye cevabın korunabilmesi için idame tedaviye ihtiyaç duyuldu. Tedaviden 6 ay sonra şikayetleri tekrarlayan bir hastaya 0.5 gr/kg/gün 4 gün tedavi verildi. Diğer hastalara 4 kez ayda bir 0.5 gr/kg olarak tek günlük IVIg uygulandı. Daha önce azathioprin ve plazmaferez tedavisi alan 2 hastanın da içinde bulunduğu 4 hasta tedaviden yararlanmadı.

## TARTIŞMA

Klinik, histolojik ve elektrofizyolojik özellikleri ile KIDP tanısı alan 10 hasta sunulmaktadır. Hastalardan ikisi progresif gidiş göstermiş, bunlardan birinde santral sinir sistemi demyelinizasyonu da tesbit edilmiştir. Sekiz hasta steroid tedavisine cevap vermediği için, iki hasta da yan etkileri nedeni ile steroid verilemediği için IVIg tedavisine alınmıştır. Bu çalışmada hastaların % 40'ı IVIg tedavisi ile düzelmiş, ancak iyilik hali 1.5 ile 2 ay arasında sürmüştür. Bu iyilik halini koruyabilmek için aralıklı IVIg infüzyonları verilmiştir.

Son yıllarda KIDP'de IVIg tedavisi üzerinde pek çok çalışma yapılmış, başlangıçta elde edilen kontrolsüz çalışmalardaki başarı (12,26) daha sonra kontrolsüz (3) ve kontrollü çalışmalarla aynı ölçüde desteklenememiştir. van Doorn ve ark.nın (27) plasebo kontrollü crossover çalışması 7 hastada geçici bir düzelme gösterirken 1 yıl sonra yayınlanan çalışmalarında (28) 52 hastanın % 38'i tedaviye cevap vermiş, tam remisyon ise % 17 hastada görülmüştür. İki hasta (%4) geçici düzelme göstermiş, ancak takip eden infüzyonlardan faydalanmamışlar; 21 hasta ise aralıklı infüzyonlara ihtiyaç göstermişlerdir. Tedavinin hangi aralıklarla tekrarlanacağı kesinlik kazanmamakla beraber van Doorn ve ark. kısa aralıklarla (2 hafta) düşük doz (0.25 mg/kg) idame tedavi önermektedir (28). Çalışmalarından hastalık süresinin 1 yıldan az olduğu, tedaviye kadar kuvvetsizlikteki ilerlemenin devam ettiği, kollarıda refleks kaybının olduğu, kol ve bacaklar arasında kuvvet farklılığının olmadığı ve median motor sinir iletiminin yavaşladığı vakalarda cevabın daha iyi olacağı sonucunu çıkarmışlardır. Cornblatt ve ark. ise sadece 15 hastadan 3'ünde tedaviye yanıt almıştır (3). Vermealen ve ark. 28 hastada çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında 5 gün 0.4 gr/kg/g IVIg ile klinik ve elektrofizyolojik olarak plasebodan farklılık gösterememiştir (29).

Bu çalışmada IVIg tedavisi verilen 10 hastadan 6'sında klinik olarak AMS skoruna göre 0.5 ve daha fazla düzelme gözlenmiştir. Ancak klinik düzelme en fazla 6 ay (1 hasta)



**Resim 1:** Vaka 5'in sol sural sinir biyopsisinden alınan plastik kesit görünümü. Nadir demyelinize aksonlar ve bol miktarda remyelinizasyon gösteren aksonlar görülüyor.

sürmüş, hastalar 1.5-2 ay arasında tekrarlayıcı tedaviye ihtiyaç göstermişlerdir. Kronik progresif gidiş gösteren 2 hastanın da arasında bulunduğu 4 hastada tedavi ile klinik bir düzelme gözlenmemiştir.

KIDP teşhisi konan vakaların yaklaşık % 50'sinin steroidle tam cevap vermesi nedeni ile steroidler ilk seçilecek tedavi ajanı olmalıdır. Steroid kullanamayan veya yan etkisi olan hastalarda IVIg kullanılması ve bunun idame tedavi ile devam ettirilmesi uygun olur.

#### Tablo 1 KIDP tanı kriterleri:

##### I- Klinik-

##### A- Mutlak Gerekli

1. Birden fazla ekstremitenin, 2 aydan daha uzun sürede gelişen periferik sinir tipinde progresif veya tekrarlayıcı motor ve duysal; nadiren sadece motor veya duysal fonksiyon bozukluğu.
2. Hipo veya arefleksi, sıklıkla 4 ekstremitede.

##### B- Destekleyici

1. Kalın lif tipi duyu kaybının ince lif duyu kaybından daha belirgin olması

##### C- Dışlayıcı

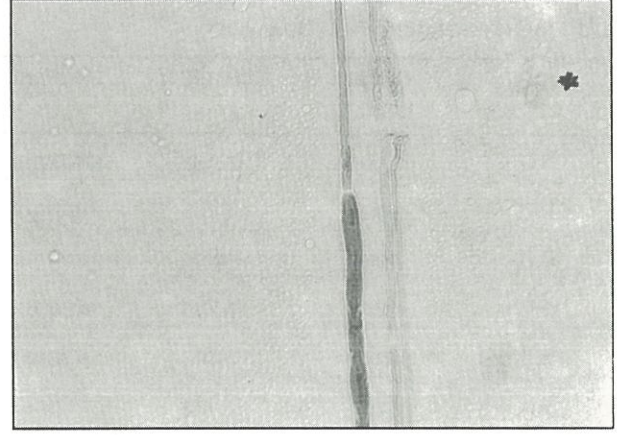
1. El ve ayaklarda mutilasyonlar, retinitis pigmentosa, ichthyosis, benzer periferik nöropati yapabilecek ilaç ya da toksik maddeye maruz kalma, ailede genetik geçişli bir polinöropati hikayesi bulunması.
2. Duyu seviyesi.
3. Sfinkter bozukluğu

##### II- Fizyolojik Çalışmalar

##### A- Mutlak Gerekli

Dördünden üçü bulunmalı:

1. 2 veya daha fazla motor sinirde iletim hızında düşme:
  - a) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden fazla



**Resim 2:** Aynı vakanın sural sinir teasinginde remyelinize intermodal mesafe.

ise iletim hızı normalin alt sınırının % 80'inden az olmalı

- b) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden az ise iletim hızı normalin alt sınırının % 70'inden az olmalı

2. Bir veya daha fazla motor sinirde parsiyel iletim bloğu ya da anormal temporal dispersiyon: bilek ile fibula başı arasında peroneal sinir, el bileği ve dirsek arasında median sinir veya el bileği ve dirsek altı arasında ulnar sinir.

3. İki veya daha fazla sinirde uzamış distal latanslar:

- a) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden fazla ise distal latans normalin üst sınırının % 125'inden fazla olmalı
- b) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden az ise distal latans normalin üst sınırının % 150'sinden fazla olmalı

4. İki veya daha fazla motor sinirde F dalgasının olmaması veya uzamış olması

- a) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden fazla ise normalin üst sınırının % 125'inden fazla olmalı
- b) Amplitüd normalin alt sınırının %80'inden az ise normalin üst sınırının % 150'sinden fazla olmalı

##### B- Destekleyici

1. Duysal iletim hızlarının normalin alt sınırının % 80'inden az olması
2. H refleksinin alınamaması

##### III- Patolojik Özellikler

##### A- Mutlak Gerekli

Sinir biyopsisinde demyelinizasyon ve remyelinizasyon bulguları olması

1. Elektron mikroskopide (5 lifden fazla) ya da teased liflerde (50 teased lifin %12'sinden fazlasında, her-

**TABLO 2:** Hastaların ENMG Bulguları

	DİSTAL LATANS	İLETİM HIZI	F CEVABI	İLETİM BLOĞU	MÜP KAYBI	AKSONAL KAYIP	DUYU LİFİ TUTULUMU
M.D.	uzamış	azalmış	alınamıyor	yok	var	var	yok
K.Ö.	uzamış	azalmış	alınamıyor	var	var	var	yok
D.Ö.	uzamış	azalmış	alınamıyor	yok	var	yok	yok
F.E.	uzamış	azalmış	alınamıyor	yok	var	var	var
H.B.	uzamış	azalmış	uzamış	yok	var	yok	yok
R.K.	uzamış	azalmış	uzamış	var	var	yok	var
F.N.	uzamış	azalmış	uzamış	yok	var	yok	yok
M.K.	uzamış	normal	alınamıyor	yok	var	yok	var
L.E.	normal	azalmış	alınamıyor	var	var	yok	var

MÜP: motor ünit potansiyel

birinde en az 4 internodda) demyelinizasyon tesbit edilmesi.

#### B- Destekleyici

1. Subperinöral veya endonöral ödem.
2. Mononükleer hücre infiltrasyonu.
3. "Soğan zarı" oluşumu.
4. Fasiküller arasında demyelinizasyon derecesinde belirgin farklılıklar olması

#### C- Dışlayıcı

1. Vaskülit, nörofilamentöz şiş aksonlar, amiloid birikimi, Schwann hücrelerinde intrasitoplasmik cisimcikler veya adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, gloiboid hücre lökodistrofisini düşündüren makrofajlar, veya özel bir patolojinin diğer bulguları.

#### IV- BOS incelemesi

##### A- Mutlak Gerekli

1. HIV seronegatif vakalarda hücre sayısı 10/mm<sup>3</sup>'den, HIV seropozitif vakalarda 50/mm<sup>3</sup>'den az olmalı
2. VDRL negatif olmalı

##### B- Destekleyici

1. Protein yüksekliği.

#### KAYNAKLAR:

- 1- Ad hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991;41:617-618.
- 2- Austin JH: Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain* 1958; 81: 157-194.
- 3- Comblath DR, Chaudhry V, Griffin JW: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 1991; 30: 104-106.
- 4- Dalakas MC, Engel WK: Immunoglobulin and complement deposits in peripheral nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol* 1980; 37: 637-640.
- 5- Dalakas MC, Engel WK: Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy. *Ann Neurol* 1981; 9: 134-145.
- 6- DeVivo DC, Engel WK: Remarkable recovery of a steroid-responsive recurrent neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 62-69..
- 7- Dolman CL, Allan BM: Relapsing hypertrophic neuritis. *Arch Neurol*. Chicago, 1973; 28: 351-353.
- 8- Dyck PJ, Daube J, O'Brien PC et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 461-465.
- 9- Dyck PJ, Lais AC, Ohta M et al.: Chronic inflammatory polyneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings* 1975; 50:621-637.
- 10- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF et al: Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11:136-141.
- 11- Dyck PJ, O'Brien PC, Swanson et al: Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35:1173.
- 12- Faed JM, Day B, Pollack M, et al: High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1989; 39: 422-425.
- 13- Fowler H, Vulp M, Marks G, et al: Recovery from chronic progressive polyneuropathy after treatment with plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 193-197.
- 14- Hodgkinson SJ, Pollard JD, McLeod JG: Cyclosporin A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 327-330.
- 15- Huges RAC, Gray IA, Greson NA, et al.: Immune responses to myelin antigens in Gullian-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1984; 6: 303- 312.
- 16- Iqbal A, Oger JJ-F, and Arnason BGW: Cell-mediated immunity in idiopathic polyneuritis. *Ann Neurol* 1981; 9(Suppl.):65-69.
- 17- Koski CL, Sanders ME, Swoveland PT, et al: Activation of terminal components of complement in patients with Guillian-Barré syndrome and other demyelinating neuropathies. *J Clin Invest* 1987; 80: 1492-1497.
- 18- Levy RL, Newkirk R, and Ochoa J: Treating chronic relapsing

- Guillain-Barre syndrome with plasma exchange. *Lancet* 1979; 2: 259-260.
- 19- Matthews WB, Howell DA, Hughes RC: Relapsing corticosteroid dependent polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 330-337.
  - 20- McCombe PA, Pollard JD, and McLeod JG: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; 110: 1617-1630.
  - 21- McCombe PA, Pollard JD, and McLeod JG: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Edit. by Assal J-PL and Liniger C. *Peripheral Neuropathies. What Is Significantly New ?* Padova, Liviana Press, Fidia Research Series, 1988, s. 546.
  - 22- Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al: Randomized, double-blind six month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1592-1597.
  - 23- Pollard JD, McCombe PA, Baverstock J, et al: Class II antigen expression and T lymphocyte subsets in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1986; 13:123-127.
  - 24- Quarles RH, Ilyas AA, Willison JJ: Antibodies to gangliosides and myelin proteins in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27(Suppl.): S48-S52.
  - 25- Server AC, Lefkowitz J, Brainer H et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* 1979; 6: 258-261.
  - 26- Vermeulen M, van der Meche FGA, Spellman JD et al: Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1985; 70: 317-326.
  - 27- van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW et al: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209-212.
  - 28- van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and Laboratory Characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 1991; 48: 217-220.
  - 29- Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:36-39.
  - 30- Zweiman B, Rostami A and Lisak RP: Immune responses to P2 protein in the human inflammatory demyelinating neuropathies. *Neurology* 1983; 33:234-237.