

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Attiya Istarini¹, Syarif Indra²

¹Prodi Dokter Spesialis Neurologi FK UNAND/Staff pengajar FKIK Universitas Jambi

²Staff Pengajar Bagian Neurologi FK UNAND

Email : attiyaistarini@unja.ac.id

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a chronic autoimmune neuropathy. Classic CIDP is characterized by a progressive loss of sensory perception and limb weakness and accompanied by loss of reflexes for more than 8 weeks. CIDP is uncommon disease but if untreated, CIDP patients will be disabled. The diagnosis of CIDP is based on clinical symptoms, LCS analysis, and electrodiagnostic examination. Corticosteroid is effective to treat CIDP. This drug suppresses inflammation by inhibiting T cell activity. Symptoms of CIDP do not relieve spontaneously. The prognosis of CIDP is relatively good in young age, proximal muscle weakness, response to steroid therapy, and mild slowing conduction velocities in electrophysiological study.

Key words :

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), Sitoalbumin dissociation

ABSTRAK

*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) merupakan penyakit neuropati autoimun kronik. CIDP klasik ditandai dengan hilangnya persepsi sensorik dan kelemahan anggota gerak secara progresif dan disertai hilangnya refleks selama lebih dari 8 minggu. Penyakit ini cukup jarang terjadi, namun apabila tidak ditatalaksana dengan tepat dapat menyebabkan kecacatan. Diagnosis CIDP ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan analisa LCS, dan pemeriksaan elektrodiagnostik. Pilihan terapi CIDP yang cukup efektif dan terjangkau adalah kortikosteroid, dimana obat ini berfungsi menekan inflamasi dengan menghambat aktivitas sel T. Prognosis CIDP relatif baik pada pasien usia muda, gejala kelemahan otot proksimal, respon terhadap terapi steroid, dan dari studi elektrofisiologi terdapat perlambatan *conduction velocities* yang ringan.*

Kata Kunci : *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), disosiasi sitoalbumin*

PENDAHULUAN

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) merupakan penyakit neuropati kronik autoimun yang umum terjadi. CIDP ditandai dengan hilangnya persepsi sensorik dan kelemahan anggota gerak progresif disertai hilangnya refleks.^{1,2} Insiden CIDP cukup jarang berkisar 1-2 per 100.000 orang setiap tahun, dimana laki-laki lebih sering menderita CIDP dibandingkan wanita.³ CIDP

cenderung terjadi pada usia produktif 40-60 tahun, sehingga dapat menyebabkan kecacatan apabila tidak ditatalaksana dengan cepat. Penegakan diagnosis CIDP berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, analisa protein cairan serebrospinal, dan pemeriksaan elektrodiagnostik. Identifikasi CIDP lebih awal dan membedakannya dari polineuropati kronis lainnya sangat penting karena pasien dengan

CIDP sangat respons terhadap pengobatan immunosupresan atau imunomodulator.¹

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki 50 tahun datang ke IGD dengan keluhan kelemahan keempat anggota gerak sejak 8 minggu sebelum masuk rumah sakit. Kelemahan anggota gerak awalnya terjadi pada kedua tungkai kemudian secara berangsur-angsur semakin berat diikuti kelemahan pada kedua lengan. Akibatnya pasien tidak bisa berjalan hanya bisa terbaring di tempat tidur. 2 minggu sebelumnya pasien merasakan baal dan kesemutan pada kedua tangan dan kaki seperti memakai sarung tangan dan kaos kaki. Riwayat menderita batuk berdahak yang disertai demam 2 minggu sebelum keluhan kelemahan anggota gerak muncul. Tidak ada riwayat kebas dan kelemahan anggota gerak sebelumnya.

Dari pemeriksaan fisik umum didapatkan kesadaran kompos mentis kooperatif, tekanan darah 120/80 mm/Hg, nadi 80 kali/menit, nafas 20 kali/menit, suhu afebris. Pada pemeriksaan status neurologis tidak ditemukan kelainan pada nervus cranialis. Kekuatan motorik keempat ekstremitas 3/4, eotonus, eutrofi. Ditemukan hipoestesi pada keempat ekstremitas distal dengan batas tidak tegas menyerupai *stocking and glove*. Refleks fisiologis menurun dan tidak ditemukan refleks patologis. Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin, elektrolit, dan kimia klinik dalam batas normal. Pemeriksaan lumbal pungsi dengan hasil analisa CSS: nonne (+), pandy (+3), warna bening, dari makroskopik jumlah sel : 2/LPB, Glukosa: 133, dan protein CSS: 3.248 mg/L. Kesan: Disosiasi sitoalbumin.

Hasil pemeriksaan *Nerve Conduction Velocity* (NCV) menunjukkan gambaran

demyelinisasi dengan ditemukan pemanjangan distal latensi lebih dari 50% pada lebih dari dua nervus, perlambatan *Conduction Velocity* lebih dari 30% pada dua nervus, hilangnya F-wave dan penurunan amplitudo. Pada EMG didapatkan denervasi aktif pada otot dan penurunan *recruitment*. Berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan penunjang dan elektrodiagnostik, pasien didiagnosis sebagai definite CIDP dengan INCAT *disability scale* 8 (disabilitas berat).

Selama rawatan pasien diberikan metilprednisolon dosis tinggi 1000 mg/hari selama 5 hari dan pasien dikonsulkan ke bagian rehabilitasi medik untuk menjalani fisioterapi. Setelah 5 hari steroid intravena dihentikan kemudian dilanjutkan steroid oral yaitu prednison 3x20 mg. Setelah 1 minggu rawatan pasien dipulangkan dengan kekuatan motorik 3/4 namun keluhan kebas tangan dan kaki sudah berkurang. Prednison tetap dilanjutkan dan dosis diturunkan bertahap dari rawat jalan.

Setelah 3 bulan pengobatan pasien sudah bisa berjalan dengan bantuan tongkat (INCAT *disability scale* menurun > 1 poin). Selain itu dari hasil pemeriksaan elektrofisiologi ulang terdapat perbaikan kecepatan hantar saraf. Prednison diteruskan hingga 4-6 bulan, diturunkan sampai dosis minimal kemudian dihentikan. Dikarenakan prednison memiliki efek samping dalam penggunaan jangka panjang, pasien diberikan edukasi untuk diet rendah garam dan rendah karbohidrat, mencegah hipertensi dan diabetes mellitus dengan pemeriksaan tekanan darah dan gula darah secara berkala.

DISKUSI

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) adalah penyakit sistem saraf perifer kronik autoimun. CIDP klasik memiliki gejala kelemahan anggota gerak proksimal yang simetris, hilangnya persepsi sensorik, dan arefleksia. Insiden CIDP mencapai puncak pada usia 40-60 tahun dimana laki-laki lebih sering daripada wanita. Patogenesis CIDP hampir sama dengan AIDP. Sekitar 13-25% CIDP didahului infeksi antecedent seperti gejala flu, infeksi tenggorokan, riwayat vaksinasi dan trauma.⁴ Namun angka ini lebih rendah bila dibandingkan pada AIDP dimana 60-70% AIDP didahului oleh infeksi.^{5,6}

Perbedaan CIDP dan AIDP terutama dari onset gejala, manifestasi klinik dan perjalanan penyakit. Puncak gejala klinis CIDP terjadi kurang dari 4 minggu, monofasik dan *self limiting* sedangkan CIDP akan mengalami progresivitas dalam 8 minggu atau lebih.^{6,7,8} Kegagalan mekanisme regulasi sel T dianggap mendasari progresivitas penyakit ini.¹ Kerusakan mekanisme apoptosis akibat defek jalur Fas menyebabkan aktivasi sel T yang pada akhirnya menyebabkan inflamasi kronik. Di lain pihak AIDP merupakan penyakit yang dapat sembuh spontan karena mekanisme regulasi sel T dan fungsi jalur Fas yang normal. Sejalan dengan konsep ini, terapi kortikosteroid efektif pada CIDP namun tidak pada AIDP terkait dengan efek obat dalam menekan aktivasi sel T.^{9,10,11}

CIDP termasuk *non-length dependent neuropathy* dimana kelemahan terjadi pada otot proksimal dan distal dalam derajat yang sama. Gejala ini yang membedakan CIDP dari polineuropati distal aksonal pada umumnya.

Hal ini dikarenakan *blood-nerve barrier* pada otot proksimal lebih rentan terhadap infeksi atau inflamasi.⁶ Kelemahan otot proksimal dapat menyebabkan kesulitan memanjat atau menuruni tangga, berdiri dari posisi duduk, dan mengangkat benda di atas kepala. Sedangkan gejala kelemahan otot distal berupa kesulitan berjalan menjinjit.^{7,12}

Pemeriksaan cairan serebrospinalis (CSS) direkomendasikan untuk menegakkan diagnosa CIDP. Sekitar 80-95% pasien CIDP menunjukkan peningkatan kadar protein hingga enam kali lipat.¹² Jumlah sel pada CSS biasanya normal, meskipun pada 10% pasien memiliki lebih dari lima limfosit/mm³. Peningkatan protein yang sangat tinggi tanpa disertai peningkatan jumlah sel disebut dengan disosiasi sitoalbumin. Peningkatan kadar protein juga ditemukan pada neuropati yang menyerupai CIDP seperti pada sindrom POEMS. Pada CSS pasien CIDP dapat ditemukan pita oligoklonal pada 65% pasien dan Gammopati monoklonal pada 25% pasien.^{6,13}

Berdasarkan pedoman kriteria elektrodagnostik dari *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) tahun 2010, hasil NCV pasien ini memenuhi kriteria definit CIDP karena terdapat pemanjangan distal latensi lebih dari 50% pada nervus medianus, ulnaris dan peroneus kiri. Hasil NCV juga menunjukkan penurunan amplitudo yang signifikan. Hal ini mengindikasikan adanya proses demielinisasi dengan kerusakan aksonal sekunder.¹ Kerusakan akson diakibatkan proses sitotoksik oleh mediator inflamasi. Keterlibatan aksonal berkaitan dengan *outcome* gangguan fungsional jangka panjang pada pasien CIDP.^{14,15,16}

- I. Definite: at least one of the following :
- A. At least 50% prolongation of motor distal latency above the upper limit of normal values in two nerves, or
 - B. At least 30% reduction of motor conduction velocity below the lower limit of normal values in two nerves, or
 - C. At least 20% prolongation of F-wave latency above the upper limit of normal values in two nerves (>50% if amplitude of distal negative peak compound muscle action potential [CMAP] \leq 80% of lower limit of normal values), or
 - D. Absence of F-waves in two nerves if these nerves have amplitudes of distal negative peak CMAPs at least 20% of lower limit of normal values + at least one other demyelinating parameter in at least one other nerve, or
 - E. Partial motor conduction block: at least 50% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP at least 20% of lower limit of normal values, in two nerves, or in one nerve + at least one other demyelinating parameter in at least one other nerve, or
 - F. Abnormal temporal dispersion (>30% duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in at least two nerves, or
 - G. Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) of at least 9 ms in at least one nerve + at least one other demyelinating parameter in at least one other nerve
- II. Probable
At least 30% amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP at least 20% of lower limit of normal values, in two nerves, or in one nerve + at least one other demyelinating parameter in at least one other nerve
- III. Possible
As in 'I' but in only one nerve

Gambar 1. Kriteria elektrodiagnostik CIDP¹⁵

Penting membedakan CIDP dari *chronic sensorimotor polyneuropathy* lainnya seperti neuropati diabetik, neuropati yang berkaitan dengan alkoholisme dan malnutrisi. Selain itu neuropati demielinasi yang berkaitan dengan paraprotein imunoglobulin M (IgM) juga memiliki gambaran klinis, elektrofisiologi serta gambaran histopatologi menyerupai CIDP. Penyakit ini harus dibedakan dari CIDP karena memiliki patofisiologi dan respon terapi yang berbeda. Pemeriksaan lanjutan yang sebaiknya dilakukan pada pasien ini untuk membedakan CIDP dengan polineuropati lain adalah pemeriksaan imunoglobulin monoklonal dan antibodi GM 1.^{6,17}

Tujuan utama tatalaksana CIDP adalah mencegah perburukan klinis, meningkatkan status fungsional dan remisi jangka panjang. Terapi konvensional meliputi kortikosteroid, Plasma Exchange, dan IVIg.^{18,19} Kortikosteroid menjadi pilihan karena cukup efektif mengurangi gejala, mudah didapatkan dan harga relatif murah, meskipun memiliki tingkat bukti rendah (Level C).^{13,20} Dosis Prednison 1-

1,5 mg/kg/hari yang diberikan *single dose* per hari. Bila terdapat perbaikan klinis, dosis diturunkan bertahap 5-10 mg setiap 2-4 minggu. Pada penelitian retrospektif Metilprednisolon 1 gram/hari selama 3-5 hari atau diberikan secara *pulse therapy* juga efektif pada pasien CIDP. Pada beberapa pasien, kombinasi prednison dan Azathioprine atau imunoterapi lain yang disebut *steroid-sparing agent* dapat mempertahankan remisi dan menurunkan dosis tinggi prednison.^{6,20}

Prognosis pasien ini cukup baik karena respon terhadap steroid. Usia muda, onset gejala kurang dari enam bulan, gangguan neurologi yang minimal serta perlambatan *conduction velocities* yang ringan dihubungkan dengan keberhasilan terapi prednison.²¹ Selain itu pasien dengan kelemahan otot proximal lebih baik prognosinya dibandingkan dengan kelemahan otot distal. Keterlibatan akson akibat proses inflamasi memiliki prognosis yang buruk pada CIDP.^{1,2} Pada kondisi tertentu setelah mengalami perbaikan klinis atau remisi, pasien dapat mengalami perburukan yang

progresif secara akut, kondisi ini disebut *acute on CIDP* yang cukup sulit dibedakan dari AIDP pada fase awal.^{13,19}

KESIMPULAN

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) adalah penyakit sistem saraf perifer autoimun kronik. Penegakkan diagnosa lebih awal dapat menurunkan angka kecacatan dan ketergantungan pasien dengan CIDP. Pada pasien ini ditemukan gejala klinis berupa kelemahan keempat anggota gerak yang simetris dan progresif, disertai gangguan sensorik dan penurunan refleks fisiologis dengan onset lebih dari 8 minggu. Dalam penegakkan diagnosa dilakukan pemeriksaan

elektrodiagnostik dan laboratorium cairan serebrospinalis (CSS) yang menunjang diagnosa CIDP. Pemeriksaan lanjutan diperlukan untuk menyingkirkan gangguan saraf perifer lain dengan neuropati yang memiliki gambaran klinis dan pemeriksaan elektro-diagnostik yang menyerupai CIDP. Pasien ini respon terhadap pemberian prednison, karena setelah 3 bulan terapi terdapat perbaikan klinis (INCAT *disability scale* menurun > 1 poin) serta perbaikan konduksi saraf dari pemeriksaan elektrofisiologi. Prognosis penyakit dipengaruhi usia, onset gejala, derajat keparahan gangguan neurologi, serta hasil elektrofisiologi.

REFERENSI

1. Koller H. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*. *N Engl J Med*. 2005;352:1343-56.
2. Acsadi AJ, Lewis RA. *Chronic Immune mediated Demyelinating Polyneuropathies dalam Neuromuscular disorder*. Wiley Blackwell. 2011: 190-198
3. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)*. Diunduh dari: www.gbs-cidp.org/. Pada tanggal 2 November 2019.
4. Doneddu PE, Bianchi E, Cocito D. Risk factors for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): antecedent events, lifestyle and dietary habits. *Data from the Italian CIDP Database*. *European Academy of Neurology 2019*: 1-8
5. Gorson, KC. *An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(6):359–373
6. Amato AA, Russel JA. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*. *Neuromuscular disorder*. 1st ed: Mc Graw Hill. 2008: 213-255
7. Hughes R, Cornblath D. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9497):1653-1666.
8. Berg B, Walgaard C, Drenthen J. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10:469-482
9. Willison H J. *The immunobiology of Guillain-Barre syndromes*. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2005;10:94–112
10. Gold R, Buttgereit F, Toyka K. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *Journal of Neuroimmunology*. 2001;117(1-2):1-8.
11. Comi C, Osio M, Ferretti M. Defective Fas-mediated T-cell apoptosis predicts acute onset CIDP. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2009;14(2):101-106.
12. Dalakas M. *Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP*. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(9):507-517.
13. Basuki M, Gozal Y, Barus J, Novriansyah A, Indrawati LA. *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy dalam Pedoman tatalaksana GBS, CIDP, MG dan imunoterapi*. Edisi I. PERDOSSI. 2018: 16-35.

14. Dionne A, Nicolle M, Hahn A. *Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *Muscle & Nerve*. 2009.
15. Berg P, Hadden R, Bouche P, et al. *EFNS/ PNS Guideline on management of Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy*. 1st revision. *European Journal of Neurology* 2010,17:356–363.
16. Preston D. *Electromyography And Neuromuscular Disorders*. 2nd Ed. London: Elsevier; 2013.
17. Mathey E, Park S, Hughes R. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(9):973-985.
18. Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. *Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: From Molecular Bases to Practical Considerations*. *Autoimmune Diseases*. 2014:1-11.
19. Simmons Z. *Treatment and Management of Autoimmune Neuropathies dalam Neuromuscular Disorders: Treatment and Management*. Elsevier 2011: 215-220.
20. Oaklander A, Lunn M, Hughes R, van Schaik I, Frost C, Chalk C. *Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017
21. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T. *A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2010;15(1):50-56