

Inflammatoriska polyneuropatier kan behandlas framgångsrikt

RAYOMAND PRESS, med dr, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
rayomand.press@karolinska.se
HÅKAN ASKMARK, professor, överläkare, neurologkliniken,

Akademiska sjukhuset, Uppsala
OLUF ANDERSEN, professor, neurologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Inflammatoriska polyneuropatier är en heterogen grupp immunmedierade sjukdomstillstånd i perifera nervsystemet som tillhör gruppen behandlingsbara polyneuropatier och är därmed potentiellt reversibla. Dessa polyneuropatier orsakas av ett inflammatoriskt (autoimmunt) angrepp mot schwannska celler, myelin, axon eller blodkärl (vasa nervorum) i perifera nervsystemet. Detta angrepp är kraftigast på de ställen där blod-nervbarriären i perifera nervsystemet är fysiologiskt svagast, dvs i proximala spinala och kraniala nervrötter, terminala axonutskott och sensoriska dorsalrotsganglier [1]. De epitoper som angrips är oftast myelinmembranassocierade glykolipider och proteiner samt intracellulära antigener.

Det kliniska spektret omfattar Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, multifokal motorisk neuropati, paraproteinassocierad polyneuropati, paraneoplastisk polyneuropati och vaskulitrelaterad neuropati (Fakta 1). Att känna igen subgruppen inflammatoriska neuropatier i den allmänna gruppen polyneuropatier kan leda till att en subgrupp patienter med polyneuropatier kan erbjudas specifik sjukdomsmodulerande behandling.

Guillain-Barrés syndrom

Efter eradikeringen av polio är Guillain-Barrés syndrom i dag den vanligaste orsaken till icke-traumatiska, subakuta, utbredda perifera pareser, med en årlig incidens på 1-2 fall/100 000. Sjukdomen drabbar alla åldersgrupper men är vanligast i åldern 40-60 år och något vanligare bland män (1,5:1) [2]. Guillain-Barrés syndrom kännetecknas av en akut, relativt symmetrisk uppåtstigande sensorimotorisk inflammatorisk polyneuropati, inklusive kranialnervpåverkan, som progredierar till maximal symtomnivå inom loppet av högst fyra veckor. Morbiditeten är hög bl a på grund av respiratorisk (ca 25 procent behöver mekanisk ventilation) och autonom påverkan. Tack vare noggrann kardiocirkulatorisk och respiratorisk övervakning finns numera ingen mortalitet vid Guillain-Barrés syndrom i Sverige, men internationellt ligger den fortfarande på 3-6 procent [3, 4]. Den progressiva fasen följs av en plåtåfas på några dagar till veckor, efterföljd av en återhämtningsfas som kan ta månader till år. De kvarstående symtomen, trots immunterapi, kan vara betydande då 26 procent av patienterna inte klarar ADL-aktiviteter självständigt, och 17 procent förblir sjukskrivna två år efter debuten [5].

De kliniska diagnoskraven är progressiva slappa pareser i fler än en extremitet plus areflexi/hyporeflexi. Stödande diagnoskriterier är stegrad likvorprotein-nivå och demyeliniserande fynd vid neurofysiologisk undersökning av perifera nerver. Likvorprotein-nivån kan dock vara normal under förs-

ta sjukdomsveckan och i vissa fall även under resterande sjukdomsförlopp [2]. Infektion under de sex närmaste veckorna före symtomdebuten kan identifieras hos cirka två tredjedelar av patienterna. I modern tid saknas evidens för ett samband med föregående vaccination, förutom att en incidensökning med ett extra fall av Guillain-Barrés syndrom har setts bland 1 miljon individer vaccinerade mot säsongsinfluensa [2]. Recidivfrekvensen är ca 3 procent [5]. Vaccination mot säsongsinfluensa efter primärinsjuknandet tycks inte öka recidivrisken [6].

Guillain-Barrés syndrom är ett heterogent sjukdomstillstånd. Den vanligaste formen (>90 procent) i västvärlden är den demyeliniserande, även kallad akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP). Den axonala formen, akut motorisk (och sensorisk) axonal neuropati (AM(S)AN), som är starkt associerad med en föregående *Campylobacter jejuni*-infektion, är betydligt vanligare i länder som Kina och Japan. Guillain-Barrés syndrom med atypiska drag (varianter av syndromet) har också beskrivits, där den mest kända, Miller-Fishers syndrom, utgörs av triaden oftalmoplegi, areflexi och ataxi (Fakta 2) [2].

Behandling. Intravenöst immunglobulin (IVIg) i högdos och plasmaferes förkortar både den akuta fasen och konvalescensfasen vid AIDP, medan steroider saknar effekt, enligt randomiserade, kontrollerade studier. Plasmaferes är likvärdig med IVIg i effekt, varför behandlingsvalet avgörs av kostnad och tillgänglighet. IVIg doseras 2 g/kg kroppsvikt fördelat på 2-5 dagar. Det finns evidens för effekt av plasmaferes vid fyra tillfällen under en tvåveckorsperiod och för att sex behandlingar inte är bättre än fyra [2, 3]. Huruvida fem plasmaferesbehandlingar är bättre än fyra är för närvarande oklart. Kombinationen av plasmaferes och IVIg har visat sig sakna additiv effekt jämfört med monoterapi med den ena modaliteten.

Evidens för nytta med immunterapi med IVIg vid lindriga-

SAMMANFATTAT

Inflammatoriska polyneuropatier är en heterogen grupp sjukdomar som orsakas av ett immunmedierat angrepp på myelin eller axon i perifera nervsystemet.
Sjukdomarna utgörs av Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, multifokal motorisk neuropati, paraproteinassocierad neuropati, paraneoplastisk polyneuropati och arterit i perifera nervsystemet.
Sjukdomsförloppet kan vara akut/monofasiskt, skovvis

förlöpande eller kroniskt progressivt.
Dessa polyneuropatier går som regel att behandla med immunmodulerande medel, men tidig behandling är viktig för att förhindra utveckling av tilltagande neurologiskt handikapp och sekundära axonala skador i perifera nervsystemet.
Behandlingseffekten vid kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati bör följas upp objektivt med INCAT-skalan.

FAKTA 1. Immunmedierade polyneuropatier – subtyper

Akut debut, monofasisk

- Guillain–Barrés syndrom

Kroniskt progressiv

- Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)
- Multifokal motorisk neuropati

- Paraproteinassocierad neuropati
- Paraneoplastisk polyneuropati
- Vaskulitrelaterad neuropati (PNS-arterit)

FAKTA 2. Guillain–Barrés syndrom, subtyper

- Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP)
- Akut motorisk axonal neuropati (AMAN)

- Akut motorisk och sensorisk axonal polyneuropati (AMSAN)
- Miller–Fishers syndrom
- Akut pandysautonomi

re AIDP (dvs kvarstående förmåga att gå utan stöd), AM(S)AN och Miller–Fishers syndrom saknas i dag. För de ca 10–18 procent av patienterna som upplever förnyad symtomprogress efter en kortare tids stabilisering med immunterapi rekommenderas upprepning av den initiala behandlingsmodaliteten [2, 3]. Det är ännu oklart om en upprepad kur med IVIg är effektiv för patienter som inte tycks svara på den första kuren. En internationell sk dose-finding-studie vid AIDP har därför planerats. Dåliga prognostiska markörer vid Guillain–Barrés syndrom är hög ålder, föregående gastroenterit och hög poäng på den sjugradiga (0–6) GBS disability-skalan inom två veckor efter insjuknandet [7] (Fakta 3).

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), som är den vanligaste formen av kronisk inflammatorisk polyneuropati, har en prevalens på 2–8/100 000 och anses svara för ca 8 procent av alla polyneuropatier. CIDP är vanligare bland män än bland kvinnor (2:1) [8]. Symtomen består i subakut debuterande progressiva pareser i benen (inklusive proximala muskler) och oftast även i armarna. Liksom

Guillain–Barrés syndrom (AIDP) orsakas CIDP av ett immunangrepp riktat mot myelin i perifera nervsystemet, men till skillnad från förloppet vid Guillain–Barrés syndrom förlöper CIDP inte monofasiskt utan antingen skovvis eller progressivt. Avancerad gånggrubbning med behov av förflyttningshjälpmedel är den vanligaste konsekvensen av CIDP. Sensoriska symtom inklusive smärta och sensorisk ataxi kan också förekomma. Mindre vanligt är autonom dysfunktion och påverkan på kranialnerv och respiration. Över tid kan CIDP leda till ett uttalat handikapp, beroende på utveckling av kumulativ sekundär axonal skada i perifera nervsystemet.

Kliniska diagnoskrav är progressiva slappa pareser i alla fyra extremiteter (inklusive proximalt i benen) plus areflexi/hyporeflexi som tilltar under minst åtta veckor. Diagnosen CIDP kräver även att neurofysiologiska kriterier för demyeliniserande polyneuropati uppfylls [8]. Stödjande kriterier är förekomst av proteinstegring i likvor (ses hos 90 procent), kontrastladdning av spinala nervrötter vid MRI-undersökning, förekomst av segmentell demyelinisering i biopsi av perifer nerv eller klinisk förbättring vid immunterapi [8].

Behandling. Symtomen vid CIDP svarar i regel på immunterapi. Förstahandsmedel är IVIg eller steroider. Evidensgraden vid långtidsbehandling är något starkare för IVIg, som har lägre risk för biverkningar. Startdos av IVIg är 2 g/kg kroppsvikt fördelad på 2–5 dagar. Underhållsdos är 1 g/kg var tredje vecka. Underhållsdosen får på längre sikt justeras individuellt till nivåer kring 0,4–1,5 g/kg varannan till var sjätte vecka under förutsättning att behandlingsmålen bibehålls (se nedan) [9]. Steroidbehandling initieras med antingen prednisolon 60 mg/dag till behandlingseffekt och därefter nedtrappning till underhållsdos 5–10 mg/dag [9] eller med infusion av metylprednisolon 3–5 g fördelad på 2–5 konsekutiva dagar och övergång till underhållsdos med prednisolon (behandlingsförslaget baseras på författarnas kliniska erfarenheter). Ciklosporin kan övervägas i steroidsparande syfte.

För att kunna utvärdera behandlingseffekten mer objektivt använder man INCAT-skalan (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), en tolvgradig (0–5 + 0–5) skala för bedömning av funktionsnivå (Fakta 3) [10]. På basis av nationellt utarbetad konsensus om behandling av CIDP från år 2011 föreslår författarna att målsättningen med immunterapi på

FAKTA 3. Funktionsskalor för uppföljning av kliniskt förlopp vid akuta (A) och kroniska (B) inflammatoriska polyneuropatier

A. GBS disability-skalan (0–6)

- 0 = Frisk, inga motoriska symtom.
- 1 = Fåtal symtom men klarar av att springa.
- 2 = Kan gå minst 10 m utan behov av stöd men kan inte springa.
- 3 = Kan gå 10 m på öppen yta men enbart med hjälp av stöd.
- 4 = Rullstols- eller sängberoende.
- 5 = I behov av mekanisk ventilation för åtminstone en del av dygnet.
- 6 = Död.

B. INCAT-skalan (0–5 + 0–5)

- Armar*
- 0 = Armmotoriken är inte påverkad.
 - 1 = Minimala symtom i en eller båda armarna utan svårigheter att utföra följande funktioner: knäppa/knäppa upp knappar, dra upp/ner ett blixtlås, tvätta eller borsta håret, samtidig användning av kniv och gaffel, vrida nyckel i lås, hantera mynt.
 - 2 = Funktionsnedsättning i en eller båda armarna med svårigheter att utföra ovanstående aktiviteter, dock utan att dessa helt hindras.

- 3 = Funktionsnedsättning i en eller båda armarna som omöjliggör minst en av ovanstående aktiviteter.
- 4 = Funktionsnedsättning i en eller båda armarna som omöjliggör samtliga ovanstående aktiviteter men inte målinriktade rörelser med armarna.
- 5 = Funktionsnedsättning i båda armarna, vilket hindrar all viljemässig rörelse med armarna.

Ben

- 0 = Gångförmågan är inte påverkad.
- 1 = Gångförmågan är påverkad, men gång utomhus är möjlig utan behov av hjälpmedel.
- 2 = Behov av unilateralt stöd för gång utomhus.
- 3 = Behov av bilateralt stöd för gång utomhus.
- 4 = Behov av rullstol för förflyttning utomhus men möjligt att stå och gå några få steg med levande stöd.
- 5 = Rullstolsberoende, oförmåga att stå och gå ens med levande stöd.

kort sikt (dvs efter en kur med IVIg på totalt 2 g/kg eller 2–3 månaders steroidbehandling) ska vara ≥ 1 poängs förbättring på skalan. På längre sikt (dvs inom 6–12 månader efter behandlingsstart) är målet förbättring av en funktionsnivå till högst 4 poäng på skalan.

Vid terapivikt (dvs om nämnda behandlingsmål inte uppnåtts) får byte från IVIg till steroider eller vice versa samt kombinationsbehandling med IVIg och steroider övervägas. Vid fortsatt terapivikt kan behandling med monoklonala antikroppar, såsom rituximab, autolog hematopoetisk stamcellstransplantation eller intravenös cyklofosfamid prövas [10, 11] (Figur 1). Immunterapi vid CIDP behöver inte vara livslång eftersom 31 procent [12] (10–15 procent enligt erfarenheter på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge) når bestående eller partiell remission efter en tids behandling.

Blodstamcellstransplantation vid CIDP

Autolog blodstamcellstransplantation används alltmer vid autoimmuna sjukdomar som inte svarar på konventionell immunsuppression. Det vanligaste förfaringssättet vid inflammatorisk neuropati är att stamcellerna mobiliseras med cyklofosfamid och granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF). Efter stamcellsskörd ges konditioneringsbehandling med cyklofosfamid eller melfalan, varefter stamcellerna återtransplanteras via perifera blodbanan. Därefter ges i regel antitymocytglobulin, som supprimerar kvarvarande immunkompetenta T-celler i transplantatet.

Konditioneringsbehandlingen med cytostatika styrs så att antingen hela benmärgen (myeloablative behandling) eller den lymfocytproducerande delen av benmärgen (lymfoablative behandling) slås ut. Det har diskuterats om autolog blodstamcellstransplantation har effekt i sig genom att omprogrammera immunsystemet (resetting of the immune system).

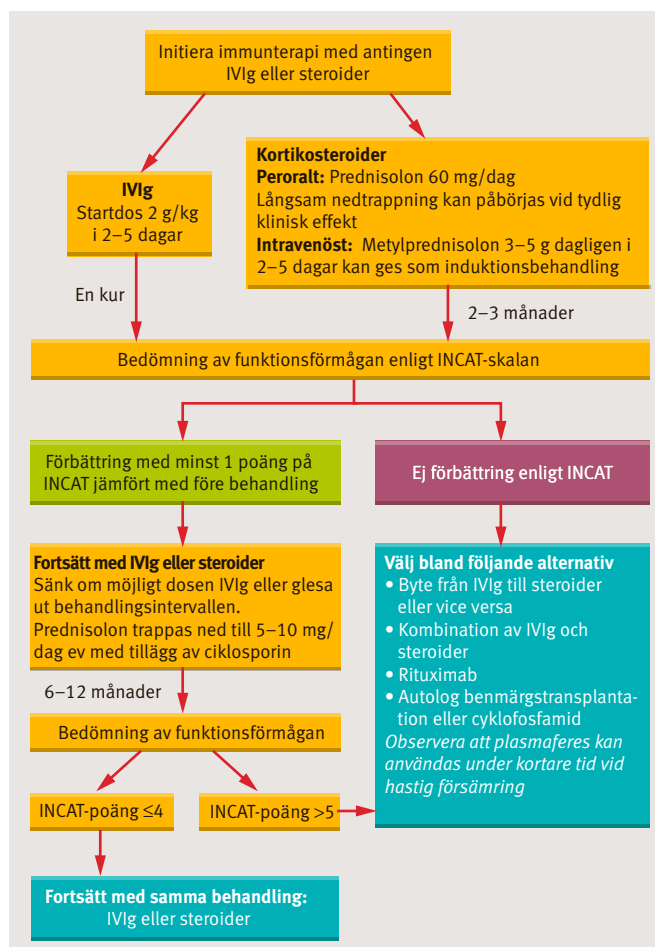
I litteraturen finns i dag sju fall rapporterade där man behandlat CIDP med autolog blodstamcellstransplantation [13]. År 2002 utfördes för första gången denna typ av transplantation i Sverige, på Akademiska sjukhuset i Uppsala [14]. Sjukdomen gick i remission, men patienten fick återfall två år senare. En ny transplantation gjordes, och sjukdomen har hållits i remission och utan behandling sedan dess. Därefter har ytterligare nio patienter i landet erhållit denna behandling, och samtliga har förbättrats. Resultaten beskrivna i litteraturen tillsammans med våra egna begränsade erfarenheter är lovande och talar för att autolog blodcellstransplantation kan ge remission vid terapiresistent CIDP. Riskerna, som livshotande infektioner, har med tilltagande erfarenhet hos behandlingsteamet (i regel hematologer) minskat högst påtagligt, med en mortalitetsnivå på < 1 procent nationellt.

Multifokal motorisk neuropati

Multifokal motorisk neuropati är en sällsynt sjukdom med en uppskattad prevalens på 1–2/100 000. Den är vanligare hos män än hos kvinnor (3:1). Symtomen debuterar i 20–50-årsåldern hos nästan 80 procent av patienterna [17].

Kliniskt karakteriseras multifokal motorisk neuropati av långsamt progredierande asymmetrisk muskelsvaghet, som initialt drabbar enstaka perifera nerver. Armarna drabbas tidigare och svårare än benen, inte sällan i form av dropphand. Initialt är muskelatrofin ofta lätt men kan bli uttalad senare i

»Autolog blodstamcellstransplantation används alltmer vid autoimmuna sjukdomar som inte svarar på konventionell immunsuppression.«



Figur 1. Algoritm vid behandling av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) med måttlig till uttalad funktionspåverkan, enligt svensk konsensus 2011.

sjukdomsförloppet. Fascikulationer och muskelkramper förekommer hos ca 50 procent. Senreflexerna är oftast tröga men kan vara normala. Kranialnervsengagemang är ovanligt, men om det förekommer är det oftast n hypoglossus som drabbas. Sensoriska symtom saknas i regel. I de flesta fall är progressen långsam, och de flesta patienterna får med åren ett betydande handikapp.

Typiskt fynd vid neurofysiologisk undersökning är multifokala konduktionsblockeringar i motoriska nerver utanför de vanliga entrapment-lokalisationerna. Ibland ses dock enbart motorisk demyeliniserande neuropati utan konduktionsblockering. IgM-antikroppar mot gangliosiden GM1 kan påvisas i serum hos 30–80 procent av patienterna [18], men antikropparnas patologiska relevans är oklar. I likvor finner man ofta normalt eller lätt förhöjt totalprotein och normalt celltal. MRT visar hos 40–50 procent hyperintensiva signaler på T2-viktade eller på kontrastförstärkta T1-viktade bilder av plexus brachialis [19]. I de fall där man gjort nervbiopsi har man funnit demyelinisering och/eller axonal degeneration men bara sporadiskt infiltration av inflammatoriska celler [20].

Behandling. Steroider och plasmaferes har ingen effekt vid multifokal motorisk neuropati utan kan till och med förvärra symtomen. Förstahandsbehandling är i stället IVIg, och effekten har visats i fyra stora randomiserade, kontrollerade studier [21]. Cirka 80 procent av patienterna svarar på denna

behandling, och i regel ser man förbättring av muskelstyrkan redan inom en vecka. Effekten avklingar dock efter några veckor, varför man måste ge upprepade behandlingar.

Vanligen börjar man med att ge 2 g/kg kroppsvikt fördelat på 2–5 konsekutiva dagar för att senare gå över till mer individualiserad dosering, som kan variera från 0,4 g/kg en gång i veckan till 1–2 g/kg var fjärde vecka. Efter flera års behandling med IVIg tenderar effekten att minska. Man får då i första hand pröva att antingen öka dosen eller minska behandlingsintervallen, förutsatt att axonala skador inte dominerar. Cyklofosfamid i höga doser intravenöst har rapporterats kunna ha effekt i de fall där IVIg saknar eller har otillräcklig effekt [18]. Flera andra immunmodulerande eller immunsupprimerande behandlingar har prövats vid multifokal motorisk neuropati [17], men resultaten har varit motstridiga, varför några behandlingsrekommendationer utöver de ovan nämnda är svåra att ge.

Paraproteinassocierad neuropati

Monoklonala proteiner (paraprotein) förekommer i serum hos enbart ca 3 procent av den allmänna populationen >70 år men hos uppemot 5–10 procent av patienter med idiopatisk perifer neuropati [23]. Den vanligaste paraproteinemin associerad med neuropati är sk monoklonal gammopati av osäker betydelse (MGUS). MGUS är i ca 75 procent av fallen av IgG-typ, medan IgM- och IgA-typerna är ovanligare. IgM-MGUS är dock överrepresenterad vid kombination av MGUS och neuropati (50 procent i denna grupp). Sambandet är särskilt starkt om man också finner antikroppar mot myelinassocierat glykoprotein (MAG) [22]. Det debatteras om kombinationen IgG- eller IgA-MGUS och neuropati är en slump eller om ett kausalt samband föreligger. Patogenesen bakom nervskadan är ofullständigt känd, men hos omkring hälften av patienterna med IgM-paraprotein finner man, förutom MAG-antikroppar, antikroppar mot andra antigener i perifera nerver som, sulfoglukuronylparaglobosid och gangliosider (GM1 och 2) [23].

Kliniskt kan man urskilja tre typer av MGUS-associerad neuropati: distal demyeliniserande symmetrisk neuropati, CIDP-liknande proximal och distal demyeliniserande neuropati samt axonal sensorimotorisk neuropati [24] (Tabell I). Distal, övervägande sensorisk demyeliniserande neuropati, ofta med samtidig ataxi och armtremor, är vanligast vid IgM-gammopati, och hos hälften dessa patienter finner man anti-MAG-serumantikroppar. Vid IgG- och IgA-gammopati är axonal sensorimotorisk neuropati och CIDP-liknande demyeliniserande neuropati vanligast. Vid MGUS-associerad neuropati kan man finna förhöjt totalprotein och normalt celltal i likvor. Själva neuropatin vid MGUS progredierar ofta långsamt.

Behandling. I det enskilda fallet måste man noga överväga om symtomen är tillräckligt besvärande för att motivera immunmodulerande/immunsuppressiv behandling med de biverkningar och kostnader som detta kan medföra. Det finns inga allmänt accepterade behandlingsprotokoll vid MGUS-relaterad neuropati. Många patienter med IgM-paraproteinemiassocierad neuropati förbättras initialt av behandling med IVIg, steroider, plasmaferes och cytostatika, tex cyklofosfamid, men långtidsresultaten är osäkra. Lovande resultat har rapporterats av behandling med den monoklonala anti-CD20-antikroppen rituximab vid neuropati associerad med IgM-gammopati och anti-MAG-antikroppar, men också vid denna behandling är långtidseffekten osäker. Det finns anekdotiska rapporter om förbättring av MGUS-relaterad neuro-

TABELL I. Typ av polyneuropati vid olika tillstånd med paraproteinemi. MGUS = monoklonal gammopati av osäker betydelse. POEMS = polyneuropati, organomali, endokrinopati, monoklonal gammopati, hudförändringar. DDN = distal demyeliniserande neuropati. CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati. TFN = tunnfiberneuropati.

	Demyeliniserande			
	DDN	CIDP-liknande	Axonal	TFN
MGUS-IgM	+++	+		
MGUS-IgA/IgG		++		+
Myelom				+
POEMS				+++
Mb Waldenström	+			++
Lymfom	++			+
Kryoglobulinemi			++	+
Amyloidos			++	+

pati efter autolog blodstamcellstransplantation [23, 24]. CIDP-liknande demyeliniserande neuropati och IgG-MGUS bör behandlas som CIDP.

Paraproteinassocierad neuropati förekommer också vid hematologiska maligniteter och andra sjukdomar som myelom (13–25 procent), makroglobulinemi/Mb Waldenström (5–10 procent), lymfoproliferativa tillstånd (10 procent), kryoglobulinemi (26 procent) och AL-amyloidos (17 procent). Neuropatin vid dessa tillstånd involverar ofta både sensoriska och motoriska nerver och kan vara av både axonal och demyeliniserande typ (Tabell I). Polyneuropatin, som i regel är långsamt progredierande, kan debutera långt innan grundsjukdomen diagnostiserats. Behandlingen, som riktar sig mot grundsjukdomen, har mycket varierande effekt på neuropatin [23, 24]. Man måste beakta att perifer neuropati vid hematologiska maligniteter också kan bero på en neurotoxisk effekt av behandlingarna.

Paraneoplastisk polyneuropati

Cirka 1 procent av alla patienter med cancer utvecklar polyneuropati på grund av en immunologiskt medierad skada riktad mot tumörantigener som även råkar uttryckas på perifera sensoriska, autonoma eller motoriska neuron, dvs paraneoplastisk polyneuropati. Paraneoplastisk polyneuropati är ofta den tidigaste kliniska manifestationen av maligniteten i fråga och kan till och med föregå upptäckt av själva tumören med upp till ett år eller längre [25]. De vanligaste bakomliggande tumörerna är småcellig lungcancer, bröstcancer, ovariecancer, testiscancer och tymom. Paraneoplastiska neuropatier debuterar subakut och leder ofta relativt snabbt till att patienten blir rullstols- eller sängberoende.

Den klassiska fenotypen är subakut paraneoplastisk sensorisk neuro(n)opati, som debuterar med brännande parestesier och känselnedsättning fläckvis i armar och ben och därefter även över bålen. Detta följs av en relativ uttalad sensorisk ataxi, inklusive bål- och armataxi. Neurofysiologisk undersökning visar en ren sensorisk axonal polyneuropati, oftast med inslag av tunnfiberpåverkan. De icke-klassiska fenotyperna är av sensorimotorisk, ren motorisk eller autonom typ. Motorisk paraneoplastisk neuropati associerad med småcellig lungcancer och lymfom kan ibland vara svår att skilja från motorneuronsjukdom [26]. Paraneoplastisk autonom polyneuropati kan antingen vara selektiv, såsom autonom kronisk gastrointestinal pseudoobstruktion, eller drabba flera autonoma funktioner samtidigt [26].

Likvoranalys kan oavsett fenotyp visa mononukleär cell-

stegring, förhöjt IgG-index och oligoklonala band, dock med måttlig sensitivitet och låg specificitet. Vid fenotypen paraneoplastisk sensorisk neuronopati baseras diagnosen snarare på påvisning av någon av de paraneoplastiska antikropparna mot Hu, amfifysin, CV2 eller Ri i blod eller på bakomliggande malignitet [26, 27]. Vid de icke-klassiska fenotyperna krävs påvisning av både paraneoplastiska antikroppar och aktuell malignitet samt frånvaro av annan känd etiologisk förklaring för säker diagnos [26].

Hos seropositiva patienter med negativ malignitetsutredning kan man komma vidare med fluorodeoxiglukos-PET (FDG-PET) eller exspektera och upprepa utredningen vid ett senare tillfälle. Effektiv behandling av paraneoplastisk polyneuropati saknas, men symtomen kan stabiliseras och till och med gå i regress om tumören behandlas radikalt. Alternativt kan immunterapi, såsom högdos steroider, plasmaferes och IVIg prövas, dock oftast med osäkert resultat [25].

Arterit i perifera nervsystemet

Arterit i perifera nervsystemet (PNS-arterit, PNS-vaskulit) är en multifokal nekrotiserande arterit med sekundära nervinfarkter i perifera nerver. Den typiska kliniska bilden är akut eller subakut multipel mononeuropati (mononeuritis multiplex), dvs sensoriska (oftast smärtsamma) eller sensorimotoriska symtom från fler än en perifer nerv, såsom peroneus, tibialis och ulnaris, men ibland även från kranialnerver.

PNS-arterit är oftast sekundär till en systemisk bindvävs sjukdom eller i sällsyntare fall primär, dvs icke-systemisk [28]. Systemsjukdomarna som ligger bakom sekundär PNS-arterit är de som drabbar medelstora eller små kärl (Churg-Strauss' eller Wegeners granulomatos, kryoglobulinemi och mikroskopisk polyangit med förhöjd ANCA-titer), kollagenoser (SLE, Sjögrens syndrom, reumatoid artrit) och sarkoidos [29]. Sekundär PNS-arterit kan utlösas även av infektioner, såsom HIV och hepatit B eller C. Vid hepatit C är sambandet oftast indirekt via kryoglobulinemi. Vid primär PNS-arterit saknas specifika tecken på systemsjukdom, men lätta allmänna inflammationstecken i blod kan förekomma. Sjukdomen avslöjas av arteritfynd vid nerv- eller muskelbiopsi. Uppföljning av patienter med icke-systemisk PNS-arterit visar att en

tredjedel utvecklar systemsjukdom på sikt [29]. Bland patienter med mononeuritis multiplex vid Sahlgrenska universitetssjukhuset de senaste åren fanns 21 med sannolik PNS-arterit, men i samtliga fall förelåg en inflammatorisk systemsjukdom som uppmärksammades före polyneuropatin. På Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge finns två patienter med biopsiverifierad PNS-arterit som uppvisar lättare inflammatoriska systemiska tecken, såsom initialt lätt förhöjd SR/CRP och ANA i nivå med gränsvärdet men som inte utvecklat någon systemisk bindvävs sjukdom trots ca 6 års uppföljning.

Diagnosen PNS-arterit erhålls med en nervbiopsi (suralisbiopsi), men då sjukdomen oftast är ett delsymtom i en mer omfattande arteritsjukdom är suralisbiopsi sällan motiverad, förutom vid misstanke om icke-systemisk PNS-arterit. Dock är sensitiviteten vid suralisbiopsi endast 45 procent på grund av vaskulitens segmentella utbredning i perifera nerver [29]. Neurofysiologisk undersökning visar multifokala mononeuriter, ibland mot bakgrund av en diffus axonal sensorimotorisk axonal polyneuropati. Vid Sjögrens syndrom förekommer, förutom den typiska vaskulitrelaterade multifokala mononeuriten, rent sensorisk axonal polyneuropati och sensorisk neuronopati. Likvor är i regel normal [30].

Behandling. Grundsjukdomen avgör ofta den fortsatta behandlingsstrategin. Standardbehandling är högdos kortikosteroider med nedtrappning, eventuellt med tillägg av azatioprin i steroidsparande syfte. Andrahandsval är cyklofosfamid, därefter metotrexat. Det finns begränsad erfarenhet av rituximab och IVIg. Bästa resultat av rituximab rapporteras vid ANCA-positiva arteriter [28]. En konsensusrapport har nyligen publicerats med kriterier för klassifikation, diagnos, behandling och uppföljning [28].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Rayomand Press har erhållit föreläsningssarvode från Baxter och CSL Behring. Håkan Askmark är medicinsk rådgivare åt CSL Behring och har erhållit föreläsningssarvode från Baxter.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Hughes RA, Cornblath DR, Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366:1653-66.
- Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci*. 2009;16:733-41.
- Forsberg A, Press R, Einarsson U, et al. Disability and health-related quality of life in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset: a prospective study. *Clin Rehabil*. 2005;19:900-9.
- van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2007;6:589-94.
- Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, et al; European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurology* 2006;13:326-32.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-63.
- Hughes R. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 3:7-11.
- Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *J Peripheral Nervous System*. 2009;14:118-24.
- Axelsson HW, Öberg G, Askmark H. Successful repeated treatment with high dose cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:612-4.
- Reményi P, Masszi T, Borbényi Z, et al. CIDP cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Neurol*. 2007;14:e1-2.
- Lorenzoni PJ, Scola RH, Carsten AL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in chronic graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:700-4.
- Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol*. 2010;63:193-204.
- Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988;24:73-8.
- van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al; European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2006;13:802-8.
- Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol*. 1991;36:416-24.
- Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. *Eur J Neurol*. 2011;18:1291-8.
- Živkovic SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1422-33.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al; Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13:682-90.
- Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol*. 2010;10:260-70.
- Collins M, Dyck J, Gronseth G, et al; Peripheral Nerve Society guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Periph Nerv Syst*. 2010;15:176-84.