

Antistoffer hos patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

Abdullahi Ahmed Mohamed¹, Thomas Krøigård¹, Thomas Agerbo Gaist¹, Lars Kjøbsted Markvardsen², Søren Sindrup^{1,3}, Henning Andersen² & Morten Blaabjerg^{1,3}

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Odense

2) Neurologisk Afdeling, Aarhus

3) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V08180526

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) er en erhvervet, heterogen, autoimmun sygdom. Der findes ingen danske data om forekomsten af CIDP. I engelske epidemiologiske studier har man fundet en prævalens på 3-5/100.000 [1, 2]. Ud fra den kliniske erfaring vurderes forekomsten i Danmark at ligge på samme niveau.

CIDP kan inddeles i seks subtyper, der kun adskilles klinisk (**Tabel 1**). Typisk CIDP er karakteriseret ved symmetrisk kraftnedsættelse både proksimalt og distalt samt sensibiliseringsforstyrrelser og universel dyb arefleksi med relaps og remission eller vedvarende progression i mere end to måneder. Diagnosen stilles på baggrund af kliniske og elektrofysiologiske kriterier og støttes paraklinisk af forhøjet spinalproteiniveau uden pleocytose [3]. Der findes ingen kendte biomarkører for CIDP.

Ætiologien til CIDP er stadig ukendt, men det ofte gode respons på subkutant givet immunglobulin (SCIG) eller intravenøst givet immunglobulin (IVIG),

kortikosteoid eller terapeutisk plasmaferese (TPE) støtter antagelsen om autoantistoffers rolle i patogenesen. Man har for nylig identificeret en række IgG4-autoantistoffer hos en subgruppe af patienter med særlige sygdomskarakteristika. Identificeringen af disse autoantistoffer kan ikke kun forklare patogenesen hos denne subgruppe, men muligvis anvendes som biomarkører for diagnose, prognose og valg af behandling. Antistofferne kan måles i Tyskland via Klinisk Immunologisk Afdeling på Odense Universitetshospital. Formålet med denne artikel er at beskrive de kliniske karakteristika, patogenesen og behandlingen af antistofpositive patienter, som har CIDP.

KLINISKE KARAKTERISTIKA

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati med anti-neurofascin 155

IgG4-autoantistoffer mod det paranodale protein neurofascin 155 (anti-NF155) er fundet hos 3,7-18% af patienterne med CIDP [4, 5]. I den største kohorte på 533 patienter var hyppigheden 7% [6]. Anti-NF155 er desuden påvist hos < 1% af patienter med Guillain-Barrés

TABEL 1

Klassisk inddeling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati [1].

Subtype	Kliniske karakteristika
Typisk CIDP	Parese og sensoriske udfald både proksimalt og distalt Universelt afsvækkede eller manglende dybe reflekser
DADS	P0vervejende distal parese og sensoriske udfald med distal dominans Universelt afsvækkede eller manglende dybe reflekser distalt Kan være normale proksimalt
Lewis-Summers syndrom/ MADSAM	Asymmetrisk parese og sensoriske udfald både proksimalt og distalt Afsvækkede eller manglende dybe reflekser i afficerede ekstremiteter
Fokal CIDP	Parese og sensoriske udfald begrænset til en ekstremitet Afsvækkede eller manglende dybe reflekser i afficeret ekstremitet
Ren motorisk CIDP	Udelukkende pareser både proksimalt og distalt Universelt afsvækkede eller manglende dybe reflekser
Ren sensorisk CIDP	Udelukkende sensoriske udfald både proksimalt og distalt Universelt afsvækkede eller manglende dybe reflekser

CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati; DADS = distal erhvervet demyeliniserende symmetrisk neuropati; MADSAM = multifokal demyeliniserende motorisk og sensorisk neuropati.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) er en erhvervet heterogen autoimmun sygdom. Klinisk skelnes der mellem seks under typer. På nuværende tidspunkt stilles diagnosen vha. elektrofysiologiske og kliniske kriterier. Behandlingen udgøres af immunglobulin, steroid og terapeutisk plasmaferese.
- ▶ Immunglobulin (Ig)G4-antistoffer mod de paranodale proteiner contactin 1 og neurofascin 155 er fundet i en subgruppe af patienter, som havde CIDP med særlige kliniske karakteristika, inklusive dårligt respons på førstevalgsbehandling med Ig, men et godt respons på behandling med rituximab.
- ▶ Tilstedeværelsen af disse antistoffer kan ikke kun forklare patogenesen, men også støtte CIDP-diagnosen og anvendes som prognostisk biomarkør samt hjælp i valget af den mest effektive behandling til denne subpopulation af patienter med CIDP.

TABEL 2

Nye antistoffer fundet hos patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati og deres kliniske karakteristika.

Antistof	Reference	Positive		Isotype	Kliniske karakteristika	
		n/N	%			
Anti-NF155	[10]	5/119		IgG4	Yngre debutalder (22-67 år) Kraftnedsættelse med distal dominans Sensorisk og cerebellar ataksi Intentions- og postural tremor Spinalproteinniveau forhøjet oftere/signifikant mere sammenlignet med seronegative Distal motorisk latens og F-bølgelagens forlænget oftere/signifikant mere sammenlignet med seronegative Demyelinisering i CNS Signifikant flere er IVIG-resistente	
	[11]	0/16				
	[4]	2/53				
		og				
		2/8 ^a				
	[5]	9/50				
	[6]	38/533				
	[12]	1/26				
	[9]	15/191				
	[13]	9/131				
	[8]	3/55				
	[19]	3/44				
	[18]	4/40				
[7]	9/246					
Subtotal		100/1.512	6,6			
Anti-CNTN1	[16]	2/46		IgG3: akut IgG4: kronisk	Ældre debutalder (60-77 år) Subakut/akut debut Hurtig progression af motoriske symptomer proksimalt og distalt Sensorisk ataksi Spinalproteinniveau forhøjet oftere/mere sammenlignet med seronegative Distal motorisk latens og F-bølgelagens forlænget oftere/signifikant mere sammenlignet med seronegative Tegn på akut denervation Størstedelen er IVIG-resistente	
	[15]	13/533				
	[14]	4/53				
	[19]	3/44				
	[7]	2/246				
	[13]	1/131				
Subtotal		25/1.053	2,6			
Anti-Caspr1	[17]	1/35		IgG4	Subakut debut Hurtig progression af motoriske symptomer Forhøjet spinalproteinniveau Tegn på akut denervation Stærke neuropatiske smerter IVIG- og steroidresistens	
	[7]	2/46				
Subtotal		3/81	3,7			
Anti-186	[10]	0/119		IgG4	Klinisk billede som patienter med anti-NF-155, fraset tremor og IVIG-resistens	
	[4]	0/53				
	[5]	0/50				
	[6]	0/533				
	[19]	0/44				
	[7]	5/246				
	[18]	1/40				
Subtotal		6/1.085	0,5			

Anti- = antistof mod ...; Caspr1 = contactin-associated protein 1; CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati; CNS = centralnervesystemet; CNTN = contactin; IVIG = intravenøst givet immunglobulin; NF = neurofascin.

a) Forekomst hos IVIG-resistente patienter med CIDP.

syndrom (GBS), men ikke hos patienter med multipel sklerose (MS) eller raske kontrolpersoner [6, 7]. Patienterne med CIDP var i alderen 22-67 år ved debut, havde invaliderende tremor, ataksi og dominerende kraftnedsættelse distalt [4]. Sammenlignet med hos patienter, som er seronegative, ses der hos patienter, som er seropositive, paraklinisk og elektrofysiologisk signifikant forhøjet spinalproteinniveau uden pleocytose samt nedsat sensorisk ledningshastighed og mar-

kant forlænget distal og F-bølgelagens i n. medianus og n. ulnaris [5] (Tabel 2), ligesom der er fundet en korrelation mellem antistoftiter og sværhedsgraden af de kliniske symptomer [8]. Derudover responderer patienter med CIDP med anti-NF155 signifikant dårligere på IVIG-behandling end seronegative patienter [6, 9], og i lighed hermed har man ved screening af IVIG-resistente patienter påvist en hyppighed af NF155 på 25% i denne subgruppe [4].

Selvom anti-NF155-IgG4 er den dominante immunoglobulinisotype, er der hos flere patienter fundet andre isotyper. Disse andre isotyper findes i reglen sammen med IgG4 dog i mindre titer end IgG4 [4, 10]. I et enkelt studie har man dog fundet anti-NF155-IgM hos fire af 99 patienter med CIDP og en patient, som havde GBS, men ikke samtidig havde anti-NF155-IgG4. Disse patienter havde et lignende klinisk billede som patienter, som havde CIDP med anti-NF155-IgG4, dog med mindre tremor og med forekomst af neuropatiske smerter. Endvidere havde patienterne et bedre klinisk respons på IVIG, end de IgG4-seropositive patienter havde [20].

NF155 findes også i centralnervesystemet (CNS), og to studier har vist, at signifikant flere af patienter, som var NF155-seropositive, også havde demyeliniserende læsioner i cerebrum [6]. Anti-NF155 er således påvist hos 46-86% af patienterne med kombineret central og perifer demyelinisering (CCPD) [11, 21]. I to mindre studier med hhv. 16 og fem patienter, som havde CCPD, havde ingen af patienterne dog anti-NF155 [12, 22]. De fleste patienter med CCPD opfylder kriterierne for både CIDP og MS, og demyelinisering af CNS og det perifere nervesystem kan ske samtidigt eller være tidsmæssigt forskudt. Der er ingen konsensus om den kliniske definition af CCPD eller om, hvorvidt dette er en enkelt sygdoms enhed eller blot tilstedeværelse af MS og CIDP samtidigt [11]. Dette vanskeliggør sammenligning af studierne.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati med anti-contactin 1

Antistoffer mod contactin 1 (anti-CNTN1) er udelukkende fundet hos 0,8-7,5% af de patienter, som havde CIDP [13, 14]. Disse patienter var i alderen 60-77 år og havde hurtig progression af motoriske symptomer og sensorisk ataksi [15, 16]. Nogle patienter kunne have tremor, om end mindre hyppigt, end patienterne med anti-NF155 havde [14]. Elektrofysiologisk fandt man svært forlænget distal motorisk latens og F-bølge latens, nedsat motorisk ledningshastighed samt tegn på aksonal skade tidligt i sygdomsforløbet [19] (Tabel 2). Størstedelen af disse patienter responderede ikke på IVIG-behandling [6]. Patienterne med anti-CNTN1 kan fejldiagnosticeres som havende GBS pga. den subakutte debut, men i det videre kliniske forløb med remission efterfulgt af progression vil de kunne reklassificeres korrekt [14, 16]. Anti-CNTN1 synes således at være en mulig biomarkør til brug ved differentiering mellem akut debut af CIDP og GBS.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati med andre antistoffer

Ud over anti-NF155 og anti-CNTN1 er der hos få patienter med CIDP fundet IgG4-antistoffer mod det

paranodale protein *contactin-associated protein 1* (anti-Caspr1) og det nodale protein neurofascin 186 (NF186) [7, 17, 18]. I en kohorte på 35 patienter med CIDP og 22 patienter med GBS fandt *Doppler et al* to patienter med anti-Caspr1. Den ene patient havde CIDP, mens den anden havde GBS. Patienten med CIDP havde subakut debut med hurtig progression af motoriske symptomer. Det mest fremtrædende symptom var stærke neuropatiske smerter, der krævede behandling med højdosisopioid og pregabalin. IVIG og methylprednisolon var ineffektive i behandling af de motoriske symptomer, mens TPE virkede stabiliserende. Patienten blev succesfuldt behandlet med rituximab [17].

IgG4-antistoffer mod NF186 (anti-NF186) er fundet hos i alt seks patienter med CIDP og to patienter med GBS [7, 10, 18]. Patienterne, som havde CIDP, lignede klinisk patienterne med anti-NF155, dog uden tremor, og de fleste responderede på IVIG-behandling [7].

AUTOANTISTOFFERNES PATOGENETISKE EGENSKABER

De præcise patogenetiske antigener er hos de fleste patienter med CIDP stadig ukendt, men fundet af antistoffer mod specifikke antigener hos subgrupper af patienter med CIDP er et signifikant fremskridt i forståelsen af sygdommen.

Der er to fremherskende teorier om, hvordan antistofferne kan krydse blod-nerve-barrieren (BNB) og få kontakt med nervefibrene. I én teori menes antistofferne at få adgang til nerverne vha. et T-cellemediert cytokinrespons med læsion af BNB [23]. Denne teori bygger på det faktum, at patienter, som har CIDP med antistoffer, på MR-skanning ses at have hypertrofi og kontrastopladning af cervikale og lumbosakrale nerve-rødder som tegn på inflammation og nedbrydning af BNB [5, 24]. En anden teori er, at antistoffer kan krydse BNB i de fysiologisk permeable områder (spinalgangliet, nerverødderne og de motoriske endeplader) [24].

I en patologisk undersøgelse af n. suralis-biopsier fra patienter, som havde CIDP med anti-NF155 og anti-CNTN1, har man ikke påvist klassiske tegn på demyelinisering og infiltration af inflammatoriske celler, som det ses hos seronegative, men i stedet ses løsrivelse af myelin fra akson (aksoglial løsrivelse) paranodalt, aksonal degeneration og forlængelse af den Ranvierske indsnævring [13].

På baggrund af dette, og idet IgG4-antistoffer ikke kan aktivere komplementsystemet eller binde til Fc-receptoren på immunceller [6], formodes anti-NF155 og anti-CNTN1 at blokere bindingen mellem Caspr1-CNTN1-komplekset og NF155, hvilket resulterer i aksoglial løsrivelse og et større periaksonalt spaltrum (**Figur 1**). Elektrofysiologisk er konsekvensen nedsat ledningshastighed, evt. med ledningsblok, og reduceret

excitabilitet [25, 26]. Et studie med en enkelt patient indikerede, at aksoglial løsrivelse hos patienter med anti-NF155 medfører en stigning af konduktansen fra nodus til internoden [8].

Da anti-NF186 også er af typen IgG4, menes disse antistoffer på tilsvarende måde at kunne blokere den aksogliale forbindelse nodalt [7].

Som beskrevet ovenfor findes antigenet for anti-NF155 også i CNS, i bl.a. cerebellum og formodes at være medvirkende til det kliniske billede med cerebellar ataksi og intentionstremor, som typisk ses hos patienter med anti-NF155 [4, 6]. En lignende patogenese menes også at kunne forklare tremor hos en subpopulation af patienter med CNTN1 [14].

Behandling af patienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropat med antistoffer

Den evidensbaserede behandling af CIDP består i IVIG/SCIG, steroid eller TPE [27]. I Danmark er førstevalgsbehandling IVIG/SCIG grundet et generelt godt klinisk respons og høj tolerabilitet [28]. TPE og steroid benyttes ved manglende respons på immunglobulin. Respons på behandlingen varierer fra patient til patient, og der er p.t. ingen markører, som kan guide valget af behandling.

Immunglobulin

De fleste patienter med CIDP med anti-NF155 og anti-CNTN1 responderer dårligere på IVIG, end seronegative patienter gør. Kun 20-33% af patienterne med anti-NF155 har god effekt af IVIG [6, 8], mens det hos seronegative patienter er 59-91%, som har god effekt [6, 9]. For patienter med anti-CNTN1 ligger responset på 40-66% [15, 16].

Det dårlige respons på IVIG kan formentlig forklares ud fra antistoffernes isotype, idet de påviste antistoffer (IgG4) som anført ikke aktiverer komplement eller binder til Fc-receptorer, en proces som hæmmes af IVIG. Denne hypotese støttes af et nyligt publiceret studie med fire patienter med anti-CNTN1. Her var responset på IVIG begrænset til den akutte fase. To af patienterne fik påvist IgG3-anti-CNTN1 ved debut (hvilket kan aktivere komplementsystemet og binde til Fc-receptoren), mens de andre to fik påvist IgG4-anti-CNTN1 i den kroniske fase. Et isotypeskift fra IgG3 (akut fase) til IgG4 (kronisk fase) kan således muligvis forklare det dårligere respons på IVIG i den kroniske fase [14].

Terapeutisk plasmaferese og kortikosteroid

TPE og steroid har gavnlig effekt hos både NF155- og CNTN1-seropositive patienter [9, 15]. *Miura et al* påviste endda, at signifikant flere patienter, som havde CIDP med anti-CNTN1, end seronegative patienter responderede på steroidbehandling [15]. TPE er ikke ideel som langtidsbehandling, men effektiv i den akutte

fase og kan være et alternativ hos patienter, hvor behandling med steroid eller IVIG er kontraindiceret.

Rituximab

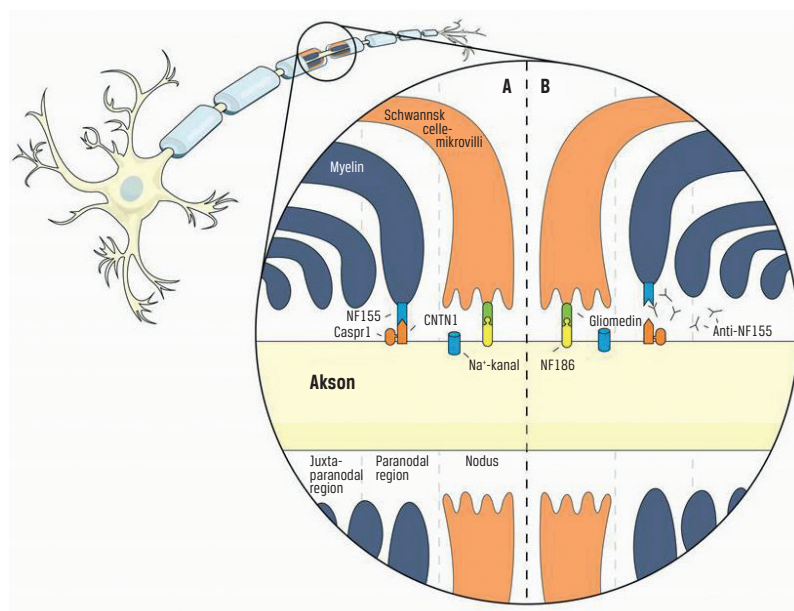
Anti-CD20-behandling med eksempelvis rituximab kan være et alternativ til IVIG- og steroidresistente patienter. I en caseserie fik tre patienter (to med anti-NF155 og en med anti-CNTN1) tilbudt rituximab. Man fandt faldende antistoftiter samtidig med klinisk bedring. Effekten persisterede i op til et år efter behandling hos to af patienterne, og en af disse behøvede ikke længere nogen anden behandling [29]. Der er også rapporteret om enkelte tilfælde, hvor patienter med anti-CNTN1 eller anti-NF155 blev succesfuldt behandlet med rituximab, efter at andre behandlingsmuligheder var udtømte [8, 14, 18]. Trods sparsom evidens bør rituximab overvejes til seropositive patienter med insufficient respons på vanlig terapi (Figur 2).

Monitorering af behandlingen

Som anført synes der hos seropositive patienter at være korrelation mellem antistoftiter og klinisk respons. Denne korrelation er også fundet hos patienter, som er

FIGUR 1

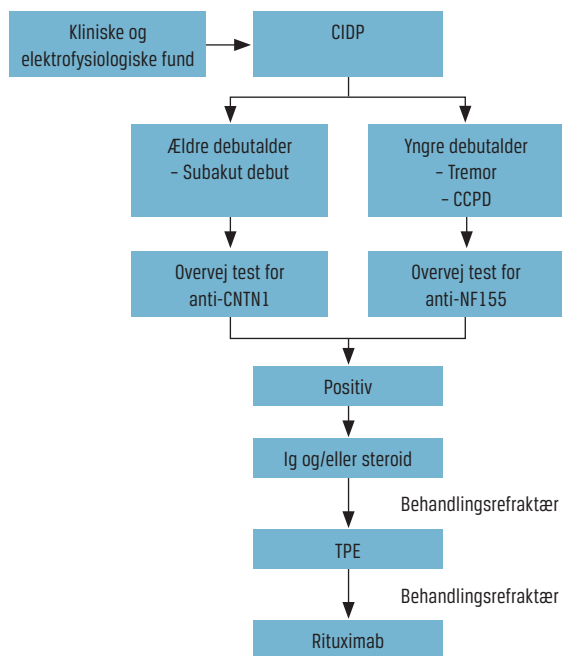
Patogenesen for patienter med CIDP med antistoffer mod NF155 og CNTN1. Det myeliniserede akson kan inddeles i fire segmenter: den Ranvierske indsnævring eller nodus, paranodalsegmentet, juxtaparanodalsegmentet og internoden. **A.** Rask person. I det paranodale segment dannes en tæt kontakt mellem myelin og akson vha. de to proteiner NF155 og CNTN1. CNTN1 er desuden bundet til proteinet Caspr i aksollema. **B.** Patient med CIDP og IgG4-antistoffer mod NF155 (anti-NF155). Anti-NF155 blokerer bindingen mellem CNTN1 og NF155. Konsekvensen er øget afstand mellem myelin og akson (aksoglial løsrivelse) og reduceret nerveledningshastighed. For patienter med antistoffer mod CNTN1 formodes patogenesen at være den samme.



Caspr1 = *contactin-associated protein 1*; CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati; CNTN1 = *contactin 1*; Ig = immunglobulin; NF155 = neurofascin 155.


FIGUR 2

Forslag til udrednings- og behandlingsalgoritme ved CIDP med anti-NF155 eller anti-CNTN1. Overvej at teste for anti-CNTN1 og anti-NF155 hos patienter, som har nydiagnosticeret CIDP og nogle af de kliniske karakteristika, som er associeret med disse antistoffer. Ig eller steroid kan forsøges først. TPE er et alternativ ved kontraindikation for Ig og steroid. Hvis ikke der ses fald i antistoftiteren samtidig med klinisk bedring, bør man overveje at skifte til rituximab.



anti-CNTN1 = antistoffer mod CNTN1; anti-NF155 = antistoffer mod NF155; CCPD = kombineret central og perifer demyelinisering; CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati; CNTN1 = contactin 1; Ig = immunoglobulin; NF155 = neurofascin 155; TPE = terapeutisk plasmaferese

blevet behandlet med steroid. Her medførte aftrapning en stigning i antistoftiter og forværring af kliniske og elektrofysiologiske parametre [30]. Antistoftiteren formodes derfor at kunne anvendes til monitorering af, om patienter responderer på en given behandling.

KONKLUSION

Anti-NF155 og anti-CNTN1-IgG4 er de hyppigste nye antistoffer, som er identificeret hos en subgruppe af patienter, som har CIDP med særlige sygdomskarakteristika. De findes hos 5-10% af patienter med CIDP og forekommer hyppigere hos behandlingsresistente patienter end hos patienter, som responderer på behandlingen, og understøtter, at patogenesen for CIDP er heterogen. Det må overvejes, om man ved andre antistoffer kan definere andre subgrupper, som samlet set kunne udgøre en større andel end hidtil kendt af alle patienter med CIDP.

Rutinemæssig analyse for anti-NF155 og anti-CNTN1 bør overvejes hos patienter med de kliniske

CIDP-karakteristika (Tabel 2), da det, udover at støtte CIDP-diagnosen, kan bidrage som prognostisk markør. Desuden kan måling af disse antistoffer guide valget af behandling, således at risikoen for forsinket påbegyndelse af målrettet behandling (Figur 2) og udvikling af irreversible skader mindskes.

Lignende studier, hvor man ser på forekomsten af disse antistoffer hos danske patienter med CIDP samt deres relation til kliniske karakteristika, er nødvendige for at afgøre vigtigheden af disse antistoffer hos danske patienter.

SUMMARY

Abdullahi Mohamed, Thomas Krøigård, Thomas Agerbo Gaist, Lars Kjøbsted Mørkvarlsen, Søren Sindrup, Henning Andersen & Morten Blaabjerg:

Antibodies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Ugeskr Læger 2018;180:Vo8180526

Recent studies have identified specific immunoglobulin (Ig) G4 antibodies against the paranodal proteins neurofascin 155 and contactin 1 in subgroups of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). These patients present with distinct clinical phenotypes and poor response to first-line therapy with intravenous Ig. Detection of these antibodies in patients with CIDP has diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. This review summarises the current knowledge on clinical characteristics, pathogenesis and treatment of these patients.

KORRESPONDANCE: Abdullahi Ahmed Mohamed.

E-mail: Abdullahi.Ahmed.Mohamed@rsyd.dk

ANTAGET: 27. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. december 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Lundbeckfonden og Dansk Neurologisk Selskab takkes for finansiering af Abdullahi Ahmed Mohameds forskningsår.

LITTERATUR

- Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014;21:28-33.
- Rajabally YA, Simpson BS, Beri S et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009;39:423-8.
- van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P 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. *Eur J Neurol* 2010;17:356-63.
- Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-86.
- Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:960-71.
- Devaux J, Yumako M, Yumako F et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:800-7.
- Delmont E, Manso C, Querol L et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017;140:1851-8.
- Garg N, Park SB, Yiannikas C et al. Neurofascin-155 IgG4 neuropathy: pathophysiological insights, spectrum of clinical severity and response to treatment. *Muscle Nerve* 2017;57:848-51.
- Kadoya M, Kaida K, Koike H et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy:

- clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol* 2016;301:16-22.
10. Man JK, Malotka J, Kawakami N et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012;79:2241-8.
 11. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-22.
 12. Cortese A, Devaux JJ, Zardini E et al. Neurofascin-155 as a putative antigen in combined central and peripheral demyelination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e238.
 13. Koike H, Kadoya M, Kaida KI et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:465-73.
 14. Doppler K, Appeltshauer L, Wilhelmi K et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:720-8.
 15. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain* 2015;138:1484-91.
 16. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013;73:370-80.
 17. Doppler K, Appeltshauer L, Villmann C et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 2016;139:2617-30.
 18. Burnor E, Yang L, Zhou H et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology* 2018;90:e31-e38.
 19. Mathey EK, Garg N, Park SB et al. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2017;309:41-6.
 20. Doppler K, Stengel H, Appeltshauer L et al. Neurofascin-155 IgM autoantibodies in patients with inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1128.
 21. Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:29-36.
 22. Vural A, Göçmen R, Kurne AT et al. Fulminant central plus peripheral nervous system demyelination without antibodies to neurofascin. *Can J Neurol Sci* 2015;43:149-56.
 23. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:973-85.
 24. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:208-12.
 25. Boyle MET, Berglund EO, Murai KK et al. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron* 2001;30:385-97.
 26. Pillai AM, Thaxton C, Pribisko AL et al. Spatiotemporal ablation of myelinating glia-specific neurofascin (NfascNF155) in mice reveals gradual loss of paranodal axoglial junctions and concomitant disorganization of axonal domains. *J Neurosci Res* 2009;87:1773-93.
 27. Oaklander AL, Lunn MPT, Hughes RA et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010369.
 28. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1331-6.
 29. Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015;2:e149.
 30. Fujita A, Ogata H, Yamasaki R et al. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinico-electrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2018;384:107-12.