

Polyneuropati – udredning og klassifikation

David Gaist & Søren H. Sindrup

Kronisk polyneuropati domineres af sensoriske symptomer, men en række patienter kan være invaliderede af pareser og koordinationsbesvær. Tilstanden er hyppigst betinget af sygdomme som fx diabetes mellitus og hypothyroidisme eller toksisk effekt af alkohol eller lægemidler. Det er vigtigt at erkende akutte og subakutte tilfælde. Artiklen er bygget op omkring ni illustrative sygehistorier.



BIOGRAFI:
David Gaist er overlæge, ph.d.

Søren Hein Sindrup er professor, dr.med. på Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

DAVID GAISTS ADRESSE:
Neurologisk Afdeling, Odense
Universitetshospital, 5000 Odense.
E-mail: david.gaist@ouh.regionssyddanmark.dk

Polyneuropati er en almindeligt forekommende neurologisk lidelse, der i den hyppigste variant, den kroniske sensorimotoriske polyneuropati, forekommer med en incidens på 15 pr. 100.000 personår, og hos personer over 65 år har den en prævalens på 5%. Der findes akutte, subakutte og kroniske former for polyneuropati. De kroniske former er antalsmæssigt de væsentligste, mens de akutte og subakutte er vigtige på grund af deres til tider alvorlige forløb og for de subakuttes vedkommende mulige alvorlige bagvedliggende sygdom. Mononeuropatier omfattes ikke af denne artikel.

Polyneuropati kan være genetisk betinget, men der er langt oftere tale om polyneuropati, der er udviklet på grund af sygdom som f.eks. diabetes mellitus og hypothyroidisme eller toksisk effekt af alkohol eller lægemidler.

Præsentationen ved polyneuropati er sædvanligvis blandede motoriske og sensoriske symptomer. Mange patienter med kroniske polyneuropatier har milde, overvejende sensoriske symptomer, men en mindre del af patienterne er invaliderede af parese eller koordinationsbesvær forårsaget af neuropatien. Ved den akutte inflammatoriske polyneuropati er de motoriske symptomer ofte fremtrædende og kommer derfor til at overskygge de sensoriske symptomer og udfald, der også næsten altid er til stede.

Udredningen af polyneuropati tager

Sensibilitetsforstyrrelse

Lokalisation sok- og handskeområderne

1. Nedsat sensibilitet (hypæstesi, hypalgesi, termænæstesi, nedsat vibrationssans)
2. Ændret sensibilitet (allodyni, hyperalgesi)

*Sensorisk ataksi**Motorisk forstyrrelse*

1. Parese
2. Muskelatrofi

*Manglende eller afsvækkede dybe reflekser*Boks 1. *Neurologiske tegn på polyneuropati.*

sigte på at verificere diagnosen, klassificere tilstanden og om muligt at fastslå polyneuropatiens ætiologi. Dette kræver en detaljeret sygehistorie, en omhyggelig neurologisk undersøgelse suppleret med en nerveledningsundersøgelse og omfattende laboratorieanalyser. Udredningen er en forudsætning for at vælge den bedst mulige behandlingsstrategi og eventuelt fastlægge prognosen.

Kliniske karakteristika

Den typiske patient med polyneuropati har distale, symmetriske symptomer og udfald fra det sensoriske og det motoriske system.

De sensoriske symptomer er bl.a. neuropatiske smerter i form af spontane paroksysmer af jagende smerter, konstante, dybe, murrende eller pressende smerter og overfladisk brændende smerter samt stimulusevokerede smerter udløst af berøring, tryk, kulde eller varme. Karakteristisk er også de snurrende paræstesier, men »negative« symptomer i form af dødhedsfornemmelse og følelsesløshed er også almindelige. De »positive« symptomer (smerter og snurrende paræstesier)

forværres ofte, når patienten er i hvile og kan eventuelt lindres, når patienten er i bevægelse. De tilknyttede neurologiske tegn omfatter nedsat sensibilitet i form af hypæstesi, hypalgesi og termænæstesi samt øget sensibilitet i form af hyperalgesi og mekanisk eller termal allodyni. Alle symptomer og tegn vil sjældent være til stede hos den samme patient, idet det dog ikke er usædvanligt, at symptomer og tegn varierer fra et hudområde til et andet. Lokalisationen er primært fødder og eventuelt underben, og det bør altid give anledning til revurdering, hvis symptomerne er mest udtalte proksimalt i ekstremiteterne eller i hænderne. Som tommelfingerregel vil hænderne først blive afficeret, når symptomerne i benene er nået over knæniveau ved den typiske kroniske aksonale polyneuropati. Konfigurationen af de sensoriske symptomer og tegn er sokformet og ved affektion af overekstremiteterne handskeformet i modsætning til mononeuropatier med udbredelse i en enkelt perifer nerves innervationsområde eller det radikulære præg ved rodpåvirkninger.

Koordinationsbesvær med baggrund i en sensorisk ataksi kan også forekomme, men afsløres eventuelt kun ved gangusikkerhed i mørke og i undersøgelsessituationen ved usikkerhed ved blindgang eller linjegang eller positiv Rombergs test.

Påvirkningen af det motoriske system kan alene vise sig ved atrofi af fodmusklerne eventuelt ledsaget af let parese ved dorsalfleksion af første tå. Ved mere udtalt motorisk påvirkning findes den velkendte tilstand med dropfødder, der medfører hanefjedsgang. Ved de kroniske neuropatier vil paresen i kraft af 2. neuron-skaden være ledsaget af atrofi, der



Fig. 1. Atrofi af fodmuskler og crusmuskler hos en patient med kronisk erhvervet polyneuropati.

kan blive ganske udtalt (Fig. 1). Ved nogle af de arvelige neuropatier, hvor sygdommen har udviklet sig fra barndommen eller den tidlige ungdom, har benene i voksenalder eventuelt udseende beskrevet som omvendt champagneflaskekonfiguration, idet der er betydelig atrofi af underbenets muskler, mens lårets muskler er

bevarede. Hulfod (pes cavus) og hammer-tæer er også et karakteristisk fænomen ved nogle af de arvelige neuropatier (Fig. 2). I tilfælde med akut polyneuropati ledsages paresen naturligvis ikke af atrofi før senere i forløbet.

Et vigtigt tegn på polyneuropati er manglende eller afsvækkede dybe reflekser. I lighed med de øvrige neurologiske tegn vil refleksforstyrrelsen være mest udtalt distalt, altså ved akillesenerflekserne. Det er imidlertid vigtigt, at reflekserne kan være bevarede eller endog helt normale ved nogle tilfælde af rent sensoriske neuropatier. Normale dybe reflekser udelukker således ikke polyneuropati.

Overordnet klassifikation

En hensigtsmæssig tilgang til udredning af polyneuropati er at opdele patienterne efter udviklingen over tid og efterfølgende kategorisere dem i henhold til patologien, som er fastslået ved en nerveledningsundersøgelse (Fig. 3). Der er akutte neuropatier udviklet over dage til uger, subakutte neuropatier udviklet over



Fig. 2. Pes cavus og hammertæer hos en patient med arvelig polyneuropati.

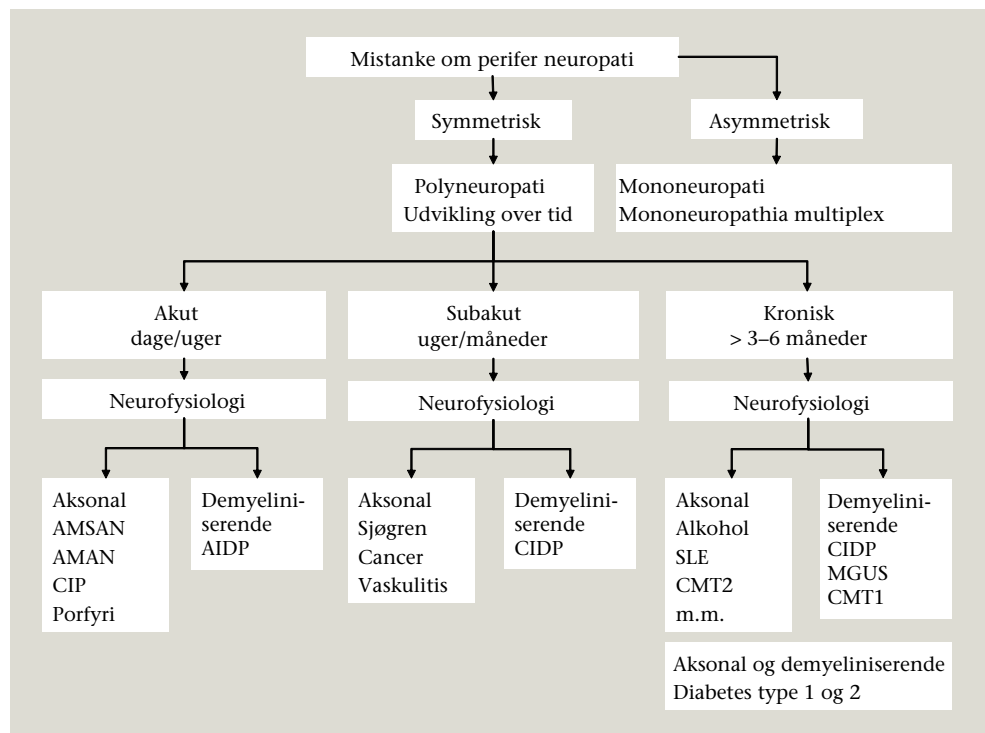


Fig. 3. Inddeling af polyneuropatier efter tid for udvikling og bagvedliggende patologi. AMSAN: akut motorisk sensorisk aksonal polyneuropati, AMAN: akut motorisk aksonal neuropati, AIDP: akut inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, CIP: critical illness-polyneuropati, CIDP: kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, SLE: systemisk lupus erythematosus, CMT: Charcot-Marie-Tooth, MGUS: monoklonal gammopati af uspecifik signifikans.

uger til måneder og kroniske neuropatier med snigende udvikling over måneder til halve år. Hver af disse tidsinddelte grupper kan efterfølgende på baggrund af ENG opdeles i overvejende aksonale eller demyeliniserende neuropatier. Neurofysiologisk er de aksonale neuropatier karakteriseret ved reducerede amplituder af evokerede potentialer i sensoriske nerver og muskler, mens de demyeliniserende neuropatier er kendetegnet ved betydelig reduktion af nerveledningshastigheden eventuelt ledsaget af såkaldte ledningsblok. Sidstnævnte er en abnormt øget reduktion af amplituden af motoriske

aktionspotentialer ved proksimal i forhold til distal stimulation af den samme nerve. Det er ikke altid muligt ved en nerveledningsundersøgelse at afgøre endegyldigt, om det drejer sig om demyeliniserende eller aksonal neuropati.

Subklassifikation

Når den overordnede klassifikation er foretaget, kan man gå videre med kategorisering i sygdomsenheder og ætiologiske grupper. Denne del af klassifikationen vil omfatte, at den overordnede klassifikation sammenholdes med anamnesticke oplysninger og laboratorieanalyser af

varierende omfang. Anamnestisk kunne det f.eks. dreje sig om forekomst af polyneuropati i den nærmeste familie, hvilket tyder på en arvelig tilstand, anvendelse af lægemidler med kendt neurotoksisk effekt eller allerede erkendt diabetes mellitus, hvilket indikerer diabetisk neuropati. Nærmere udredning med laboratorieanalyser vil dog næsten altid være indiceret. Funktionen af denne proces forklares bedst ved nogle illustrative eksempler.

Eksempler på polyneuropatier

CASE 1

FS var 55 år, da han blev vurderet ambulant. Han havde i mange år haft et alkoholoverforbrug, men i det sidste år havde

han ikke indtaget alkohol. Han havde i et halvt år været generet af stikkende og brændende smerter i fødderne. Smerterne var uafhængige af aktivitet og var værst om natten. Ved den neurologiske undersøgelse var der atrofi af fodmusklerne, manglende akillesenerflekser og hyperalgesi i fødderne. Blodprøver til undersøgelse for årsager til neuropati var alle normale, og der blev specielt fundet normale levertal inklusive gammaglutamyltransferase. Ved den neurofysiologiske undersøgelse fandtes tegn på aksonal sensorimotorisk polyneuropati (Fig. 4).

Lægekontakt pga. smertesymptomer sker i mange tilfælde med alkoholisk polyneuropati først, når alkoholoverbruget er ophørt. Udredning for andre

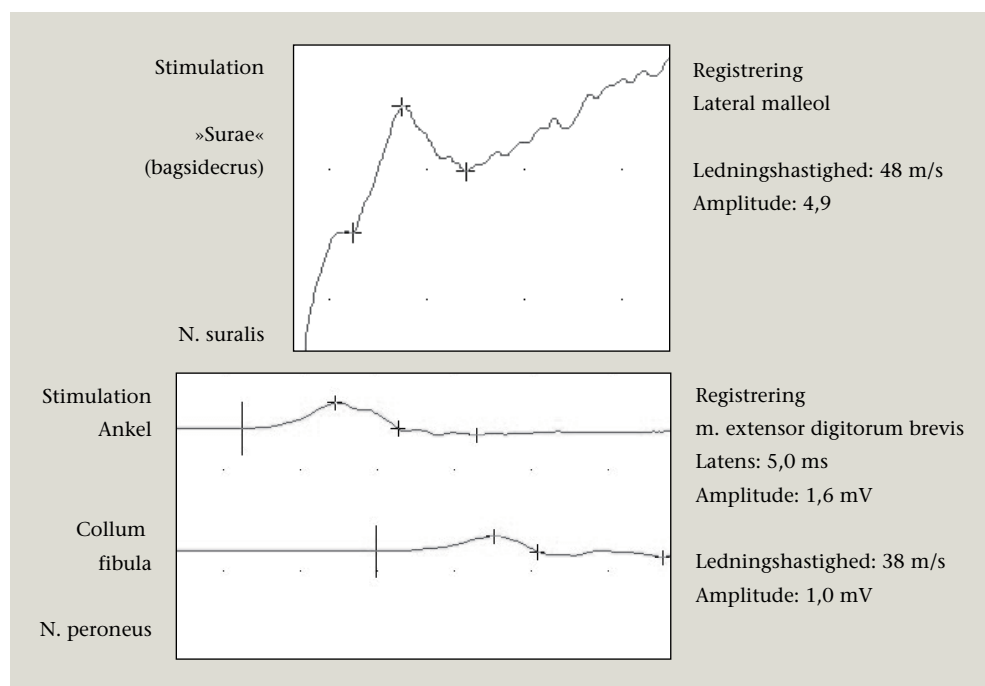


Fig. 4. Nerveledning i n. suralis og n. peroneus for case 1. Ledningshastigheden var normal i n. suralis og kun let reduceret i n. peroneus (normal >40 m/s), men amplitude af sensoriske og motoriske aktionspotentialer var markant reducerede tydende på aksonal degeneration, hvilket er den sædvanlige patologi ved alkoholisk polyneuropati.

Almindelige

- Diabetes mellitus
- Alkoholoverforbrug
- Nyresygdom
- Myxødem
- Lægemedler
- MGUS

Sjældne, men vigtige

- Cancersygdomme
- Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
- Vaskulitis

Andre

- Arøditære
- Bindevævsygdomme
- Kryoglobulinæmi

Boks 2. Ætiologi til polyneuropati.

årsager til polyneuropati med bl.a. laboratorieprøver bør indgå og test for mangel på folat og B₁₂-vitamin er vigtige som markører for vitaminmangel, da patienterne ofte samtidig har indtaget insufficiant ernæring. Aksonal polyneuropati er reglen ved alkoholbetinget neuropati, hvorfor fund af demyeliniserende eller blandet aksonal og demyeliniserende påvirkning altid bør føre til overvejelse om andre ætiologier.

CASE 2

NN var en 65-årig mand der igennem 9 måneder havde haft smerter og snurren i fødderne. Smerterne var mest fremtrædende i hvile og medførte søvnforstyrrelse. Anamnesen afslørede ingen familær disposition for neuropati, og han havde tidligere været rask. Ved undersøgelsen af NN blev der fundet manglende akillesenereflekser og stiksensibiliteten var nedsat på fødderne. Der var normal kraft og ingen muskelatrofi, ligesom den øvrige neurologiske undersøgelse var

normal. Den neurofysiologiske undersøgelse viste en blandet aksonal og demyeliniserende sensorimotorisk polyneuropati. Blodprøver til screening for årsager til polyneuropati viste fastebloodglukose 10 mmol/l, mens de øvrige prøver var normale. Ved nærmere undersøgelse bekræftedes det, at patienten led af diabetes mellitus type 2.

Det er ikke helt sjældent, at smertefuld polyneuropati er det første symptom, der bringer en patient med diabetes mellitus type 2 til læge, og derfor er fastebloodglukose en central prøve i udredning af ætiologien til polyneuropati. Klinisk polyneuropati findes hos omkring 30% af patienterne med erkendt diabetes mellitus uanset type, og cirka 5% af patienterne med nydiagnosticeret diabetes mellitus type 2 har smertesymptomer, der er forenelige med smertefuld polyneuropati. Nyere undersøgelser har vist, at nedsat glukosetolerans uden egentlig diabetes også er forbundet med smertefuld polyneuropati. Det er veldokumenteret, at god metabolisk kontrol mere end halverer risikoen for udvikling af polyneuropati både ved type 1- og type 2-diabetes, og er der først udviklet neuropati, synes tilstanden at kunne bedres ved god metabolisk kontrol.

CASE 3

EVK var tre år forud for henvendelsen i ambulatoriet som 48-årig begyndt at blive generet af en snurrende fornemmelse i tærne. I løbet af de følgende år tilkom der først snurren i fødderne og senere også i fingerspidserne. Desuden begyndte han at snuble, idet skosnuderne havde tendens til at støde mod ujævnheder i underlaget. Ved en objektiv undersøgelse

blev der fundet afsvækkede dybe reflekser på underekstremiteterne, atrofi af fodmusklerne, manglende vibrationssans på tå 1 bilateralt og nedsat temperatursans på fødderne. Den neurofysiologiske undersøgelse viste tegn på svær sensorimotorisk aksonal skade i underekstremiteterne, men der var forlængede *F-wave*-latenser i overekstremiteterne, hvilket indikerer nedsat nerveledning. Dette kunne type på, at den aksonale skade i benene var sekundær til en oprindelig demyeliniserende neuropati. Blodprøverne afslørede en M-komponent i serum af typen immunglobulin (Ig)M kappa og total IgM i serum var forhøjet til mere end 2 gange øvre referencegrænse. Der var ligeledes positiv anti-MAG (antistof mod myelin-associeret-glykoprotein) i serum, og en hudbiopsi afslørede nedslag af immunglobulin af typen IgM i nervestrukturer. I hæmatologisk regi blev der foretaget en knoglemarvsbiopsi. Der blev ikke fundet tegn på malignitet, og der blev derfor stillet diagnosen monoklonal gammopati af uspecifik signifikans (MGUS). Ud fra alle prøveresultaterne konkluderedes det, at der var tale om en MGUS-associeret polyneuropati.

Polyneuropati ses som regel i relation til M-komponent af typen IgM, men kan også ses i relation til M-komponenter af typen IgG og IgA, om end det er sjældnere. Overordnet bør man være varsom med at foreslå M-komponent som ætiologi til polyneuropati, idet M-komponenter forekommer hos ca. 5% af alle personer over 65 år, og tilfældigt sammenfald derfor er en nærliggende mulighed. Tilstanden, som kan være særdeles behandlingsrefraktær, kan søges behandlet med plasmaferese eller højdosis intravenøs

immunglobulininfusion. Den aktuelle patient har fået den første serie af immunglobulininfusioner med effekt på gangfunktionen og de sensoriske symptomer.

CASE 4

HH var 37 år, da hun blev undersøgt i 2006, efter at hun over ca. 5 år havde fået fornemmelse af tiltagende kraftnedsættelse i hænderne, udtrætning i benene under gang og manglende evne til at løbe. Kraftnedsættelsen havde medført, at hun havde fået svært ved at åbne glas med skruelåg, og under gang var der kommet tendens til drop af venstre fod. Den neurologiske undersøgelse viste atrofi af hånd- og fodmuskler, let kraftnedsættelse for alle funktioner i hænderne og manglende evne til at gå på hæle og tæer. Ved den neurofysiologiske undersøgelse blev der fundet tegn på demyeliniserende sensorimotorisk polyneuropati, bl.a. var den motoriske nerveledningshastighed i n. medianus på venstre underarm 25 m/s (normalt > 55 m/s). Blodprøver og spinalvæskeundersøgelse var normale, bortset fra protein på 0,5 g/l (ganske let forhøjet). Ved udspørgen om familiemedlemmer med tilsvarende symptomer oplyste patienten forhold som vist i stamtræ (Fig. 5). Ved genetisk analyse blev der fundet duplikation i kromosom 17p, som koder for myelinproteinet PMP22. Herefter stilledes diagnosen Charcot-Marie-Tooths sygdom type 1 (CMT type 1).

I mange tilfælde er diagnosen CMT relativ oplagt ud fra familieanamnesen med det klassiske dominant arvelige nedrivningsmønster. Isolerede tilfælde bør dog altid have in mente, idet der kan

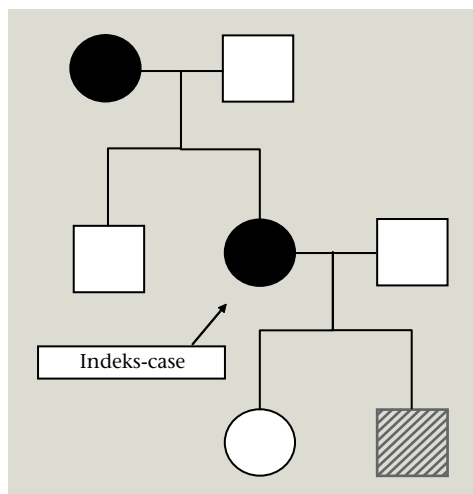


Fig. 5. Stamtræ for case 4 HH. Moderen blev samtidig udredt for polyneuropati, og der blev som hos HH fundet demyeliniserende polyneuropati. Den 5 år gamle søn har hullfod og anvender indlæg i fodtøj, men er ikke undersøgt for polyneuropati. Der var oplysninger om neuropati hos mormoderens bror og dennes to børn, mens der ikke var sikre oplysninger om neuropati hos mormoderen.

være tale om en nyopstået mutation eller subkliniske sygdomsbilleder hos patientens slægtninge. Hereditær polyneuropati med aksonale forandringer (CMT type 2) er sjældnere. Genetisk analyse af hereditære neuropatier er under fortsat udvikling, og af klinisk relevans er en ny gen-test, der identificerer op til 30% af CMT type 2.

CASE 5

KMH var en 76-årig kvinde, der i 2006 blev henvist fra en hudafdeling til vurdering for polyneuropati udløst af behandling med dapson. Hun var pga. iskæmisk hjertesygdom i behandling med simvastatin, formentlig påbegyndt i 2001, og havde fra maj 2004 fået dapson til behandling af cikatriciell pemfigoid. Der var i løbet af 2004 udviklet let rysten i arme

og ben samt let gangusikkerhed. På mistanke om neuropati havde man holdt pause med dapson i de 2 første måneder af 2006, uden at dette havde ændret på tilstanden. Hun syntes, at symptomerne var blevet lidt værre med tiden med tydeligt balancebesvær, og der var tilkommet intermitterende jagende smerter i fødder og underben. Der blev fundet afsvækkede akillesenerflekser, usikre hæl-knæ-forsøg og nedsat temperatur- og stiksensibilitet fra knæene og distalt. Den neurofysiologiske undersøgelse viste tegn på en aksonal sensorimotorisk polyneuropati. Blodprøver til undersøgelse for polyneuropatiårsager var alle normale. På baggrund af ovenstående blev det konkluderet, at der kunne være tale om dapson-udløst polyneuropati. Den manglende bedring under 2 måneders pause med dapson sætter ikke spørgsmålstegn ved denne konklusion, idet en eventuel nerveregeneration må forventes at ville tage betydelig længere tid, og nerveskaden må forventes at være delvis irreversibel. Den blandede motoriske og sensoriske påvirkning er beskrevet for dapson, men oftest er det en distal motorisk neuropati. Det kan ikke udelukkes, at den samtidige behandling med simvastatin kunne være en medvirkende årsag, men symptomernes udvikling faldt tidsmæssigt sammen med påbegyndelse af dapson-behandlingen.

Det er sjældent muligt med sikkerhed at fastslå en kausal sammenhæng mellem brug af et lægemiddel og polyneuropati, men udelukkelse af andre årsager til neuropati og sammenfald af eksponering med udvikling af symptomer kan være vejledende. Lægemidler med dokumenteret tendens til udvikling af polyneuropati

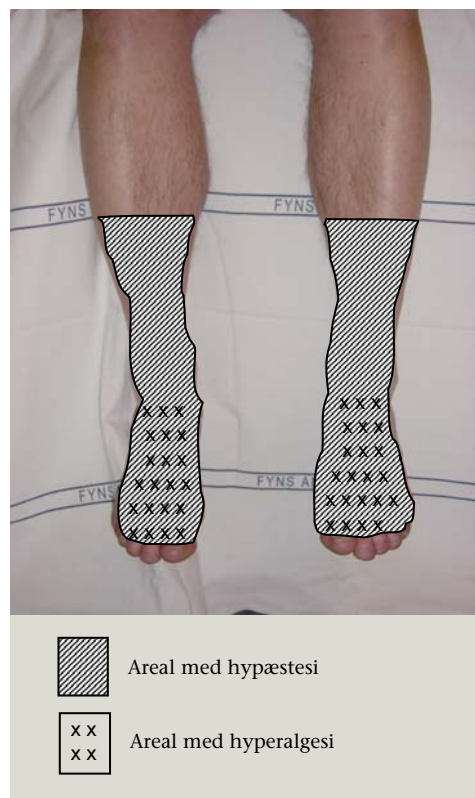


Fig. 6. Sensorisk udfald med sokformet lokalisation hos en patient med vaskulitis. Hyperalgesi er markeret med krydser og hypæstesi ved skravering.

omfatter bl.a. amiodaron, phenytoin, chloroquin, dapson, disulfiram, isoniazid, metronidazol, nitrofurantoin, thalidomid og forskellige kemoterapeutika herunder vinca-alkaloider.

CASE 6

BJ blev vurderet i neurologisk ambulatorium i april 1999. I februar 1999 havde han fået hævelse og smerter i ankler og akillessener og i løbet af måneden tilkom der paræstesier og udtalte smerter i begge fødder. En hudlæge beskrev i marts måned palpabel purpura på crurae, og en hudbiopsi taget ved konsultationen viste

leukocytoklastisk vaskulitis. Blodprøverne viste sedimentationsreaktion 90 og positiv kryoglobulin. Den neurologiske undersøgelse viste parese ved dorsalfleksion af fødderne overvejende på venstre side samt afsvækkede akillessenerreflekser, og sensorisk var der bl.a. hypæstesi og hyperalgesi fra midt på crus og distalt herfor (Fig. 6) og let sensorisk ataksi. En neurofysiologisk undersøgelse afslørede tegn på aksonal degeneration, let i motoriske nerver og udtalt i n. suralis. Prednisolonbehandling medførte fuldstændig remission i motoriske udfald og betydelig reduktion af smerterne. I 2003 var der ved fornyet vurdering fortsat lettere smertesymptomer, der lindredes af gabapentin.

Vaskulitis kan medføre den symmetriske distale polyneuropati, som beskrevet her, men i de fleste tilfælde af vaskulitisbetinget perifer neuropati er der tale om mononeuropathia multiplex, hvor flere perifere nerver afficeres isoleret med en tydelig skubvis udvikling, der inddrager den ene nerve efter den anden. Da sygdommen kan have et særdeles alvorligt forløb, primært ved systemiske vaskulitter, og langvarig behandling med immun-supprimerende lægemidler kan være indiceret, er det væsentligt med hurtig udredning, hvor diagnosen fastslås histologisk.

CASE 7

ABJ var 61 år, da hun blev indlagt i oktober 2001 på grund af tiltagende tendens til faldeepisoder. Tre måneder tidligere havde hun bemærket nedsat kraft i benene, specielt havde hun besvær med at gå op ad trin og rejse sig op fra en stol. To uger inden indlæggelsen bemærkede hun nedsat kraft i armene, idet hun som eks-

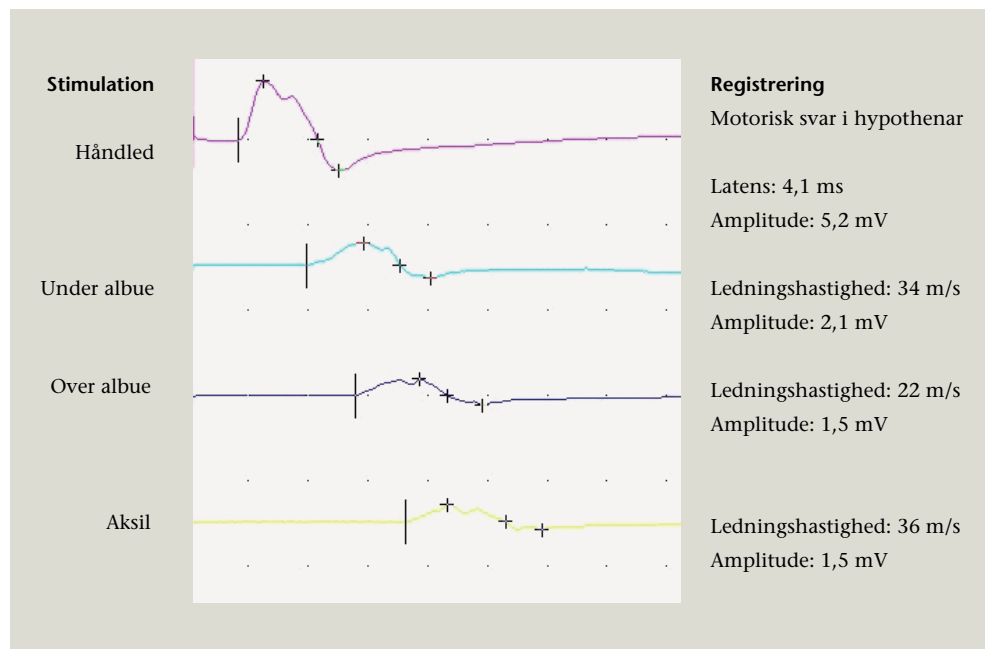


Fig. 7. Nerveledning i n. ulnaris for case 7. Der er markant nedsat motorisk nerveledningshastighed (normalt over 50 m/s), og der ses fald i amplitude af motorisk aktionspotentiale ved proksimal i forhold til distal stimulation (ledningsblok).

patient i en tøjforretning havde besvær med at hænge bøjler med tøj op. Ved indlæggelsen havde hun bilateral kraftnedsættelse både proksimalt og distalt i over- og underekstremiteterne. Sidstnævnte var så udtalt, at gangfunktionen var ophævet. De dybe reflekser kunne ikke udløses hverken på over- eller underekstremiteterne, mens sensibiliteten var normal. Ved en nerveledningsundersøgelse blev der fundet markant nedsatte motoriske ledningshastigheder og ledningsblok (Fig. 7). Blodprøvescreening for årsager til polyneuropati var negativ, mens en undersøgelse af spinalvæsken viste forhøjet protein (0,9 g/l, normal < 0,5 g/l). På baggrund af disse resultater blev det konkluderet, at patienten led af kronisk inflammatorisk demyeliniserende

polyneuropati (CIDP), og hun har siden været i behandling med intermitterende højdosis intravenøs immunglobulininfusion. For denne patient var det afgørende at få stillet en eksakt diagnose, idet den relevante behandling har betydet, at hun genvandt sin normale funktion og siden har kunnet opretholde den.

Det kliniske billede ved CIDP adskiller sig hyppigt fra det gængse billede ved polyneuropati med distal til proksimal progression i affektionen, idet der ved CIDP ofte fra starten eller relativt hurtigt i forløbet er proksimal kraftnedsættelse tillige med den distale påvirkning. Den proksimale kraftnedsættelse er klinisk væsentlig, idet den proksimale muskulatur er vigtig for almindelige daglige funktioner som f.eks. gang.

CASE 8

KF var 50 år, da hun blev betydeligt generet af brændende paræstesier i alle 4 ekstremiteter samt fik fornemmelse af elefanthud på hænderne og vatførmelse under fødderne. Hun følte sig generelt træt og havde tunghedsførmelse i benene under gang. Der var tillige tendens til sårdannelse på slimhinder og eksantem i ansigtet. Ved en neurologisk undersøgelse blev der fundet nedsat temperatursensibilitet på hænder og fødder samt ændret stiksensibilitet fra midt på crus og distalt herfor. Der var ikke andre abnormiteter, og specielt bemærkedes middellivlige egale dybe reflekser på underekstremiteterne. Den neurofysiologiske undersøgelse var normal, men en kvantitativ undersøgelse af temperatursensibilitet viste tydeligt forhøjede tærskler for detektion af både kulde og varme på hænder og fødder. Blodprøver var positive for antinukleære antistoffer, og en supplerende suralisbiopsi afslørede aksonal degeneration, men der var ingen tegn på inflammation. Ved en reumatologisk vurdering blev der ikke fundet holdepunkt for bindevævssygdom. I de følgende 3 år forværredes smerterne betydeligt, og blodprøvescreening blev gentaget. Nu fandtes blodprøven positiv for specifikke bindevævsantistoffer (SSA/SSB), der var nedsat tåreproduktion ved Schirmers test, og ved læbebiopsi var der forandringer, der er karakteristiske for mb. Sjögren.

Ved Sjögrens syndrom kan den sensoriske polyneuropati forudgå eller overskygge siccasyntomerne, og derfor bør der testes for denne ætiologi, uagtet om der er det karakteristiske siccasyndrom.

CASE 9

AA var 31 år og gravid i 26. uge, da hun i 2001 blev indlagt af egen læge. Fire dage forinden mærkede hun stikken og prikken i fødderne og dagen efter let nedsat kraft især i benene, mindre udtalt i armene. På indlæggelsesdagen kunne hun næsten ikke gå, og hun klagede over besvær med at holde på vandet samt nedsat følesans fra navlen og nedefter. Ved den objektive undersøgelse blev der ikke fundet noget kranienerveudfald. Hun kunne kun lige løfte arme og ben kortvarigt fra underlaget, og den diffuse kraftnedsættelse i arme og ben var mere udtalt distalt end proksimalt. Biceps- og tricepsreflekserne kunne som de eneste dybe reflekser lige akkurat fremkaldes, og plantarreflekserne var upåfaldende. Der var hypæstesi distalt i hænder og fødder. Sfinkterfunktionen var bevaret, men patienten klagede over, at hun ikke kunne mærke, om hun kneb sammen. Vitalkapaciteten (VC) var på 3,3 liter. Akut magnetisk resonans (MR)-skanning af columna viste normale forhold. Spinalvæsken indeholdt et normalt antal celler, men forhøjet protein 1,5 g/l (normal <0,5 g/l). På mistanke om Guillain Barrés syndrom (GBS) påbegyndtes infusion med højdosis intravenøs immunglobulin (IVIG). Patienten fik i dagene herefter komplet dobbeltsidig perifer facialisparese, tiltagende pareser i ekstremiteterne og faldende VC. Sidstnævnte nødvendiggjorde intubation og respiratorbehandling. Hun forsøgtes ekstuberet på 20. dagen efter symptomdebut, men måtte reintuberes dagen efter grundet vigende VC. IVIG-behandling blev gentaget. ENG, der blev udført initialt i forløbet (dag 5 efter debut), viste diskrete tegn, der var forenelige med

diagnosen GBS (forlængede distalmotoriske latenser og manglende *F-waves*), men motoriske amplituder og ledningshastigheder var upåfaldende. Ved gentagen ENG flere uger senere sås svært nedsatte motoriske ledningshastigheder og reducerede motoriske amplituder. På 111. dag efter debut blev patienten overflyttet til et andet sygehus til genoptræning og havde på det tidspunkt ikke genvundet sin gang- eller standfunktion. Sidenhen kom patienten sig, så hun senere ikke havde motoriske men.

GBS er en akut polyneuropati, der oftest er demyeliniserende og kaldes akut inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (AIDP). Selv om AIDP primært er demyeliniserende, kan den i svære tilfælde medføre sekundære aksonale skader, hvilket har betydning for prognosen, jf. ovenstående case. Sjældne aksonale varianter af GBS findes også (akut motorisk aksonal neuropati (AMAN), akut motorisk og sensorisk neuropati (AMSAN)). GBS opstår ofte i efterforløbet af mave-tarm- eller luftvejsinfektioner og muligvis efter vaccinationer. Tilstanden er primært motorisk, men sensorisk involvering er ofte det første, patienten mærker, hvilket stiller undersøgeren over for særlige udfordringer, hvis patienten henvender sig meget tidligt i forløbet, inden der er klare motoriske tegn. Maksimal motorisk affektion nås ved GBS vanligvis inden 14 dage fra debut, men spændvidden går fra få timer til maksimalt 4 uger. Kranienerver kan blive involveret og perifer facialisparese ses hos op mod 50% af patienterne. Ud over den frygtede involvering af åndedrætsmuskulaturen (25% får brug for midlertidig respiratorstøtte) kan GBS også forårsage

autonome forstyrrelser med deraf resulterende påvirkning af cirkulationen. Op til 10% af patienterne oplever et topuklet forløb med gentagen forværring efter en initial forbedring af tilstanden, men for det store flertal af patienter er tilstanden monofasisk. Diagnosen er først og fremmest klinisk, og de parakliniske undersøgelser kan understøtte diagnosen, men tjener primært det formål at udelukke andre diagnostiske muligheder. Dette illustreres af, at hverken spinalvæskeproteinførhøjelsen eller ENG-forandringerne nødvendigvis er til stede initialt i sygdomsforløbet, hvor der kræves behandlingsmæssig handling. Den gavnlige effekt af infusion af immunglobulin, som er fundet at være ligestillet med plasmafærese, er påvist i randomiserede undersøgelser. Det er imidlertid erkendelsen af vigtigheden af respiratorbehandling og anden neurointensiv behandling i udvalgte tilfælde, som har medført et radikalt fald i dødeligheden ved GBS. Udredning og behandling af GBS-patienter er en specialistopgave, men den praktiserende læge spiller en uvurderlig rolle i genkendelse og rettidig viderehenvielse af patienten.

Ætiologi til polyneuropati

Der er beskrevet mere end 200 forskellige årsager til polyneuropati, så ovenstående eksempler udgør kun et lille udsnit af de årsager, der kendes. Diabetiske og alkoholiske polyneuropatier er årsag til over halvdelen af tilfældene af kronisk polyneuropati. Herudover forekommer polyneuropati forårsaget af lavt stofskifte, M-komponent af uspecifik signifikans (MGUS), bindevævssygdomme, lægemidler og genetisk disposition med en bety-

dende frekvens. CIDP forekommer sjældnere, men er alligevel vigtig at erkende pga. muligheden for behandling, hvilket også gør sig gældende for neuropati forårsaget af vaskulitis.

Okkult cancer kan være årsag til polyneuropati uden direkte cancerindvækst i nervesystemet, men som en fjernvirkning (paraneoplas). En række yderst sjældne og oftest subakut forløbende former for polyneuropati er ofte associeret til underliggende tumorer. Som eksempel kan nævnes den subakutte neuronitis eller ganglionitis, hvor patienten over få uger får udtalt sensibilitetstab og svær ataksi, der kan kompromittere alle funktioner. Dette ses hyppigst ved småcellet lungekarcinom og er ofte ledsaget af specifikke antistoffer i blodet. Ekstensiv udredning inklusive eventuel computertomografi af thorax eller positronemissionstomografi (PET) er indiceret hos disse patienter, da primærmålet er at identificere og behandle eventuelt underliggende tumorer.

Selvom man har foretaget en meget grundig udredning for årsagen til en polyneuropati, vil man altid stå tilbage med en gruppe patienter, typisk 10–25% af tilfældene, hvor ætiologien ikke kan findes (idiopatiske polyneuropatier). Der findes undersøgelser, der indikerer, at en del af disse patienter viser sig at have cancersygdom eller polyneuropati associeret med kryoglobulin. Sammenhængen med okkult cancer er omdiskuteret, når der ses bort fra enkelte, meget karakteristiske kliniske tilstande. Hos patienter, der er over 50 år og har markant polyneuropati, især hvis den er subakut forløbende, kan en ekstensiv cancerudredning imidlertid være indiceret, men omfanget og rækkefølgen af undersøgelser (se under

parakliniske prøver) bør foregå i samråd med neurologiske afdelinger. Enkelte undersøgelser har også vist, at nogle af de uafklarede tilfælde kan klassificeres som hereditære, hvis man supplerer med grundig undersøgelse af asymptomatiske familiemedlemmer.

Borrelia-infektion medfører sjældent kronisk polyneuropati, idet den perifer nerveaffektion ved denne infektion overvejende forekommer som en subakut mononeuropati eller multiple mononeuropatier. Skovflåteeksposition eller oplysninger om erythema migrans kan gøre undersøgelse af spinalvæske for antistoffer mod *Borrelia*-parasitten indiceret. Tilsvarende ses vaskulitisbetinget perifer neuropati oftest i form af multiple mononeuropatier med påvirkning af både sensoriske og motoriske funktioner. En subakut distal, overvejende sensorisk polyneuropati forekommer dog også udløst af vaskulitis. Kendt bindevævssygdom eller splintblødninger eller andre vaskulitissuspekter ændringer i huden bestyrker naturligvis en sådan mistanke. Mistanke om denne form for polyneuropati udgør en af de relativt sjældne situationer, hvor biopsi af n. suralis i kombination med muskelbiopsi er en del af udredningen.

Parakliniske prøver til screening for ætiologi

Udredning af ætiologi for subakutte og kroniske polyneuropatier bør altid inkludere blodprøver. Den indledende screening kan omfatte fastebloodglukose, levertal inklusive gammaglutamyltransferase, kreatinin og elektrolytter, hæmatologi, cobalamin og folat, thyroideastimulerende hormon, M-komponent samt ud-

valgte prøver til undersøgelse for bindevævssygdom.

Undersøgelse af spinalvæske er primært aktuel, når man har mistanke om GBS, CIDP eller *Borrelia*-infektion. Hvis neuropatien er markant med tydelige elektrofysiologiske forandringer og betydelende motoriske og/eller sensoriske symptomer, indgår analyse af spinalvæsken rutinemæssigt, da det i sådanne situationer kan være svært at klassificere neuropatien, og der kunne være tale om CIDP. Vurdering af indikation for suralisbiopsi er en specialistopgave og begrænser sig til mistanke om vaskulitis eller aflejrings sygdomme.

Røntgenundersøgelse af thorax, ultralydundersøgelse af abdomen og eventuelt skopi af mave-tarm-kanalen indgår som vigtige undersøgelser, når der udredes for cancersygdom, mens helkrops-PET er forbeholdt særlige tilfælde.

Differentialdiagnoser

I typiske tilfælde er der sjældent tvivl om diagnosen polyneuropati, ligesom anamnestisk oplysning om en af de velkendte årsager såsom alkoholoverforbrug eller diabetes ofte gør diagnosen nærliggende. Det er imidlertid altid vigtigt at overveje, om der kunne være en anden årsag til symptomerne. En vigtig differentialdiagnose er lumbal spinalstenose, der kan medføre bortfald af de dybe reflekser og distale sensoriske forstyrrelser i underekstremiteterne. Når man skal søge at skelne mellem disse diagnoser, kan man støtte sig til, om symptomerne forværres i hvile (polyneuropati) eller under aktivitet (spinalstenose). Ved uklare tilfælde kan det blive nødvendigt med billeddiagnostik i form af MR-skanning af columna lumbalis,

specielt hvis de neurofysiologiske fund er uklare, idet den proksimale nervepåvirkning ved lumbal spinalstenose kan medføre elektrofysiologiske abnormiteter i nervernes forløb distalt i ekstremiteterne.

Vaskulær insufficiens er en anden differentialdiagnose. Her er den vaskulære insufficiens' situationsbetingede symptomatologi i form af f.eks. claudicatio intermittens en væsentlig hjælp, og undersøgelse af de perifere pulsforhold hører med til vurdering af enhver patient, der er mistænkt for at have polyneuropati. Ved bestyrket mistanke om vaskulær insufficiens kan distal blodtryksmåling i under-ekstremiteterne være indiceret.

Hvis diagnosen er polyneuropati, og patienten har en velkendt risikofaktor, som f.eks. diabetes, er det vigtigt at gøre sig klart, om det kliniske billede, man ser hos patienten, svarer til det, man forventer sig af den specifikke subtype polyneuropati. Et eksempel er en patient, der har type 1-diabetes diagnosticeret året forinden og 6 måneders tiltagende gangproblemer og på henvendelsestidspunktet har svære motoriske udfald distalt i benene samt svært ved at rejse sig fra en stol. En sådan patient kan meget vel lide af polyneuropati, men det vil være forkert at slå sig til tåls med diagnosen diabetisk polyneuropati, hvilket der næppe er tale om. Det kunne derimod dreje sig om CIDP hos en diabetiker.

Opsummering

Klager over symmetriske distale sensoriske og/eller motoriske gener bør vække mistanke om polyneuropati. Polyneuropati som samlebegreb dækker over kliniske tilstande, som spænder fra potentielt

livstruende sygdomme som Guillain-Barrés syndrom til kroniske generende, men i øvrigt fredelige tilstande som idiopatiske sensoriske polyneuropatier. Der er beskrevet mere end 200 forskellige årsager til polyneuropati med diabetes mellitus og alkoholoverforbrug som hyppige og ofte klinisk oplagte årsager over for sjældent forekommende årsager, hvor sammenhængen kan være mere vanskelig at etablere. Anamnestisk bør man skelne mellem akutte, subakutte eller kroniske tilstande. Alle patienter fra førstnævnte og flertallet af midterste gruppe bør indlægges på en neurologisk afdeling til udredning og behandling. Ved kroniske tilstande bør arvelig disposition og kendte risikofaktorer belyses anamnestisk og ved et bredt batteri af screeningsblodprøver. Neurofysiologisk undersøgelse er et uundværligt redskab i udredningen af polyneuropati, dels for konfirmering af diagnosen, dels for skelnen mellem aksonale og demyeliniserende former. Kroniske polyneuropatier, den antalsmæssigt dominerende gruppe, kan med fordel udredes i samarbejde med en privatprak-

tiserende neurolog eller et neurologisk ambulatorium.

Økonomiske interessekonflikter:

ingen angivet.

SUPPLERENDE LITTERATUR

- Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A et al. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007;68:1460–7.
- Bradley WG, Doroff RB, Fenichel GM et al, red. *Neurology in clinical practice*. 5th edition. Butterworth Heinemann Elsevier, 2008.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*. 4th edition. Elsevier Saunders, 2005.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in UK. *Brain* 2000;123:665–76.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;38:89–94.
- Ziegler D, Rathmann W, Haaslet B et al. Prevalence of polyneuropathy in impaired glucose tolerance and diabetes. The MONICA/KORA Augsburg Surveys and Myocardial Infarction Registry (KORA-A Study). *Diabetologia* 2005;48(suppl 1):A364–A365.