

Idiopatisk polyneuropati- klinisk bild och hypoteser om patogenes

Kristin Samuelsson

Bitr. överläkare

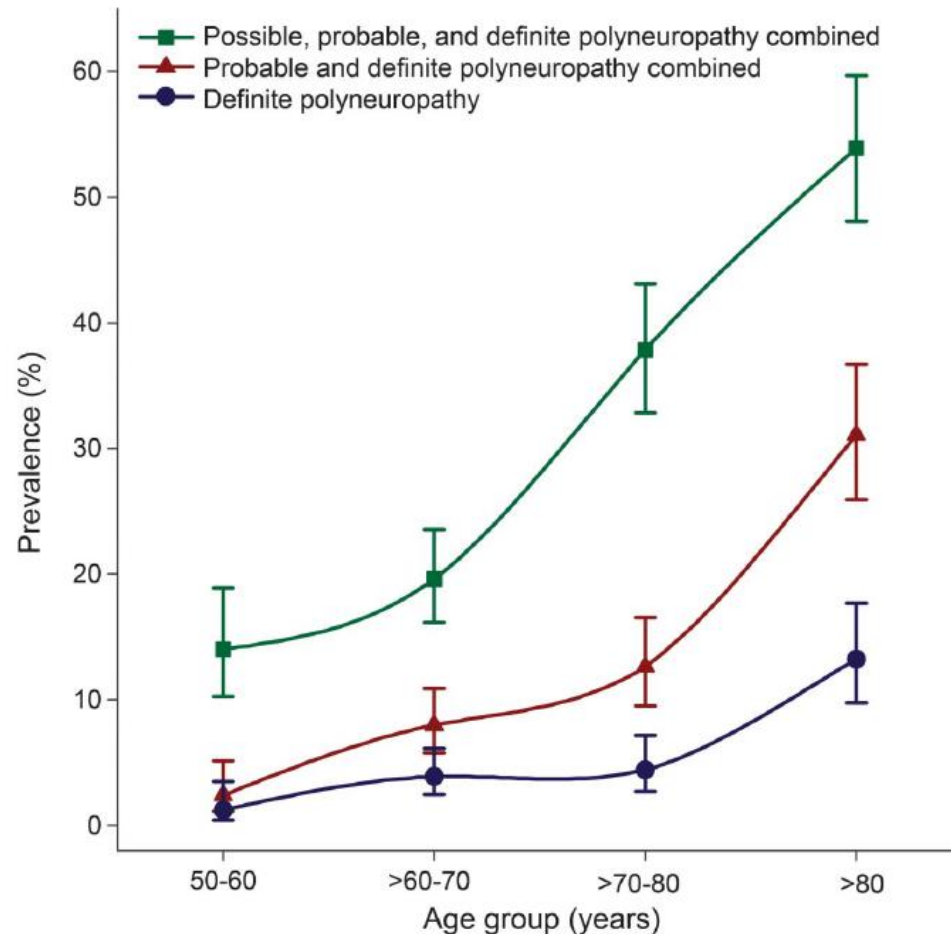
Karolinska Universitetssjukhuset, Tema Neuro,
Patientområde: Sjukdomar i nervsystemet,
Patientflöde: Neuromuskulära sjukdomar

Polyneuropati – en folksjukdom

- Amerikansk registerstudie baserad på ICD-9 koder.
 - Prevalens i alla åldrar: 1,66%
 - Prevalens bland befolkning över 60år: 6,6%
 - Hoffman et al, Neurology 2015
- Prevalens 3,5- 5,5% i åldersgruppen över 55 år.
 - Hanewinkel et al Neurology 2016, IGPSG Neurology 1995.
- Definition folksjukdom.... Enligt NE klassas en sjukdom som folksjukdom om tillståndet har en prevalens på över en procent!

Åldersrelaterad prevalens

Figure 2 Prevalence of polyneuropathy per age decade



Hanewinckel et al Neurology
2016

Baserat på symtom,
statusfynd och elektrofysiologi

Definitiv: Alla tre patologiska

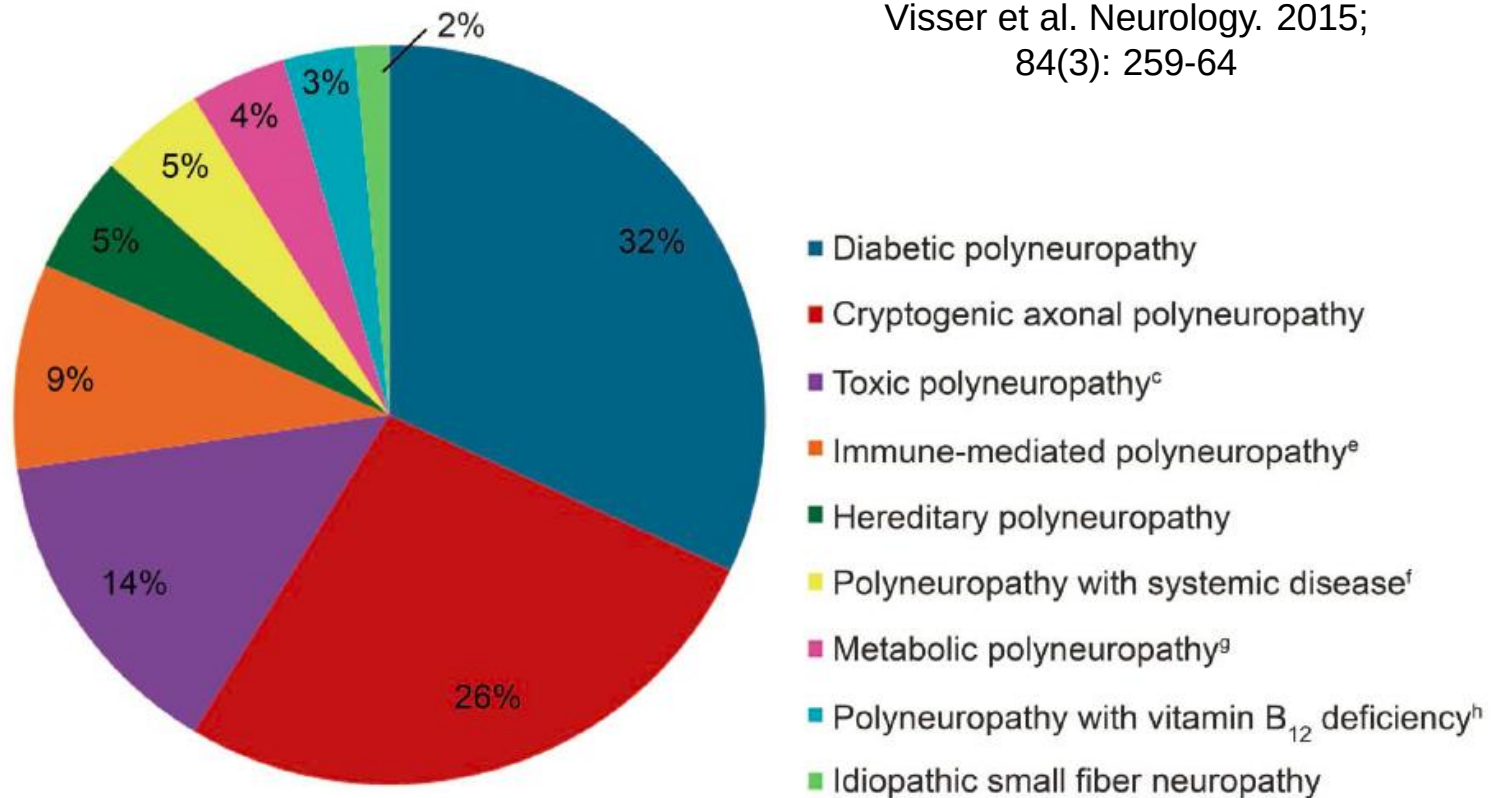
Trolig: Två av tre

Möjlig: En av tre

Fördelning av etiologier vid kronisk PNP

Figure 1 Distribution of causes of polyneuropathy

Visser et al. Neurology. 2015;
84(3): 259-64



Hur stor andel av patienter med polyneuropati har en idiopatisk variant?

- Varierar mellan $\approx$ 20-90% i olika studier Stewart et al Muscle & Nerve 1992, Peters et al Neurology 2013, Bednarik et al JPNS 2009, Devigili et al Brain 2008, Periquet et al Neurology 1999, de Greef EJM 2018, Mygland et al EJM 2001, Visser et al Neurology 2015, Hanewinkel et al Neurology 2016,
- Beror på vilken population som studeras
 - Vilken typ av polyneuropati
 - Tex vanligare bland axonala än demyeliniserande
 - Vilken åldersgrupp
 - >55åå andel idiopatisk PNP 46% (Hanewinkel et al Neurology 2016)
 - Inom vilken vårdnivå patienterna inkluderas
 - Högre andel patienter med idiopatiska PNP på en neurologmott än i primärvård.

Idiopatisk polyneuropati, den mest frekventa neurologiska åkomman?

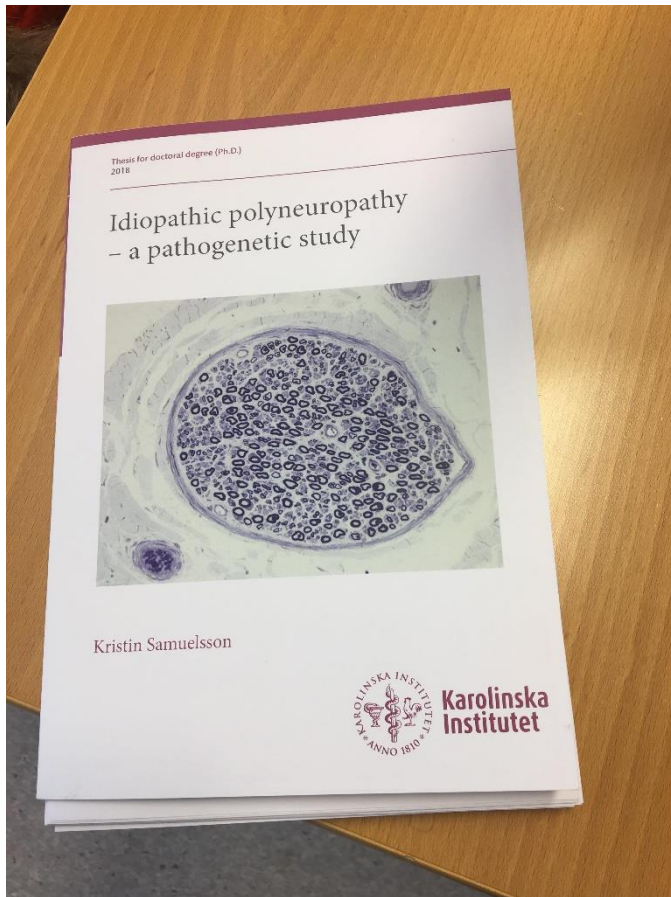
Table 1. Estimated prevalence of various chronic neurologic disorders in the United States.

Chronic neurologic disorder	Number of patients
Idiopathic neuropathy (<i>Smith and Singleton, 2006</i>)	5–8 million
Alzheimer's disease (<i>National Institute on Aging</i>)	2.4–5.1 million
Parkinson's disease (<i>National Institutes of Health</i>)	500,000
Multiple sclerosis (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)	400,000
Amyotrophic lateral sclerosis (<i>ALS Association</i>)	30,000

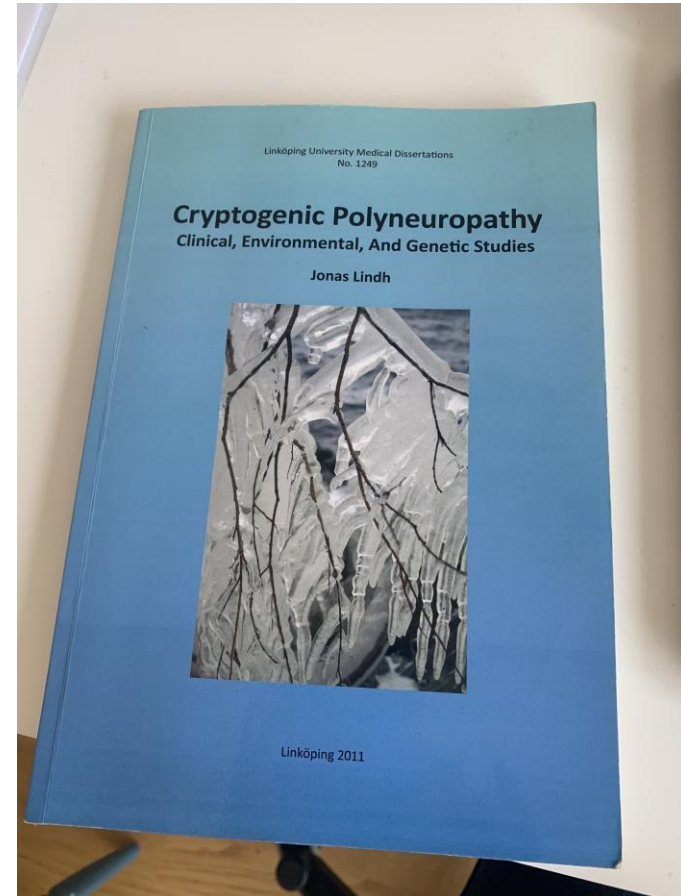
Figures for disorders other than idiopathic neuropathy are taken from the website of the indicated institution or society.

Singer et al, JPNS
2012

Två relativt färska svenska avhandlingar



Open Archive KI



Open Access LiU

Påverkan på livskvalitet och dagliga livet

- I en stor holländsk intervjustudie (1445 personer) har man visat att kronisk polyneuropati har en negativ påverkan på förmågan att utföra dagliga aktiviteter (sköta hushållet, resa, handla), orsakar nedsatt gångförmåga samt ökar risken för fall som leder till skador. (Hanewinckel, Neurology, 2017;89:76-83)
- Även patienter med förhållandevis ”snäll” PNP, kronisk idiopatisk axonal polyneuropati (CIAP), har visat sig ha nedsatt livskvalitet i flertal studier. (Lindh J et al Dishab Rehabil 2011, Erdmann et al Eur Neurol 2010, Vrancken et al Arch Neurol 2002, Teunissen J Neurol 2000)

RESEARCH PAPER

Health-related quality of life in patients with cryptogenic polyneuropathy compared with the general population

JONAS LINDH¹, MARTIN TONDEL², BODIL PERSSON³ & MAGNUS VRETHEM^{4,5}

¹Section of Neurology, Department of Internal Medicine, Ryhov County Hospital, Jönköping, Sweden, ²Section of Occupational and Environmental Medicine, Department of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden, ³Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, Linköping, Sweden, ⁴Department of Neurology, University Hospital of Linköping, Linköping, Sweden, and ⁵Department of Neurophysiology, University Hospital of Linköping, Linköping, Sweden

Accepted June 2010

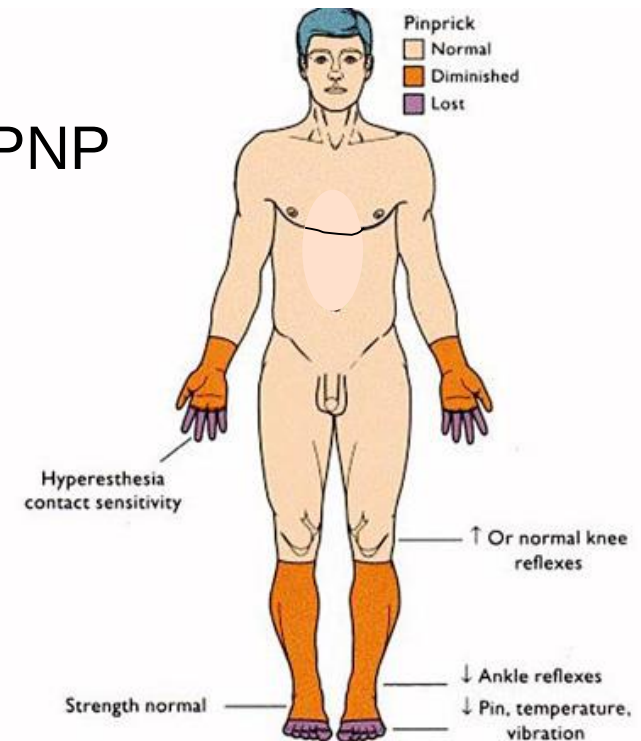
- Jämförde SF-36 och EQ5D hos patienter med idiopatisk polyneuropati (n=66) med normalbefolkning (n=2721).
- Fann påverkan på livskvalitet hos patienter jämfört med normalbefolkningen framför allt i området gällande motoriska funktion där 42% av patienterna rapporterade gångsvårigheter och 31 % rapporterade problem i det dagliga livet (arbete, hushållsarbete och sociala aktiviteter).

Disposition

- Olika fenotyper av idiopatisk polyneuropati
- Utredning kopplat till fenotyp
- Vinst av förnyad utredning vid idiopatisk polyneuropati?
- Hypoteser om patogenes vid CIAP
- Några fallpresentationer om vi hinner

Kronisk idiopatisk axonal polyneuropati - CIAP

- Vanligaste idiopatiska PNP – ca 25% av all PNP
- Rapporterats drabba fler män än kvinnor.
(Visser Neurology 2015, Wolfe Arch Neurol 1999, Lindh JPNS 2005, Hughes Brain 2004, Notermans JNNP 1993)
- Debuterar vanligtvis efter 50åå.
- Symmetriska predominant sensoriska /sensorimotoriska symtom.
- Långsam/mycket långsam progresstakt
- Ungefär 45% av CIAP patienterna utvecklar även symtom från händerna (Vrancken et al, Cochrane data base of systematic reviews 2004).



- Patienter med CIAP kan ha fintrådspåverkan (de Schryver Eur J Neurol 2011). 30% rapporterar neuropatisk smärta (Erdmann Eur Neurol 2010).
- CIAP leder oftast inte till en grav funktionsnedsättning. En 5-års uppföljning visade att ca 30% av patienter med CIAP kommer behöva gånghjälpmedel (i första hand käpp). (Notermans J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994, Teunissen, Brain 1997)
- En studie talar för att tidig debut <65åå leder till högre progresstakt och gravare motorisk påverkan jmf med insjuknande i högre ålder trots motsvarande duration av sjukdom (Vrancken et al Arch Neurol 2002),
- Det finns fortfarande inga adekvat randomiserade kontrollerade studier för behandling av CIAP och därmed ingen rekommenderad behandling (Cochrane review 2004, uppdaterad 2006, 2008, 2011, 2013 och 2017). Identifierade 39 studier i sin genomgång, men alla exkluderades pga bristande kvalitet eller bristande relevans.

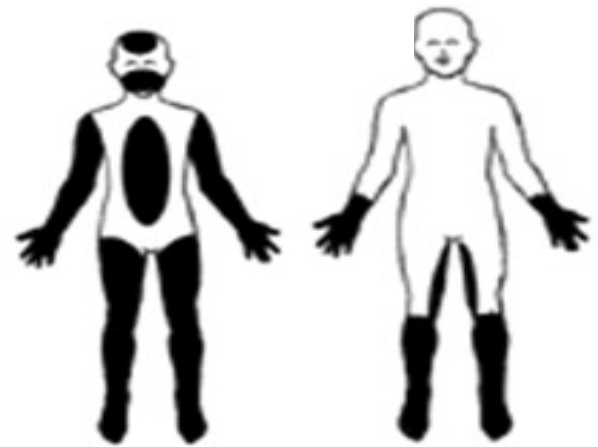
Etiologisk utredning av en patient med CIAP fenotyp.

- Basal utredning av polyneuropati
 - anamnes (alkohol, associerad systemsjukdom, toxisk faktor, hereditet).
 - Blodprover: Blodstatus, b-glukos, HbA1c, p-elfores, B12, folat, homocystein, leverstatus, elstatus inkl calcium, tyroideaprover, sänka
- Remiss för fysioterapi/alternativt uppmana till -
balansträning

När vidga etiologisk utredning?

- Snabb progress/uttalade motoriska symtom/yngre patienter – vidga utredning:
 - Sicca symtom – SSA, SSB ak (2/3 räcker för diagnos)
 - LP om inte neurografen visar tydligt övervägande axonal.
 - Hereditet – sent debuterande CMT? Påbrå Väster-Norrboten –hATTR
 - Misstanke om systemsjukdom – paramalignitet? Vaskulit?
 - Påtagligt fintrådsinslag

Idiopatisk fintrådsneuropati

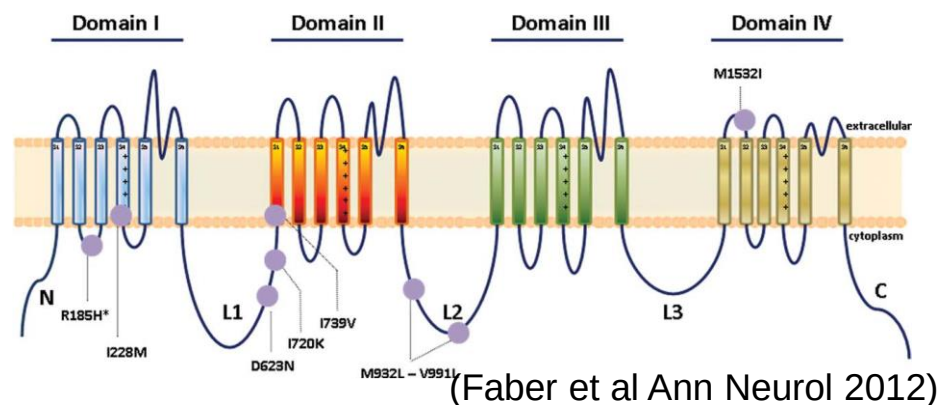


- Ofta yngre patienter. De flesta studier rapporterar något högre frekvens hos kvinnor.
- Fenotyp skiljer sig inte åt jämfört med isolerad fintrådsneuropati av annan orsak. Kan delas in i längdberoende (LD) eller icke-längdberoende symtom (N-LD).
- Dominerande symtom är positiva sensoriska symtom och smärta, ofta påverkat temperatursinne i fötter. Bland autonoma symtom är hudförändringar vanligast.

Associerade etiologier vid fintrådsneuropati - utredning

- Systemsjukdomar
 - Diabetes,
 - Paraproteinemi,
 - Reumatiska sjukdomar - SLE, Sjögren, RA: CCP, ANA (SSA/SS), ANCA, B-celler, komplementfaktorer, Man kan överväga läppslemhinnebiopsi – Sjögren (2/3 sicca, ak, pos biopsi)
 - Infektioner Hep C (kryoglobulin), HIV
 - Celiaki
 - Paramalignitet, Amyloidos
- Ärftliga
 - HSAN, hATTR (TTR-FAP), Fabry, Tangier
- Toxiska
 - alkohol, läkemedel

Gain-of- function mutationer i natriumkanaler som orsak till idiopatisk fintrådsneuropati



- Hos 28 st patienter med isolerad idiopatisk fintrådsneuropati identifierades nya missense mutationer i $\text{Na}_v1.7$ hos 29% (n=8). (Faber et al Ann Neurol 2012)
- Fenotyp: Ålder vid symtomdebut (14-68 år), Smärta och autonoma symtom dominerande. LD- och NLD- SFN. En del familjehistoria men inte alla. För inklusion både patologisk hudbiopsi och KST
- Senare har samma grupp även publicerat mutationer i $\text{Na}_v1.8$ och $\text{Na}_v1.9$ hos patienter med "idiopatisk" mixed sensorisk neuropati. (Faber et al Proc Natl Acad Sci USA 2012, Huang et al Brain 2014)

Inflammatorisk orsak till fintrådsneuropati

- En aktuell hypotes hos patienter fintrådsneuropati med subakut insjuknande är en immunologisk genes.
- Fallrapporter om patienter som svarat på immunologisk behandling.
- Data som tyder på det i hudbiopsier från patienter (uppgraderat uttryck av makrofager, t-celler, cytokiner och cellinfiltrat) (Üceyler et al Neurology 2010, Üceyler et al J Neurol 2015, Üceyler et al Muscle & Nerve 2017)
- Finns ingen specifik klinisk utredning som kan påvisa immunologisk genes (förutom vaskulit/Sjögren associerad).

- **IVIG vid fintrådsneuropati.**
 - Amerikansk retrospektiv studie. 55 patienter med förmodad autoimmun genes. Ingen kontrollgrupp. Rapporterade smärtan sjönk från 6,3 till 5,2 (på skala 1-10). (Liu et al, 2017)
- Pågår randomiserad studie i Holland.

de Greef et al. *Trials* (2016) 17:330
DOI 10.1186/s13063-016-1450-x

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial

Bianca T. A. de Greef^{1*}, Margot Geerts¹, Janneke G. J. Hoeijmakers¹, Catharina G. Faber¹ and Ingemar S. J. Merkies^{1,2}

Idiopatisk sensorisk axonal polyneuropati – ganglionopati/neuronopati

- Fenotyp – ren sensorisk axonal polyneuropati (både kliniskt och elektrofysiologiskt). Patienterna har ofta sensorisk ataxi.
- Två viktiga etiologier
 - Inflammatorisk systemsjukdom – ffa Sjögren.
 - Paramalignitet – tänk på att neuropatin kan föregå malignitet med upp till fyra år (Gwathmey, Muscle & Nerve 2016). Upprepa utredningen.
- Dock är upp till 50% idiopatiska. (Gwathmey, Muscle & Nerve 2016).

Vinst av reevaluering av patienter med idiopatisk neuropati?

- Beror så klart på graden av noggrannhet vid ursprungsutredningen.
- De mest frekventa associerade tillstånd vid reevaluering är nedsatt glukostolerans och diabetes (Devigili et al Brain 2008, Farhad et al Muscle Nerve 2016, Samuelsson et al J Clin Neurol 2014, Sachedina et al JPNS 2013).
 - Vad är hönan och vad är ägget?
- Hur ofta är CIAP egentligen CMT2?
 - Vet vi inte.
 - Finns ingen oselektad genetisk screeningstudie gjord.
 - Hos äldre patienter >50 år, utan känd ärftlighet, med axonal sensorimotorisk PNP anses det ej lönt att leta efter genetisk diagnos. (Teunissen et al Brain 1997, Rudnik-Schoneborn et al Clin Genet 2016)

Orsakar nedsatt glukostolerans pnp?

- Det vet vi inte....
- Studier påvisat hög frekvens av nedsatt glukostolerans bland patienter med idiopatisk pnp (Singleton JR et al Muscle Nerve 2001, Sumner CJ et al Neurology 2003, Bednarik J et al. J Peripher Nerv Syst 2009, Samuelsson et al J Clin Neurol 2014).
- Två kontrollerade studier talar emot (Hughes et al Brain 2004, Dyck PJ et al. Diabetes care 2012)
- Finns en svensk studie fr Umeå där man jämförde suralis SNAP, IENFD och KST mellan patienter med nedsatt glukostolerans med en grupp med normala glukosvärden och hittade ingen signifikanta skillnader. (Diabetes Care. 2013; 36(4): 962-4.)
- Prospektiv studie av friska och patienter med prediabetes. Jämförde positiva sensoriska och smärtsymtom samt KST. Och på bas av den diagnostiken fann de ingen signifikant skillnad av förekomst av fintrådsneuropati hos patienter med prediabetes. (Kassardjian et al, JNS 2015)

Spelar det någon roll om NGT orsakar PNP eller inte?

Studie fr Utah:

- Förbättrad IENFD (intraepidermal nerve fiber density) och SNAP efter livsstilsintervention av patienter med nedsatt glukostolerans och neuropati. (Diabetes Care. 2006; 29(6): 1294-9)
- Patienter med diabetes utan känd polyneuropati fick strukturerar regelbunden fysisk träning under ett år
 - Ökad IEFND vid hudbiopsi (Annals of Clinical and Translational Neurology 2014)

Man bör utreda patienter med NGT för andra orsaker till deras neuropati...

Orsaker till CIAP – metabola syndromet /mikroangiopatisk hypotes

Vad vet vi?

- -Incidensen av kronisk idiopatisk axonal polyneuropati (CIAP) ökar med åldern [Visser et al. Neurology 2015].
- -Det finns en association mellan det metabola syndromet och CIAP hos patienter utan diabetes [bl a Hughes et al. Brain 2004,, Smith el at. J Neurol Sci. 2008).
 - Fann metabolt syndrom hos 55% av CIAP patienter (n=249) vs 34% av kontroller (n=709), OR 2,2. Högt blodtryck och bukfetma var signifikant vanligare hos CIAP patienter. [Visser et al. Diabetes Care 2013]
 - Prospektiv kohort studie (>1200 patienter) var PNP vanligare hos patienter med metabola syndromet oavsett om diabetes fanns eller inte. Separata riskfaktorer midjemått och höga triglycerider [Hanewinkel et al, JNPP 2016]

Störd cirkulation i mikrokärl i vasa nervorum

- Flertal morfologiska EM studier av suralis nervbiopsier från diabetespatients där man funnit mikroangiopati i endoneurala kärl [Malik et al. Diabetologia. 1989, 1993, 2005, Yasuda et al. Neurology 1987 mfl].

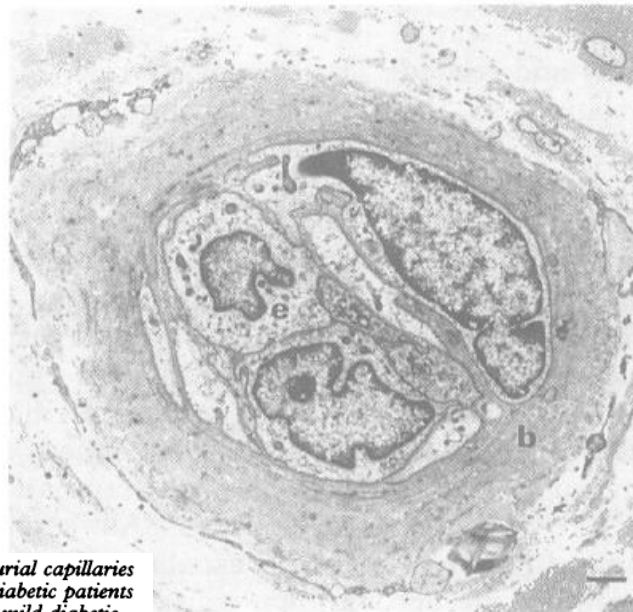
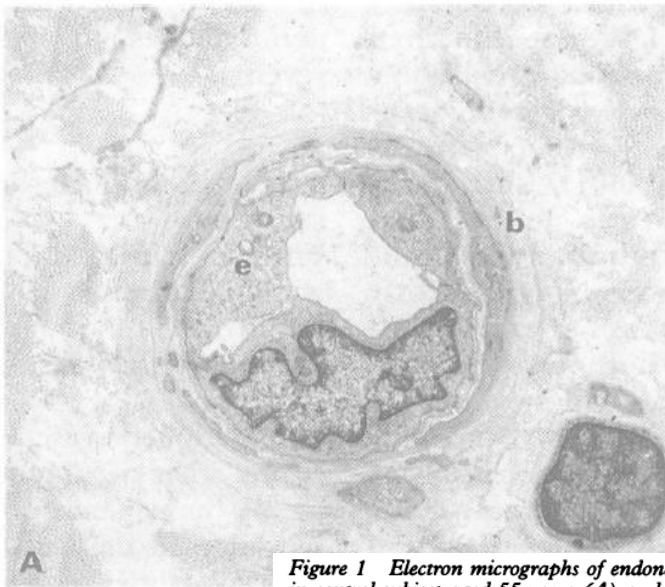


Figure 1 Electron micrographs of endoneurial capillaries in control subject aged 55 years (A) and diabetic patients aged 56 years (B) and 55 years (C) with mild diabetic neuropathy, showing endothelial cell (e) proliferation and basement membrane (b) thickening and, in diabetic patients, open (B) and closed vessels (C). Bars = 1 μ m.

b = Ökad basalmembran area eller tjocklek

l = minskad lumen area

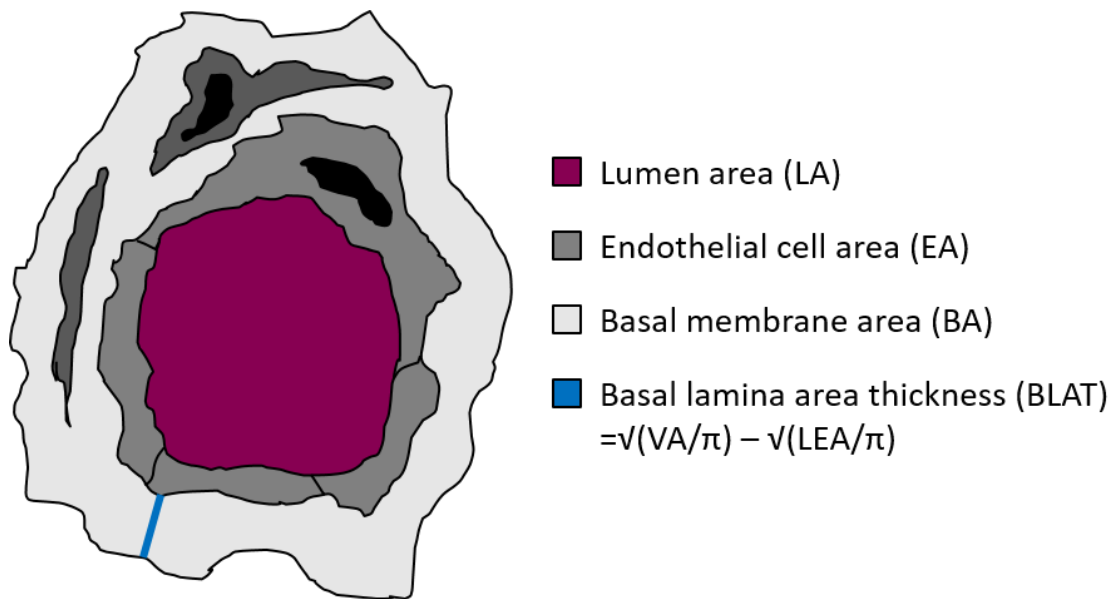
e = endothelcells hyperplasi och/eller hypertrofi

Malik et al JNPP 1992

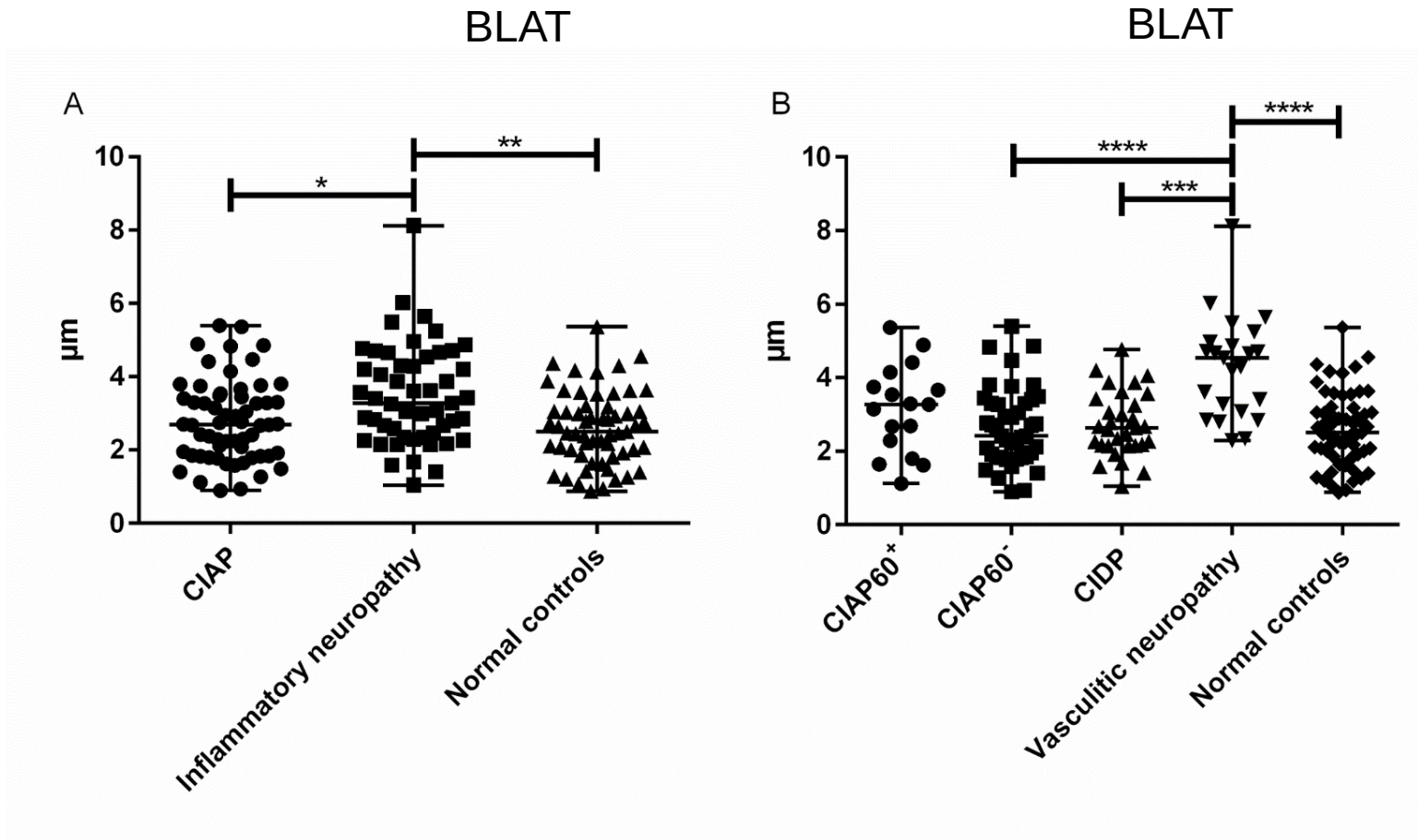
Tre morfologiska studier av suralisnervbiopsi från CIAP patienter

- En EM studie från Nederländerna från 2000 visade ökad basal lamina area tjocklek (BLAT) och endotelcellsarea i endoneurala kärl hos CIAP patienter (n=18) jämfört med CMT2 patients (n=6), men inte jämfört med kontroller fr obduktionsmaterial (n=10). Positiv kontroll: jmf med diabetiker (n=4) ingen signifikant skillnad [Teunissen et al. Acta Neuropathol 2000,].
- En tysk studie från 2017 (endast ljusmikroskopi) jämförde CIAP patienter (n=10) med patienter med diabetes neuropati (n= 7) och fann ingen skillnad i basalmembrantjocklek. [Hube et al. Plos One 2017]

- Retrospektiv EM biopsistudie (Samuelsson et al., PLOS ONE 2016)
- CIAP (n=10), vs inflammatoriska kontroller (n=11, CIDP n=6 och vakulitorsakad PNP n=5) och kontroller utan sensorisk PNP (n=10).



Ingen signifikant skillnad i någon av de mikroangiopatiska parametrarna mellan CIAP och normala kontroller



Slutsats

- Vi vet inte om mikroangiopati bidrar till CIAP eller ej.
- Resultat av de morfologiska studierna är inte entydigt.
- Små studier med begränsat material och metodologiska svårigheter.



MINI REVIEW
published: 12 February 2018
doi: 10.3389/fneur.2018.00043



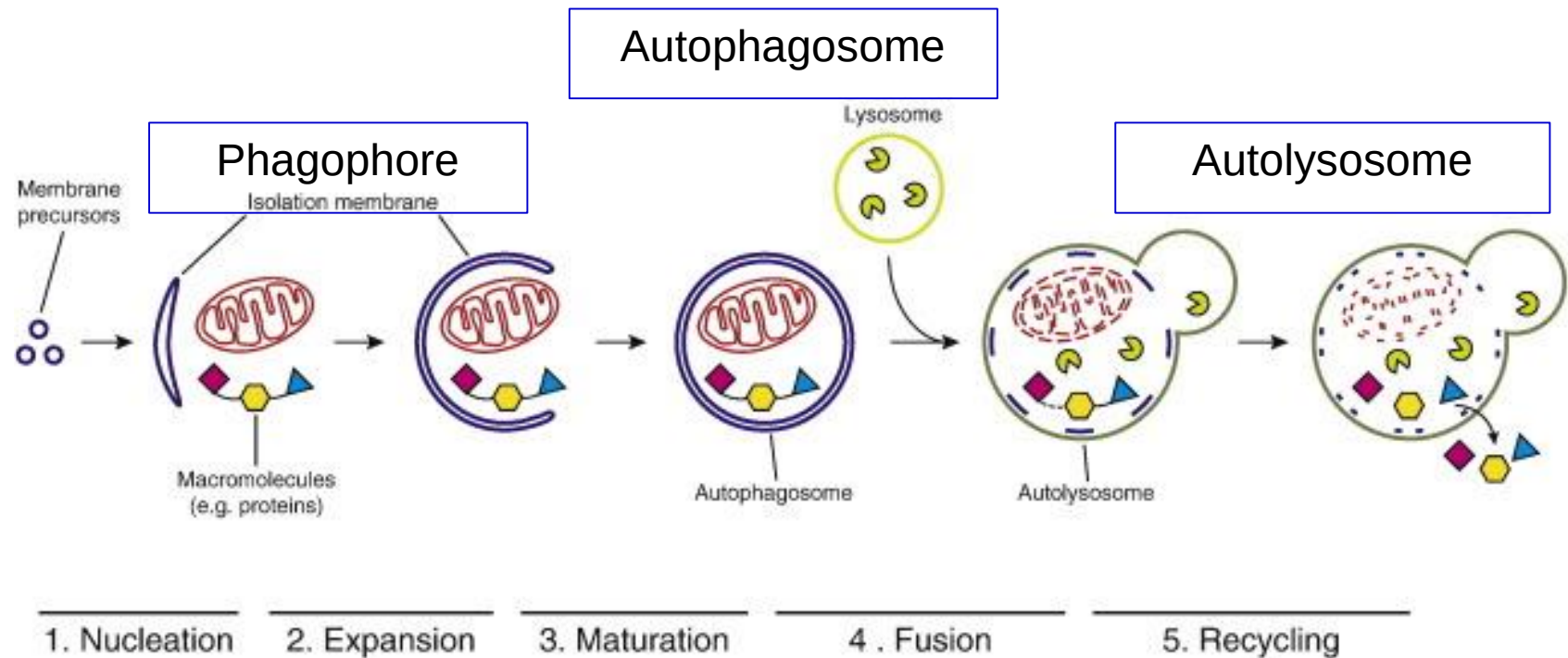
Microangiopathy—A Potential Contributing Factor to Idiopathic Polyneuropathy: A Mini Review

Kristin Samuelsson^{1,2} and Rayomand Press^{1,2*}

¹Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, ²Department of Neurology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Orsaker till CIAP – neurodegenerativ hypotes - ”för tidigt åldrande”

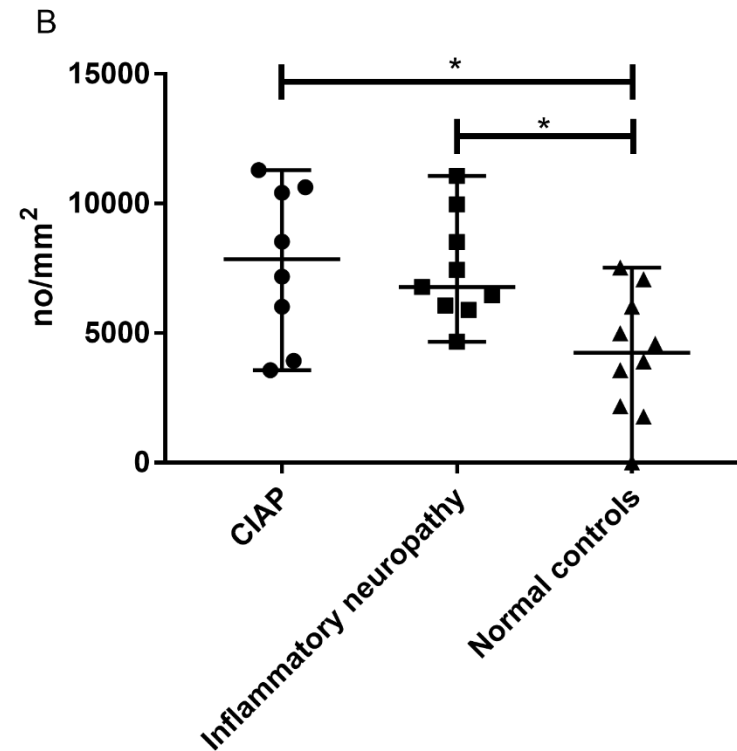
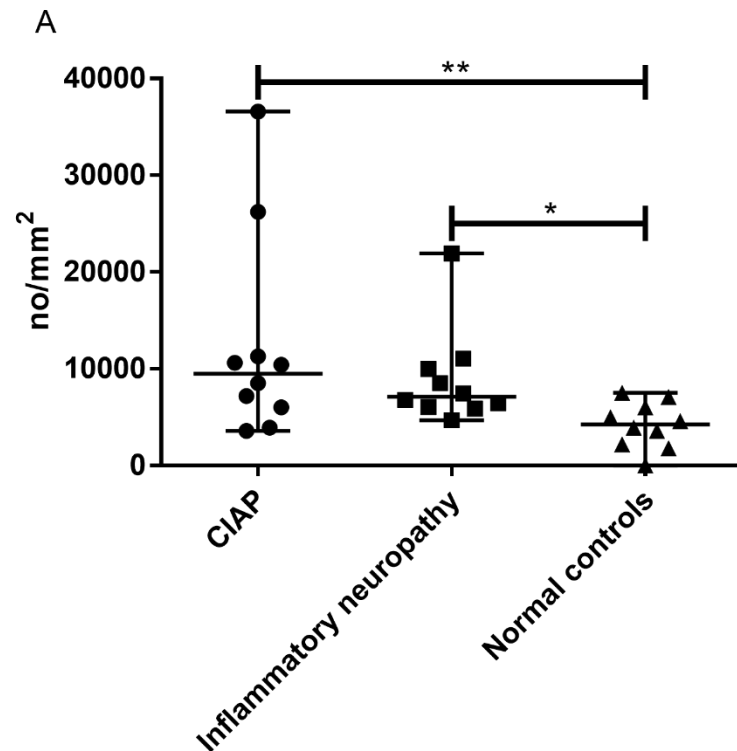
- Autofagi – cellen normala städmaskineri.



Zaffagnini et al., Journal of Molecular Biology 2016.

- Störd autofagi process misstänks vara en del i patogenesen i flera neurodegenerative sjukdomar i CNS (Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom, Alzheimer´s sjukdom och ALS).
- Docent Moshenis forskargrupp i Linköping var först med att visa autofagi sker i perifer nerv, publicerat 2015. De fann ökat antal autofagi-relaterade strukturer (phagofore, phagosomes, autophagosome, autolysosome, dense osmophilic lysosomes) i posterior interosseeous nerven hos patients med diabetes mellitus typ I jämfört med kontroller [Osman et al. Diabetologia 2015].

Har CIAP patienter ökad mängd autofagi-relaterade strukturer i nervbiopsi jämfört med normala kontroller?

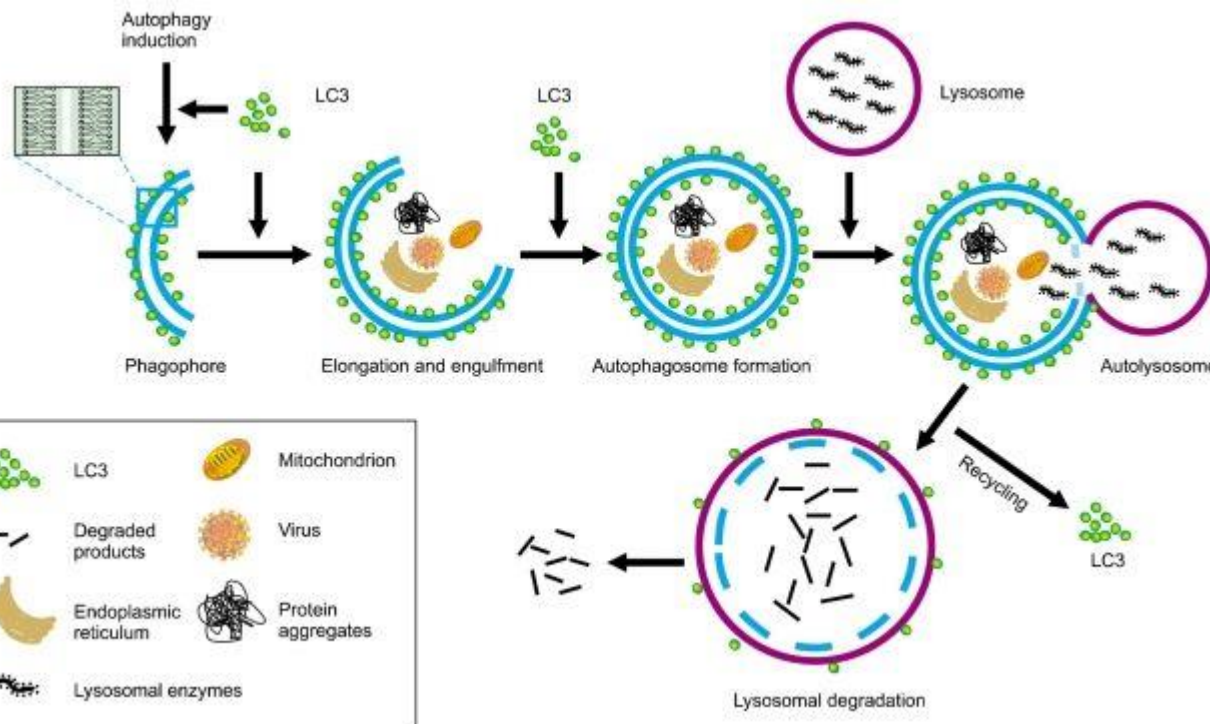


Samuelsson et al.,
PLOS ONE 2016

Slutsats

- Det finns en ökad mängd autofagi-relaterade strukturer i perifer nerv från patienter med CIAP men också från patienter med inflammatorisk neuropati jämför med normala kontroller.
- Således kanske mer sannolikt att detta är en konsekvens av neuropatin snarare än en orsak till neuropatin
- Endast strukturella/morfologiska studier på human nerv.

Rapamycin ökar antalet autolysosomer och LC3 uttrycket (Huang et al, J Mol Neuosci 2016)



- I råttmodell "schiatric nerve crush"
- Rapamycin -> Stimulerad autofagi
 - > Förbättrad nervregeneration
 - > Bättre motorisk funktion

Kaipeng et al., Experimental & Molecular Medicine 2012

Störd transport – mitokondriens roll

- CIAP – längdberoende neuropati
- Mitokondrien transporteras aktivt fram och tillbaka längs cytoskelettet i axonet beroende på det lokala energibehovet.
- Mitokondriernas form, storlek och antal kontrolleras av en ständigt pågående fusion- fissions process ”mitochondrial dynamics”, vilket balanseras av dynaminproteiner.
- Dysfunktionella mitokondrier rensas undan genom mitofagi (=autofagi av mitokondrier).
- En fungerande mitokondriefunktion är avgörande för att den perifera nervens energibehov tillgodoses.

Exempel på störd mitokondriell funktion

- CMT2A – mutation i MFN2 genen, kodar för ett GTPase som medverkar i mitokondriell fusion
- CMT2K – mutation i GADP1 genen, kodar för en mitokondriell fissionsfaktor.
- Vid Cisplatin-utlöst neuropati (hos möss) har påvisats reducerat antal mitokondrier samt förändrad morfologi som följd av nedsatt uttryck av MFN2. [Bobilev et al Mol Neurobiol 2017]
- Kan CIAP bero på störd mitokondriell funktion? Outforskat område.

Tack för er uppmärksamhet!