



Polyneuropati kan ha

Polyneuropati utgörs av en skada eller funktionsnedsättning som drabbar ett flertal nerver i det perifera nervsystemet. Det handlar om påverkan på sensoriska, motoriska eller autonoma nerver som obehandlat kan leda till stort lidande med konsekvenser som gångsvårigheter, falltendens, sömnsvårigheter mm. För att kunna behandla polyneuropati effektivt måste man kartlägga den bakomliggande etiologin i det enskilda fallet. Här ger överläkare **Rayomand Press**, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, en översikt över området.



Det perifera nervsystemet (PNS) är det viktigaste gränssnittet mellan oss och vår miljö. PNS är den del av nervsystemet som kan sägas förbinda det centrala nervsystemet med resten av kroppen, inklusive med sinnesorganen. PNS består av högt specialiserade sensoriska, motoriska och autonoma nerver, i spinala och kraniella områden.

Polyneuropati (PNP) är ett begrepp som används för att beskriva tillstånd då ett flertal perifera nerver har drabbats av funktionsnedsättning eller skada. Obehandlat kan polyneuropati leda till lidande på grund av sekundära konsekvenser som gångsvårigheter, falltendens, sömnsvårigheter, nedsatt livskvalitet på grund av smärta etc, vilket i sin tur kan leda till påverkan på förmågan att sköta ens vardagliga aktiviteter och på arbetsförmågan.

De bakomliggande orsakerna till polyneuropati kan vara högst varierande och det är inte förrän man lyckats identifiera den bakomliggande etiologin i det enskilda fallet som man kan diskutera möjligheten till en effektiv behandling.

ta fall symmetrisk och följer längdprincipen, det vill säga de längsta perifera neuronerna drabbas först. Däremot kan fintrådsneuropatier och sensoriska neuropatier till skillnad från grovtrådsneuropatier, ha en icke-längdberoende utbredning och drabba till exempel ansiktet, tungan, eller fläckar i proximala delar av extremiteterna. En kraftig asymmetri av sensorimotoriska symtom kan ses vid inflammatoriska neuropatier, diabetes och hereditär tryckkänslig neuropati (HNPP).

Sensoriska symtom

Sensoriska symtom delas upp i positiva (parestesi, dysestesi och allodyni) och negativa symtom (hypoestesi). Parestesier är inte alltid ett tecken på nervskada, utan kan ibland även uppträda under restitution av en perifer nervskada och kan då tala för reinnervation. Vid påverkan på grovkalibriga proprioceptiva nerver i benen uppstår sensorisk ataxi. Vid fintrådsneuropati förekommer snarast brännande och svidande smärta, allodyni och spontan värme- eller köld-

varierande orsaker

UPPDELNING OCH SYMTOM

Polyneuropatier uppdelas enligt etiologiska eller funktionella principer: hereditära eller förvärvade; övervägande sensoriska, motoriska eller autonoma; grov- eller fintrådsneuropati samt i demyeliniserande eller axonala polyneuropatier.

Utbredning av de sensorimotoriska symtomen vid polyneuropati är i de fles-

känsla oftast distalt i extremiteterna, men ibland även proximalt.

Motoriska symtom

Distal muskelsvaghet och atrofi i fötter och underben är vanlig, men dominerar sällan bilden. Ibland ses droppfot. Proximal muskelsvaghet är ovanlig, men kan ses vid inflammatoriska och hereditära polyneuropatier.

Autonoma symtom

Systemisk, eller fokal påverkan på sympatiska eller parasympatiska nerver är vanliga, men oftast förbisedda. De systemiska symtomen inkluderar asympatikoton ortostatism, koncentrationssvårigheter i stående ställning, hjärt-rytmstörning, erektionssvårigheter, dysuri/nykturi, muntorrhet, illamående, förstopning samt hyperperspiration. Fokala autonoma symtom består av torr och glänsande hud, oftast i fötterna. Autonom dysfunktion bidrar i vissa fall till mortalitet vid polyneuropati, som allvarliga arytmier vid Guillain-Barrés syndrom och amyloidneuropati samt plötsligt hjärtdöd vid autonom diabetesneuropati. En fokal sympatikusdysfunktion i fötterna är inte ovanlig vid fintrådsneuropati och brukar manifesteras sig i form av ödem, blå-röd missfärgning och värmeökning av fötter eller händer (erytromelalgi).

EPIDEMIOLOGI

Enbart fåtalet epidemiologiska studier är tillgängliga. En välgjord norsk studie visar en prevalens på 123 fall av polyneuropati per 100 000 invånare i Norge¹. Polyneuropati drabbar bägge könen, men idiopatisk polyneuropati som oftast drabbar personer över 50, är något vanligare bland män. Det uppskattas att cirka 25–54 procent av diabetiker lider av perifer neuropati².

ETIOLOGI OCH PATOGENES

Ur etiologisk synvinkel delas polyneuropatier upp i de ärftliga och de förvärvade (tabell 1). De polyneuropatier vars etiologi inte går att identifiera benämns idiopatiska. De idiopatiska polyneuropatierna är troligtvis orsakade av hittills okända neurodegenerativa, genetiska och mitokondriella faktorer. Trots fokuserad polyneuropatiutredning på tertiära utredningscenter, förblir cirka 25 procent av polyneuropatierna i dagsläget idiopatiska³.

UTREDNINGSPLAN

Utredning av polyneuropatier försvåras av heterogeniteten av den kliniska bilden och de bakomliggande etiologiska faktorerna. En väsentlig del av en strukturerad polyneuropatiutredning bör utgöras av ett försök att på en individuell basis bestämma den subtyp av polyneu-

ETIOLOGISK UPPDELNING AV POLYNEUROPATIER

1. HEREDITÄRA

a) Polyneuropati är huvudsymtom.

- i) Hereditär sensorisk och motorisk neurti = Charcot-Marie-Tooths sjukdom (CMT):
 - Demyeliniserande: CMT1, HNPP, CMT3 (Dejerine-Sottas), CMT4 och CMT-X.
 - Axonal: CMT2, CMT5 och CMT6.

Var och en av dessa CMT-typer har i sin tur flera undergrupper.

ii) Hereditär sensorisk (och autonom) neuropati = HS(A)N.

Uppdelas i HSN I-VI, som skiljer sig sinsemellan beträffande ärftlighetsgång debutålder, förekomst av autonoma symtom såsom anhydros mm.

iii) Hereditär distal Motorisk Neuropati (HNP).

Uppdelas i HSN I-VII, HNP-X samt HNP + pyramidbanesyntom.

b) Polyneuropati ingår som delsymtom.

i. Familjär amyloid neuropati (FAP) = "Skellefteåsjukan".

ii. Rubbningar av lipidmetabolism (leukodystrofier).

iii. Mitokondriella sjukdomar: Fredreichs ataxi (FRA), Neuropati-Ataxi-Retinitis Pigmentosa (NARP) och mitokondriell neurogastrointestinal encefalomyopati (MNGIE).

iv. Spinocerebellära ataxier (SCA).

v. Fragil-X-associerad tremor och ataxi syndrom (FXTAS).

2. FÖRVÄRVADE

i. Systemsjukdomar: diabetes mellitus, uremi, porfyri, tyroidearubbningar mfl.

ii. Nutritionella: Vitamin B1, B6, B12, folat, E-brist.

iii. Toxiska: alkohol, läkemedel, tungmetaller (bly, kvicksilver, arsenik, tallium), lösningsmedel/lim.

Läkemedel som kan orsaka polyneuropati:

- Övervägande demyeliniserande: Amiodaron, tacrolimus, TNF- α -blockerande läkemedel.
- Övervägande axonal: Fenytoin, cytostatika*, disulfiram, dapason, anti-HIV-medel, isoniazid, nitrofurantoin, metronidazol, fenantoin, α -interferon, pyridoxin, zink, statiner, L-Dopa.
- Övervägande motorisk: Amiodaron.
- Övervägande sensorisk: Cisplatin, metronidazol, pyridoxin, talidomid, ciprofloxacin, statiner, isoniazid, zink, nitrofurantoin, anti-HIV-medel, fenantoin, α -interferon.
- Akut debut (GBS-liknande): Amiodaron, nitrofurantoin, vinkristin.

iv. Inflammatoriska:

a) Primära: Guillain-Barré syndrom (GBS), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN).

b) Sekundära: bindvävssjukdomar, hematologiska sjukdomar (IgM MGUS, lymfom, myelom), paramalignitet.

v. Infektioner: HIV, lepra, difteri, lues.

Tabell 1. Förklaring: * Neurotoxiska cellgifter: cisplatin, vinkristin, doxorubicin, karboplatin, oxaliplatin, paklitaxel, docetaxel, ifosfamid och talidomid.

ropati patienten lider av. Patienter som har likartade kliniska symtom och förlopp anses kunna tillhöra en och samma polyneuropati-kategori (se nedan och tabell 2), varför de kan utredas på ett relativt likartat sätt.

Uppdelning av polyneuropatier i nedanstående sju kategorier baseras på rent kliniska parametrar, det vill säga om polyneuropatin övervägande är motorisk eller sensorisk, om progresstakten är snabb eller långsam, huruvida are-

FOKUSERAD POLYNEUROPATIUTREDNING ENLIGT FENOTYPISK KATEGORI

PNP-kategori	Vanligaste orsak	Förlopp/progress	Sensorisk/motorisk/autonom	Utbredning	Neurofys. fynd	Utredningsförslag
1	idiopatisk	mycket långsamt	mycket mer sensorisk än motorisk	Distal	lätt axonal	Basala prover ENeG/EMG utom hos äldre- äldre.
2	Varierande: idiopatisk, systemisk sjukdom/ CMT mm	långsamt	mer sensorisk eller lika senso- risk som moto- risk; ev autonom	mycket mer distal än proximal	axonal eller axonal + demy- elini-serande (ren demyelini- serande)	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 kategori 5!) Fettbiopsi (amyloid?) U-elfores Antigangliosid antikroppar (ak) i serum Muskel, och ev. även nervbiopsi (vaskulit? amyloidos?)
3	immunolo- gisk GBS/ CIDP	akut subakut	mer motorisk eller lika moto- risk som senso- risk; ev autonom	mer distal än proximal	demyelinise- rande eller demyeliniseran- de + axonal	Basala prover ENeG/EMG LP Ev. MRT rygg + kontrast Ev. MAG antikroppar
4	immunolo- gisk MMN	subakut långsamt	motorisk	mer distal än proximal	demyelinise- rande eller demyeliniseran- de + axonal	Basala prover, ENeG/EMG LP Anti-gangliosid ak i serum
5	bindvävs- sjukdom/ paramalig- nitet	subakut långsamt	sensorisk	mer distal än proximal	axonal	Basala prover ENeG/EMG Vaskulitprover: ANA, SSA/ SSB, ANCA, (CCP); B-celler; komplement; kryoglobulin-anti- kroppar; Hepatit C, HIV. Ev. läppslemhinnebiopsi:_ (Sjögren?) Paramalignitet: Malignitetsutredn. Paraneoplastiska ak. Muskel, och ev. nervbiopsi (vaskulit?)
6	Varierande: fintråds- neuropati	subakut långsamt	sensorisk; ev autonom	Distal	fintrådspåver- kan	Basala prover ENeG/EMG inklusive KST & ev. autonoma tester. Vaskulitprover (se kategori 5); Peroral glukosbelastning Prog. måttligt-uttalade sym- tom även: Fettbiopsi (amyloidos) Ev. DNA-analys för FAP Celiakiutredning (transgluta- minas ak, px duodenum) Ev. Fabryutredning: serum α-galaktosidase ♂ / u-trihex- osid ♀
7	vaskulit, HNPP mononeuritis multiplex	akut subakut långsamt	mer sensorisk eller lika senso- risk som moto- risk	Distal	Axonal eller Axonal + demy- elin.	Basala prover, ENeG/EMG LP Vaskulitprover (se kategori 5) Ev. DNA analys-HNPP Muskel, och ev. även nervbi- opsi (vaskulit?)

Tabell 2. Tid för debut av symtom till maximal-symtomnivå: Akut = under 4 veckor; Subakut = cirka 2 månader–1 år (3 år); Långsamt = cirka 3–5 år; Mycket långsamt = cirka 6–15 år. ENeG = elektroneurografi; EMG = elektromyografi; KST = kvantitativ sensorisk mätning-temperatur (=termotest); MAG = myelin-associerad glykoprotein

flexi förekommer samt om de motoriska symtomen är enbart distalt utbredda i benen, eller även proximalt (tabell 2).

Kategori 1: Mer sensorisk än motorisk symmetrisk polyneuropati med distal utbredning och mycket långsam progress.

Klinisk bild: Debut oftast över 60 år med en mycket långsam progress. Symtomen som sällan brukar orsaka något omfattande handikapp, består av distala parestesier i benen samt eventuellt i händerna. En lättare sensorisk ataxi är vanlig och svaghet och snubblighet i fötterna kan förekomma.

Trolig etiologi: Axonal degeneration som oftast är idiopatisk eller åldersrelaterad, men som ibland kan vara arvet, sekundär till diabetes, B-vitaminbrist, alkohol eller toxiska faktorer.

Kategori 2: Sensorisk och motorisk polyneuropati med mer distal än proximal utbredning och relativt långsam progress.

Klinisk bild: Denna polyneuropatiform debuterar oftast i medelåldern, men debut både i barndomen och senare i livet kan förekomma. Progressakten är ofta långsam. Det som framförallt skiljer kategori 2 från kategori 1 är att patienter i denna polyneuropati-kategori med tid när en relativt omfattande handikapps nivå.

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, ibland klart omfattande. Dessutom är det vanligt med viss påverkan på proximal muskulatur i benen. En tydlig asymmetri av statusfynd kan ibland förekomma, vilket i så fall talar för bakomliggande vaskulit.

Troliga etiologier: Axonal degeneration med sekundär myelinskada, alternativt primär demyelinisering med/utan sekundär axonal skada. Trots att etiologin oftast inte går att fastställa (inte ovanligt med slutdiagnos "idiopatisk neuropati"), kan man ibland med hjälp av en utvidgad utredning identifiera en rad specifika etiologiska faktorer. Dessa inkluderar Charcot-Marie-Tooths sjukdom (CMT), familjär amyloid neuropati (FAP), toxiska faktorer, systemisk- eller isolerad PNP-vaskulit, IgM paraproteinemi, polyneuropati se-

kundärt till lymfom, samt senstadium av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) där sekundär axonal degeneration överväger.

Kategori 3: Mer motorisk än sensorisk polyneuropati med distal och proximal utbredning och relativt snabbt förlopp.

Klinisk bild: Debut i alla åldrar, inklusive barn, med en akut eller subakut debut/progress. Symtomen består av svaghet i såväl distala som proximala benmuskler samt oftast även i underarmarna. Muskelatrofi kan uppträda efter långvarig sjukdom. Smärtor, parestesier och viss grad av ataxi kan förekomma i benen och i mindre grad även i händerna, men är mildare i förhållande till de motoriska symtomen. Kranialnervpareser, respiratorisk påverkan och autonoma symtom kan förekomma.

Etiologi: Immunmedierat/ inflammatoriskt angrepp av myelin i PNS (Guillain-Barrés syndrom och 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. Debut över 30 år, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av svaghet (som oftast är asymmetrisk) och startar vanligen först distalt. Hos 80 procent av patienterna börjar svagheten distalt i ena armen, hos 5 procent börjar svagheten proximalt och hos 10 procent börjar symtomen först i benen. Cirka 20 procent av patienterna upplever även lättare subjektiva sensoriska symtom.

Etiologi: Immunmedierat/ inflammatoriskt angrepp av myelin på motoriska nerver i PNS, det vill säga multifokal motorisk neuropati (MMN).

Kategori 5: Rent sensoriskt polyneuropati med areflexi i benen.

Klinisk bild: Debut i alla åldrar, med ett subakut eller långsamt tilltagande förlopp. Symtomen består av parestesier och hypoestesi distalt i benen och armarna, tidvis även proximalt, över bälten och ansiktet. Sensorisk ataxi är mycket vanlig och kan vara uttalad. Motoriska symtom saknas.

Etiologi: Immunangrepp som leder till axonal degeneration i grova sensoriska nervfibrer inklusive proprioceptiva banor eller i dorsalsrotsganglier (neuronopati). Bakomliggande orsaker är bindvävssjukdom (oftast Sjögren) och paramalignitet.

Kategori 6: Rent sensorisk polyneuropati utan areflexi i benen- det vill säga 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 brännande/ huggande smärta, hyperestesi, allodyni och erytromelalgi. De sensoriska symtomen har ofta en symmetrisk och distal utbredning i extremiteterna, men kan ibland sitta fläckvis över hela kroppen, inklusive proximala regioner, i ansiktet och hårbotten, samt i munhålan (burning mouth syndrome). Motoriska symtom saknas men autonoma symtom är relativt vanliga.

Trolig etiologi: Degeneration av de småkalibriga kutana sensoriska och autonoma C-fibrerna. I de flesta fall är fintrådsneuropatin idiopatisk. Identifierbara orsaker är metabola störningar som nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, Fabrys sjukdom och Tangiers sjukdom; arvet orsaker (HSAN I, IV och V) och familjär amyloidos med polyneuropati (FAP); HIV samt immunologiska orsaker (Sjögrens syndrom, SLE, vaskulit, amyloidos och celiaki).

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 till måttlig svaghet i utbredning av 2–3 enskilda perifera nerver oftast i armarna. Oftast är distributionen av symtom påtagligt asymmetrisk. Vid neurofysiologisk undersökning ses oftast en diffus polyneuropati med pålagrade multipla mononeuriter.

Trolig etiologi: Axonal skada sekundärt till bindvävssjukdom, vaskulit, Hepatit C infektion med kryoglobulinemi, diabetes samt myelinskada på arvet (HNPP).

UTREDNING

En syntes av anamnestiska, statusmässiga och neurofysiologiska parametrar

leder till val av en PNP-kategori för varje enskild patient. Samtliga patienter med PNP bör genomgå en basal laboratorieutredning och neurofysiologisk undersökning. Undantaget är äldre-äldre patienter (äldre än 85 år) med en kategori 1-fenotyp, som i många fall kan handläggas utan behov av en neurofysiologisk undersökning. Beroende på PNP-kategori, sker sedan en riktad utvidgad utredning.

VILKA POLYNEUROPATIKATEGORIER SKALL INTE EXTENSIVT UTREDAS?

Om etiologin inte avslöjats efter en basal PNP-provtagning hos patienter i kategori 1, brukar remittering till neurolog-specialist för en utvidgad PNP-utredning sällan löna sig. De flesta patienter i denna kategori bör ofta kunna få diagnosen idiopatisk PNP efter en basal utredning på primärvårdsnivå. Sannolikheten att kunna komma fram till en etiologi är högst för patienter i kategorierna 3–7.

SPECIFIK BEHANDLING

Vid en rad förvärvade polyneuropatier samt enstaka hereditära polyneuropatier kan specifik behandling erbjudas (tabell 3).

SYMtomATISK BEHANDLING AV NEUROPATISK SMÄRTA

Avsaknaden av effektiv specifik behandling hos många patienter med polyneuropati ökar kravet på ett effektivt

utnyttjande av tillgängliga symptomatiska behandlingsalternativ. Dessa preparat bör användas i följande ordning enligt rekommendationer från EFNS (European federation of neurological sciences) konsensus år 2010⁴.

- **Förstahandsmedel:** Amytriptylin, gabapentin, pregabalin, duloxetin, venlafloxin.
- **Andrahandsmedel:** Tramadol, opiater.
- **Sistahandsmedel:** Karbamazepin, fenantoin, topiramamat, capsinapläster, lidokainpläster, mexiletin, dextrometorfan och memantin.

Baksträngsstimulator-behandling kan prövas i extremt terapieresistenta fall

ÖVRIGA BEHANDLINGSINSATSER

Patienter med handikapp bör erbjudas rehabilitering, bostadsanpassning och assistans med hjälpmedel via arbetsterapeut, ortoser i förekommande fall samt tillgång till samhällstjänster som färdtjänst och parkeringstillstånd.

SLUTSATS

Många patienter med polyneuropati kan numera erbjudas en riktad behandling mot den bakomliggande etiologin. I den behandlingsbara gruppen utmärker sig inte enbart de inflammatoriska polyneuropatierna, utan en rad andra PNP-typer. En fokuserad polyneuropatiutredning som föregås av subtypning av polyneuropati i en specifik fenotyp ökar chanserna till identifiering av etiologin.

Den pågående snabba utvecklingen av genetiska analysmetoder gör att mutationen bakom ännu fler ärftliga neuropatier i dag är möjlig till en acceptabel kostnad. Utmaningen med polyneuropatiutredning är att se till att ännu färre patienter i slutändan sorteras in i den idiopatiska gruppen. Den höga prevalensen av idiopatisk polyneuropati talar för behov av ännu mer forskningsinsatser inom fältet.

REFERENSER

1. Mygland AE, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001;8:157-165.
2. Zochodne DW. Diabetes Mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 2007;36: 144–166.
3. Brannagan TH. Current issues in peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17,Suppl 2:1-3.
4. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-e88.



RAYOMAND PRESS
överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm
rayomand.press@karolinska.se

BEHANDLINGSMÖJLIGHETER VID POLYNEUROPATI MED KÄND ETIOLOGI

Polyneuropatityper enligt etiologi	Behandlingsalternativ
Familjär amyloid polyneuropati (FAP) sekundärt till ValMet-mutationen	Levertransplantation
Hereditära metabola syndrom	Kost- eller enzymterapi kan erbjudas i vissa fall (ex. Fabrys sjukdom)
Diabetes mellitus	Optimal metabol reglering av blodsockret. Pankreastransplantation i extrema fall.
Uremi	Njurtransplantation
Celiaki	Glutenfri kost, ev immunomodulerande behandling
Virala infektioner	Antiviral behandling, notera dock att dessa farmaka (ffa mot HIV) kan ibland själva utlösa en toxisk neuropati
Immunopatier	Kortison, högdos intravenös immunoglobulin (IVIg), plasmaferes, cyklosporin, cyklofosamid eller autolog hematopoietisk stamcells transplantation
Paramalignitet	Effektiv behandling av primärtumören

Tabell 3.