

Tinjauan Kepustakaan

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy:

Konsep Terkini dalam Patofisiologi

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Current Concept of Pathophysiology

Macho Marcello¹, Indra Sari Kusuma Harahap¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada / KSM Saraf RS Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Macho Marcello; machomarcello25@gmail.com

Hak Cipta © 2025 Macho Marcello dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) is an autoimmune disorder characterized by progressive or relapsing symmetric proximal and distal weakness and sensory deficits lasting over 8 weeks. Its pathophysiology is complex and heterogeneous, involving both cellular immunity (T-cell and macrophage infiltration across the blood-nerve barrier, causing demyelination via cytokines and phagocytosis) and humoral immunity, including complement activation. While macrophage-induced demyelination is a key feature, the specific autoantibody triggers are not fully identified. The 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) guidelines classify CIDP into typical and variant forms, which exhibit different patterns of demyelination reflecting a variable dominance of cellular versus humoral immune responses. Recent research highlights autoantibodies against nodal/paranodal proteins (e.g., neurofascin-155, contactin-1). Patients with these antibodies often have distinct clinical phenotypes and a partial response to intravenous immunoglobulin (IVIg), leading to their reclassification in the guidelines as separate "autoimmune nodopathies." This refined understanding of CIDP's diverse immunopathogenesis is crucial for developing more specific diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: CIDP, demyelination, immunopathogenesis, EFNS/PNS diagnostic criteria, autoimmune nodopathy

ABSTRAK

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) adalah gangguan autoimun yang ditandai dengan kelemahan simetris proksimal dan distal serta defisit sensorik yang progresif atau kambuhan selama lebih dari 8 minggu. Patofisiologinya kompleks dan heterogen, melibatkan imunitas seluler (infiltrasi sel T dan makrofag yang melintasi sawar darah saraf, menyebabkan demielinasi melalui sitokin dan fagositosis) dan imunitas humoral, termasuk aktivasi komplemen. Meskipun demielinasi yang diinduksi makrofag adalah karakteristik utama, pemicu autoantibodi spesifik belum sepenuhnya teridentifikasi. Panduan European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) tahun 2021 mengklasifikasikan CIDP menjadi bentuk tipikal dan varian, yang menunjukkan pola demielinasi berbeda yang mencerminkan dominasi variabel dari respons imun seluler versus humoral. Penelitian terbaru menyoroti autoantibodi terhadap protein nodal/paranodal (contohnya, neurofascin-155, contactin-1). Pasien dengan antibodi ini sering memiliki fenotipe klinis yang berbeda dan respons parsial terhadap imunoglobulin intravena (IVIg), yang menyebabkan reklasifikasi mereka dalam panduan sebagai "nodopati autoimun" yang terpisah. Pemahaman yang lebih mendalam tentang imunopatogenesis CIDP yang beragam ini sangat penting untuk pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih spesifik.

Kata Kunci: CIDP, demielinasi, imunopatogenesis, kriteria diagnostik EFNS/PNS, nodopati autoimun

1. Pendahuluan

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) merupakan salah satu sub tipe penyakit tersering dari Chronic Acquired Demyelinating Polyneuropathy.^[1] Penyakit CIDP didefinisikan sebagai penyakit akibat proses autoimun yang ditandai dengan defisit motorik kelemahan simetris meliputi segmen proksimal dan distal serta gangguan sensorik yang terjadi progresif atau relapsing-remitting selama >8 minggu.^[2] Patofisiologi yang mendasari proses autoimun pada CIDP diduga melibatkan respons imunitas seluler

dan humoral.^[3] Sampai saat ini belum ada penanda diagnostik yang spesifik untuk penyakit CIDP. Penegakan diagnosis CIDP didasarkan pada kriteria diagnostik dari panduan European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) tahun 2021.^[4] Panduan EFNS/PNS membagi kriteria klinis menjadi CIDP tipikal dan varian CIDP. Hal ini didasarkan dari pola klinis keterlibatan defisit motorik dan/atau sensorik. Perbedaan kelainan klinis CIDP dan varian CIDP, sebagai contoh pada CIDP tipikal dan multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), dikaitkan dengan perbedaan distribusi patofisiologi demielinasi yang mendasarinya.^[4]

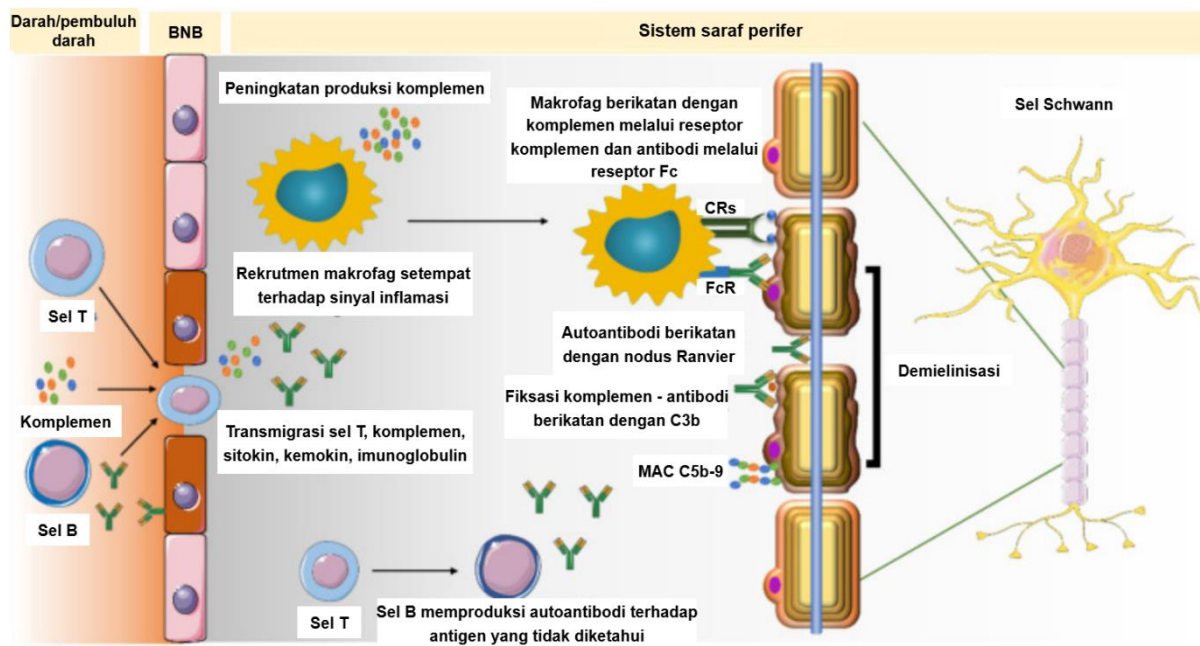
2. Pembahasan

Epidemiologi

Prevalensi penyakit CIDP dari hasil meta-analisis yang mencakup di Eropa, Jepang, Australia, dan Amerika mencapai 2,81 per 100.000 penduduk.^[5] Insidensi CIDP mencapai 0,2-1,6/100.000 penduduk per tahun. Penyakit CIDP lebih sering mengenai laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio sebesar 2:1.^[6] Semua kelompok usia dari anak-anak hingga dewasa dapat terkena penyakit CIDP, namun tersering pada usia 40-60 tahun.^[7] Studi kohort dari Malaysia (2009-2021) menunjukkan dari 26 pasien CIDP memiliki rata-rata usia saat awitan 49,5 tahun dengan laki-laki sebanyak 62%.^[8]

Patofisiologi

Mekanisme imunopatogenesis CIDP yang cukup kompleks melibatkan proses respons imunitas selular, humoral, dan aktivasi komplemen (Gambar 1).^[9] Patofisiologi utama berupa demielinasi pada nervus perifer dengan pola distribusi yang cukup bervariasi mengakibatkan perbedaan klinis CIDP tipikal dan varian CIDP. Proses demielinasi yang diakibatkan aktivasi makrofag merupakan ciri khas utama proses autoimun pada CIDP, namun penelitian terbaru mulai melihat peran autoantibodi pada antigen di daerah nodal dan paranodal seperti *neurofascin-155*, *neurofascin-186*, *contactin-1*, dan *contactin associated protein-1*.^[10]



Gambar 1. Patofisiologi kerusakan nervus perifer pada CIDP yang diperantarai respons imunitas selular, humoral dan aktivasi komplemen

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy; BNB: blood-nerve barrier (sawar darah saraf); FcR: reseptor *fragment crystallizable*; CRs: reseptor komplemen; MAC: *membrane attack complex* (Sumber: Querol dkk.⁹)

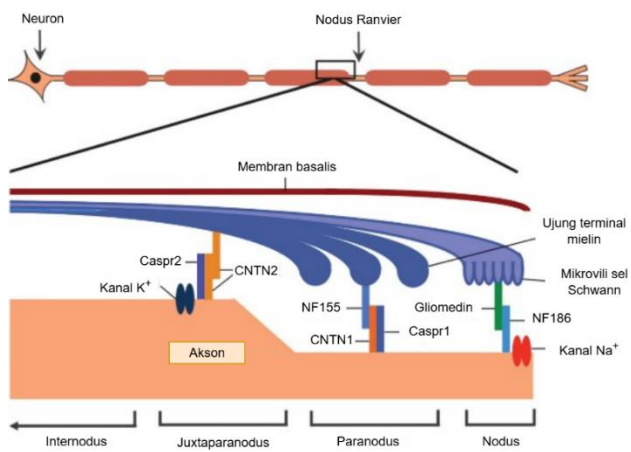
Keterlibatan respons imunitas selular pada CIDP ditandai adanya bukti aktivasi sel T, infiltrasi sel T teraktivasi melewati sawar darah saraf, dan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi.⁹ Sel T teraktivasi menempel di sel endotel dengan cara interaksi dengan molekul adhesi. Sel T ini melewati sepanjang permukaan vasa yang kemudian migrasi menembus sawar darah saraf.^[11] Sitokin proinflamasi yang disekresi setelah terjadi aktivasi sel T meliputi *interleukin* (IL)-2, *interferon-γ* (IFN γ) dan IL-17, serta kemokin meliputi *interferon gamma-induced protein* (IP)-10 dan *macrophage inflammatory protein 3β* (MIP3β). Peningkatan permeabilitas sawar darah saraf merupakan prekursor utama terjadinya inflamasi dan kerusakan saraf. Dalam kondisi fisiologis normal, sawar darah saraf menjaga homeostasis endoneurium dengan cara mencegah perpindahan faktor-faktor larut seperti protein serum dari aliran darah ke sistem nervus perifer.^[11] Proses infiltrasi makrofag dan sel T pada saraf perifer dan radiks saraf serta terjadinya demielinasi merupakan rangkaian penting respons imunitas selular yang terjadi dalam patogenesis CIDP. Faktor yang memicu fagositosis myelin oleh makrofag belum sepenuhnya diketahui. Adhesi sel T teraktivasi dan pelepasan sitokin proinflamasi mengakibatkan peningkatan permeabilitas sawar darah saraf, sehingga terjadi perpindahan makrofag dan faktor-faktor larut seperti antibodi, komplemen, serta *membrane attack complex* (MAC) C5b-9 melewati sawar darah saraf untuk menimbulkan kerusakan saraf.^[9] Antibodi dan komplemen yang masuk ke endoneurium ini dapat divisualisasi berupa penyangatan trunkus saraf atau pleksus pada pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI).^[11]

Demielinasi yang diakibatkan fagositosis makrofag ini tidak hanya terjadi pada CIDP tipikal, namun juga pada mayoritas varian CIDP antara lain MADSAM, *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy* (DADS), dan varian sensorik.^[10] Studi terhadap spesimen biopsi dari pasien CIDP menunjukkan adanya kerusakan lamella mielin oleh proses sitoplasmik makrofag.^[12] Kerusakan mielin ini utamanya diakibatkan oleh aktivasi antibodi yang mencetuskan aktivasi sistem komplemen. Studi terbaru menunjukkan fagositosis makrofag yang diperantarai aktivasi antibodi namun tanpa peranan aktivasi komplemen. Walaupun adanya proses penting aktivasi antibodi di sini, namun belum diketahui autoantibodi spesifik pemicu fagositosis makrofag yang menyebabkan demielinasi. Lokasi makrofag memulai proses fagositosis terjadi di sekitar nodus Ranvier dan sebagian lainnya di internodus.^[10]

Ditinjau dari pola distribusi demielinasi, terdapat perbedaan antara CIDP tipikal dan varian CIDP MADSAM. Pada CIDP tipikal demielinasi terutama terjadi di nervus terminal dan radiks saraf yang dapat dijelaskan oleh karena defisiensi sawar darah saraf pada kedua daerah tersebut.^[13] Sedangkan pada varian MADSAM, proses demielinasi terjadi di trunkus saraf yang didahului oleh kerusakan sawar darah saraf. Studi lain juga menunjukkan pada CIDP tipikal menunjukkan kecenderungan demielinasi di segmen saraf proksimal dan distal, sedangkan pada MADSAM demielinasi terjadi nyata pada segmen saraf di tengah.^[12] Demielinasi pada MADSAM dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan kecepatan hantar saraf berupa temuan multifokal blok konduksi dan abnormalitas demielinasi lainnya.^[13]

Temuan perbedaan distribusi demielinasi ini menunjukkan bahwa pada CIDP tipikal diperantarai predominan oleh sistem imunitas humoral, sedangkan pada MADSAM diperantarai predominan oleh sistem imunitas selular.^[12]

Keterlibatan respons imunitas humoral pada CIDP belum sepenuhnya diketahui. Mekanisme humoral CIDP diduga melibatkan deposisi autoantibodi spesifik terhadap antigen di nervus perifer melalui ikatan antara reseptor *fragment crystallizable* (FcR) dan reseptor komplemen (CRs) dengan makrofag.^[14] Respons terhadap terapi plasmaforesis juga mengindikasikan adanya peranan penting faktor humoral dalam patogenesis CIDP.^[11] Pada panduan diagnosis dan tatalaksana CIDP tahun 2021 dari *European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* (EAN/PNS), nodopati autoimun berdiri sebagai penyakit tersendiri terpisah dari CIDP.^[4] Antibodi terhadap antigen di nodus Ranvier meliputi nodal dan paranodal seperti *contactin-1* (CNTN1), *neurofascin-155* (NF155), *contactin-associated protein 1* (Caspr1), dan *neurofascin-140/186* (NF140/186) teridentifikasi pada sebagian kecil pasien yang memenuhi kriteria diagnosis CIDP EFNS/PNS 2010 (Gambar 2).^[15] Antibodi terhadap antigen tersebut termasuk ke dalam kelas imunoglobulin G4 (IgG4), G3 (IgG3), atau G1 (IgG1).^[16] Pasien dengan antibodi ini memiliki karakteristik klinis spesifik yang berbeda dan respons parsial terhadap imunoterapi khususnya *Intravenous Immunoglobulin* (IVIg). Antibodi NF155 dijumpai pada 1-21%, CNTN1 0,7-8%, NF140/186 2-5%, dan Caspr1 0,2-3% pada pasien CIDP.^[12] Pasien CIDP dengan antibodi NF155 memiliki onset usia lebih muda, perjalanan klinis subakut atau kronis, kelemahan distal, ataksia, tremor, dan berespons parsial terhadap IVIg. Pasien dengan antibodi CNTN1 memiliki onset akut atau subakut, ataksia atau defisit motorik, dan berespons parsial terhadap IVIg. Pasien dengan antibodi Caspr1 memiliki onset neuropati akut atau subakut, ataksia, nyeri neuropatik, keterlibatan nervus kranial, dan berespons parsial terhadap IVIg. Pasien dengan antibodi NF140/186 memiliki fenotipe klinis yang lebih berat. Nodopati autoimun tidak dimasukkan dalam varian CIDP oleh karena karakteristik klinis yang berbeda, tidak ada inflamasi dan demielinasi akibat fagositosis makrofag yang jelas, dan berespons parsial terhadap terapi CIDP khususnya IVIg.^[17]



Gambar 2. Patofisiologi pada sebagian kecil pasien CIDP yang memenuhi kriteria EFNS/PNS 2010 dengan keterlibatan antibodi terhadap antigen di nodus Ranvier meliputi nodal dan paranodal seperti *contactin-1* (CNTN1), *neurofascin-155* (NF155), *contactin-associated protein 1* (Caspr1), dan *neurofascin-186* (NF186) [Sumber: Koike dkk.^[17]

Studi mengenai autoantibodi CIDP membandingkan profil imunologis pasien CIDP yang memiliki antibodi IgG4 anti-NF155 (CIDP NF155⁺) dengan pasien tanpa antibodi IgG4 anti-NF155 (CIDP NF155⁻). Demielinasi akibat fagositosis makrofag tidak ditemukan pada CIDP NF155⁺.^[17] Pada CIDP NF155⁺ penurunan sitokin proinflamasi IL-1 β sejalan dengan tidak adanya proses

demielinasi yang terjadi. Limfosit T *helper2* (Th2) dan sitokin IL-13 menurunkan IL-1 β . Hal ini menunjukkan peranan penting Th2 dalam menginduksi autoantibodi IgG4 melalui efeknya pada IL-4/IL-13/IL-10 dan inflamasi radiks spinalis atau menyebabkan penurunan IL-1 β dan fagositosis makrofag.^[10] Peningkatan limfosit Th2 umum ditemukan sebagai karakteristik CIDP IgG4 NF155⁺, sedangkan limfosit Th1 meningkat pada CIDP tanpa memperhatikan ada atau tidaknya antibodi anti-NF155. Antibodi IgG4 memiliki karakteristik tidak mampu mengaktivasi jalur komplemen atau membentuk kompleks imun. Hal ini menjelaskan mengapa pada nodopati autoimun hanya berespons parsial atau bahkan tidak berespons terhadap terapi IVIg.^[18]

Bukti adanya keterlibatan aktivasi komplemen didukung adanya deposisi komplemen di biopsi nervus suralis pada pasien CIDP.^[14] Deposisi komplemen C3d sebagai bagian dari kompleks imun pada selubung mielin menunjukkan peran sistem komplemen dalam terjadinya kerusakan nervus perifer. Studi menunjukkan gambaran imunohistokimia dijumpai adanya infiltrasi makrofag beserta sel CD68 pada setiap fasikulus saraf.^[19] Distribusi deposisi komplemen terjadi di internodus yang melingkupi mayoritas panjang serabut saraf bermielin. Temuan ini menunjukkan peranan sitotoksitas akibat aktivasi komplemen pada patogenesis CIDP.

3. Kesimpulan

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy* (CIDP) merupakan penyakit neuropati autoimun kronis yang kompleks dengan prevalensi global 2,81 per 100.000 penduduk, lebih sering menyerang laki-laki usia 40-60 tahun. Patofisiologinya melibatkan interaksi dinamis antara respons imunitas seluler (aktivasi sel T, infiltrasi makrofag, pelepasan sitokin proinflamasi) dan humoral (autoantibodi, aktivasi komplemen) yang menyebabkan kerusakan sawar darah saraf dan demielinasi. Perbedaan pola distribusi demielinasi (pada radiks saraf dan nervus terminal di CIDP tipikal versus trunkus saraf di varian MADSAM) menjelaskan variasi manifestasi klinis, di mana CIDP tipikal didominasi mekanisme humoral sedangkan MADSAM oleh imunitas seluler. Penemuan autoantibodi terhadap antigen nodal/paranodal (seperti NF155, CNTN1) pada subkelompok pasien yang memiliki karakteristik klinis dan respons terapi yang khas (seperti respons parsial terhadap IVIg) semakin mempertegas heterogenitas penyakit ini. Dengan demikian, CIDP bukanlah entitas penyakit tunggal, melainkan sekelompok gangguan dengan mekanisme imunopatogenesis yang bervariasi yang mendasari perbedaan fenotipe klinis dan respons terhadap pengobatan.

4. Daftar Pustaka

- [1] Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):435-446.
- [2] De Lorenzo A, Liberatore G, Doneddu PE, Manganelli F, Cocito D, Briani C, dkk. Impact of 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society diagnostic criteria on diagnosis and therapy of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy variants. *Eur J Neurol*. 2024;31(4):e16190.
- [3] Caballero-Ávila M, Martín-Aguilar L, Collet-Vidiella R, Querol L, Pascual-Goñi E. A pathophysiological and mechanistic review of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy therapy. *Front Immunol*. 2025;16:1575464.
- [4] Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, dkk. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3556-3583.
- [5] Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):161-172.

- [6] Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):981-987.
- [7] Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, dkk. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. *Neurology*. 2024;102(6):e209130.
- [8] Tan CY, Goh KJ, Oh AW, Devaux J, Shahrizaila N. Autoantibody profile in a Malaysian cohort of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2022;32(3):255-262.
- [9] Querol LA, Hartung HP, Lewis RA, van Doorn PA, Hammond TR, Atassi N, dkk. The Role of the Complement System in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Implications for Complement-Targeted Therapies. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2022;19(3):864-873.
- [10] Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol Ther*. 2020;9(2):213-227.
- [11] Mathey EK, Park SB, Hughes RA, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, dkk. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):973-985.
- [12] Dziadkowiak E, Waliszewska-Prośół M, Nowakowska-Kotas M, Budrewicz S, Koszewicz Z, Koszewicz M. Pathophysiology of the Different Clinical Phenotypes of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):179.
- [13] Kuwabara S, Misawa S. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:333-343.
- [14] Querol L, Lleixà C. Novel Immunological and Therapeutic Insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2021;18(4):2222-2235.
- [15] Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Comblath DR, Hahn A, Illa I, dkk. 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 - first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-363.
- [16] Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, dkk. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain J Neurol*. 2017;140(7):1851-1858.
- [17] Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, dkk. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology*. 2018;91(23):1051-1060.
- [18] Dalakas MC. IgG4-Mediated Neurologic Autoimmunities: Understanding the Pathogenicity of IgG4, Ineffectiveness of IVIg, and Long-Lasting Benefits of Anti-B Cell Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022;9(1):e11116.
- [19] Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, dkk. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci*. 2020;408:116509.