

Polyneuropati

Vårdprogram

FÖR SLUTENVÅRD

Neurologiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset

Rayomand Press, överläkare

Senaste revision Dec 2023

Innehåll

	<u>sidan</u>
A. Medicinska aspekter	
Definition	3
Symtom	3
Uppdelning, etiologi och patogenes	4
Förlopp	7
Diagnostik	8
Utredningsplan	
a. På neurologisk klinik	10
b. Inom primärvården	17
Differentialdiagnostik	17
Specifik behandling	20
Symtomatisk behandling	21
B. Paramedicinska insatser och hjälpmedelsaspekter	24
C. Omhändertagandenivå och vårdorganisation	24

Polyneuropati

A. Medicinska aspekter

Definition

Polyneuropati innebär en rubbning i funktion av ett flertal perifera nervtrådar i kroppen. Dessa nervtrådar ligger i den del av nervsystemet som ligger utanför hjärnan och ryggmärgen, och omfattar även kranialnerverna III-XII. Beroende på den typ av polyneuropati som man har kan man få störning av funktion av motoriska-, sensoriska eller autonoma nervtrådar. Därmed är de vanligaste symtomen vid polyneuropati störning av känseln, muskelsvaghet i benen och armarna, balansstörning, och även störning av blodtrycksreglering, svettning, tarm- och urinblåsefunktion.

Symtom

Känselsymtom

De vanligaste symtomen vid polyneuropati är domningar och stickningar, ”sockerdricks-känsla” och stramhet i fötterna, underbenen och ibland i händerna. Man kan även uppleva känselnedsättning i fötterna, vilket upplevs som kuddkänsla under fötterna. Tidvis kan det även förekomma smärtor i fötter och underben och ibland även i fingrarna. Smärtorna brukar vara av ilande, brännande och svidande karaktär, men kan också vara molande. Känselstörningarna kan också uppträda i form av spontan värme- eller köldkänsla i fötterna utan samband med temperaturväxlingar i omgivningen. Överkänslighet för mekaniska stimuli såsom beröring, värme eller kyla, kan ge upphov till stimulirelaterad smärta (allodyni). Vid fintrådsneuropati, kan känselstörning även upplevas på ovanligare ställen, såsom munhålan eller hjässan. De olika känselsymtomen vid polyneuropati tilltar inte i samband med gång och är snarast värre då man vilar benen, som exempelvis på nätterna.

Motoriska symtom

Tidiga symtom kan utgöras av tilltagande muskelkramper. Varierande grad av muskelsvaghet noteras främst i fötter och underben samt ibland även i underarmar och händer. Svaghet i underbenen medför att man blir stapplig och snubblig i fötterna vid gång. Ibland blir svagheten mer omfattande i underbenen, vilket resulterar i utveckling av droppfot (oförmåga att lyfta upp framfoten). Svaghet i händerna leder till fumlighet varvid man lätt tappar saker ur händerna och upplever nedsatt finmotorik. Om muskelsvagheten även drabbar lårmuskler blir det svårt att resa sig upp från sittande och gå i trappor. Efter en tids sjukdom brukar man kunna se muskelatrofi i benen och händerna.

Balanssymtom

Påverkan på känselnerv i benen kan även orsaka ostadighetskänsla. Typiskt är att ostadighetskänslan förvärras av att blunda. Man kan därtill behöva gå bredbent för att hålla balansen (ataxi) och ta snedsteg vid gång.

Autonoma symtom

Påverkan på icke-viljestyrda nerver tillhörande det sympatiska- eller parasympatiska nervsystemet, kan leda till förstoppning, svårigheter med att kissa, yrsel och svimningskänsla vid uppresning, hjärtklappning pga hjärtrytmstörning, muntorrhet, samt riklig- eller nedsatt svettning förmåga.

Uppdelning av polyneuropati

Polyneuropatier kan delas upp enligt olika principer. Vid uppdelningen brukar man ta hänsyn till den kliniska symtombilden samt resultat av den neurofysiologiska undersökningen. Vid den kliniska uppdelningen behöver man ta hänsyn till följande:

- 1) Vilken del av perifera nervsystemet är engagerad enligt anamnes /statusfynden: Nervrot, plexus, enskilda perifera nerver eller en diffus utbredning? Spinala nerver, kranialnerver, både och?
- 2) Vad är tidsförloppet: Akut, subakut eller smygande debut. Kroniskt progressivt, eller relapserande-remitterande förlopp?
- 3) Vilka symtom dominerar enligt anamnes/statusfynd: Motoriska, sensoriska eller autonoma.
- 4) Vad är de neurofysiologiska fynden: Demyeliniserande, axonal eller en blandad neuropati? Påverkan på motoriska, sensoriska eller autonoma fibrer? Påverkan på grovkalibriga nervfibrer, eller på de tunna, kutana sensoriska fibrerna (C-fibrer)?

Uppdelning av polyneuropati enligt dessa kriterier leder till en lättare identifiering av de bakomliggande orsakerna till polyneuropatin; se Tabell 1 och även sektionen ”utredningsplan”.

Etiologi och patogenes

Ur etiologisk synvinkel delas polyneuropatier upp i de ärftliga och de förvärvade. De polyneuropatier vars etiologi inte går att identifiera benämnes idiopatiska.

Uppdelning av polyneuropatier:

I) Ärftliga polyneuropatier

- a) Mutationer av gener som ansvarar för bildande av perifer myelin eller axon (CMT mfl.).
- b) Ärftliga sjukdomar där polyneuropati ingår som delsymtom, t.ex:
 - i. Rubbningar av lipidmetabolism (leukodystrofier)
 - ii. Mitokondriella sjukdomar
 - iii. Ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv-amyloidos) = Skelleftesjukan
 - iv. Spinocerebellära ataxier (SCA) och cerebellär ataxi neuropati vestibulär areflexi syndromet (CANVAS)
 - v. Fragil-X associerad tremor och ataxi syndrom (FXTAS)

II) Förvärvade polyneuropatier

- | | | |
|-------------------------|-------------------|------------|
| a) Systemiska sjukdomar | b) Bristtillstånd | c) Toxiska |
| d) Infektioner | e) Immunopatier | |

III) *Idiopatiska polyneuropatier*

Ia) Ärftliga polyneuropatier orsakas av mutationer i myelin- eller axonkodande gener

Polyneuropati kan uppstå som resultat av en genskada, som orsakar en kvalitativ eller kvantitativ störning i uttryck av komponenter i perifert myelin och axon. Det som kännetecknar ärftliga polyneuropatier är att symtomen vanligen debuterar i tidiga åldrar (skolålder-tonåren), även fast vissa ärftliga polyneuropatier kan debutera upp till 75 år. Vidare, kan ärftliga polyneuropatier vara associerade med fotdeformiteter (som pes cavus och hammartår), skelettdeformiteter (som skolios), samt ibland även andra organmanifestationer såsom kardiell-, hörsel- och CNS-påverkan.

De ärftliga polyneuropatierna delas i sin tur upp i hereditär motorisk och sensorisk polyneuropati, även kallad Charcot Marie Tooth – (CMT); ärftlig tryckkänslig neuropati (HNPP) samt hereditär sensorisk och autonom neuropati (HSAN). CMT som är den vanligaste formen av hereditär neuropati, delas upp i demyeliniserande former (CMT1, CMT3= Dejerine-Sottas, CMT4 och CMT-X), samt axonala former (CMT-2, CMT5 och CMT6). Var och en av dessa CMT-typer, har i sin tur flera undergrupper. Polyneuropati kan också ses som ett delfenomen i autosomt dominant spinocerebellära ataxier, främst SCA 1,2,3 och 4, cerebellär ataxi neuropati vestibulär areflexi syndromet (CANVAS) samt Fragil-X associerad Tremor och Ataxi syndrom (FXTAS).

Vid CANVAS förekommer vanligen en sensorisk axonal neuropati alt. neuronopati som den dominerande symtom. Kronisk hosta är vanligt förekommande vid CANVAS.

Ib) Ärftliga polyneuropatier sekundärt till nedärvda metabola störningar

- i. Vid en rad inlagringssjukdomar orsakade av lysosomala eller peroxisomala defekter, ses polyneuropati som en av manifestationerna av den metabola rubbningen ifråga. Exempel på sådana sjukdomar är adrenomyeloneuropati, metakromatisk leukodystrofi, Refsums-, Fabrys-, Krabbe- och Tangiers sjukdom samt Abetalipoproteinemi. Polyneuropati kan också ingå i syntombilden vid mitokondriella sjukdomar såsom Friedreichs ataxi (FRA), Neuropati-Ataxi-Retinitis Pigmentosa (NARP) och mitokondriell neurogastrointestinal encefalomyopati (MNGIE).

II) Förvärvade polyneuropatier beror på att perifera nerver under livets gång har skadats sekundärt till andra sjukdomstillstånd i kroppen. Förvärvade polyneuropatier uppdelas i sin tur enligt den bakomliggande sjukdomsmekanismen. Dessa är systemiska sjukdomar, bristtillstånd, toxiska tillstånd, infektioner och immunologiska sjukdomar.

IIa) Systemiska sjukdomar

Olika typer av förvärvade systemiska sjukdomar kan ha en skadande effekt på axon i det perifera nervsystemet (PNS). Den vanligaste metabola orsaken till polyneuropati är diabetes mellitus. Vid diabetes anses en hyperglykemirelaterad skada på blodkärl som försörjer perifera nerver orsaka en ischemisk skada i axonen. Även andra mekanismer såsom störningar i nivåer av tillväxtfaktorer i PNS har diskuterats kunna bidra till utveckling av diabetes-relaterad polyneuropati. Immunologiska mekanismer anses spela roll hos diabetes patienter som har en snabbt progredierande motorisk neuropati.

Ex. på övriga systemiska sjukdomar som kan utlösa polyneuropati är hematologiska sjukdomar med paraproteinemi, uremi, paramalignitet, amyloidos, hypothyreos, critical-illness (sk. Intensivvårdsneuropati), porfyri och akromegali.

I**b**) Bristtillstånd

Vid brist på B vitaminerna Tiamin-B1, Riboflavin-B2, Niacin-B3, Pyridoxin-B6, Folacin-B9 och Kobalamin-B12, uppstår en axonal polyneuropati där de sensoriska symtomen dominerar. Det bör noteras att en överskott av B6 (genom kosttillskott) kan *i sig* leda till polyneuropati. Doser så lågt som 200-500 mg/d har beskrivits utlösa neuropati efter en längre tids användning av Pyridoxin, medan högre doser kan inducera neuropati inom några månader efter inlett behandling. Brist på B-vitaminer kan uppstå vid olika malnutritions- och malabsorbtionstillstånd. Brist på B12 vitamin uppstår framför allt hos extrema veganer, vid pernicös anemi och celiaki samt vid alkoholöverkonsumtion, men kan även uppstå hos patienter som inte har tarmsjukdomar och som äter en balanserad kost. En kraftigare brist även på E-vitamin som uppstår på hereditär basis (familjär E-vitaminbrist), kan leda till polyneuropati. Brist på koppar kan inducera en ataktisk myeloneuropati, vilket har stora likheter med B-12-brist myeloneuropatin.

I**c**) Toxiska tillstånd

Exponering för särskilda läkemedel, miljögifter inklusive alkohol, samt vissa industriella produkter är en relativ vanlig, och oftast en förbisedd orsak till polyneuropati. Toxiska neuropatier kännetecknas av att det oftast rör sig om en övervägande sensorisk och axonal polyneuropati med ett stort inslag av fintrådsneuropati. Toxiska polyneuropatier debuterar under pågående exponering för den toxiska substansen ifråga. Dock kan en försämring av symtomen ske upp till ett par månader efter avslutad exponering, så kallad coasting fenomen. Detta sker främst vid cytostatikabehandling.

- i) Läkemedel som kan orsaka polyneuropati:
- *Övervägande demyeliniserande*: Amiodaron, tacrolimus, TNF- α blockerande läkemedel
 - *Övervägande axonal*: Fenytoin, cellgifter*, disulfiram, dapson, anti-HIV medel, isoniazid, nitrofurantoin, metronidazol, fenantoin, α -interferon, pyridoxin, zinc, statiner, L-Dopa
 - *Övervägande motorisk*: Amiodaron, Dapson (vid kutan behandling)
 - *Övervägande sensorisk*: Cisplatin, metronidazol, pyridoxin, thalidomid, ciprofloxacin, statiner, isoniazid, zinc, nitrofurantoin, anti-HIV medel, fenantoin, α -interferon
 - *Akut debut (GBS-liknande)*: Amiodaron, nitrofurantoin, vinkristin
 - *Neuropati + myopati*: Amiodarone, klorokin, kolchicin, penicillamin, vinkristin
 - *Neuropati + myotoni (neuromyotoni)*: Penicillamin, klofibrat, oxaliplatin

*Neurotoxiska cellgifter**: Cisplatin, vinkristin, doxorubicin, carboplatin, oxaliplatin, paclitaxel, docetaxal, isofosfamid och thalidomid.

- ii) Alkohol, tungmetaller och industriella lösningsmedel kan utlösa polyneuropati: Alkohol (sensorimotorisk neuropati), akrylamid (sensorisk neuropati), arsenik (sensorisk, eller motorisk-GBS-lik), cyanid (sensorimotorisk), tallium (övervägande sensorisk), kvicksilver (sensorisk, motorisk eller blandad neuropati) och bly (motorisk neuropati). Övriga ämnen som kan inducera en toxisk neuropati är organofosfater, n-hexan, kolsvalva, nitros oxid (N₂O), triortokresylfosfat (TOCP) mm.

IId) Infektioner

Infektioner såsom HIV, Hepatit C, difteri och lepra kan utlösa polyneuropati. Vid HIV infektion, uppträder polyneuropati dels vid serokonversion och dels i AIDS stadiet. Polyneuropati vid HIV infektion kan vara av akut typ och likna Guillain-Barré syndrom (GBS), av kronisk inflammatorisk demyeliniserande-, eller kronisk sensorisk axonal smärtsam typ. Den toxiska effekten av anti-HIV medel är en bidragande faktor till utveckling av neuropati hos HIV patienter. Den vanligaste neuropatityp som är associerad med Hepatit C, är multipla mononeuiter. Difteri kan utlösa en GBS-liknande neuropati. Borrelia infektion utlöser nervrotpåverkan (radikuliter), och/eller mononeuriter såsom facialis pares. Borreliainfektion kan orsaka en asymmetrisk polyradikulit, men enligt skandinaviska studier kan den inte utlösa polyneuropati.

Ile) Immunopatier

Perifera nerver kan utgöra måltavla för ett inflammatoriskt angrepp. Det inflammatoriska angreppet är oftast riktad mot myelin i PNS, förutom neuropati sekundärt till vid vaskulit och bindvävssjukdomar, där immunangreppet kan i vissa fall primärt kan vara riktade mot axonen. Vid långdragen primär demyelinisering är det inte ovanligt med sekundära axonala skador. Motoriska nerver angrips hårdast, men en viss grad av sensorisk och autonom påverkan är inte ovanlig. Det som kännetecknar immunmedierade polyneuropatier är ett akut eller subakut förlopp, övervägande motoriska symptom (vaskulit-relaterade neuropatier undantagna då dessa kan vara rent sensoriska), muskelsvaghet som drabbar även proximala muskelgrupper i benen, samt att symtomen som regel svarar på immunoterapi.

Immunmedierade polyneuropatier delas upp i de akuta- respektive kroniska inflammatoriska polyneuropatierna. Den akuta inflammatoriska demyeliniserande polyneuropatin (AIDP) som är den vanligaste subtypen av Guillain-Barré syndrom (GBS), brukar ha ett mycket snabbt förlopp och kunna leda till uttalade pareser av spinala och kraniala nerver, andningspåverkan samt autonom dysfunktion. De kroniska inflammatoriska polyneuropatierna, delas upp i den kroniska inflammatoriska demyeliniserande polyneuropatin (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN), akuta- och kroniska autoimmuna nodopatier, polyneuropatier sekundärt till bindvävssjukdom och systemiska vaskuliter samt neuropatier sekundärt till paraproteinemi. Övriga typer av polyneuropatier där inflammatoriska processer anses ha en bidragande etiologisk roll är celiaki samt paramaligna neuropatier.

III) Idiopatiska polyneuropatier

Hos ca 25-50% av människor med polyneuropati kan man trots en omfattande utredning inte identifiera en bakomliggande orsak. Idiopatiska polyneuropatier anses till större del bero på hittills okända ärftliga faktorer och kroppsliga sjukdomstillstånd samt troligen inverkan av miljöfaktorer som man ännu inte lyckats identifiera.

Förlopp

Förlopp av polyneuropati är beroende på typ av polyneuropati, dvs den etiologiska faktorn som givit upphov till polyneuropatin. Som regel fortskrider hereditära polyneuropatier samt förvärvade axonala neuropatier relativt långsamt under loppet av flertal år och orsakar ett begränsat handikapp. Å andra sidan fortskrider förvärvade demyeliniserande polyneuropatier som regel relativt snabbt under loppet av dagar – någon vecka vid GBS och panneurofascin autoimmun nodopati, eller 2-6 månader vid CIDP. Handikappsnivån vid inflammatoriska demyeliniserande polyneuropatier blir oftast omfattande då symtombilden domineras av motoriska bortfallsymtom.

Diagnostik

Diagnostiken syftar till att a) fastställa att patientens symtom beror på polyneuropati samt b) försöka identifiera den bakomliggande etiologiska mekanismen.

Anamnes och status

Grunden för diagnosställande är sjukhistorien och den kliniska neurologiska undersökningen. Som regel bör diagnosen polyneuropati kunna sättas på grundval av dessa faktorer. Däremot kan det uppstå tillfällen där symtombeskrivning i sjukhistorien talar för polyneuropati, utan att detta kan stödjas av statusfynd (exempelvis avsaknad av reflexbortfall alternativt förekomst hyperreflexi i benen trots omfattande symtom). Under dessa omständigheter krävs det en neurofysiologisk undersökning för att bekräfta att det rör sig om polyneuropati.

Neurofysiologisk undersökning

Neurofysiologisk utredning syftar i första hand till att klargöra huruvida polyneuropatin är demyeliniserande, axonal, motorisk, sensorisk, autonom, samt om neuropatin drabbat de grov- eller finkalibriga nervfibrerna. Som ovan nämnts, kan neurofysiologisk undersökning i andra hand även användas för att bekräfta att patientens symtom verkligen beror på polyneuropati samt för att utesluta en rad differentialdiagnoser till polyneuropati.

Den neurofysiologiska utredningen har en rad komponenter. Vid *elektroneurografi* (ENeG) kan tecken till förlångsamning av nervledningshastigheter och/eller reduktion av amplituder av nervaktionspotentialer bekräfta förekomst av en demyeliniserande resp. axonal polyneuropati. Neurografen kan också avslöja om det föreligger konduktionsblockering. Komplettering av den neurofysiologiska undersökningen med *elektromyografi* (EMG) är nödvändigt för att upptäcka patologisk spontanaktivitet (fibrillationer/positiva sharp waves) och/eller neurogent bortfall som tecken på pågående denervation resp. äldre axonala skador. Vid misstanke på fintrådsneuropati utförs *kvantitativa sensoriska testning* (KST) för att mäta vibrations- samt värme- och köldrösklar i händer och fötterna. Vid misstanke på autonom neuropati kan *autonoma tester* såsom mätning av R-R intervall i EKG, sympatisk hudtest samt ortostatisk EKG alt. tilttest bidra till objektivisering av en autonom dysfunktion.

Laboratorieundersökning

Syftet med laboratorieundersökning är att ta reda på bakomliggande etiologisk orsak till polyneuropatin. Laboratorieundersökning kan delas upp i de basala blodproverna samt den utvidgade utredningen. Basala blodprover som tar hänsyn till de i befolkningen vanligast förekommande bakomliggande orsakerna till polyneuropati, bör ingå i utredning av samtliga patienter med polyneuropati. Utvidgad utredning bör övervägas hos subgrupper av patienter med polyneuropati där ärftliga, ovanliga metabola- och immunologiska bakomliggande faktorer misstänks föreligga (se nedan!).

i) Basala polyneuropatiprover

Blodstatus, SR, b-glukos och HbA1c, serum-elfores, B12, folat, plasma-homocystein eller MMA, leverstatus, kreatinin, Na, K och TSH och fritt T4.

ii) Utvidgad utredning (se tabell 2 för detaljer!)

Lumbalpunktion (frikostigt)

Vid misstanke om inflammatorisk genes

	och / eller då neurofysiologisk undersökning visar ett inslag av demyelinisering.
<u>Vaskulitutredning (blodprover)</u>	Vid misstanke på inflammatorisk genes
<u>Anti-gangliosid antikroppar i serum</u>	S-anti-GM1 IgM antikroppar vid MMN S-anti-GQ1b antikroppar vid MFS S-anti-GD1b IgM antikroppar vid CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin M [IgM] paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies). S-anti-sulfatid antikroppar vid rent sensorisk axonal eller demyeliniserande neuropati, alt fintrådsneuropati hos patienter med IgM-kappa paraprotein.
<u>Anti-MAG antikroppar i serum</u>	Vid IgM paraprotein-relaterad polyneuropati
<u>Vascular endothelial growth factor (VEGF) i serum</u>	Vid IgG eller IgA-lambda paraprotein och misstanke om POEMS syndrom
<u>Neurofascin (NF)-155, NF-186, Contactin-1 och CASPR1 antikroppar i serum</u>	Vid misstanke om autoimmun nodopati
<u>Celiakiutredning</u>	Vid förekomst av malabsorption, anemi och dermatitis herpetiformis plus polyneuropati, eller oklar fintrådsneuropati.
<u>Genetisk mutationsanalys</u>	För CMT1a, HNPP, ATTRv amyloidos, CANVAS, FXTAS, SCA. Helgenomsekvensering (WGS) med filtrering för samtliga kända neuromuskulära gener görs genom remiss till avd för Klinisk Genetik, Karolinska Solna (OBS! inkluderar även duplikation/ deletion i PMP22 genen samt RFC1 expansion- CANVAS).
<u>Fett- resp. muskelbiopsi</u>	Vid misstanke på amyloidos resp. vaskulit.
<u>Nervbiopsi</u>	Främst vid misstanke om vaskulit, alt amyloidos trots redan genomförd utredning
<u>Hudbiopsi</u>	Vid stark misstanke om fintrådsneuropati trots normal eller svårtolkad KST (termotest)

<u>Malignitetsutredning</u>	Vid polyneuropati + oklar viktnedgång, eller vid en subakut rent sensoriskt axonal neuropati
<u>Peroral glukosbelastning</u>	Vid utredning av oklara fin- eller övervägande sensoriska grovtrådsneuropatier
<u>Metabol utredning</u>	Vid misstanke på Fabry, SORD-neuropati, adrenomyeloneuropati, metakromatisk leukodystrofi, Refsums & Krabbes sjukdom samt mitokondriell sjukdom.

Utredningsplan

a) På neurologisk klinik

Utredning av polyneuropatier försvåras av heterogeneciteten av den kliniska bilden och de bakomliggande etiologiska faktorerna. Utredningen kan dock förenklas om man först lyckas identifiera en rad någorlunda homogena polyneuropatimönster – eller sk. kategorier. Patienter som har likadana kliniska symtom och förlopp anses kunna tillhöra en viss polyneuropatikategori (se nedan samt Tabell 1), varför de kan utredas på ett relativt likartat sätt. Uppdelning av polyneuropatier i nedanstående 7 kategorier baseras på kliniska parametrar, dvs om polyneuropatin övervägande är motorisk eller sensorisk, om progresstakten är snabb eller långsam samt om de motoriska symtomen är enbart distalt utbredda i benen, eller även proximalt.

Dessa kategorier av polyneuropati är:

- 1) Sensorisk > motorisk, enbart distal utbredning
- 2) Sensorisk och motorisk, distal > proximal utbredning
- 3) Motorisk och sensorisk, med lika grad av distal som proximal utbredning
- 4) Rent motorisk
- 5) Rent sensorisk med areflexi i benen
- 6) Rent sensorisk utan areflexi i benen
- 7) Multipla mononeuriter

Kategori 1)**Sensorisk > motorisk symmetrisk polyneuropati med distal utbredning och mkt. långsam progress**

Klinisk bild: Debut oftast > 60 år med en långsam progress. Symtomen som sällan brukar orsaka något omfattande handikapp, består av parestesier distalt i fötter och underben samt ev. händerna. Sensorisk ataxi är vanlig och svaghet och snubblighet i fötterna kan förekomma.

Vanliga statusfynd: Försvagade / bortfallna akillesreflexer, försvagade / normala patellareflexer, nedsatt yttlig sensorik och vibrationssinne i fötterna samt en lätt – måttlig nedsättning av fotmotoriken.

Trolig etiologi:

Axonal degeneration som är idiopatisk, hereditär, åldersrelaterad, eller sekundärt till diabetes, B-vitaminbrist, alkohol eller toxiska faktorer.

Föreslagen utredning:

- Anamnes: Alkoholanamnes, yrkesanamnes, läkemedelsanamnes, hereditet.
- Basala blodprover
- ENeG / EMG bör göras i samtliga fall utom hos ”äldre-äldre” samt hos patienter med mycket lindriga symtom trots många års anamnes. Om neurofysiologisk undersökning bekräftar förekomst av en lätt-måttlig övervägande axonal sensorimotorisk polyneuropati, kan utredning avslutas efter tagning av ”basala prover”.
- Utvidgad polyneuropatiutredning är *inte* indicerad.

Kategori 2)**Sensorisk och motorisk polyneuropati med distal > proximal utbredning och rel. långsam progress**

Klinisk bild: Denna polyneuropatiform är tämligen vanlig och ger ofta upphov till differentialdiagnostiska svårigheter. Debuterar oftast i medelåldern, men debut båda i barndomen, samt äldre vuxenåldern kan förekomma. Progresstakten kan vara allt ifrån mkt långsam till ett förlopp på 3-5 års tid. Det som framför allt skiljer denna polyneuropatikategori, från den föregående (kategori 1), är att patienter i denna kategori når med tid en relativ omfattande handikapps nivå på grund både av motoriska- och sensoriska bortfallssymtom, samt ibland smärta. De ärftliga polyneuropatierna platsar i denna kategori, där debut i barnår eller tonåren talar oftast för hereditär motorisk och sensorisk neuropati (CMT), även fast vissa former av hereditär neuropati kan debutera ända upp till 75 år.

Sensoriska symtom inklusive neurogen smärta och sensorisk ataxi dominerar även här, men graden av svaghet och muskelatrofi i benen är större än patienter tillhörande ”kategori 1”, och ibland klart omfattande. Dessutom är det vanligt med viss påverkan på proximal muskulatur i benen. Denna påverkan kan i vissa fall enbart vara subklinisk och behöva detekteras genom EMG-undersökning av proximal muskulatur i benen. En tydlig asymmetri av statusfynd kan förekomma, vilket talar då för bakomliggande vaskulit.

Vanliga statusfynd: Areflexi i benen och ev. även i armarna, måttligt- uttalade pares och atrofi av underben, handmuskler och ibland av lårmuskulatur. Pes cavus (höga fotvalv och hammartår) ses främst vid CMT. En lätt-måttlig försvagning av lårmuskler kan oftast detekteras. Fascikulationer i underben och tidvis även lårmuskler är inte ovanliga. Nedsättning av ytlig sensorik och vibrationssinnet i benen är vanligt. Även autonom dysfunktion kan förekomma.

Troliga etiologier:

- i. Axonal degeneration med sekundär myelinskada, alt primär demyelinisering med/utan sekundär axonal skada. Trots att etiologin till polyneuropatier i denna kategori oftast inte går att fastställa (vanligt med slutdiagnos ”idiopatisk neuropati”), kan man ibland med hjälp av en utvidgad utredning identifiera en rad specifika etiologiska faktorer bakom denna typ av polyneuropati. Dessa inkluderar CMT, Ärftlig transtyretinamyloidos (ATTRv-amyloidos) = Skelleftesjukan, toxiska faktorer, systemiskt- eller isolerad PNP-vaskulit, IgM paraproteinemi, polyneuropati sekundärt till lymfom, samt senstadium av CIDP där sekundär axonal degeneration överväger.

Utredning:

- Anamnes: Alkoholanamnes, yrkesanamnes, hereditet, tidig debut, fotdeformitet i ung ålder?
 - Basala blodprover
 - ENeG / EMG visar en måttlig-uttalad övervägande axonal, eller blandat demyeliniserande och axonal polyneuropati med engagemang av distal, och oftast även proximal muskulatur. En rent demyeliniserande sensorimotorisk neuropati ses vid demyeliniserande former av CMT (CMT1).
 - Utvidgad utredning: Lumbalpunktion bör göras i samtliga fall, utom då ENeG /EMG visar en ren axonal bild. Kvantitativt sensorisk mätning (KST) + autonoma tester vid autonoma symtom. Relativt unga patienter med en snabb progress och uttalade symtom bör därefter utredas vidare. Utredningen bör i dessa fall omfatta någon eller några av de följande undersökningarna: Vaskulit- och paramalignitetsutredning (se kategori 5!), bukfettsbiopsi (amyloid), muskel- och ev. även nervbiopsi (vaskulit? Amyloidos?), mutationsanalys för ATTRv-amyloidos, u-elfores och anti-gangliosid antikroppar. Om insjuknandeåldern, kliniska bilden eller neurofysiologiska fynden väcker misstankar om en hereditär motorisk och sensorisk neuropati, bör släktutredning samt mutationsanalys för CMT övervägas.

* För utredning, diagnostik och uppföljningsrutiner av patienter med ATTRv-amyloidos hänvisas till det separata vårdprogrammet för FAP på Karolinska.

Kategori 3)

Motorisk > sensorisk polyneuropati med distal och proximal utbredning och relativt snabbt förlopp

Klinisk bild: Debut i alla åldrar inklusive barn, med en akut- (< 4 veckor; Guillain-Barré syndrom och panneurofascin autoimmun nodopati), eller subakut debut och progress under en 2-6 (-12) månadersperiod (kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati – CIDP och kronisk autoimmun nodopati). Symtomen består av svaghet i distala, men även i proximala benmuskler samt oftast även i underarmarna. Detta leder till gångsvårigheter, men även till svårigheter att resa

sig från sittande ställning. Muskelatrofi kan uppträda efter långvarig sjukdom. Smärtor, parestesier och viss grad av ataxi kan förekomma i benen och i mindre grad, även i händerna.

Kranialnervpareser, inklusive bulbära symtom förekommer hos ca 50% vid GBS och hos ca 10 % av patienter med CIDP. Autonoma symtom är relativt vanligt förekommande vid GBS, men kan även i viss mån förekomma vid CIDP. Ytterligare ovanliga symtom beskrivna i samband med CIDP är påverkan på diafragmal- och interkostal muskulatur med andningspåverkan som följd, samt förekomst av finvågig tremor i armarna.

Postural och/eller cerebellär tremor samt ataxi är vanligt förekommande vid kronisk autoimmun nodopati.

Vanliga statusfynd: Måttligt- uttalade pareser av benmuskler, distalt och proximalt samt areflexi. Autonoma tecken med patologisk variation av blodtryck och puls, arytmier och andningsmuskelpares är relativt vanligt förekommande vid Guillain-Barré syndrom, men har även beskrivits vid CIDP.

Etiologi: Immunmedierad / inflammatoriskt angrepp av myelin i PNS.

Utredning:

- Anamnes: Förekomst av symtom talande för bindvävssjukdom eller andra inflammatoriska autoimmuna sjukdomar i anamnesen, läkemedelsanamnesen, hematologisk sjukdom, malignitet.

- Basala blodprover

- ENeG / EMG: Syftet är att bekräfta att det rör sig om en övervägande demyeliniserande och motorisk polyneuropati och där EMG bekräftar engagemang även av proximala muskler i benen. Undantaget till den ”proximala” regeln, är IgM paraprotein-relaterad demyeliniserande neuropati som kan engagera enbart distala delar av extremiteterna.

- Utvidgad utredning:

Lumbalpunktion i samtliga fall.

Imaging: ultraljud av perifera nerver alt MRT med kontrast av spinala nervrötter kan övervägas vid CIDP misstanke där neurofysiologiska bilden inte är typisk.

Nervultraljud för att påvisa segmentell hypertrofi i perifera nerver kan användas i svårdiagnostiserade fall.

Antikroppsanalyser:

--MAG-antikroppar i serum (Karolinska) vid förekomst av IgM paraprotein. Vid typisk fenotyp och förekomst av IgM paraprotein (se sid 9), även anti-gangliosid (GD1b) antikroppar (Karolinska).

--Nodala serum antikroppar NF-155, NF-186, CNTN1 och CASPR1 vid autoimmun nodopati (Karolinska).

--S-VEGF vid misstanke om POEMS (Kemlab Sahlgrenska).

--Vaskulitutredning bör göras enbart om anamnesen väcker misstankar om systemisk vaskulit, eller som symtomen är klart asymmetriska. Nervbiopsi är inte indicerad då den har en låg sensitivitet för diagnostisering av CIDP.

Kategori 4)

Rent motorisk polyneuropati

Klinisk bild: Denna kategori består av patienter med övervägande motoriska symtom och som neurofysiologiskt har engagemang enbart av motoriska nerver, dvs multifokal motorisk neuropati (MMN). Debut >30 år, med en subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av svaghet (som oftast är asymmetrisk) och startar vanligen först distalt. Hos 80% av patienterna börjar svagheten distalt i ena armen, hos 5% av börjar svagheten proximalt och hos 10% börjar symtomen

först i benen. Ca 20% av patienterna upplever även lättare subjektiva sensoriska symtom, utan att ha engagemang av sensoriska nerver på ENeG.

Vanliga statusfynd: Måttligt- uttalade pareser samt normala, försvagade eller lätt livliga senreflexer. Undantagsvis förekommer det även bulbär påverkan, inklusive tungatrofi eller diafragmapares pga påverkan på n. phrenicus, med respiratorisk insufficiens som följd. Med tiden ses även muskelatrofi och fascikulationer, men dessa symtom brukar saknas under den första tiden trots en uttalad paresgrad.

Etiologi: Immunmedierat / inflammatoriskt angrepp av myelin på motoriska nerver i PNS.

Utredning:

- Basala prover

- ENeG / EMG: Syftet är att bekräfta att det rör sig om en rent motorisk demyeliniserande polyneuropati med eller utan konduktionsblockering, vilket skulle tyda på MMN och utesluta motorneuronsjukdom (progressiv spinal muskelatrofi-PSMA). Axonal påverkan med neurogent bortfall och akuta denervationstecken brukar kunna ses i mer framskridna stadier av MMN. Neurofysiologisk utredning krävs dessutom för att utesluta motorneuronsjukdom. Vid svårigheter att neurofysiologiskt skilja mellan en avancerad MMN med sekundära axonala skador från PSMA kan nervultraljud vara av värde.

- Imaging: MR av plexus brakioradialis och cervikala nervrötter med kontrast kan användas för att påvisa nervhypertrofi och kontrastuppladdning i proximala nervsegment ifall det neurofysiologiska svaret inte är konklusivt.

Nervultraljud för att påvisa segmentell hypertrofi i perifera nerver kan användas i svårdiagnostiserade fall.

- Utvidgade prover: Lumbalpunktion. Vid klassisk MMN förekommer ingen albuminstegring i likvor. Patologiskt stegrat likvoralbumin talar snarare för en övervägande motorisk CIDP. Anti-gangliosid antikroppar i serum skickas till kemlab Karolinska (ca 40-80% av patienter med MMN har förhöjning av anti-GM1 IgM antikroppar i serum).

Kategori 5)

Rent sensoriskt polyneuropati med areflexi i benen

Klinisk bild: Debut i alla åldrar, med en subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av parestesier och hypoestesi distalt i benen och armarna, och tidvis även proximalt, över bålarna och ansiktet. Sensorisk ataxi är mycket vanlig och kan vara uttalad. Motoriska symtom saknas. Vid subakut debut av sensorisk ataxi och samtidig förekomst av oftalmoplegi, bör Miller-Fisher Syndrom (MFS) misstänkas.

Vanliga statusfynd: Måttligt- uttalat nedsatt yttlig sensorik och vibrationssinne i benen och händerna, dysmetri samt areflexi i benen och oftast även i armarna.

Etiologi: Axonal degeneration i grova sensoriska nervfibrer inklusive proprioceptiva banor, eller i dorsalroots ganglier (neuronopati). Bakomliggande orsaker är oftast bindvävssjukdom (oftast Sjögren) eller paramalignitet, men närmast ärftlig främst Cerebellär Ataxi, Neuronopati, Vestibulär Areflexi Syndrom (CANVAS), men även HSAN typ 1-III. Idiopatisk orsak är inte ovanlig.

Utredning:

- Anamnes: Förekomst av symtom talande för bindvävssjukdom i anamnesen, symtom talande för lung-, bröst-, gyn-, testis- eller koloncancer?
- Basala labprover
- ENeG / EMG: För att bekräfta att det rör sig om en rent sensorisk axonal neuropati, eller neuronopati.
- Utvidgad utredning:

A] Vid subakut debut (vaskulit / paraneoplas) i

Vaskulitutredning: CCP, ANA, SS-A/SS-B, ANCA. Komplementbestämning i blod (kemlab).

Kryoglobulinbestämning (kemlab). B-celler (diff). Virusserologi (Hepatit C, HIV).

Ev. tårvätske- och salivmätning, läppslemhinnebiopsi (Sjögren?).

Vid samtidig förekomst av IgM-paraprotein, ta anti-sulfatid antikroppar i serum (Karolinska).

Malignitetsutredning:

Paraneoplastiska antikroppar i blod och ev CSF. DT (alt PET-DT) thorax och DT buk (malignitet, lymfom?), mammografi, gynundersökning, u-ljud testis.

Tumörmarkörer i blod CEA (colon), CA-125 (ovarial), CA-19-9 (pancreas, colon). F-Hb.

Paraneoplastiska antikroppar, främst anti-Hu, Ri, CV2, Ma2/Ta, CASPR2 eller LGI1-ak.

Vid samtidig oftalmoplegi, ta även GQ1b antikroppar i serum för Miller-Fisher Syndrom (beställ gangliosid antikropsprov på kemlab Karolinska).

Muskel- och ev. nervbiopsi med frågeställning vaskulit.

B] Vid kronisk långsam progress

Överväg helgenomsekvensering av gener som ingår i HSAN, i samråd med neuromuskulärt inriktad kollega.

Vid förekomst av kronisk hosta, cerebellär atrofi eller vestibular dysfunktion (patol HIT) överväg riktad sekvensering av RFC1 genen (CANVAS).

Kategori 6)**Rent sensorisk polyneuropati utan areflexi i benen- dvs. fintrådsneuropati**

Klinisk bild: Debut i alla åldrar, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. En subakut debut brukar kunna vara associerad med en inflammatorisk genes. Vanligaste symtom är konstanta brännande/ huggande smärta (visst inslag av molande smärta kan även förekomma), symmetriskt distalt i benen och armarna. Spontan köld- och värmekänsla kan kännas i fötterna. Attacker då distala extremiteter blir röda, heta, svullna och värker (erytromelalgi), och där dessa symtom förbättras av kyla, kan utgöra en ovanlig manifestation av fintrådsneuropati. Andra ovanliga manifestationer av fintrådsneuropati är en fläckvis fördelning av dysestesi över hela kroppen, inklusive ansiktet och hårbotten, samt brännande smärtor i munhålan (Burning Mouth Syndrome). Om även parestesier, allodyn, eller påverkan på vibrationssinnet förekommer, bör ett samtidigt engagemang av grovkalibriga sensoriska fibrer misstänkas. Ataxi och motoriska symtom saknas vid fintrådsneuropati, men autonoma symtom är relativt vanliga.

Vanliga statusfynd: Neurologiskt status är väsentligen normal förutom nedsatt ytlig sensorik, hyperestesi och ibland allodyn i fötter och händerna. Akillesreflexen är normal, eller lätt försvagad. Asympatikoton ortostatism, vid autonom dysfunktion.

Trolig etiologi: Degeneration av de småkalibriga kutana sensoriska och autonoma C fibrerna. I de flesta fall är fintrådsneuropatin idiopatisk. Identifierbara orsaker är metabola störningar såsom nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, alkohol överkonsumtion, Fabry och Tangier sjd;

hereditära orsaker (HSAN I, IV-VI) och ATTRv-amyloidos; samt immunologiska (Sjögrens syndrom, SLE, vaskulit, amyloidos och celiaki).

Utredning:

- Anamnes: Hereditet? Norrländsk-/Västerbottensk påbrå (ATTRv-amyloidos)? Alkohol- och läkemedelsanamnes? förekomst av autonoma symtom? multiorgansymtom? malabsorbtionssymtom?
- Basala prover, plus alkoholmarkören PeTH.
- ENeG och kvantitativ sensorisk testning (KST) i syfte till att bekräfta att det rör sig om en fintrådsneuropati. Autonoma tester bör övervägas eftersom många fintrådsneuropatier är associerade med autonom dysfunktion. Kombinationen normala resultat på ENeG och förhöjda trösklar för värme och kyla i händer och fötterna talar för fintrådsneuropati. Sensitivitet av KST för detektion av fintrådsneuropati är ca 70-80%, varför man i oklara fall med negativa eller svårtolkade resultat av KST får gå vidare med hudbiopsi för en kvantitativ mätning av intradermal nervfiberdensitet (denna metod är numera tillgänglig på Neurofysiologen Karolinska Huddinge).
- Utvidgad utredning: Någon eller några av följande undersökningar bör genomföras: celiakiutredning (transglutaminas antikroppar, ev duodenal slemhinnebiopsi), Bukfettsbiopsi (amyloidos), Sjögren / vaskulit utredning (se kategori 5!), alfa-galaktosidas koncentration i serum vid misstanke om Fabrys sjuk* hos män (remiss CMMS) och för plasma lyso-gb till Mölndal, alternativt DNA analys vid Fabry-misstanke hos kvinnor; blodfettstatus (Tangiars sjuk), släktutredning (för HSAN) och ev. DNA-diagnostik för ATTRv-amyloidos.

* För utredning, diagnostik och uppföljningsrutiner av patienter med ATTRv-amyloidos hänvisas till det separata vårdprogrammet för ATTRv-amyloidos på Karolinska.

* Utredning för Fabrys sjukdom ska göras vid anamnes på neuropatisk smärta i händer och eller fötter med antingen debut i barndom/tonår eller ett förlopp med pågående smärta som tydligt försämras i samband med feber, fysisk aktivitet eller båda. Man får också överväga att utreda för Fabrys sjukdom om det finns annan typisk organpåverkan såsom hjärta, njure, hud och hjärna.

Kategori 7)

Multipla mononeuriter

Klinisk bild: Debut i alla åldrar med ett akut, subakut eller långsamt förlopp. Symtomen består av parestesier, neuralgisk smärta och lätt-måttlig svaghet i utbredning av 2-3 st. enskilda perifera nerver oftast i armarna. Oftast är distributionen av symtom påtagligt asymmetrisk.

Vanliga statusfynd: Karpaltunnelsyndrom, ulnarisparens, radialisparens, peroneusparens eller kranialnervparens. Hypo-/areflexi ses i den drabbade extremiteten.

Trolig etiologi:

- A] Axonal skada sekundärt till bindvävssjukdom, vaskulit, Hepatit C infektion med kryoglobulinemi samt diabetes
- B] Myelinskada på inflammatorisk (CIDP varianten MADSAM) eller hereditär basis (hereditär tryckkänslig neuropati-HNPP).

Utredning:

- Anamnes på bindvävssjukdom, hereditet?
- Basala blodprover

- ENeG / EMG med syfte till att bekräfta att det rör sig om multipla mononeuriter, en asymmetrisk sensorimotorisk axonal-, eller demyeliniserande polyneuropati.
- Utvidgad utredning: LP; vaskulitutredning (se kategori 5!), ev mutationsanalys för HNPP, muskel- och ev. även nervbiopsi (vaskulit?). Nervultraljud i vissa fall för att differentiera HNPP från MADSAM.

Tabell 1. Sammanställning av neuropatikategorier med hänsyn till kliniska och neurofysiologiska parametrar

PNP Kategori	Vanligaste orsak	Förlopp - progress	Sens / Motor/ Autonom	Utbredning	Neurofysiologiska fynd
1	<i>Idiopatisk</i>	Mycket långsamt	Sens >> Motor	Distal	Lätt axonal
2	<i>Varierande: Systemiska sjuk / CMT mm</i>	Långsamt	Sens ≥ Motor; ev autonom	Distal >>Prox	Axonal eller Axonal + demylin. (Ren Demyelin.)
3	<i>Immunologisk GBS / CIDP / Autoimmun nodopati</i>	Akut Subakut (långsamt)	Motor ≥ Sens, ev autonom	Distal ≥ Prox	Demyelin. eller Demyelin. + axonal
4	<i>Immunologisk MMN</i>	Subakut Långsamt	Motor	Distal > Prox	Demyelin. eller Demyelin. + axonal
5	<i>Bindvävs sjuk / Paramalign.</i>	Subakut Långsamt	Sens	Distal > Prox	Axonal
6	<i>Idiopatisk Fintrådsneurop.</i>	Subakut Långsamt	Sens, ev autonom	Distal	Fintrådspåverkan
7	<i>Vaskulit Mononeuritis Multiplex, HNPP</i>	Akut Subakut Långsamt	Sens ≥ Motor	Distal	Axonal eller Axonal + demylin.

Tid för debut av symptom till maximal-symtomnivå: =Akut: < 4 veckor; =Subakut: ca 2 månader- 1 år (3 år); Långsamt: ca 3-5 år; =Mycket långsamt: ca 6-15 år

Tabell 2. Sammanställning av neuropatikategorier med hänsyn till etiologi och utredningsförslag

PNP Kategori	Etiologi	Utredningsförslag
1	Axonal degeneration som är idiopatisk, hereditär, åldersrelaterad, eller sekundär till diabetes, B-vitaminbrist, alkohol och toxiska faktorer	Basala prover ENeG/EMG utom hos ”äldre-äldre”
2	Axonal degeneration med sekundär myelinskada, alt primär demyelinisering med en sekundär axonal skada. Ofta idiopatisk, men kan bero på systemiska sjukdomar såsom diabetes mellitus, njursvikt, vitaminbristtillstånd mm. Ärftliga tillstånd som ATTRv-amyloidosis samt både axonala och demyeliniserande former av CMT. Toxiska orsaker som alkohol och läkemedel. Systemiskt- eller isolerad PNP-vaskulit, IgM paraprotein, sekundär amyloidosis, lymfom, samt senstadium av CIDP där sekundär axonal degeneration överväger.	- Basala prover - ENeG/EMG - Ev. KST och/eller autonoma tester - Ev. genetisk utredning (CMT) Yngre pat + snabb progress även: - Vaskulitprover (se kategori # 5!) - Paramalignitetsutredning (se # 5!) biopsi- Fettbiopsi (amyloid?) - U-elfores, anti-gangliosid antikroppar (ak) i serum - Mutationsanalys- ATTRv-amyloidosis? - <u>Muskel, och ev. även nervbiopsi</u> (vaskulit? Amyloidosis?)
3	Immunologiskt angrepp mot myelin i PNS	Basala prover, ENeG/EMG LP, ev MRT rygg + kontrast eller nervultraljud, ev anti-MAG-och nodala ak i serum
4	Immunologiskt angrepp mot myelin i PNS	Basala prover, ENeG/EMG LP, anti-gangliosid ak i serum.
5	Axonal degeneration i grova sensoriska nervfibrer inklusive de proprioceptiva banorna. Bakomliggande orsaker är bindvävssjukdom (oftast Sjögrens syndrom), paramalignitet och CANVAS.	Basala prover, ENeG/EMG <u>Vaskulitprover:</u> CCP, SSA/SSB, ANCA. B-celler; komplement; Kryoglobiner; HCV, HIV. <u>Läppslemhinnebiopsi</u> (Sjögren?) <u>Malignitet:</u> riktad malignitetsutredning, inkl paraneoplastiska ak. <u>Muskel, och ev. nervbiopsi</u> (vaskulit?) Ev genetisk utredning: CANVAS
6	Degeneration av småkalibriga sensoriska kutana (A δ + C) & ev. autonoma (C) fibrerna. I de flesta fall är fintrådsneuropatin idiopatisk. Identifierbara orsaker utgörs av metabola sjd, diabetes mellitus, Fabry och Tangiers sjd; Immunopatier (MGUS, vaskulit, SLE, Sjögrens syndrom, celiaki, paramalignitet och amyloidosis). Toxiska faktorer (alkohol, vissa cytostatika, anti-HIV läkemedel, metronidazol och alkohol) samt hereditära tillstånd (HSAN I, IV,V; CMT-II & ATTRv amyloidosis)	Basala prover; ENeG och KST & ev. autonoma tester. Ev hudbiopsi om KST är svårtolkad Vaskulitprover (se # 5) Prog. måttligt-uttalade symtom även: <u>Celiakiutredning</u> (transglutaminas ak, px duodenum); Fettbiopsi (amyloidosis); <u>ev DNA analys för ATTRv amyloidosis</u> <u>Ev Metabol-utredning:</u> Serum α -galaktosidase /u-trihexosid (Fabry); Blodfetter (Tangier)
7	Axonal skada sekundärt till inflammation/ ischemi vid bindvävssjukdom, vaskulit och diabetes samt myelinskada på hereditär basis (HNPP).	Basala prover, ENeG/EMG; LP; Vaskulitprover (se # 5); ev. DNA analys-HNPP. Muskel, och ev. även nervbiopsi (vaskulit?)

b) Utredningsplan inom primärvården

Syfte med polyneuropatiutredning i primärvården föreslås vara: a) Verifiering att patientens symtom beror på en polyneuropati, b) försök till identifiering av etiologisk orsak till polyneuropatin för att man skall kunna erbjuda en specifik behandling samt c) identifiering av polyneuropatifall som bör remitteras vidare till neurologisk klinik för fortsatt utredning.

Patienter som bör färdigutredas på primärvårdsnivå och inte remitteras vidare

Som regel skall patienter med en långsamt progressiv distalt symmetrisk polyneuropati där sensoriska symtom överväger (dvs kategori 1), färdighandläggas inom primärvården. Detta gäller majoriteten av polyneuropati-patienter som påträffas inom primärvården. Utredningen föreslås bestå av basala blodproverna oavsett ålder samt ENeG /EMG för alla, utom hos äldre patienter som har lindriga symtom trots en långvarig anamnes.

Patienter som bör remitteras vidare till neurologisk klinik är de som tillhör kategorierna 2-7. Dessa patienter kännetecknas av följande:

- a) Ung debutålder, med eller utan känd hereditet för neuropati
- b) Övervägande motoriska symtom enligt anamnes eller status hos patienter ca < 85 år
- c) Ren sensoriska symtom enligt anamnes/status och helst även neurofysiologisk undersökning hos patienter ca < 85 år
- d) Multipla mononeuriter
- d) Snabb progress av symtom

Differentialdiagnostisk utredning på neurologisk klinik

Den differentialdiagnostiska utredningen inriktas främst mot uteslutandet av behandlingsbara åkommor som i vissa fall kan härma polyneuropati. De viktigaste av dessa är:

Lumbal spinal stenosis: Bör uteslutas om symtomen förekommer enbart i benen trots en tids sjukdom eller om pseudoclaudicationsymtom förekommer.

Cervikal och lumbal spondylos: Spondylos orsakar en mekanisk kompression av nervrötter och kan medföra sensoriska och motoriska symtom i extremiteterna, med viss radikulerande karaktär. Diagnosen kan ställas med hjälp av MRT undersökning av ryggen och ibland även med hjälp av neurofysiologisk undersökning.

Neuroborrelios. Bör misstänkas om radikulerande smärtor, svaghet eller parestesier från ryggområde ut i extremiteterna förekommer. Utredningen innefattar likvorundersökning med celltal, äggviteinnehåll och borreliaserologi.

Restless legs syndrom: Vid idiopatisk RLS är neurologisk status i benen normal. Det bör noteras att många patienter med idiopatiskt axonala polyneuropatier eller hereditär motoriska och sensoriska polyneuropatier (främst CMT- II) upplever en viss förbättring av parestesier i benen vid gång och vid fysisk aktivitet. Dock, till skillnad från patienter med idiopatisk RLS, brukar dessa polyneuropatipatienter inte uppleva en *total* lindring av parestesierna när de är i rörlighet. Polyneuropatipatienter med sekundär RLS kan ändå svara partiellt på sedvanlig farmakologisk RLS behandling!

Motorneuronsjukdom: Behöver uteslutas vid rent motoriska symtom med muskelatrofi och fascikulationer. Neurofysiologisk utredning är i de flesta fall adekvat för att differentiera multifokal motorisk neuropati från motorneuronsjukdom.

Multipel skleros (MS): Bör uteslutas vid asymmetriskt utbredd känselrubbing och motoriskt nedsättning i extremiteterna. Vid polyneuropati till skillnad från MS, förekommer inga cerebralt utösta symtom eller pyramidbanefynd i status. Likvorundersökning med analys av celltal och elektrofores samt MRI undersökning av hjärnan och ryggmärgen får användas i oklara fall för att differentiera polyneuropati från MS.

Ryggmärgspåverkan (myelopati): Bör uteslutas om den kliniska bilden domineras av sensoriska symtom i benen och ataxi. Förekomst av pyramidbanetecken i status talar då för att symtomen beror på myelopati och inte polyneuropati. En ren sensorisk myelopati kan förekomma vid exempelvis neurolues. MRT undersökning av ryggen och neurofysiologisk utredning (ENeG, EMG och sensory Evoked Potentials-SEP), kan i oklara fall hjälpa till med differentiering av myelopati från polyneuropati.

Funktionella/psykogen tillstånd: Patienter med depression, ångesttillstånd eller konversionssyndrom kan uppleva stickningar och brännande smärtor fläckvis i hela kroppen. Dessa symtom har en viss migrerande karaktär och fluktuerar i intensitet från dag till dag, till skillnad från sensoriska symtom vid polyneuropati. Avsaknad av den typiska distalt symmetriska utbredningen, och förekomst av normala statusfynd hjälper med differentiering av funktionella symtom från polyneuropati.

Specifik behandling

Vid en rad förvärvade polyneuropatier samt enstaka hereditära polyneuropatier kan specifik behandling erbjudas.

a) Hereditära polyneuropatier

- Hereditär transtyrelin amyloidos (ATTRv-amyloidos) sekundärt till *Val30Met* mutation. Numera behandlingsbar med orala transtyrelinstabiliserare samt genterapi. För detaljer se fö vårdprogram om ATTRv-amyloidos (FAP) på Karolinska.
- Hereditära metabola syndrom:
Kost- eller enzymterapi kan erbjudas i vissa fall (ex. Fabrys sjuk).

b) Systemiska sjukdomar

Föreslagen behandling

- Diabetes mellitus: Optimal metabol reglering av blodsockret
Pankreastransplantation i de extrema fall
- Uremi Njurtransplantation (OBS! Neuropatin brukar progrediera trots dialys)
- Hypothyreos Hormonterapi
- Celiaki Glutenfri kost, ev immunomodulerande behandling

c) Bristtillstånd

Vitaminsättning

- | | |
|-----------------------|--|
| d) Toxiska | Eliminering av den skyldiga substansen, eller läkemedlet ifråga |
| e) Virala infektioner | Anti-viral behandling, notera dock att dessa farmaka (ffa mot HIV) kan ibland själva utlösa en toxisk neuropati. |
| f) Immunopatier | Immunoterapi med kortison, högdos intravenös immunoglobulin (IVIg), plasmaferes, diverse cellgifter eller autolog hematopoietisk stamcells transplantation (HSCT). Vid autoimmun nodopati används rituximab företrädesvis. |
| g) Paramalignitet | En effektiv behandling av primärtumören till skillnad från immunterapi, kan leda till förbättring av den paramaligna polyneuropatin. |

Symtomatisk behandling

Avsaknaden av effektiv specifik behandling hos många patienter med polyneuropati ökar kraven på ett effektivt utnyttjande av tillgängliga symtomatiska behandlingsalternativ. De symtom som i varierande utsträckning är åtkomliga för behandling är:

Hereditära polyneuropatier: Ingen specifik behandling kan erbjudas. Däremot erbjuds patienterna lämpliga ortoser och förflyttnings- hjälpmedel för att förbättra rörlighet. Vid HNPP kan i förekommande fall karpaltunnelkirurgi, eller ulnarisneurolys övervägas för att avlasta komprimerade perifera nerver. Genetisk information erbjuds alla patienter med verifierad mutation.

Neurogen smärta

I. Antidepressiva läkemedel

a) TCA - Tricykliska anti-depressiva:
Amitriptylin (Saroten[®]) och Nortriptylin (Sensaval[®]) är TCA som hämmar återupptag av noradrenalin och serotonin, blockerar Na⁺ kanaler samt har även en antikolinergisk effekt. Startdos 10-20 mg till natten. Dosen kan vid behov successivt trappas upp till 75-100 mg/dag, uppdelad på 1-2 dostillfällen. De vanligaste biverkningarna är trötthet, muntorrhet, förstoppning samt urinstämna hos patienter med prostata förstoring. Hos äldre patienter, bör lägre doser användas pga risk för kardiovaskulär påverkan samt förvirring. Nortriptylin anses vara något lättare att tåla än Amitriptylin då den är mer selektiv och har mindre antikolinergisk verkan.

b) SNRI - Serotonin-Noradrenalin återupptagshämmare:
Venlafaxin (Efexor /Efexor depot) och Duloxetin (Cymbalata[®]): Antidepressiva preparat som hämmar återupptagning av serotonin och noradrenalin. Dessa preparat har en moderat effekt vid behandling av neuropatismärta. Venlafaxinets effekt vid behandling av neuropatismärta anses vara något mildare jmf. TCA. Duloxetinets effekt mot smärtor i diabetesrelaterad neuropati är i nivå med amitriptylin, men Duloxetin anses ha en lägre kardiovaskulär biverkningsrisk och kan lämpa sig för behandling av patienter med kardiell sjukdom.
Venlafaxin doseras 75 mg per dag tagen som endos (depot). Upptrappning till 225 mg/d eller högre får övervägas vid behov. Risk för CNS biverkningar minskas om depotförberedningen av Efexor används. Duloxetin doseras 30-60 mg x1. Doser högre än 60 mg har inte visat sig ha en bättre effekt än 60 mg mot neuropatismärta. Vanliga biverkningar vid behandling med Venlafaxin är hypertoni samt viktpåverkan. Duloxetin bör undvikas hos patienter med leversjukdom, eller som har risk för

utveckling av leverpåverkan (ex misstanke om etylöverkonsumtion, eller vid samtidig användning av andra läkemedel som kan tänkas belasta levern).

II. Antiepileptiska läkemedel (AED)

a) Gabapentin (Gabapentin[®]): Anti-epileptiskt preparat med GABA-stimulerande verkan. Bör trappas upp till höga doser för optimal effekt. Effekt märks inte sällan först då man kommit upp i 1800 mg/dag, men vissa patienter kräver doser upp till 3600 mg/dag uppdelade i tre-fyra dostillfällen för att uppleva effekt. Är tämligen biverkningsfattig, men vissa patienter upplever trötthet samt viktuppgång. Saknar interaktionsrisk med andra läkemedel.

b) Pregabalin (Lyrica[®]): Verkningsmekanism som liknar gabapentinets, och med en ungefärlig liknande analgetisk effekt, men vissa patienter kan svara bättre på pregabalin än gabapentin. Biverkningarna består främst av trötthet och ataxi. Startdosen rekommenderas vara 50-75 mg x1 med långsam upptrappning. Bör trappas upp till minst 150 mg uppdelad på 1-2 dostillfällen, och som max till 300 (-600) mg /d uppdelade på 2-3 dostillfällen. Doser understigande 150 mg/d har inte visat sig ha någon större lindrande effekt mot neuropatismärta.

c) Karbamazepin (Tegretol retard[®]): Karbamazepin har kemisk släktskap med tricykliska anti-depressiva medel och tros utöva sin analgetiska effekt genom blockering av presynaptiska spänningsberoende Na⁺ kanaler, vilket leder till en synaptisk blockering. Upptrappningsförfarande till måldos på 400-600mg / dag uppdelad på två dostillfällen. Tegretolets användning begränsas ofta av biverkningar såsom trötthet, allergiska reaktioner samt potential för interaktion med andra läkemedel.

d) Övriga AED: Topiramamat är en AED vars analgetiska verkningsmekanism är något oklar, men tros utgöras av preparatets GABA-stimulerande och anti-glutaminerga effekt. Topiramamat i dygnsdosen 100 mg har visat sig vara effektiv vid behandling av diabetes-relaterad smärtsam neuropati. Dosen behöver trappas upp mycket långsamt. Användning av Topiramamat begränsas av dess höga biverkningsrisk (främst trötthet och talpåverkan). Lamotrigin är ytterligare en AED som har visat sig vara effektiv vid smärtsam diabetes-relaterad neuropati. Inte heller är den analgetiska verkningsmekanismen för Lamotrigin känd, men i viss mån tros denna verkan medieras via preparatets förmåga att hämma spänningsberoende Na⁺ kanaler i neuronala cellmembran. Lamotrigin får användas i dygnsdosen 200-400mg och brukar tålas väl, förutom huvudvärk och tidvis även insomningssvårigheter.

III. Opiatanaloger och opiater

a) Opiater: Effekt av opioider har bekräftats i nya studier mot post-herpetisk neuralgi samt smärtsam diabetesneuropati. Behandling bör helst erbjudas i form av depotpreparat (T. Dolcontin, T. Oxycontin, Palexia depot, Norspan plåster), eller Metadon. Risk för beroendeutveckling bör beaktas.

b) Tramadol retard (Tradolan retard[®]): Opiatanalog som kan vara effektiv mot neuralgisk smärta. Förutom att fungera som en opiatanalog, är tramadol en återupptagshämmare av noradrenalin och serotonin. Tramadol bör helst användas i retardform för att minimera toleransutvecklingen. Startdosen är 100 mg Tradolan retard x 1-2, med upptrappning vid behov till 400 mg/dag uppdelade på två dostillfällen. Den vanligaste biverkan är fysisk eller mental trötthet. **OBS! Behäftad med en stor tillvänjningsrisk.**

IV. Lokala medel för kutan bruk

a) Capsaisin (Qutensa[®], Capsina[®]): Ger en lättare lindring av hyperestesi, men kan ibland ge en övergående sveda strax efter applicering på huden. Salvans måste användas 3-4 gånger per dag för att vara effektiv. Latens med ca 2 veckor till behandlingseffekt har beskrivits vid regelbunden användning. Användning av Capsina kräm begränsas av behov av behandling av stora kroppsytor, samt av en övergående sveda som kan vara besvärande för patienter som redan har smärta.

b) Lidokain lokalt (Versatis[®]), eller Xylocain (Xylocain[®]). Applicering av lokalanestetika på huden har visat sig vara effektiv för behandling av allodyni och även övrig neuropatismärta. Användning av Emla kräm begränsas av behov av behandling av stora kroppsytor.

Ovanstående preparat bör användas i följande prioritetsordning vid behandling av neuropatismärta. Dessa evidensbaserade rekommendationer baseras på European Federation of Neurological Society (EFNS) rekommendationer om behandling av neuropatisk smärta (*Eur J Neurol.*, 2010):

Förstahandsmedel: TCA, gabapentin, pregabalin, duloxetin, venlafloxin

Andrahandsmedel: Opiater (depot beredning). Ev Tramadol retard

Sistahandsmedel: Karbamazepin, fenantoin, topiramet, capsina plåster, lidokain plåster, mexiletin (antiarytmikum på licens).

Patienter som inte svarar på ovannämnda farmakologiska smärtbehandlingar bör bli föremål för bedömning på smärtkliniken, avseende lämplighet till behandling med baksträngsstimulator eller intratekal morfin.

Muskelkramp

Vid smärtsamma muskelkramp prövas i allmänhet benzodiazepiner, i särklass om kramperna dominerar nattetid. Stesolid[®] i dosen 2.5 – 5 mg till natten kan användas med en god effekt. Magnesium (Emgesan[®]) i dosen 250 mg 1x1-2 dagligen. Alternativt kan låg dos nortriptylin eller amitriptylin till natten också vara effektiv. Ett alternativ som kan prövas är Kinin[®] i måttliga (100 mg) dygnsdoser, alt T. Mexiletin (NaMuscla) 1x2 Risk för trombocytopeni bör dock beaktas vid användning av Kinin och förlängning av QT-tiden vid användning av Mexiletin och Kinin.

Restless legs-liknande symtom

Sedvanlig behandling med dopaminagonister såsom Sifrol[®] eller Requip[®] (ev i depotform) till natten kan prövas. Dosering som vid klassisk restless legs syndrom.

Motorisk svaghet

Fot- och handskenor kan stabilisera extremiteterna vid förekomst av droppfot och fingersvaghet och leda till förbättring av gången resp. handfunktion. Vid mer omfattande bensvaghet bör lämpligt förflytningshjälpmedel erbjudas.

Balanssvårigheter

Ingen specifik behandling existerar. I lättare fall kan balansträning hos sjukgymnast prövas. I andra fall bör lämpliga förflytningshjälpmedel erbjudas för att stabilisera balansen och motverka fall.

B. PARAMEDICINSKA INSATSER OCH HJÄLPMEDELSASPEKTER

De paramedicinska insatserna i omhändertagandet av patienter med progressiv polyneuropati innefattar insatser från sjukgymnaster, arbetsterapeuter, sjuksköterskor och i förekommande fall även kuratorer.

Sjuksköterska med neurologisk specialinriktning

Sjuksköterskan har en mycket viktig roll vid omhändertagande av patienter med kroniska inflammatoriska polyneuropatier som erhåller intermitterande immunomodulerande behandling i öppenvård. Sjuksköterskans roll är att administrera och övervaka behandlingen ifråga samt rapportera ev. biverkningar till behandlande läkare. Sjuksköterskan kan även ha en rådgivande funktion för patienter med polyneuropati i allmänhet.

Sjukgymnast

Sjukgymnastens uppgift är behovsidentifikation, utprovning och inträning av förflyttningshjälpmedel och rörelsebehandling. I hjälpmedelsarbetet ingår uppgiften att tillsammans med arbetsterapeuten lämna underlag för bostads- och arbetsplatsanpassning. Rörelsebehandlingen inriktas främst mot bibehållande av passiv rörlighet och upprätthållande av muskelkraften och konditionen i det längsta mån.

Arbetsterapeut

Arbetsterapeutens uppgift är behovsidentifikation, utprovning och inträning av ADL hjälpmedel samt att tillsammans med sjukgymnasten lämna underlag för bostads- och arbetsplatsanpassning.

Kurator

Kurators uppgift är dels social rådgivning om samhällets resurser och vägledning, dels terapeutisk med inriktning mot krishantering för patient och anhöriga.

C. OMHÄNDERTAGANDE OCH VÅRDORGANISATION

För de allra flesta patienter med polyneuropati är omhändertagandenivån, av utredning och behandling, tillräcklig i primärvården. Utredning av specifika subgrupper av patienter med polyneuropati bör dock ske på en neurologisk klinik (se "Utredningsplan på primärvården"!). Efter genomgången utredning och diagnossättning av polyneuropatin på neurologisk klinik, kan många icke-behandlingsbara polyneuropatier återremitteras till primärvården för fortsatt omhändertagande. Dessa patienter behöver i första hand rekommendation om lämplig symtomatisk behandling, samt fortsatt behov av kontakt med distriktssjukgymnast och arbetsterapeut. Däremot föreslås det primära medicinska ansvaret för enstaka polyneuropatigrupper att ligga kvar på specialistnivå på neurologisk klinik. Dessa subgrupper utgörs av patienter med kroniska inflammatoriska neuropatier som är i behov av immunomodulerande terapi, patienter med arvetära polyneuropatier samt patienter med arvetära metabola rubbningar med multiorgan engagemang där polyneuropati ingår i symtomkomplexet.