

1. Diabetisk Neuropati

[Simin Mohseni, Institutionen för Klinisk och Experimentell Medicin- Cellbiolog, Linköpings Universitet](#)

Diabetisk neuropati (DN) är den mest prevalenta metabola neuropatin. DN är känd för att kunna förekomma i olika kliniska fenotyper. Histologiska studier av perifer nerv vid DN visar en heterogen bild med en blandning av mikroangiopati, Schwann cell degeneration (som leder till demyelinisering), axonal påverkan (kromatolys av cellkroppen) samt nodal/paranodal ödem. Övriga faktorer som tros spela roll i patogenes av DN är stöd neurofilamentstruktur i perifera axon, ineffektiv axonal transport samt mitokondriell dysfunktion i Schwannska celler.

De metabola störningarna i perifer nerv ansvariga för DN har också studerats och lett till ett antal mekanistiska hypoteser för uppkomst av DN. Hyperglykemi anses aktivera Polyol pathway, AGE och Hexoaminas pathway, vilket i sin tur aktiverar ROS. Detta leder till celledöd genom oxidativ stress. Dessutom leder bindning av AGE prekursorer till myelin och axon i sig till segmentell demyelinisering resp. axonal degeneration. Ytterligare en faktor som kan bidra till uppkomst av DN (företrädesvis i motoriska nerver) är hypoglykemi. Som stöd för detta ser man tex ej påverkan på suralisnerven men väl den motoriska gastoknemiusnerven i den hypoglykemiska diabetes råttmodellen.

Behandlingsstudier med NGF och C-peptid kunnat reducera symtom såsom smärta vid DN, men tyvärr inte påverkat själva neuropatin.

Enligt en ny hypotes kan fenomenet autofagi vara relaterad till DN. Autophagosomer tillhör cellens egen städmekanism för att bli av med slagsprodukter i cytoplasman. Detta åstadkoms genom att autophagosomer omringa slagsprodukterna i cytoplasman och sedan fuserar med lysosomer som tar hand om nedbrytning av strukturen ifråga. Autofagi i perifer nerv vid insulin-beroende hypoglykemisk DN hos råttor har påvisats av Simin och kollegor. Det finns data som talar för att stimulering av autofagi kan ev skydda mot DN i djurmodeller (Wistas Ottawan råttor), men om autofagi är skyddande eller sjukdomsbefrämjande vid DN hos människor är fn oklart. Fortsatta studier avseende den exakta rollen av autofagi vid utveckling av human DN kan visa sig vara lovande ur terapeutiskt synvinkel, eftersom proteiner involverade i autofagi har redan identifierats och går att manipulera vb.

2. Anti-Hu associerad neurogen tarm psuedoobstruktion

[Henrik Hjortswang, Enhet för Gastroenterologi och Hepatologi, Linköpings Universitetssjukhus](#)

Fallpresentation: Man född 1972 med massiv hereditet för cancer på bägge föräldrars sida, debuterade 2005 med postpardonial bukdistension och smärta, därefter tillkomst av illam, kräkning och diarré. Tunntarmsmanometri visade bild som autonom neuropati. År 2006 laparotomiserades pat pga akut ileus. Perop sågs en förträngd distal ileum och sammanfallen colon ascendens. Detta ledde till att man så småningom resciserade distala ileum och colon ascendens. Trots op fortsatte symtomen, och det tillkom förstoppningstendens omväxlande med diarré som tillsammans med ständiga illam, ledde till viktminskning. PAD från op visade en gagnlionit + denervation av myenteriska tarmplexus.

Pat utreddes för tänkbara sekundära orsaker till intestinal pseudoobstruktion såsom kollagenos, endokrina störningar (tyroidea/paratyroidea) mm utan fynd. Övriga sekundära orsaker såsom Parkinsons sjukdom och inlagringssjukdomar som amyloidos var inte aktuella. Däremot visade sig att pat hade en förhöjd titer av serum anti-Hu antikroppar. Malignitetsutredning var dock ua.

Vid det läget var pat beroende av parenteral nutrition och opiater, efter att prokinetiska LM såsom prucalopride, erytromycin, octerotid och primperan hade visat sig vara överksamma. Han hade även fått ett PEG för att kunna tömma ut överskottsvätska från tunntarmen.

Pga misstanke om immunologiskt medierad autonom gastropati behandlades pat med iv + orala steroider och azatioprin, men tålde inte den sistnämnda. Steroidbeh ledde till förbättras aptit och något mindre förstoppning, men enbart marginellt. Under de kommande åren 2009-2012 testades

beh med Mabthera 1000mg x2, som minskade förstoppningen, men ökade buksmärtna istället. Därefter testades Cellcept och en serie behandlingar med IVIg utan effekt. Pat har även varit på 2nd opinion bedömningar med divergenta förslag, men efter senaste bedömning föreslås beh med cyklofosamid och plasmaferes.

De närvarande på mötet var eniga att fallet representerar anti-Hu associerad autonom gastropati med intestinal pseudoobstruktion som följd, men de flesta ansåg att det var för sent att behandla patienten immunologiskt eftersom han troligtvis är redan totaldenerverad i myenteriska intestinala plexus. Det diskuterades också huruvida en ny intestinal biopsi kunde vara motiverad för att ev visa ett kvarstående inslag av ganglionit för att i sin tur kunna motivera fortsatta försök med immunoterapi (plasmaferes).

3. Fallbeskrivning 1: [Snjolaug Arnardottir, Neurologiska kliniken Karolinska Univ. sjukhuset Solna](#)

Kvinna född 1995, adoptivbarn, haft tidig höftledslux + vagusställning av fötter samt kognitiv påv. Började gå först vid 2½ åå, men haft en progressiv parapares därefter och är sedan några år rullstolsbunden. I status noteras distal atrofi och svaghet i händer, men såväl prox + distalt i benen. ENMG visar en motorisk demyeliniserande polyneuropati, och MEP en central påv. DNA analys för SPG 3A, 7 och 11, CMT-2K/4A neg.

Gruppen föreslog att det rör sig om en SPG med neuropati, snarare än CMT med spasticitet. Det föreslogs att man går genom de kvarstående SPG mutationer som är förknippade med polyneuropati och kognitiv påverkan och därefter beställer kompletterande DNA analys.

4. Fallbeskrivning 2: [Oluf Andersen, Neurologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset](#)

Man född 1970 som insjuknade subakut hösten 2012 i nedsatt sensorik lat i vä fot. Två månader senare tillkom smärtor i vä pekfinger, Raynaud-lik fenomen och anhydros av pekfingret. Neurofys visade sänkt SNAP i dig III sin, men inga tecken till PNP eller multipla mononeuriter. Vaskulitscreening var neg. Ögonbedömning visade inga tecken till Sjögrens syndrom. Mars 2013 tillkom nedsatt sensorik radiallyt hö underarm. Bed med Prednisolon i dos 60mg/d och nedtrappning inleddes. Symtomen hade förbättrats månaden därpå, varvid Imurel lades till för att senare bytas ut mot Metotrexate. Framåt nov 2103 var pat helt återställd, förutom viss känselnedsättning i vä häl.

De närvarande diskuterade tänkbara diff diagnoser, såsom PNS mikrovaskulit och Mb Wartenberg.

5. Algoritm för utredning av axonala neuropatier

[Jonas Lind, Medicin/Neurologiska kliniken, Jönköpings Sjukhus](#)

Chronic Idiopatisk Axonal Polyneuropati (CIAP) utgör en relativ stor grupp (10-23%) av polyneuropatier som utreds inom primärvården och en ännu större andel av patienter som utreds på specialistmottagningar på sjukhus. Eftersom förekomst av CIAP ökar med stigande ålder, är det tidvis svårt att skilja CIAP från normalt åldrande i PNS.

CIAP patienter är en relativ homogen grupp som kännetecknas av en PNP som varat minst 3-6 mån efter debut, är rent axonal, eller blandad axonal + demyeliniserande och övervägande sensorsikt.

En systematisk utredning av polyneuropati som baseras på fenotypiska subtyper (baserad på debutsätt, progresshastighet, neurofysiologiska fynd) snarare än approachen: att ta alla prover på alla patienter lönar sig i längden och ger en bättre utdelning.

För diagnosen CIAP krävs en noga etiologisk utredning för att utesluta kända orsaker till axonal neuropati. Dessa tillstånd utgörs av associerade sjukdomar (diabetes, inflammatorisk bindvävssjukdom, hematologiska sjukdomar med M-komponent), nutritionell brist (B1, folat, B12), infektioner (HIV, lepra), hereditära orsaker (vanligaste axonala neuropatier är CMT2A2, och CMTX), samt toxiska orsaker. Anamnesen bör även penetreras för att identifiera pat med lösningsmedelsexponering (främst förekommer i fritiden), ogräsbekämpningsmedel, Lacknafta Även LM anamnesen bör penetreras avseende användning av ev cytostatika, , furadantin, izoniazid, metronidazol, cordaron...

Artiklar att läsa avseende utredningsalgoritm vid PNP är England et al., 2004, 2009, samt Mygland et al., 2007.

På senare tid förekommer det hypotes kring samband mellan metabola syndromet eller dess ingredienser nedsatt glukos tolerans, hypertoni, OSAS och hyperlipidemi och CIAP, vilket kan tala för mikroangiopati som en bidragande orsak till CIAP.

Jonas ppt presentation bifogas minnesanteckningarna för en mer detaljerad vy av föreläsningen.

6. Klassifikation av inflammatoriska myopati

Olof Danielsson, Reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Bohen & Peter kriterierna från 1975 (Reumatology 2010) legat som grund för myositdiagnostik i många år:

1. Symmetrisk proximal muskelsvaghet
2. Muskelbiopsi visar myosit: Inflammatoriska infiltrat i tvärstimmig muskulatur + tecken till degeneration/regeneration av muskelfibrer
3. Förhöjt CK
4. Typisk EMG bild
 - a) Common: myopathic potentials—low amplitude, short duration and polyphasic action potentials
 - b) Characteristic triad: (i) myopathic potentials; (ii) fibrillations, positive sharp waves, increased insertional activity; (iii) complex repetitive discharges
5. Vid dermatomyositis, förväntas typiskt utslag

PM: Definite: 1-4; Probable 3 av 4; Possible 2 av 4

DM: Definite: 5 plus 3 av 1-4; Probable: 5 plus 2 av 1-4; Possible 5 plus 1 av 1-4.

Huvudgrupper som kan identifieras med BP kriterier består av:

- Polymyositis (PM) som är en CD8+ T-cell medierad inflam sjuk i muskelvävnad
- Dermatomyositis (DM) som är en mikrovaskulopati i muskelvävnad

Begränsningar av Bohens kriterier (Hochberg et al., Reumatology 5th edition):

- Inflamm infiltrat sågs enbart hos 75% av de 135 patienter som hade muskelbiopsierats i studien
- Differentierade inte IBM från PM
- Inga säkra kriterier för att utesluta LGMD + inflam infiltrat från PM
- Prox svaghet vid 1:a besök sågs enbart hos 69%, men över tid utvecklade alla utom 2 av de 153 patienterna i studien klinisk muskelsvaghet
- EMG var helt ua hos 10% av de 153 patienter som ingick i Bohens studie 1975
- CK var helt ua hos 5% av 153 patienterna

På senare år har ett behov uppstått att omklassificera myositis kriterierna för att tex kunna inkludera fall med atypisk eller avsaknad av utslag vid DM, avsaknad av muskelsvaghet eller muskelsvaghet i enbart övre extremiteter vid PM, och IBM, samt för att kunna inkludera moderna antikroppsdiagnostik i klassificering av myositis subtyper. En av de modernare klassificeringarna heter Amato fr 1996.

Övriga kategorier som behöver inkluderas genom en modernare klassificering är:

- Inklusionskroppsmyositis (IBM) inflammatorisk +degenerativ sjukdom i muskelväv (Griggs-kriterier 1995)
- Amyotrofisk DM (hudpåv, men ej muskelpåv)
- Possible polymyositis sine dermatomyositis
- Icke-spec myositis
- Immunmedierad nekrotiserande myopati

- Jo-1 relaterad myosit associerad med interstitiell lungsjukdom

Dr. Danielsson redovisade resultat av en studie där man genom att retrospektivt omklassifera muskelbiopsier erhållna för en klinisk myosit diagnos, enligt modernare diagnoskriterier + att snitta biopsin ännu tunnare än förr:

Resultat: Hos 20% hade diagnosen myosit missats på 1:a biopsin jmf då man snittade tunnare
Fler fall av IBM kunde identifieras genom att använda en mer modern mikroskop + bättre färgning
Slutsats: Ökad sensitivitet för PM och IBM diagnostik med tunnare snittning.

7. Familjär Amyloid Polyneuropati (FAP) [Rayomand Press, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhus Huddinge](#)

Amyloidos definieras som ett sjukdomstillstånd där proteiner förlorar sin 3D struktur och fälls ut i olösliga beta-sheet fibriller.

Amyloidos kan vara fokal (tex isolerad hjärtpåv-kardiomyopati) eller systemisk, såsom AL eller FAP, och den kan vara hereditär, eller sporadisk. Primär amyloidos är en hematologiska sjukdom med ansamling av lätta kedjor, medan sekundär amyloidos ses vid systemiska inflammatoriska sjukdomar. Vissa amyloidoser är neuropatiska, medan vissa är inte.

1. Primär (Light Chain Amyloidos = AL)
 - Lätta kedjor $\lambda > \kappa$. Ses vid MGUS eller myelom
 - Vanligaste symtom: ödem, hepatomegali, purpura, orthostatism, [neuropati](#), CTS, makroglossi, kardiomyopati
2. Sekundär (Serum Amyloid A protein = AA)
 - SAA är en akutfas protein, förekommer vid systemiska inflam sjukdomar, maligniteter och kroniska infektioner
 - Påverkar njurar, lever, mjälte, men [ej neuropati](#)
3. Hereditär [Neuropatiska](#) och icke-neuropatiska former tex Transthyretin-related = ATTR),
4. Senil (ATTR- wild type) > 60 åå. Hjärtat, CTS, [ej neuropati](#)

Hereditära amyloidoser uppdelas enligt nedan:

1. TTR mutationer (neuropatisk FAP)
[FAP I] = Val30Met; [FAP II] = andra TTR mutationer
2. Apolipoprotein A-1 (APOA1) mutation [FAP III] (Iowa). 50 olika mutation, varav enbart Gly26Arg är neuropatisk. Vanligt med isolerad njurpåv, alt med hjärt, lever och PNS påv
3. Gelsolin mutation [FAP IV]
Ursprungligen fr Finland, men nu även resten av Skandinavien, Japan & USA
Cutis laxa, corneal dystrofi, multipel kranialnervpåv, sensorisk/autonom/motorisk PNP
4. β_2 -Microglobulin (B2M) mutation (visceral amyloidos). Autonom neuropati + GI påv

TTR FAP kännetecknas av:

Mutation i transthyretin genen (90 mutationer beskrivna) varav Val30Met är den vanligaste TTR mutationen. Hög prevalens i Portugal, Japan & Sverige.

Debuterar med neuropati. Debutålder i Sverige 50-80åå

Övriga organ: njure, GI, hjärta, öga, hud, leptomeninger

Leptomeningeal FAP: demens, EP, stroke-liknande episoder, ataxi, myelopati, dövhet, radikulopati och SAB

Neuropatin: Fintråd -> Grovtråd, sensorimotorisk, smärtsam, autonom

ENeG/EMG: SM axonal neuropati, men demyeliniserande inslag kan förekomma

Histologisk: Inlagring av amyloid i epineurial och endoneurial bindväv + kärlvägar

Diagnos: Bukfettbiopsi pos hos ca 80%. Mikroskopi kan ej skilja mellan TTR och AL, behöver göra immunhistokemi. Massspektrofotometri för mutant vs. wild type

Fallbeskrivning:

58-årig man remitterad till neurologen av privatpraktiserande neurolog med frågeställning CIDP.

Pat född i ett sydostasiatiskt land, men bosatt i Sverige. Pat mor hade avlidit vid 69åå efter några års progressiv muskelsvaghet (okänd diagnos).

Pat hade 1½ års anamnes på tilltagande känselnedsättning, smärtsamma stickningar och svaghet i benen och händerna. I benen fanns det även tecken till prox muskelsvaghet. ENMG hade visar en sensorimotorisk axonal och demyeliniserande neuropati + uttalad fintrådspåv. Pat hade inga autonoma symtom. LP visade en lätt barriärskada. Polyneuropati prover inkl blod/urin elfores + vaskulitpanel och HIV var neg.

Pat uppfyllde de kliniska kriterierna, samt 2 av 3 neurofysiologiska EFNS kriterier för CIDP, men svarade inte på iv steroider och IVIg.

Så småningom tillkom även svåra autonoma symtom såsom erektil dysfunktion + förstoppning. Buk, muskel och nervbiopsi visade sedermera inlagring av amyloid.

DNA analys visade ingen Val30Met mutation, men en ovanlig TTR mutation: "Ala117Ser", som är vanligare att se i Asien än i Europa.

Vidarutredning visade hypertrof kardiomyopati + ventrikulär arrytm.

Pat blev levertransplanterad efter en total delay på 1½ år efter 1:a remiss till neurologen! Under utredningstiden hann gångförmågan försämrats och vid transplantationstidpunkt var pat beroende av 2 kryckor för att gå inomhus.

Slutsatser av fallet:

Delay med FAP diagnos kan minimeras om man påminner sig själv att pat med FAP behöver inte ha familjeanamnes, eller komma från endemiska områden (Norrländ är endemiskt i Sverige). Dessutom kan det finnas inslag av demyelinisering vid FAP, vilket kan vilseleda. Ala117Ser TTR FAP kan ha ett relapsande-remitterande förlopp, vilket gör det ibland svårare att diffa mot CIDP.

Aktuella, och kommande sjukdomsmodifierande terapier vid FAP:

1) Lever transplantation. Indicerad om <70åå och ej signifikant kardiell påv. Främst vid Val30Met.

2) Tafamidis (Vindaqel®). Oral beh. Stabiliserar TTR tetrameren. Bromsar utveckling av neuropatin, enbart om den sätts in i tidigt sjukdomsstadium (innan behov av gånghjälpmedel). Mkt dyr (drygt 1 x 10⁶ kr/år).

3) Diflunisal. Äldre NSAID preparat. Tafamidis-liknande verkningsmekanism. Nyligen publicerad multicenterstudie visar effekt mot neuropatin vid Val30Met FAP. CAVE njurpåv, eller ulcus. Dosering 250mg x2 (licens beviljas fn inte av LMV då tafamidis fått indikationen FAP; överklagning pågår).

4) Genterapi med mRNA silencing teknik. Fas II-III studier pågår med antisens mRNA terapi (ISIS trial), samt small interfering mRNA (siRNA) metoderna. Bägge terapier är effektiva att sänka halten TTR i blod med ca 80%.

9. SNEMAs interna diskussion/planering:

Närvarande: Magnus Vrethem, Björn Lindvall, Snjolaug Arnardottir, Anna Rydelius, Istvan Ferencz, Sten Remahl, Johan Widenfalk, Dimitrios Avramidis, Hasan Balcin, Rayomand Press och Kristin Samuelsson

A) Omval av Rayomand Press till ordförande i ett år till.

B) På Håkan Askmarks förslag, byts styrelseledamot för Uppsala från Håkan till Ingela Nygren. Dr. Nygren har accepterat uppdraget. Håkan är en av de ursprungliga grundarna för Neuropatigruppen och ett mycket aktivt och drivande medlem i gruppen. SNEMA ser fram emot ett fortsatt aktivt samarbete med Håkan även fast han väljer att stiga ned från posten av styrelseledamot i gruppen.

C) Ny ansvarig person behövs för uppdatering av PNP och GBS info på siten Internetmedicin.se eftersom dr. Björn Rydberg avsagt sig uppdraget av ålderskäl. Dr. Magnus Vrethem valdes, och accepterade uppdraget att ta över detta ansvar.

D) Information om planerad uppdatering av det nationella CIDP konsensusdokumentet lämnades.

E) Ordförande föreslog att SNEMA arbetar för att forma ett nationellt vårdprogram för GBS. Detta kommer att diskuteras mailvägen med styrelseledamöterna efter mötet.

F] Information lämnades om nya möjligheter till genetisk screening för hereditära myopatier och neuropatier:

a) Hereditär myopati screen med MYOCap tekniken:

Nextgen sekvensering med Illumina HiSeq och en uppsättning av Nimblegen eller Agilent specialbeställda genspecifika exon prober för de 230 myopati-dystrofigenerna. Dubbelcheckning med Sanger-sekvensering alla patogena mutationsfynd. Gäller såväl LGMD + distala myopatier.

Kostnad: Ca 7000 SEK; Ansvarig: Bjarne Udd; Kontakt: bjarne.udd@netikka.fi

Skicka remissen till: University of Tampere

Neurogenetikka, Biokatu 10 (Finn-Medi 3, 4th floor)

Laboratory, Room 4-144

33520 Tampere

b) CMT screen

Helixomsekvensering, sedan filtrering för samtliga kända CMT gener (såväl demyliniserande och axonala). Metoden kan ej analysera deletioner och duplikationer varför analys för tex CMT-1a och HNPP bör göras innan man överväger CMT screen.

Kostnad: 10.000 SEK; Ansvariga: Magnus Nordenskjöld + Martin Paucar-Acre; Kontakt:

magnus.nordenskjold@ki.se

Skicka remissen till: Avdelning för Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

G] Register information

Information lämnades om status på nationella GBS registret som är en del av Neuroregistret (30-tal patienter inkluderade, främst i Stockholm), pågående arbete för CIDP och MMN registret som en del av Neuroregistret (ansvarig Rayomand Press, arbete planeras vara klart till sommaren), ALS registret (ansvarig Caroline Ingre, planeringsfas) samt Myopatiregistret (ansvarig Björn Lindvall uppmanar alla kollegor att registrera sina DNA-verifierade hereditära myopatier).

H] Ordförande informerade om SNF beslut om att anordna Den Svenska Neurologiveckan (SNV) våren 2015 i Umeå. SNV kommer fr.o.m år 2015 att ersätta vårmötet i dess nuvarande format. Huvudsyftet med SNV är att bidra till fortbildning av specialister, samt utbildning av ST- läkare. SNV schemat kommer att bestå av: Måndag (ST-utbildningsdagen med teaching courses, tisd + onsd med updates från de etablerade subspecialitetssällskapen (MS, Motorik, EP, Akutneurologi, Neuromuskulär och Huvudvärk); torsd fm åt strategiska frågor, medan resten av veckan ansvarar lokala arrangören för.

Beslutades att SNEMA lämnar förslag till SNF i samband med planerat telefonmöte den 23/4 om att vilja ansvara för en av update sessionerna (en halvdag).

De närvarande föreslog temat "Polyneuropati" med inriktning på inflam neuropatier, men detta kommer att diskuteras mailvägen med SNEMAs styrelseledamöter före den 23/4.

Medlem i SNV organisationskommitté för SNEMAs räkning behöver väljas. Detta kommer att diskuteras mailvägen med styrelseledamöter.

Nästa årsmöte planeras ske på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, onsdagen 2015-03-11.