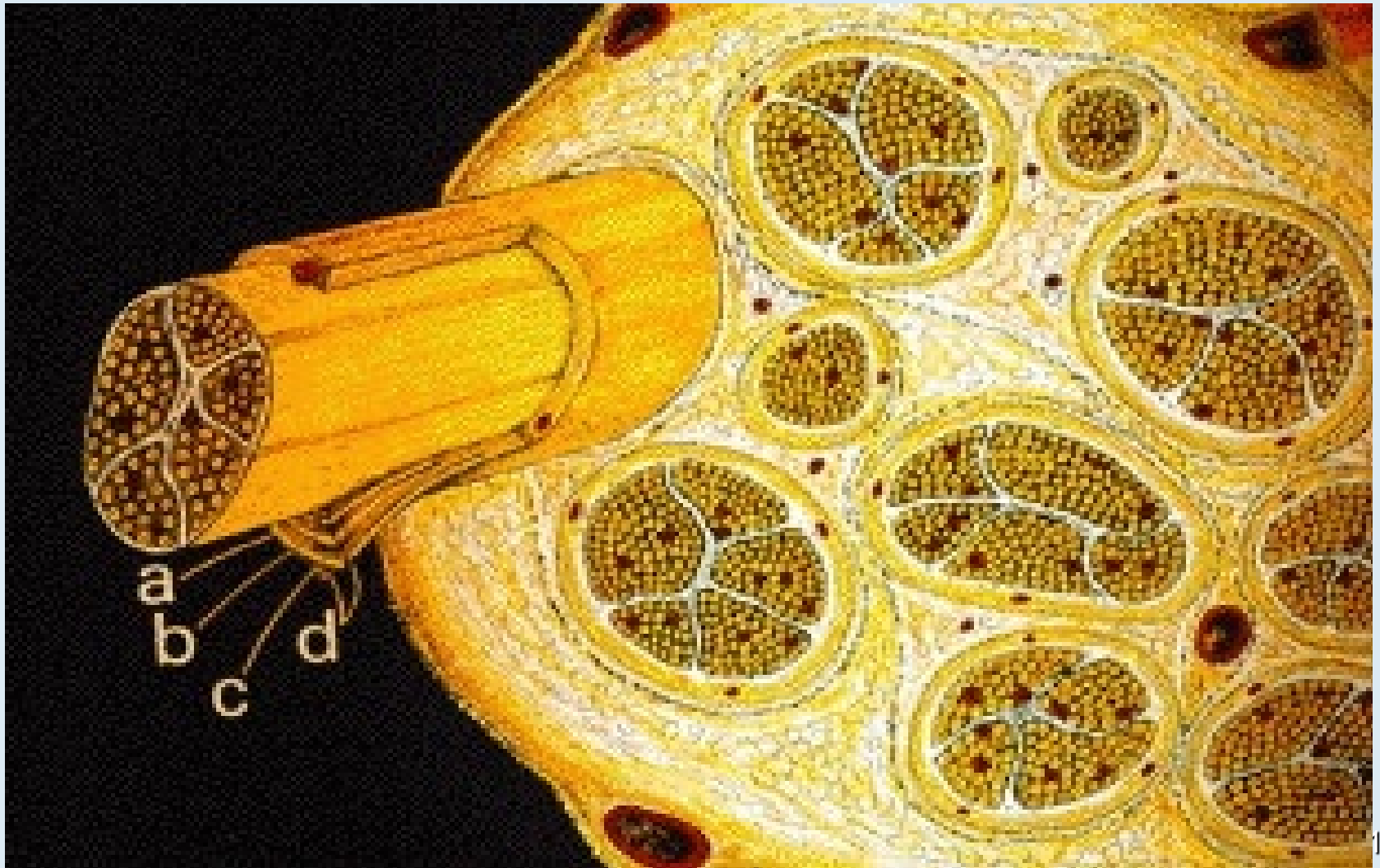


# Polyneuropati

*Rayomand Press, Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset*



# Polyneuropati

## Patienters perspektiv:

- Beror mina symtom på polyneuropati (PNP)?
- Vad beror min PNP på?
- Går min PNP att bota/bromsa?
- Om inte bota/bromsa, kan mina symtom lindras?

## Innehåll

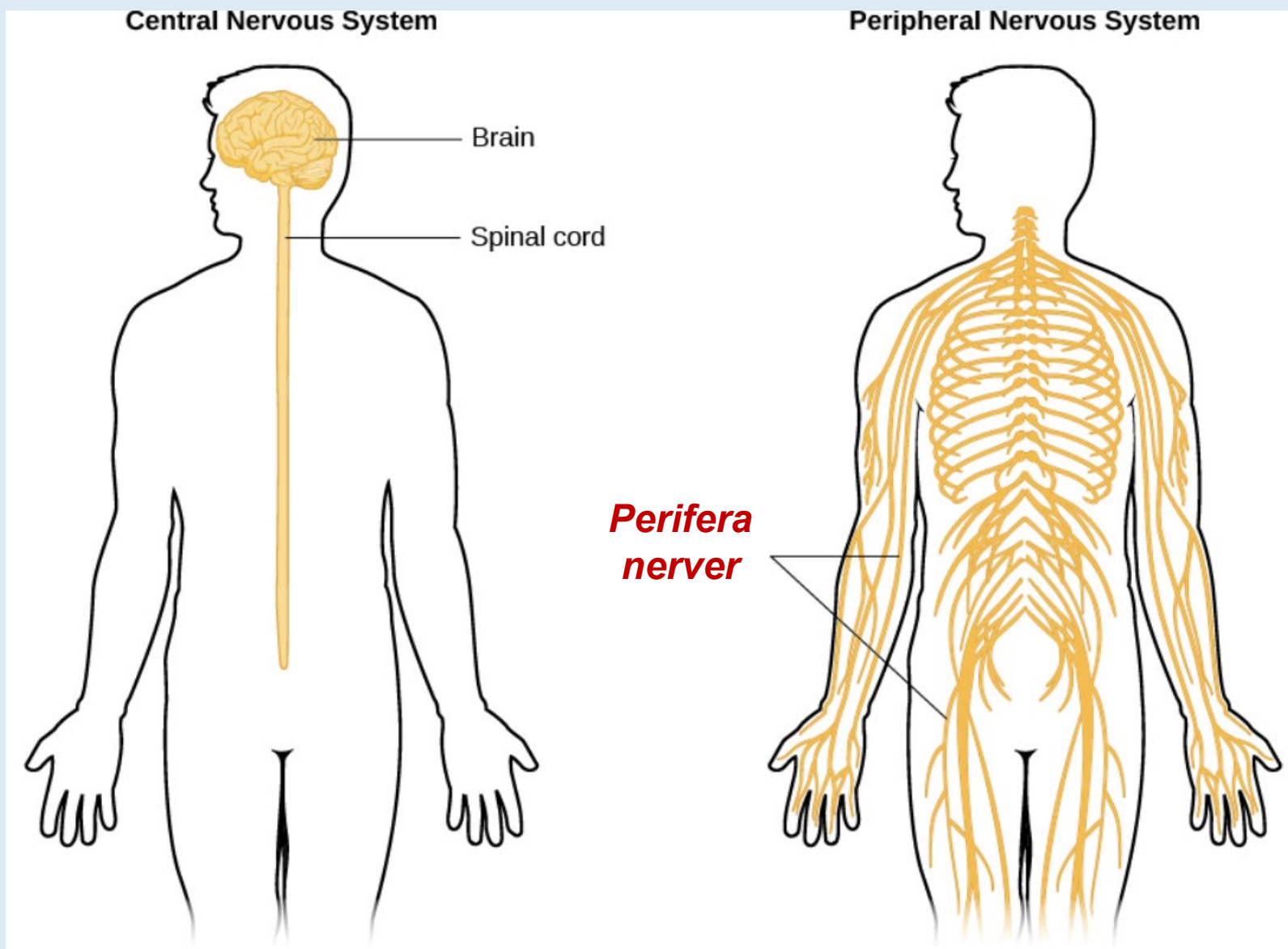
Vanliga symtom

Utredning, att ställa diagnos

Terapi

Forskning

# Polyneuropati: funktionsnedsättning av flertal perifera nerver



# **Polyneuropati**

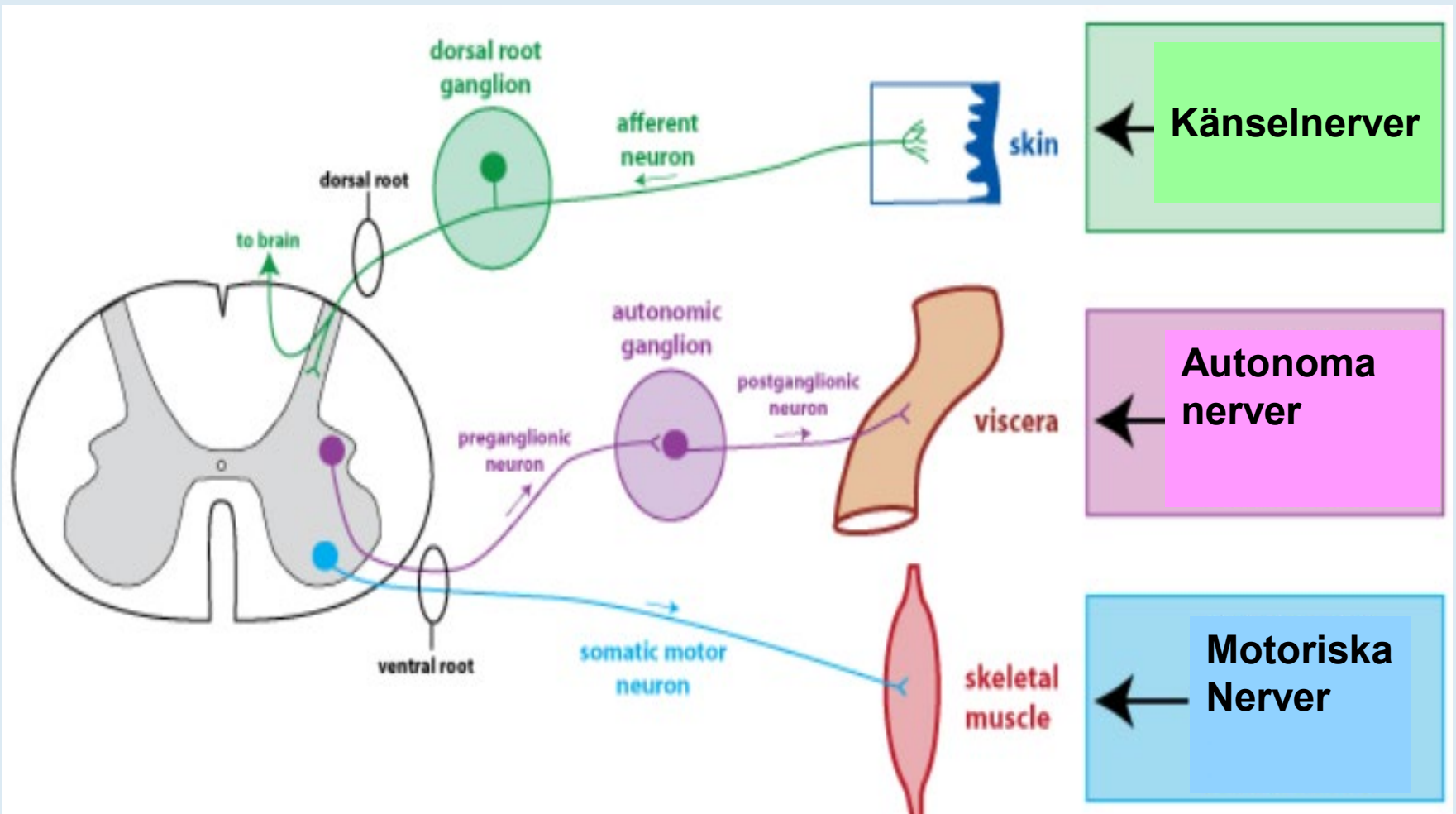
## ***en vanlig neurologisk sjukdom***

*Amerikansk registerstudie baserad på ICD-9 koder (Hoffman et al, Neurology 2015)*

- Förekomst i alla ålder: 1,66%*
- Förekomst bland befolkning över 60 år: 6,6%*

- Polyneuropati (i Norge) 123 fall per 100.000*
- Multipel skleros (MS) i Sverige per 100.000  
190*
- Parkinsons sjukdom i Sverige per 100.000  
150-200*
- Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS) per 100.000  
6-9*

# Polyneuropati drabbar sensoriska, motoriska och autonoma nerver



# Ibland drabbas främst de tjocka myeliniserade nerver, och ibland de tunna nerverna

	A $\alpha$	A $\beta$	A $\delta$	C
Axons from skin				
Axons from muscles	Group I	II	III	IV
Diameter ( $\mu\text{m}$ )	13–20	6–12	1–5	0.2–1.5
Speed (m/sec)	80–120 270 mph	35–75 80-170 mph	5–30 10-70 mph	0.5–2 1 mph
Sensory receptors	Skeletal muscle proprioceptors	Skin mechanoreceptors	Nociceptors, thermoreceptors	
Motor	Fast twitch Skeletal muscle	Slow twitch Skeletal muscle	ANS preganglionic	ANS postganglionic

**Muskelnerv**



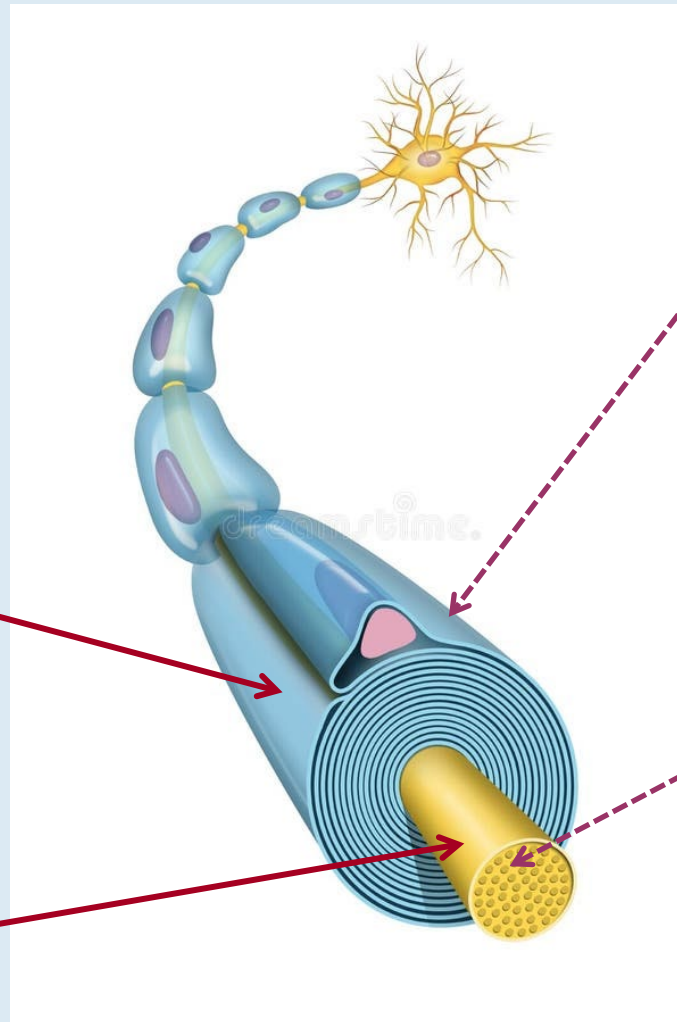
**Beröring**



**Smärta och temperatur  
autonoma funktioner**



# Polyneuropati uppstår vid skador antingen på nervskidan eller nervtråden







-Inflammation, tex GBS, CIDP...  
-Genetiska störningar, CMT1

- B12 brist
- Diabetes
- Alkohol, läkemedelsbiv
- Lustgas, tungmetaller
- Njursvikt
- Genetiska störningar såsom Skelleftesjukan, CMT 2
- Idiopatisk polyneuropati, dvs CIAP

Nervskidan  
**Myelin**

Nervtråden  
**Axon**

# Sjukdomstillstånd drabbar olika nervfiber selektivt

	Muskelnerver	Beröring	Smärta och temperatur autonoma funktioner	
	A $\alpha$	A $\beta$	A $\delta$	C
Axons from skin	<b>Polyneuropati</b>		<b>Fintrådsneuropati</b>	
Axons from muscles				
Diameter ( $\mu\text{m}$ )	13–20	6–12	1–5	0.2–1.5
Speed (m/sec)	80–120 <b>270 mph</b>	35–75 <b>80-170 mph</b>	5–30 <b>10-70 mph</b>	0.5–2 <b>1 mph</b>
Sensory receptors	Skeletal muscle proprioceptors	Skin mechanoreceptors	Nociceptors, thermoreceptors	
Motor	Fast twitch Skeletal muscle	Slow twitch Skeletal muscle	ANS preganglionic	ANS postganglionic

Diabetes sent förlopp  
 Alkohol, sent förlopp  
 B12 brist  
 Skelleftesjuka, vid start i högre åldrar  
 Njursvikt  
**CIAP** = Idiopatisk Polyneuropati

Diabetes, tidig fas  
 Alkohol  
 Cellgifter  
 Sjögren  
 Infektioner, covid vaccin  
**(CIAP)**  
 Skelleftesjuka, vid start i yngre åldrar



# Vanliga symtom

# Neuropatisymtom beroende på fibertyp

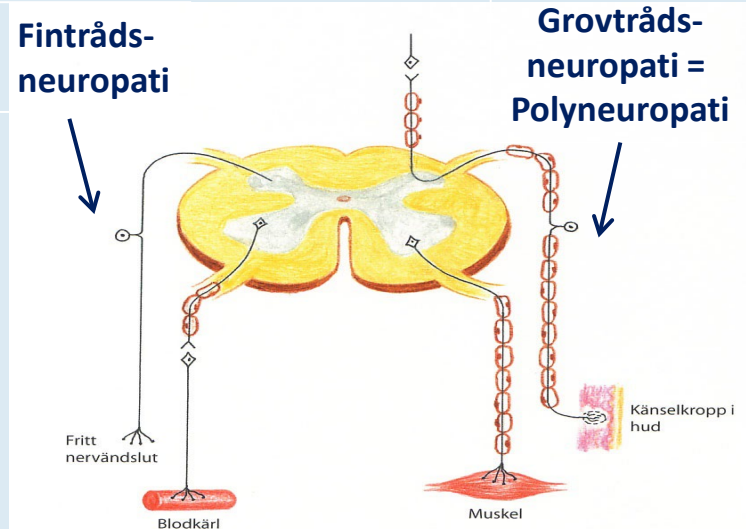
## Fintrådsneuropati

### Känslsymtom

- Längdberoende eller fläckvis
- Beröringsöverkänslig brännande, svidande smärta
- Smärta vid beröring
- Kalla fötter / händer
- Normala reflexer

### Autonoma

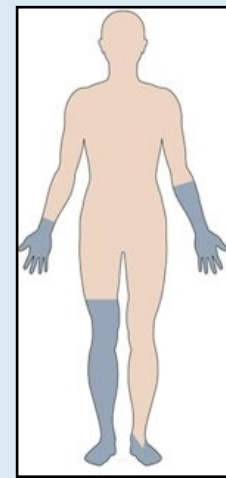
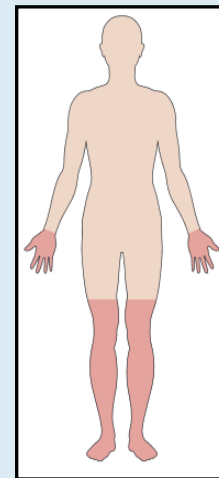
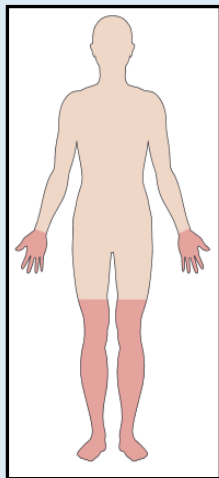
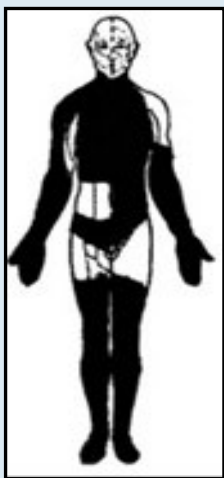
- Hudförändringar
- Övriga...



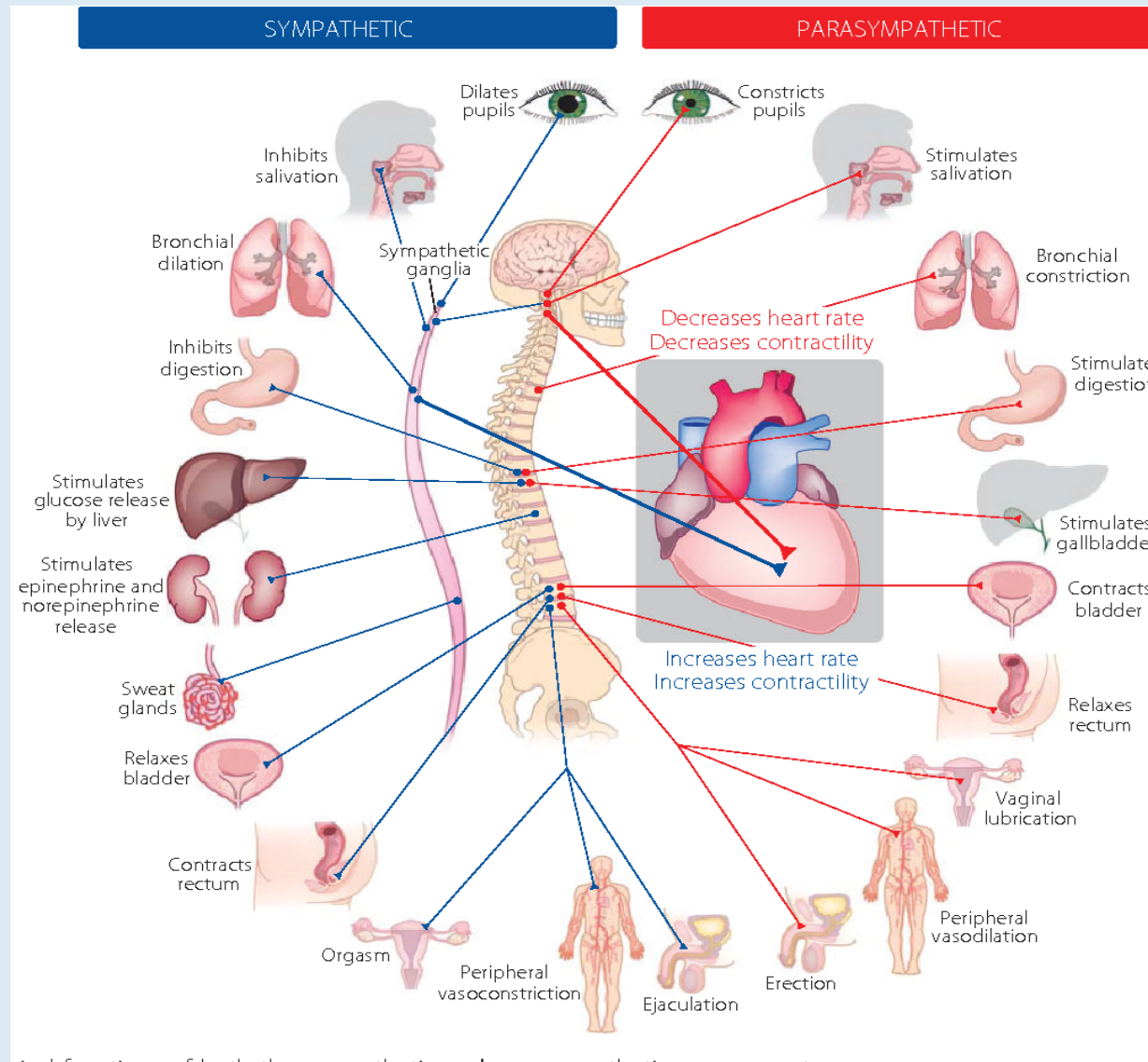
## Grovtrådsneuropati

### Känsl / motoriksymtom

- Längdberoende
- Symmetrisk
- Känslbortfall, främst för beröring / tryck
- Obehagliga stickningar
- Stamhetskänsla
- Sekundär RLS
- Balansstörning
- Muskelsvaghet, (atrofi)
- Försvagade reflexer



# Autonoma symtom



**Ortostatism =  
Lågt blodtryck i  
stående**

**Hjärtrytm-  
rubbing**

**Ögon & mun-  
torrhet**

**Urinträngingar**

**Erektions-  
svårigheter**

**Överdriven  
svettning**

**Förstoppning  
Diarré  
Tidig mättnad  
Illamående**

**Torr hud**

**Kalla fötter**

**Erytromelalgi**

# *Utredning av polyneuropati*



# Utredningen

## Syfte:

- Ställa diagnosen polyneuropati / fintrådsneuropati
- Hitta den bakomliggande orsaken till neuropatin

## Antagande:

Neuropatityper med likartad symtombild har sannolikt någorlunda likartade bakomliggande orsaker

Sannolikheten att hitta en bakomliggande orsak ökar om liknande typer av polyneuropati utreds på likartade sätt

## Arbetsätt:

Dela upp polyneuropatier i kategorier beroende på: progresshastighet, utbredning i kroppen, typ av nervpåverkan, tex mest känsel? motorik?...

- Karolinska vårdprogram för PNP, Viss.nu, Reflex

# Sjukdomar som härrmar polyneuropati

## Sjukdomar som orsakar värk / domningar / kramp i benen

- *Restless Legs*
- *Godartade vadkramper*
- *Lumbal spinal stenosis*
- *Fönstertittarsjuka (claudicatio)*
- *Hälsporre, åderbråck (varicer)*
- *Multipel Skleros (MS)*

## Sjukdomar som orsakar svaghet /stelhet i bägge benen

- Muskelsjukdom (myopati)
- Lumbal spinal stenosis, diskbråck
- Motorneuronsjukdom (ALS)

## Sjukdomar som påverkar balansen

- Lågt blodtryck
- Parkinson, hydrocefalus, MS...
- Alkoholskador i hjärnan

# Neuropatiutredningens beståendedelar

- ❖ **Sjukhistorian**

- ❖ **Nervstatus**

  - Fysisk undersökning av känsel, motorik, balans, reflexer

- ❖ **Neurofysiologisk undersökning**

  - Elektroneurografi

  - Kvantitativ mätning av temperatur (KST)

  - Elektromyografi

- ❖ **Blodprover**

  - Basprover

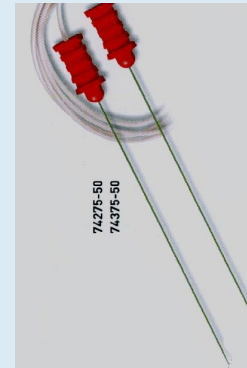
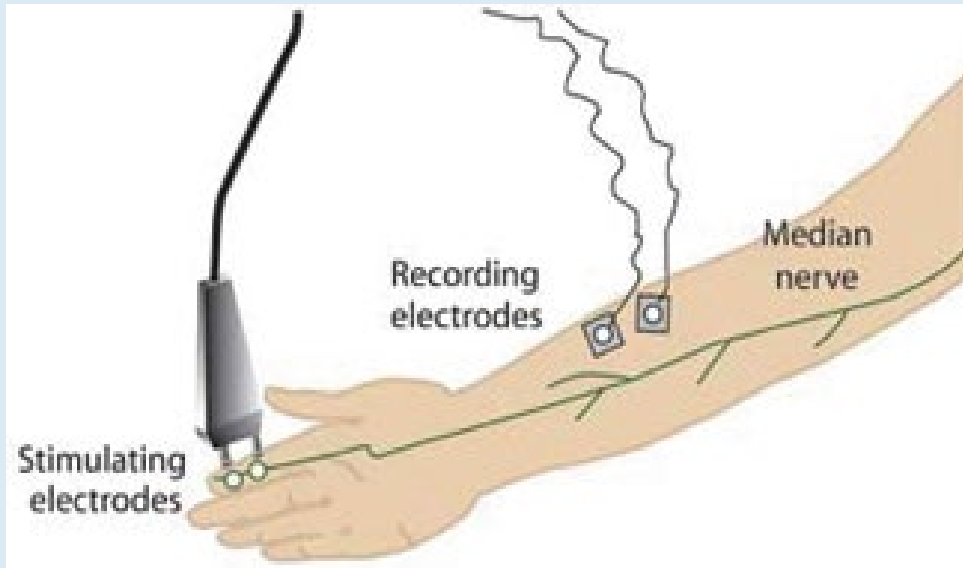
  - Avancerade

- ❖ Ryggmärgsvätskeprov (ibland)

- ❖ Genetisk utredning (ibland)

- ❖ Magnetkamera, muskelbiopsi, hudbiopsi, nervbiopsi (ibland)

# Neurofysiologisk undersökning



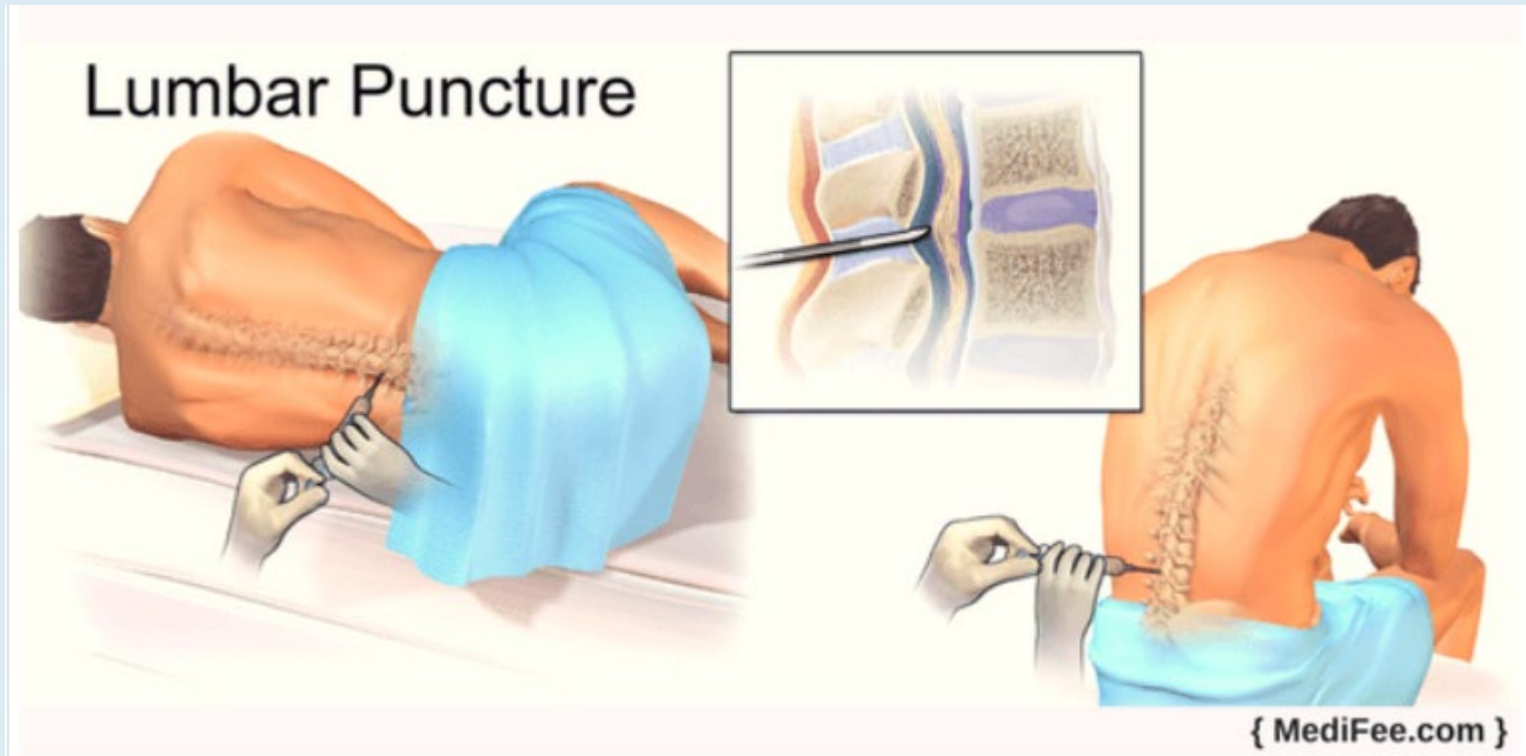


# Neurofysiologisk undersökning

Kvantitativ mätning av temperatur KST

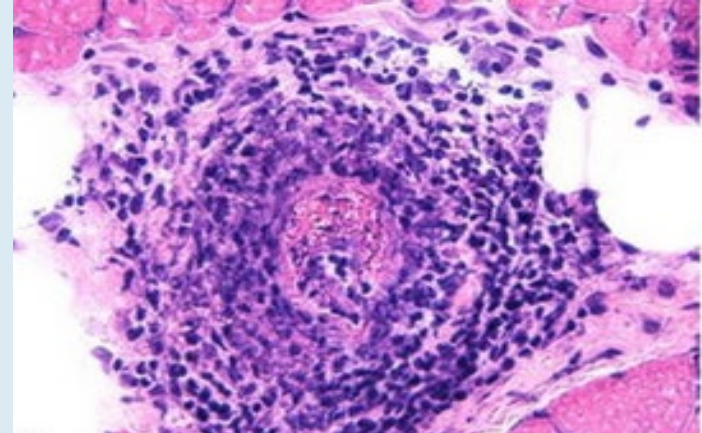
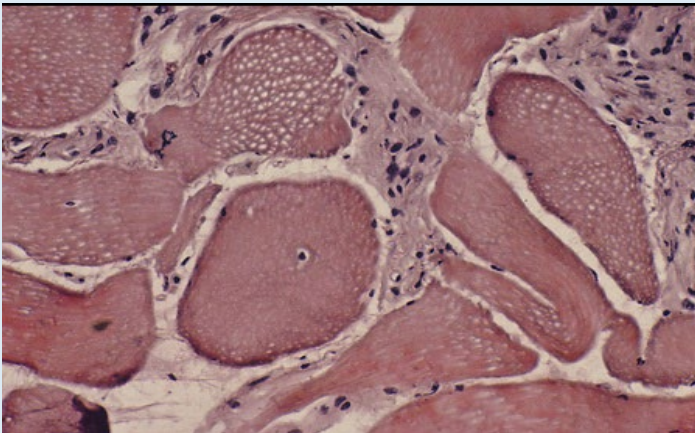
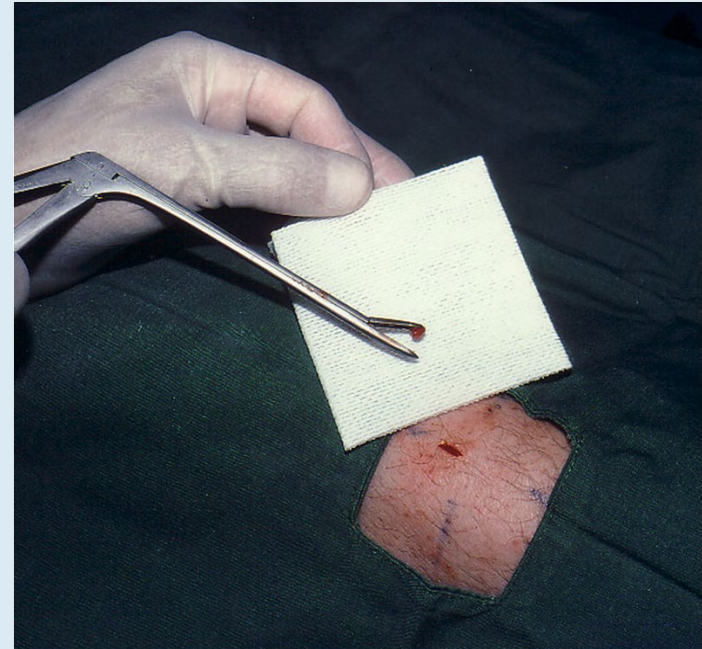
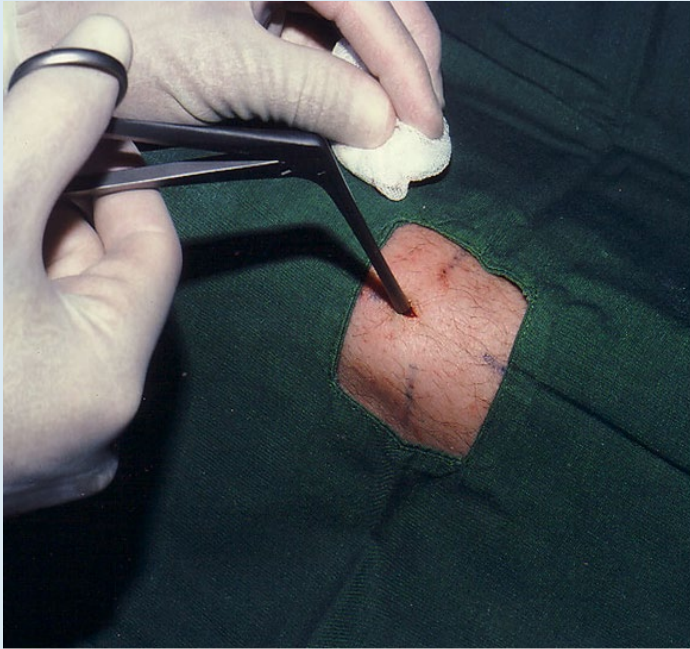


# Ryggmärgsvätskeprov



Reder främst ut de  
inflammatoriska  
orsakerna till  
polyneuropati

# Muskelbiopsi

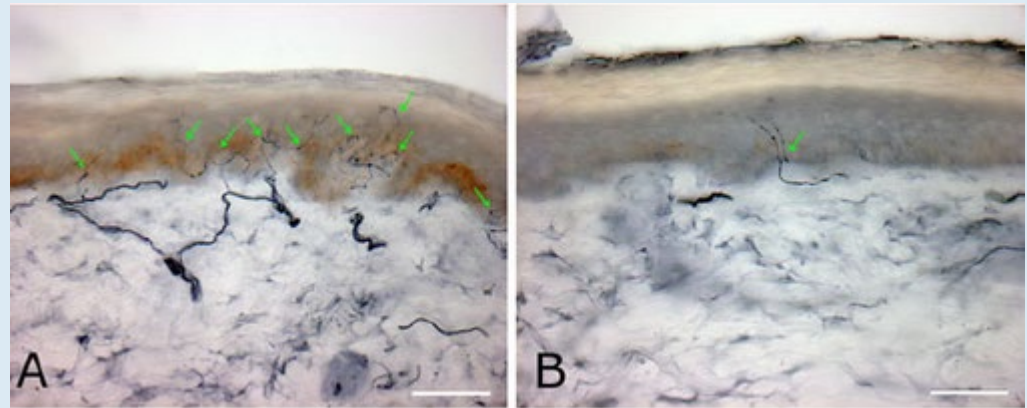


# Hudbiopsi

Görs på neurofysiologen Karolinska Huddinge

## Indikation:

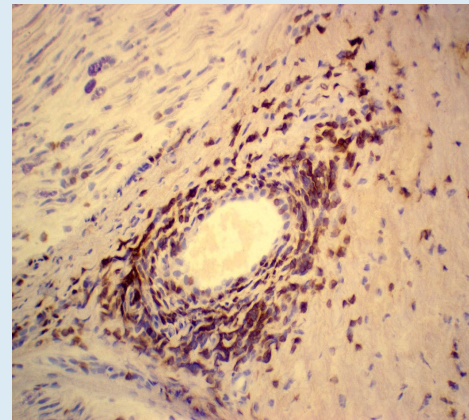
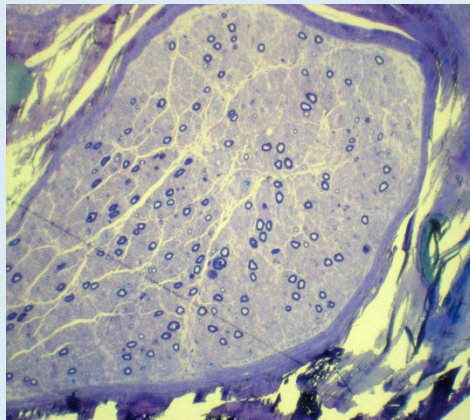
- Misstanke om fintrådsneuropati, men normala fynd på KST
- Avvikande fynd på KST, men symtomen stämmer inte med fintrådsneuropati



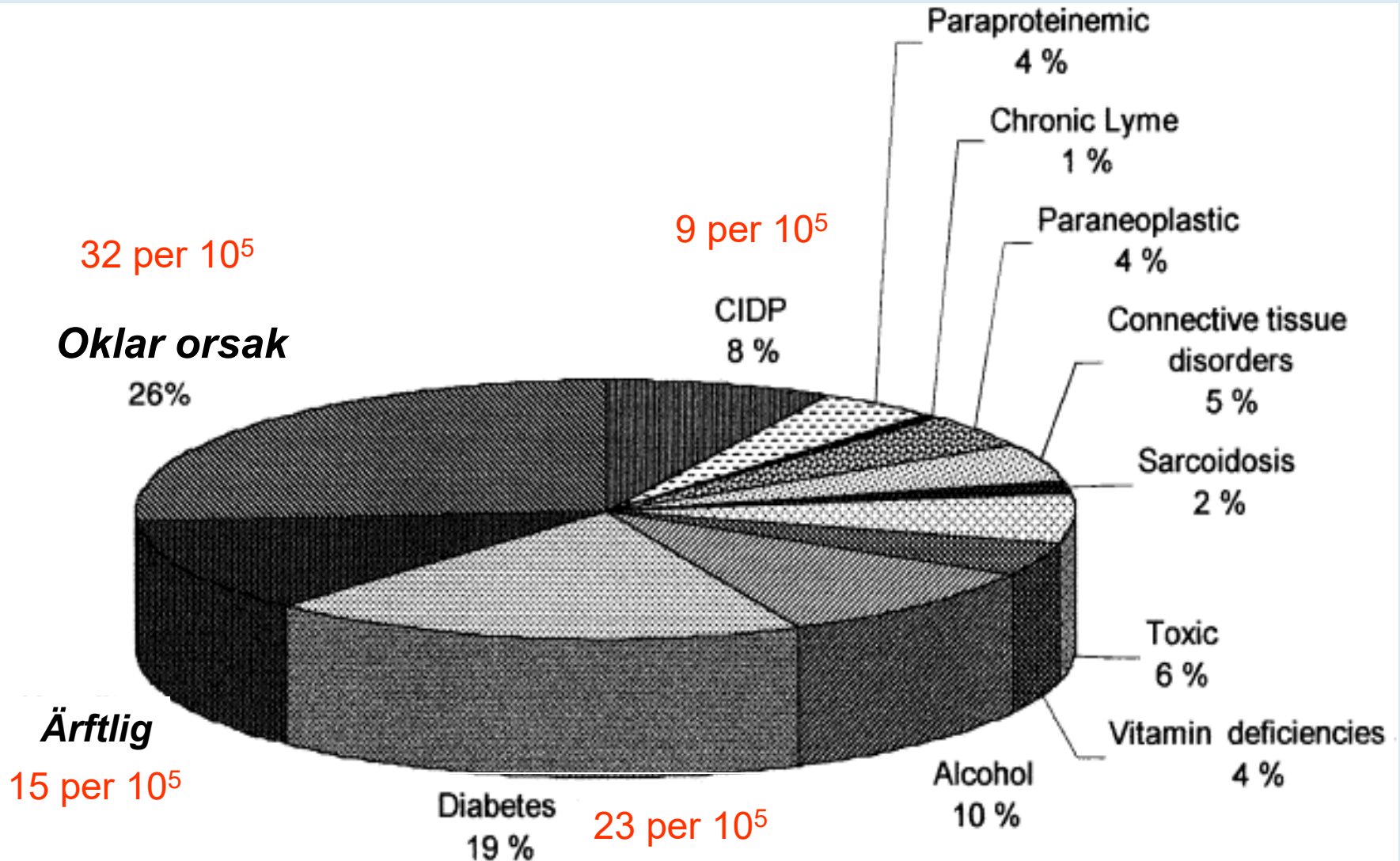
*Normal hudbiopsi*

*Förlust av intra-epidermala nerv-fibrer*

# Nervbiopsi



# Syfte med utredningen är att identifiera den bakomliggande orsaken till polyneuropatin



# Utredning inom primär- vs. specialistvården

## ❖ Sjukhistorian

## ❖ Nervstatus

Fysisk undersökning av känsel, motorik, balans, reflexer

## ❖ Neurofysiologisk undersökning

Elektroencefalografi

Kvantitativ mätning av temperatur (KST)

Elektromyografi

## ❖ Blodprover

Basprover

Avancerade

## ❖ Ryggmärgsvätskeprov (ibland)

## ❖ Genetisk utredning (ibland)

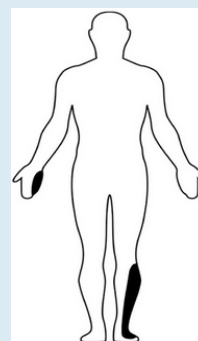
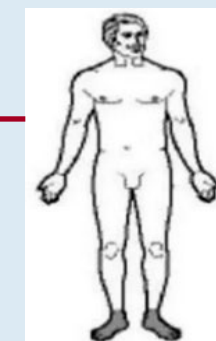
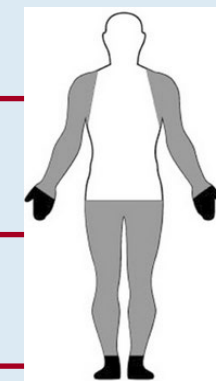
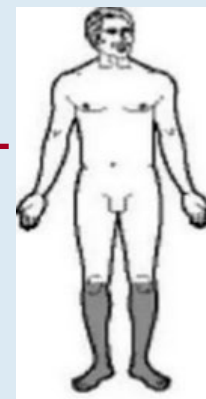
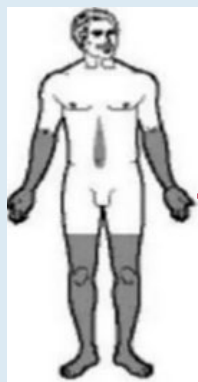
## ❖ Magnetkamera, muskelbiopsi, hudbiopsi, nervbiopsi (ibland)

Primärvården

Specialistvården

# Polyneuropatier delas upp i 7 olika kategorier

[www.viss.nu](http://www.viss.nu); Karolinskas vårdprogram PNP



Nr	Polyneuropatikategorier	Vanligaste orsaker för varje polyneuropatikategori
1	<b>Sensorisk &gt; motorisk:</b> enbart distal utbredning: mycket långsam progress.	Åldersrelaterad eller idiopatisk, diabetes, B-vitaminbrist, alkohol och toxisk (vanligaste typ av PNP).
2	<b>Sensorisk &gt; motorisk:</b> distal > proximal utbredning: subakut eller långsam progress.	Ärftliga polyneuropatier, amyloidos, toxiska faktorer, hereditär, vaskulit, paraprotein samt senstadium av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP). I de flesta fall är polyneuropatin dock idiopatisk.
3	<b>Motorisk &gt; sensorisk:</b> distal ≥ proximal utbredning: akut, subakut eller långsam progress.	Immunmedierad/inflammatorisk: vanligast - kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
4	<b>Rent motorisk</b>	Immunmedierad/inflammatorisk: multifokal motorisk neuropati (MMN).
5	<b>Rent sensorisk med areflexi i benen</b>	Systemisk bindvävssjukdom (oftast Sjögrens syndrom) samt paramalignitet.
6	<b>Rent sensorisk utan areflexi i benen</b>	Fintrådsneuropati. Oftast idiopatisk. Identifierbara orsaker är metabola störningar såsom nedsatt glukostolerans eller diabetes mellitus, amyloidos, hereditära faktorer samt immunologiska (Sjögrens syndrom, SLE, vaskulit och celiaki).
7	<b>Multipla mononeuriter</b>	Systemisk bindvävssjukdom, vaskulit, hepatit C med kryogloblinemi, diabetes, hereditär samt status post gastric bypass-operation (bilateral peroneuspare).



# Avancerad utredning styrs av PNP kategori

[www.viss.nu](http://www.viss.nu)

## Bakomliggande orsaker

	Nr	Polyneuropatikategorier	Vanligaste orsaker för varje polyneuropatikategori
Diabetes, alkohol, B12-brist CIAP...	1	<b>Sensorisk &gt; motorisk:</b> enbart distal utbredning: mycket långsam progress.	Åldersrelaterad eller idiopatisk, diabetes, B-vitaminbrist, alkohol och toxisk (vanligaste typ av PNP).
CMT, Skelleftesjuka, svår diabetes, njursvikt, cellgift orsakad....	2	<b>Sensorisk &gt; motorisk:</b> distal > proximal utbredning: subakut eller långsam progress.	Ärftliga polyneuropatier, amyloidos, toxiska faktorer, hereditär, vaskulit, paraprotein samt senstadium av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP). I de flesta fall är polyneuropatin dock idiopatisk.
Inflammatorisk -> CIDP PDN	3	<b>Motorisk &gt; sensorisk:</b> distal ≥ proximal utbredning: akut, subakut eller långsam progress.	Immunmedierad/inflammatorisk: vanligast - kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati (CIDP).
Inflammatorisk ->MMN	4	<b>Rent motorisk</b>	Immunmedierad/inflammatorisk: multifokal motorisk neuropati (MMN).
Inflammatorisk / genetisk -> Sjögren, CANVAS...	5	<b>Rent sensorisk med areflexi i benen</b>	Systemisk bindvävssjukdom (oftast Sjögrens syndrom) samt paramalignitet.
Diabetes, toxisk, inflammatorisk, post-infektiös, genetisk, idiopatisk	6	<b>Rent sensorisk utan areflexi i benen</b> (enbart tunna sensoriska fibrer i huden är drabbade)	Fintrådsneuropati. Oftast idiopatisk. Identifierbara orsaker är metabola störningar såsom nedsatt glukostolerans eller diabetes mellitus, amyloidos, hereditära faktorer samt immunologiska (Sjögrens syndrom, SLE, vaskulit och celiaki).
Diabetes, inflammatorisk genetisk	7	<b>Multipla mononeuriter</b>	Systemisk bindvävssjukdom, vaskulit, hepatit C med kryogloblinemi, diabetes, hereditär samt status post gastric bypass-operation (bilateral peroneusparese).

# Vilka neuropatier skall remitteras vidare från primärvården?



- **Snabbt progressiva**
- **Tydlig muskelsvaghet i lår / överarmsmuskler**
- **Tidig debutålder**
- **Annan misstanke om ärftlighet**
- **Neurofys: myelinpåverkan, rent sensorisk eller rent motorisk neuropati**

## Remiss till öppenvårdsmottagning neurologi

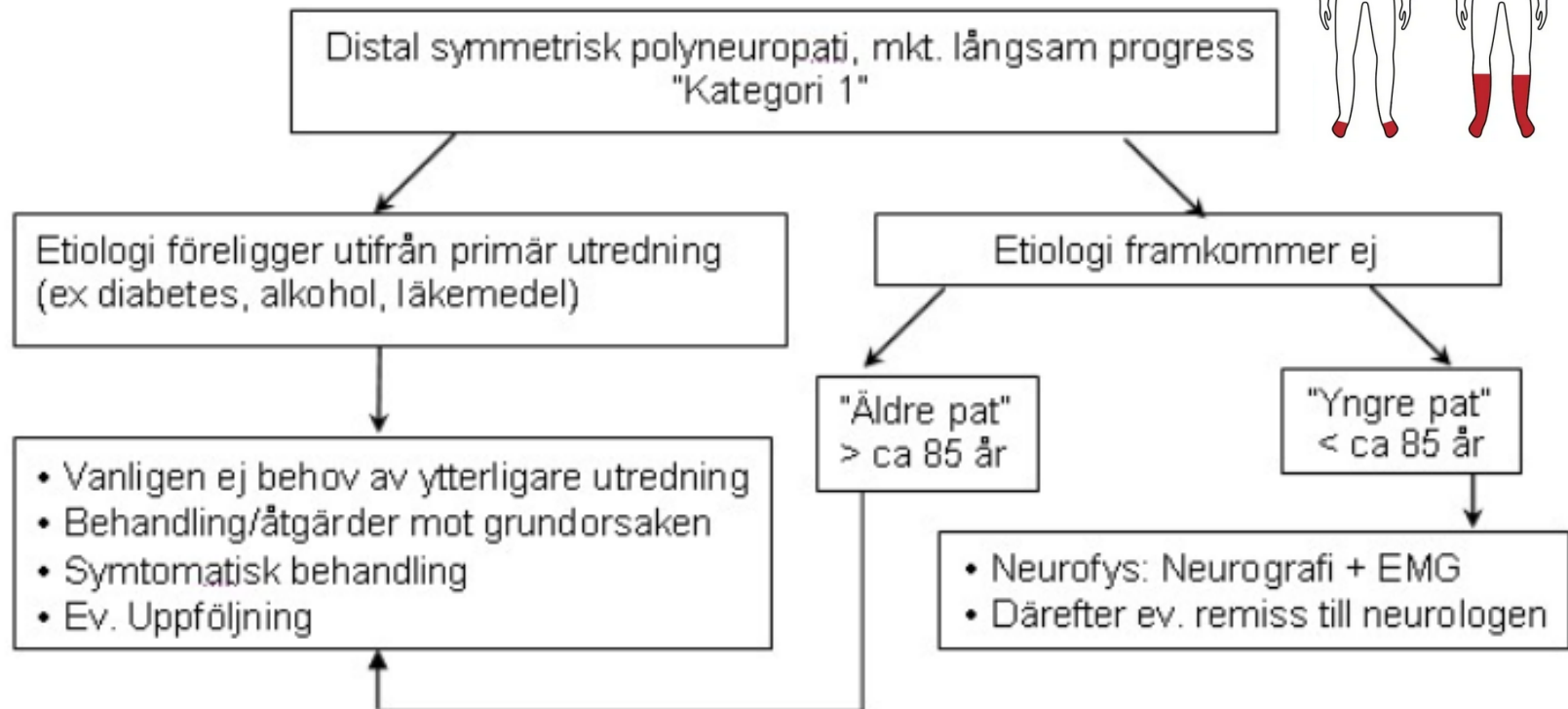
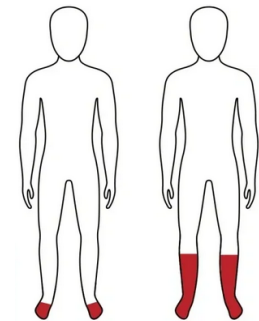
- Subakut debut och relativt snabb symtomprogress inom 2-6 månader, alternativt skovist uppträdande symtom
- Uttalad proximal muskelsvaghet i benen och eventuellt även i armarna
- Neurofysiologiska tecken till en övervägande demyeliniserande-, rent motorisk- eller rent sensorisk neuropati
- Tidig debut av neuropatisymtom <cirka 40 år utan någon uppenbar bakomliggande orsak, eller vid anamnes på ärftlighet
- Progressiv fintrådsneuropati där polyneuropatiutredning inom primärvården inte avslöjat bakomliggande orsak

# Vilka neuropatier bör färdigutredas inom primärvården

[www.viss.nu](http://www.viss.nu)

## Utredningsplan inom primärvården för patienter tillhörande kategori 1

Många patienter i kategori 1 har kronisk idiopatisk axonal polyneuropati (CIAP)



# Handling

# Att hitta den bakomliggande orsaken till polyneuropati är en förutsättning för att kunna erbjuda terapi

Påvisande av en bakomliggande orsak är ingen garanti på att polyneuropatin kan behandlas

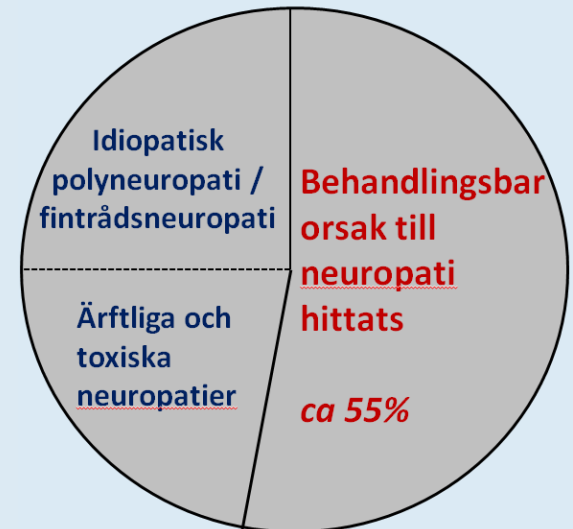
Sannolikheten att hitta en bakomliggande orsak till polyneuropati är störst inom primärvården (kategori 1-2)

**Skäl till utredningsremiss från primärvården till specialistvården:**

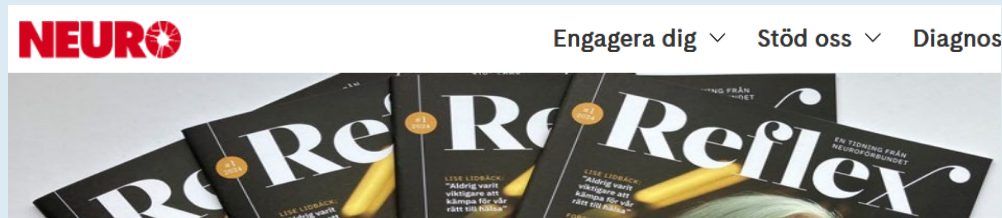
➤ Om en bakomliggande orsak inte kunnat påvisas i PNP kategorierna 2-7, samt ibland i kategori 1

**Om det inte går att behandla grundorsaken, ges:**

- Information om prognos
- Symtomlindrande terapi
- Stöd / anpassningar / hjälpmedel
- Träning, rehabilitering
- Delta i ev forskningsprojekt



# Vilka är de behandlingsbara neuropatierna?



- **Diabetesrelaterade polyneuropatier** stabiliseras med en ännu noggrannare reglering av blodsockervärden.
- **Paraneoplastiska polyneuropatier** (gäller främst lung-, bröst-, äggstocks- och testikelcancer) stabiliseras och kan till och med förbättras om canceren botaas med behandling.
- **Toxiska neuropatier** stabiliseras om den toxiska orsaken elimineras.
- **Njursviktrelaterad neuropatier** stabiliseras på dialys och förbättras efter njurtransplantation.
- **Näringsbristrelaterade neuropatier** stabiliseras och kan förbättras vid vitaminbehandling.
- **Inflammatoriska neuropatier** behandlas effektivt och bota i många fall genom immunterapi.
- **Enskilda ärftliga polyneuropatier** (Skelleftesjuka) kan behandlas effektivt med nya genetiska terapier, medan det ännu inte finns någon godkänd terapi mot CMT.

# Neuropatismärta - behandling



**1:a handsmedel:** amitriptylin (Saroten) och duloxetin (Cymbalta)  
Om svårt att tåla ->venlafloxin

**2:a handsmedel:** gabapentin. Om otillräcklig effekt -> pregabalin

**3:e handsmedel:** capsaicin plåster, Tegretol, Tramadol retard

**4:e handsmedel:** övervägande av elektrisk baksträngsstimulering

**Smärtsamma vadvramper:** Magnesium, Gabapentin, Tegretol, Stesolid

# Autonoma symtom - behandling

## Urinträngningar / urinläkage

Detrusitol, Solifenacin (Vesicare), Betmiga

## Frekvent nattlig vattenkastning

Ipren till natten!  
Desmopressin (Minifin, Nocdurna)

## Kalla fötter och händer

Sätta ut läkemedel som orsakar köldkänsla  
El handskar/sockor  
Kärlvidgande: Adalat oros, nitroglycerinsalva

## Yrsel i stående pga lågt blodtryck

Minska dosen blodtrycksmedicin  
Blodtryckhöjande: Effortil, Florinef  
Blodtrycksreglerande: pyridostigmin (Mestinon)

## Mun /ögontorrhet

Tår och salivsubstitut  
Intyg för tandvårdsrabatt om ovan utgör  
biverkan på smärtmedicinering

## Erektionssvårigheter

Potenshöjande tabletter, gel

## Överdriven svettning

Saroten, Ditropan



# Hjälper livstilsändringar vid neuropati?

- Ej helt väl utforskat
- Motstrida studier om ökad risk för CIAP vid övervikt och rökning

JULY 16, 2024

## Obesity-related Neuropathy: The New Epidemic



NEURONETWORK FOR EMERGING THERAPIES

- Alkohol: Håll till max måttliga nivåer
- Kost:
  - Sannolikt pos med reducerat fett och socker i kosten, särskilt om överviktig
  - Glutenfri kost vid celiaki-relaterad neuropati
- Träning: Anpassad till funktionsnivå alltid positiv för balans, gångfunktion

# Forskning

# Neuromuskulär forskning i Sverige

## Inrapporterade till Svenska Neuromuskulära Arbetsgruppen- SNEMA våren 2023

ALS	Umeå, Stockholm, Uppsala, Göteborg
Myasteni	Uppsala, Stockholm
Dystyrofia Myotonika	Göteborg
Myopatier	Linköping
<b>Skelleftesjuka</b>	Umeå, Stockholm
<b>Inflammatorisk PNP</b>	Stockholm, Göteborg
<b>CMT</b>	Planeras Stockholm, BioPas 2.0
<b>CIAP</b>	Planeras Stockholm, BioPas 2.0

# Pågående polyneuropatiforskning på Karolinska

## ➤ Inflammatorisk Polyneuropati

**BioPas 1.0** – biomarkörstudie för inflammatoriska polyneuropatierna  
GBS, CIDP, MMN

Blod och ryggmärgsvätskan tas vid diagnos och över förlopp  
av sjukdomen.

Biomarkörer relateras till diagnos och svar på terapi

**BioPas 2.0** – Biomarkörstudie även för CIAP och CMT

- Biomarkörer som avslöjar sjukdomsmekanismer

- Undersökning av B cell funktion med FACS vid inflammatoriska  
neuropatier

**MMN** Naturalhistorisk studie *ARGX-117-2202*

**CIDP** C1s komplementhämmarbehandling -Mobilize & Vitilize studier

## **Nationellt autoimmun nodopatiprojekt**

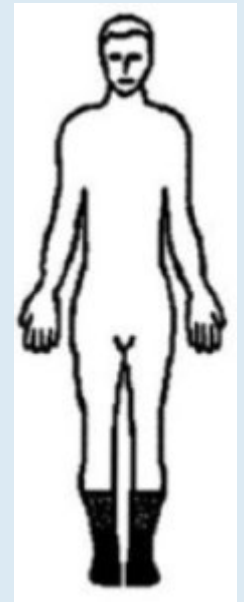
## ➤ ATTRv amyloidosis (Skelleftesjukan)

### **BioFAP studien**

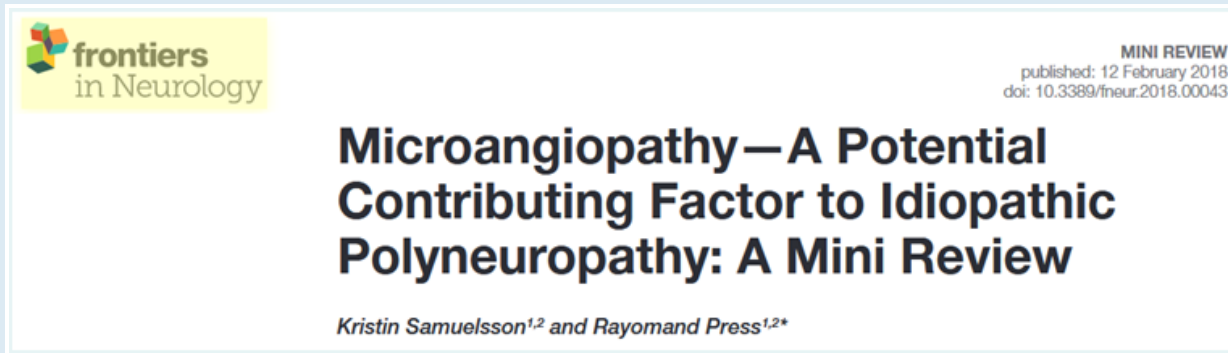
Biomarkörstudie i blod av friska anlagsbärare samt patienter med  
ATTRv amyloidosis över förlopp av sjukdom

# Kronisk Idiopatisk Axonal Polyneuropati - CIAP -

- Axonal polyneuropati *av oklar* orsak
  - Ökad förekomst i högre åldrar, ovanlig med start <60 åå
  - ♂ > ♀
  - Utgör 25-45% av alla polyneuropatier
  - Långsamt fortskridande
  - Känselfymtom mer än motoriska. Balanspåverkan
  - Smärta förekommer hos 50-70%
  - Begränsat handikapp över tid, ej rullator / rullstol
- 
- Forskning om idiopatisk polyneuropati är eftersatt
  - Inga läkemedelsbolag är intresserade av att satsa på CIAP
  - Grundforskare inom neurovetenskap fokuserar på mer allvarliga diagnoser: ALS, stroke, Parkinson...



# Idiopatisk polyneuropati- hypoteser om etiologi



Neurology®

The most widely read and highly cited peer-reviewed neurology journal

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

## The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly

Focus on *MME*

Jan Senderek, Petra Lassuthova, Dagmara Kabzińska, Lisa Abreu, Jonathan Baets, Christian Beetz, Geir J. Braathen, David Brenner, Joline Dalton, Lois Dankwa, Tine Deconinck, Peter De Jonghe,

Annals of  
NEUROLOGY

An Official Journal of  
the American Neurological  
Association and the  
Child Neurology Society

ANA AMERICAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

Original Article

## Gain of function $Na_v1.7$ mutations in idiopathic small fiber neuropathy

Catharina G. Faber MD, PhD ✉ Janneke G. J. Hoeijmakers MD, Hye-Sook Ahn PhD, Xiaoyang Cheng PhD,

- ***Oxidativ stress /småkärlssjuka i perifera nerver***
- ***Genetisk screening WGS: 12% sporadiska fall av idiopatisk polyneuropati har mutationer i axonala gener***
- ***Idiopatisk fintrådsneuropati: 3-29% har mutationer i natriumkanaler (Nav)***

# Nya metoder, öppnar nya möjligheter till forskning om polyneuropatier

## CIAP

**Proteonomics** - Olink Proximity Extension Assay (PEA) metoden

Analyserar ett stort antal proteiner som frisätts till blod eller ryggmärgsvätskan vid olika neurologiska tillstånd

Snabb, specifik metod

Ledtrådar till varför nervaxon skadas vid CIAP

## Guillain-Barré, CIDP, MMN

**Proteonomics** ger ledtrådar till skillnader mellan olika inflam. neuropatier  
Kan ev användas för att förutse behandlingseffekt

**Flödescytemoteri (FACS)** med Fitman panelen på Karolinska analyser ett stort antal markörer på ytan av vitblodkroppar i blod

Ger ledtrådar om B lymfocytens roll vid uppkomst av olika subtyper av CIDP

# Sammanfattning

- ❑ En systematisk utredning av polyneuropati ökar sannolikheten av att påvisa den bakomliggande orsaken
- ❑ Ca 30-60% av patienter med neuropati som utreds på specialistkliniker än idag får besked om en idiopatisk orsak!
- ❑ Att hitta orsaken bakom polyneuropatin ökar sannolikheten för en sjukdomsmodifierande behandling
- ❑ Inflammatoriska polyneuropatier behandlas allt mer framgångsrikt
- ❑ En andel personer med oklar polyneuropati har en genetisk orsak till sin sjukdom
- ❑ Information om diagnos och prognos är viktiga, särskilt vid CIAP